



Maisons-Alfort, le 9 avril 2015

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  
pour la préparation BONTIMA et son second nom commercial  
CEBARA à base d'isopyrazam et cyprodinil  
de la société SYNGENTA France S.A.S.**

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

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

### **PRESENTATION DE LA DEMANDE**

L'Agence a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation BONTIMA et son second nom commercial CEBARA, à base d'isopyrazam et cyprodinil, de la société SYNGENTA France S.A.S., pour laquelle, conformément au code rural et de la pêche maritime, l'avis de l'Anses est requis.

Le présent avis porte sur la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA, destinée au traitement fongicide de l'orge.

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

### **SYNTHESE DE L'EVALUATION**

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

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

<sup>1</sup> Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

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

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

*Après 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 BONTIMA est un fongicide composé de 62,5 g/L d'isopyrazam (pureté minimale 91 %) et de 187,5 g/L de cyprodinil (pureté minimale 99 %), se présentant sous la forme d'un concentré émulsionnable (EC), appliquée en pulvérisation. Les usages revendiqués (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

La revendication initiale était de deux applications à la dose de 2 L/ha avant le stade BBCH 59 de la culture. Sur la base de nouvelles modélisations des risques pour les eaux souterraines, le pétitionnaire a modifié la revendication à une application tous les 3 ans à la dose de 1,5 L/ha entre les stades BBCH 39 et BBCH 59 de la culture.

L'isopyrazam<sup>4</sup> et le cyprodinil<sup>5</sup> sont des substances actives approuvées au titre du règlement (CE) n°1107/2009.

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

● **Spécifications**

Les spécifications des substances actives isopyrazam et cyprodinil entrant dans la composition de la préparation permettent de caractériser ces substances actives et sont conformes aux exigences réglementaires.

● **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation BONTIMA ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation présente ni propriété explosive, ni propriété comburante. La préparation n'est pas inflammable (pas de point éclair inférieur à 165°C), ni auto-inflammable à température ambiante (température d'auto-inflammabilité : 440°C).

Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 6,2 à 25°C.

Les études de stabilité au stockage [1 semaine à 0°C, 2 semaines à 54°C et 2 ans à température ambiante dans les emballages (PET<sup>6</sup>, PEHD/PA<sup>7</sup> et F-PEHD<sup>8</sup>)] permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions.

La préparation contient plus de 10 % de co-formulants classés H304 cat.1. Sa viscosité à 40°C est de 8,2 mPa.s. La préparation est donc classée H304 catégorie1 (peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires) selon le règlement (CE) n°1272/2008.

Les études montrent que lors de la dilution aux concentrations d'usage, la préparation ne forme pas de mousse.

Dans les conditions d'emploi préconisées (concentrations de 0,4 à 1,5 % (v/v)), les caractéristiques physico-chimiques de la préparation ont été décrites et sont considérées conformes. Les études ont montré que les emballages (PET, PEHD/PA et F-PEHD) sont compatibles avec la préparation.

<sup>4</sup> Règlement d'exécution (EU) N° 1037/2012 de la Commission du 7 Novembre 2012 portant approbation de la substance active isopyrazam, conformément au règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant l'annexe du règlement d'exécution (UE) no 540/2011 de la Commission.

<sup>5</sup> Règlement d'exécution (EU) No 678/2014 de la Commission du 19 Juin 2014 modifiant l'annexe du règlement d'exécution (EU) No 540/2011 portant sur l'extension de l'approbation des substances actives clopyralid, cyprodinil, fosetyl, pyrimethanil et trinexapac.

<sup>6</sup> PET : Polyéthylène téréphtalate.

<sup>7</sup> PEHD/PA : poly éthylène haute densité/poly amide.

<sup>8</sup> F-PEHD : poly éthylène haute densité fluoré.

• **Méthodes d'analyse**

Les méthodes de détermination des substances actives et des impuretés dans les substances actives techniques ainsi que les méthodes d'analyse des substances actives dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires. La préparation ne contient pas d'impureté déclarée pertinente, aucune méthode n'est donc nécessaire.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus des substances actives dans les denrées d'origine végétale, les denrées d'origine animale et les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen et dans le dossier de la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires. Il conviendra cependant de fournir en post-autorisation une méthode de confirmation pour la détermination du cyprodinil dans le foie, le rein et dans les graisses ainsi que pour la détermination du métabolite du cyprodinil (CGA 304075) dans les denrées d'origine animale. De plus, une méthode d'analyse validée et sa validation inter-laboratoires (ILV) pour la détermination du cyprodinil et de son métabolite dans les œufs devront être fournies.

Les substances actives isopyrazam et cyprodinil ne sont pas classées toxiques (T) ou très toxiques (T+), aucune méthode n'est donc nécessaire dans les fluides biologiques.

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

Substance active	Matrices	Composés analysés	LQ
Isopyrazam	Céréales	Isopyrazam (somme des isomères)	0,01 mg/kg
	Denrées d'origine animale (lait, œufs, foie, rein, graisse et muscle)	Isopyrazam (somme des isomères)	0,005 mg/kg
	Sol	Isopyrazam (somme des isomères)	0,02 mg/kg
		Hydroxyl isopyrazam (somme des isomères) Desmethyl pyrazole carboxylic acid (somme des isomères)	0,001 mg/kg 0,001 mg/kg
	Eau de boisson et de surface	Isopyrazam (somme des isomères)	0,1 µg/L
Hydroxyl pyroxulam (somme des isomères) Desmethyl pyrazole carboxylic acid (somme des isomères)		0,1 µg/L 0,1 µg/L	
Air	Isopyrazam (somme des isomères)	2,2 µg/m <sup>3</sup>	
Cyprodinil	Céréales**	Cyprodinil	0,01 mg/kg
	Denrées d'origine animale : foie, rein, graisse**	Cyprodinil	0,01 mg/kg
		CGA 304075*	méthode de confirmation à fournir 0,01 mg/kg méthode de confirmation à fournir
	Denrées d'origine animale : muscle et lait**	Cyprodinil CGA 304075*	0,01 mg/kg 0,01 mg/kg méthode de confirmation à fournir
	Denrées d'origine animale : œufs	Cyprodinil CGA 304075*	Méthode validée conformément au guide européen SANCO 825/00 rev 8.1 à fournir
	Sol**	Cyprodinil	0,01 mg/kg
	Eau de boisson	Cyprodinil	0,05 µg/L
Eau de surface	Cyprodinil	0,1 µg/L	
Air	Cyprodinil	0,5 µg/m <sup>3</sup>	

\* CGA 304075: 4-(4-cyclopropyl-6-méthyl-pyrimidin-2-yl-amino)-phénol

\*\* LQ issue des méthodes fournies dans un dossier soumis par ce notifiant

**CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES**

La dose journalière admissible<sup>9</sup> (DJA) de l'isopyrazam, fixée lors de son approbation, est de **0,03 mg/kg p.c.<sup>10</sup>/j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 200 à la plus faible dose testée dans une étude de toxicité chronique de 2 ans chez le rat.

La dose journalière admissible (DJA) du cyprodinil, fixée lors de son approbation, est de **0,03 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé, obtenue dans une étude de toxicité de 2 ans chez le rat.

La dose de référence aiguë<sup>11</sup> (ARfD) de l'isopyrazam, fixée lors de son approbation, est de **0,2 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 chez le rat.

Compte tenu des propriétés toxicologiques du cyprodinil, la fixation d'une dose de référence aiguë (ARfD<sup>12</sup>) n'a pas été jugée nécessaire.

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

- DL<sub>50</sub><sup>13</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 5000 mg/kg p.c. ;
- CL<sub>50</sub><sup>14</sup> par inhalation chez le rat, supérieure à 2,62 mg/L/4 h ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Irritant pour la peau 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 des substances actives et des formulants, ainsi que de leurs teneurs 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>15</sup> (AOEL) pour l'isopyrazam, fixée lors de son approbation, est de **0,05 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé, obtenue dans une étude de toxicité sur le développement sur plusieurs générations chez le rat et corrigée par un taux d'absorption orale de 64 %.

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (AOEL) pour le cyprodinil, fixé lors de son approbation, est de **0,03 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé, obtenue dans une étude de toxicité de 90 jours chez le rat.

<sup>9</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>10</sup> p.c. : poids corporel.

<sup>11</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>12</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>13</sup> DL<sub>50</sub> (dose létale) est une valeur statistique de la dose unique d'une substance/préparation dont l'administration orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

<sup>14</sup> CL<sub>50</sub> (concentration létale moyenne) est une valeur statistique de la concentration d'une substance dont l'exposition par inhalation pendant une période donnée provoque la mort de 50 % des animaux durant l'exposition ou au cours d'une période fixe faisant suite à cette exposition.

<sup>15</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.

### Absorption percutanée

Aucune étude d'absorption percutanée n'est disponible avec la préparation BONTIMA.

Cependant, des études réalisées *in vitro* sur de la peau humaine et une étude réalisée *in vivo* chez le rat avec une préparation de composition comparable permettent d'estimer que l'absorption percutanée de l'isopyrazam dans la préparation BONTIMA est de 1 % pour la préparation non diluée et diluée.

Des études réalisées *in vitro* sur de la peau humaine et une étude réalisée *in vivo* chez le rat réalisées avec des préparations de composition comparable permettent d'estimer que l'absorption percutanée du cyprodinil dans la préparation BONTIMA est de 0,3 % pour la préparation non diluée et 2,8 % pour la préparation diluée.

### Estimation de l'exposition de l'opérateur<sup>16</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 (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée ;
  - Ports de lunette de sécurité ou de masque de protection certifié norme EN 166 1NF ;
- **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 374-2 à usage unique pendant l'application et dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;
  - Si application avec tracteur avec cabine*
    - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 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'activité 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 pour la substance active à l'aide du modèle BBA (German Operator Exposure Model<sup>17</sup>), en tenant compte des taux d'absorption percutanée retenus et en considérant les conditions d'application suivantes :

<sup>16</sup> Opérateur/applicateur : personne assurant le traitement phytopharmaceutique sur le terrain.

<sup>17</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).

Culture(s)	Dose d'emploi	Dose d'application	Equipement utilisé	Surface traitées
Orge	125 g isopyrazam/ha 375 g cyprodinil/ha	2 L /ha	Pulvérisateur à rampe	20 ha/jour

Les expositions estimées et exprimées en pourcentage des valeurs d'AOEL sont les suivantes :

Equipement de protection individuelle (EPI) et/ou combinaison de travail	% AOEL Isopyrazam	% AOEL Cyprodinil
Avec port d'une combinaison de travail et de gants pendant le mélange/chargement et l'application	0,5	3,4

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 et les gants, en conformité avec document guide de l'EFSA (EFSA, 2014). Ce facteur de protection est basé sur le résultat de différents essais terrain, en conditions réelles, revus récemment par l'EFSA.

Ces résultats montrent que l'exposition de l'opérateur représente 0,5 % de l'AOEL de l'isopyrazam et 3,4 % de l'AOEL du cyprodinil avec port d'une combinaison de travail et de gants pendant le mélange /chargement et l'application de la préparation.

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

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 et de nettoyage, sont également de nature à réduire l'exposition.

#### **Estimation de l'exposition des personnes présentes<sup>18</sup>**

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation, réalisée à partir du modèle EUROPOEM II<sup>19</sup>, est estimée à 0,1 % de l'AOEL de l'isopyrazam et à 1% de l'AOEL du cyprodinil, pour un adulte de 60 kg, situé à 7 mètres de culture traitée et exposé pendant 5 minutes à la dérive de pulvérisation, pour l'usage sur orge. Les risques sanitaires pour les personnes présentes lors de l'application de la préparation sont considérés comme acceptables.

#### **Estimation de l'exposition des travailleurs<sup>20</sup>**

L'estimation de l'exposition du travailleur a été réalisée à partir du modèle EUROPOEM II. Cette exposition, estimée sur la base des résidus secs sur la culture concernée et sans prendre en compte le délai de rentrée<sup>21</sup>, représente 0,6 % de l'AOEL de l'isopyrazam et à 1% de l'AOEL du cyprodinil pour l'usage sur orge sans port de protection individuelle. Les risques sanitaires pour les travailleurs lors de l'application de la préparation sont considérés comme acceptables.

Dans le cas où le travailleur serait amené à intervenir sur les parcelles traitées, le pétitionnaire préconiser de porter une combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m<sup>2</sup> ou plus avec traitement déperlant et, en cas de contact avec la culture traitée, des gants en nitrile certifiés EN 374-3.

<sup>18</sup> Personne présente : personne se trouvant à proximité d'un traitement phytopharmaceutique et potentiellement exposée à une dérive de pulvérisation.

<sup>19</sup> EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

<sup>20</sup> Travailleur : toute personne intervenant sur une culture après un traitement phytopharmaceutique.

<sup>21</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.



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

Les données concernant les résidus, fournies dans le cadre de ce dossier, sont les mêmes que celles soumises pour l'approbation de l'isopyrazam et du cyprodinil. En complément de ces données, le dossier contient de nouvelles études mesurant les niveaux de résidus sur orge.

**Contexte réglementaire**

**Définition du résidu**

• **Isopyrazam**

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle est défini dans les plantes et dans les produits d'origine animale comme l'isopyrazam.

• **Cyprodinil**

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle est défini dans les plantes comme le cyprodinil, et dans les produits d'origine animale comme la somme du cyprodinil et du métabolite CGA 304075 exprimée en cyprodinil.

**Limites maximales applicables aux résidus**

Les limites maximales applicables aux résidus (LMR) de l'isopyrazam sont fixées aujourd'hui par le règlement (UE) n° 364/2014 et celles du cyprodinil par le règlement (UE) n°1004/2013.

**Essais résidus dans les végétaux**

Les bonnes pratiques agricoles critiques (BPA) revendiquées<sup>22</sup> pour le traitement de l'orge sont de 1 application à la dose de 93,75 g/ha d'isopyrazam et de 281,25 g/ha de cyprodinil, la dernière étant effectuée au plus tard au stade BBCH 59 (fin épiaison). D'après les lignes directrices européennes "Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements"<sup>23</sup>, la culture de l'orge est considérée comme majeure en Europe (Nord et Sud), et, en France, des essais conduits dans les deux zones sont requis.

• **Isopyrazam**

Les BPA critiques jugées acceptables au niveau européen sont plus critiques que celles revendiquées pour la préparation BONTIMA. 17 essais, mesurant les teneurs en résidus dans les grains et la paille d'orge et conduits dans la zone Nord (8 essais) et dans la zone Sud (9 essais), sont présentés dans le rapport d'évaluation européen de la substance active. Dans ces conditions, les plus hauts niveaux de résidus mesurés sont égaux à 0,5 mg/kg dans les grains et 6,9 mg/kg dans la paille.

• **Cyprodinil**

29 essais, mesurant les teneurs en résidus dans les grains et la paille, ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Parmi eux, 20 essais permettent de soutenir les BPA revendiquées. Ils ont été conduits en plein champ, dans la zone Nord (13 essais) et dans la zone Sud (7 essais). Dans ces conditions, les plus hauts niveaux de résidus mesurés sont de 1,81 mg/kg dans les grains et de 2,45 mg/kg dans la paille.

Les niveaux de résidus mesurés dans les grains et la distribution des résultats confirment que les BPA revendiquées permettront de respecter la LMR en vigueur sur orge de 0,6 mg/kg pour l'isopyrazam et de 3 mg/kg pour le cyprodinil.

**Délai avant récolte**

Orge : dernière application au plus tard au stade BBCH 59 (fin épiaison).

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

Les usages revendiqués et considérés comme acceptables pour la préparation BONTIMA n'entraînent pas de modification du niveau de substance active ingéré par les animaux d'élevage, estimé par un calcul d'apport journalier maximal théorique. Par conséquent, ces usages n'engendreront pas de dépassement des LMR définies dans les denrées d'origine animale.

<sup>22</sup> Mis à jour pour la dose de 1,5 L/ha.

<sup>23</sup> Commission of the European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection, working document Doc. 7525/VI/95-rev.9.

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

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

### Essais résidus dans les denrées transformées

- **Isopyrazam**

Des études de caractérisation des résidus dans des conditions de pasteurisation, de cuisson et de stérilisation, ainsi que des études permettant de quantifier les résidus suite à des procédés de transformation industrielle de l'orge (bière, orge perlée), ont été réalisées dans le cadre de l'approbation de l'isopyrazam. Ces études ont montré que l'isopyrazam ne se dégrade pas dans les conditions d'hydrolyse et que le niveau de résidus diminue lors des procédés de transformation industrielle. Il n'a pas été nécessaire de prendre en compte ces données pour affiner l'évaluation du risque pour le consommateur.

- **Cyprodinil**

Des études de caractérisation des résidus dans des conditions de pasteurisation, de cuisson et de stérilisation, ainsi que des études permettant de quantifier les résidus suite à des procédés de transformation industrielle du raisin, de la tomate, de la pomme, de la prune, de la fraise et du haricot ont été réalisées. Ces études ont montré que le niveau de résidu augmente dans les raisins secs, les pommasses et les pruneaux et diminue dans les autres produits transformés. Il n'a pas été nécessaire de prendre en compte ces données pour affiner l'évaluation du risque pour le consommateur.

### Evaluation du risque pour le consommateur

- **Définition du résidu**

- **Isopyrazam**

Des études de métabolisme de l'isopyrazam dans les plantes en traitement foliaire (blé, vigne, laitue), ainsi que chez l'animal (chèvre allaitante et poule pondeuse), et des études de caractérisation des résidus au cours des procédés de transformation des produits végétaux et dans les cultures suivantes et de remplacement ont été réalisées pour l'approbation de l'isopyrazam.

D'après ces études, le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur est défini dans les plantes comme la somme de l'isopyrazam (somme des isomères) et de son métabolite CSCD 459488 (hydroxyl isopyrazam) et ses conjugués, exprimés en isopyrazam. Dans les produits d'origine animale, le résidu est défini comme la somme de l'isopyrazam (somme des isomères) et de tous ses métabolites contenant le motif CSAA 798670<sup>24 25</sup>, exprimés en isopyrazam.

Dans les essais concernant les résidus, les différents métabolites entrant dans ces définitions ont été mesurés. Des facteurs de conversion pour les denrées d'origine végétale ont été calculés (céréales : 1,5 ; banane : 1,46 ; poivron : 1,2 ; cucurbitacées à peau comestible : 1,7 ; cucurbitacées à peau non comestible : 1,3) et animales (lait, foie, rein : 20 ; muscle : 10 ; graisse : 3), puis utilisés pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

- **Cyprodinil**

Des études de métabolisme du cyprodinil dans les plantes en traitement foliaire (pomme, pêche, tomate, pomme de terre et blé), ainsi que chez l'animal (chèvre allaitante et poule pondeuse), des études de caractérisation des résidus au cours des procédés de transformation des produits végétaux et dans les cultures de rotation et de remplacement ont été réalisées pour l'approbation du cyprodinil.

D'après ces études, le résidu pour l'évaluation du risque pour le consommateur est défini : dans les plantes comme le cyprodinil et dans les produits d'origine animale, comme la somme du cyprodinil et du métabolite CGA 304075, exprimé en cyprodinil. Dans les essais concernant les résidus dans les denrées d'origine animale, ce métabolite a été mesuré.

<sup>24</sup> 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-1H-pyrazole-4-carboxylique acid.

<sup>25</sup> les résultats sont multipliés par 2,04 pour convertir CSAA 798670 en isopyrazam.



- **Exposition du consommateur**

Le niveau d'exposition des différents groupes de consommateurs européens a été estimé en utilisant le modèle PRIMo Rev 2-0 (Pesticide Residue Intake Model) développé par l'EFSA<sup>26</sup>.

La fixation d'une dose de référence aiguë n'a pas été jugée nécessaire pour le cyprodinil. Considérant les données disponibles relatives aux résidus et celles liées aux usages revendiqués, les risques chronique et aigu pour le consommateur sont considérés comme acceptables.

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

Les évaluations présentées dans l'avis SEGURIS FLEXI (2011-0098) pour la substance active isopyrazam couvrent celles requises pour le présent dossier BONTIMA (2011-0070). Conformément aux conclusions présentées dans l'avis SEGURIS FLEXI (2011-0098) pour la substance active isopyrazam, les valeurs de PEC<sub>so</sub> pour le métabolite pertinent CSCD459488<sup>27</sup> sont supérieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour au moins quatre scénarios (valeur maximale de 0,190 µg/L) lorsque la préparation est appliquée sur orge (rotation culturale sur trois ans en considérant l'orge comme culture principale). Par conséquent, un risque inacceptable de contamination des eaux souterraines a été identifié pour le métabolite pertinent CSCD459488.

L'évaluation des risques de contamination de l'environnement et pour les organismes non cibles pour la substance active associée cyprodinil n'a, par conséquent, pas été réalisée.

**CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES**

**Mode d'action**

- **Isopyrazam**

L'isopyrazam appartient au groupe chimique des pyrazoles-carboxamides donc au groupe des substances actives de type SDHI (Succinate Dehydrogenase Inhibitor). Il agit par inhibition de la succinate déshydrogénase (enzyme composant le complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale du champignon) ce qui entraîne le blocage de la formation d'énergie cellulaire.

- **Cyprodinil**

Le cyprodinil est une substance active fongicide de la famille chimique des hétérocycles azotés, sous famille des des anilino-pyrimidines, affectant la synthèse des acides aminés et des protéines. La cible est la biosynthèse de la méthionine. Il dispose de propriété systémique et agit de façon préventive et curative.

**Essais préliminaires**

Les résultats des essais préliminaires en condition de laboratoire (concentration minimum efficace pour limiter la croissance de 90 %) montrent que l'isopyrazam est actif contre divers champignons Ascomycètes et Basidiomycètes et inactif sur les champignons Oomycètes. Sur la base de l'ensemble des études préliminaires réalisées (laboratoire, serre, plein champ), l'isopyrazam présente une bonne efficacité contre diverses maladies des céréales dont *Pyrenophora teres*, *Puccinia hordei*, *Ramularia collo-cygni* et *Rhynchosporium secalis*. En revanche, son efficacité contre *Erysiphe graminis* est faible ; l'usage de l'isopyrazam seul n'est d'ailleurs pas développé par le pétitionnaire contre l'oïdium de l'orge.

Le cyprodinil est efficace contre les champignons Ascomycètes et Deutéromycètes dont *Pyrenophora teres*, *Rhynchosporium secalis* et *Erysiphe graminis*. Toutefois, des souches résistantes d'*Erysiphe graminis* sont présentes en France.

**Justification de la dose**

A la nouvelle dose revendiquée (1,5 L/ha), l'application de la préparation BONTIMA (EC) apporte 93,75 g/ha d'isopyrazam et 281,25 g/ha de cyprodinil. L'apport de cyprodinil est inférieur à celui des préparations actuellement autorisées contre les maladies foliaires de l'orge (450 à 600 g sa/ha).

<sup>26</sup> EFSA: European food safety authority.

<sup>27</sup> 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-N-[(1R,4S,9R)-1,2,3,4-tétrahydro-9-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,4-méthanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-Carboxamide et 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-N-[(1S,4R,9S)-1,2,3,4-tétrahydro-9-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,4-méthanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide.

Différentes variantes de formulations de la préparation BONTIMA ont été utilisées dans les essais d'efficacité en 2007 (variante B) et en 2008 (variantes B et C). A la dose de 2 L/ha, l'équivalence d'efficacité de ces deux variantes de la formulation est démontrée par les résultats d'efficacité fournis sur les différentes maladies de l'orge : *Rhynchosporium secalis* (6 essais – 87 % vs 90 %), *Pyrenophora teres* (5 essais – 89 % vs 89 %), *Puccinia hordei* (4 essais – 99 % vs 97 %), *Ramularia collo-cygni* (5 essais – 93 % vs 94 %), *Erysiphe graminis* (2 essais – 93 % vs 93 %). En conséquence, le regroupement de l'ensemble des résultats d'essais sous la dénomination préparation BONTIMA est considéré comme acceptable.

Les résultats des essais de justification de doses sont décrits dans les études d'efficacité.

### Essais d'efficacité sur orge

Le pétitionnaire a fourni 67 essais d'efficacité réalisés entre 2006 et 2010 dans la zone Sud (France / 21 essais), dans la zone Centre (Royaume-Uni / 13 essais, Irlande / 2 essais, Belgique / 6 essais, Allemagne / 3 essais) et dans la zone Nord (Suède / 5 essais) de l'Union Européenne, ainsi qu'en Suisse (1 essai). Tous les essais ont été implantés dans la zone climatique maritime<sup>28</sup>.

Aucun essai n'a été conduit dans la zone climatique méditerranéenne dans laquelle est située la plupart des pays de la zone Sud de l'Union Européenne.

Par ailleurs, pour démontrer l'efficacité de la préparation à la dose revendiquée (1,5 L/ha) et pour 1 application, le pétitionnaire a fourni des résultats d'essais de connaissance régionale réalisés en France entre 2009 et 2013. Dans ces essais, la préparation BONTIMA a été appliquée à des doses de 1, 1,2, 1,5, 1,6 et/ou 2 L/ha, seule ou en association avec d'autres préparations fongicides. Les préparations de référence ont été appliquées à leurs doses homologuées ou à une dose inférieure à celle-ci.

- **Helminthosporiose (*Drechslera teres* = *Pyrenophora teres*, *Drechslera graminea* = *Pyrenophora graminea*)**

Le pétitionnaire a fourni 25 essais d'efficacité réalisés dans la zone Sud (France / 10 essais), dans la zone Centre (Royaume-Uni / 4 essais, Irlande / 1 essai, Belgique / 4 essais, Allemagne / 3 essais) et dans la zone Nord (Suède / 2 essais) de l'Union Européenne, ainsi qu'en Suisse (1 essai).

Dans 15 de ces essais, la préparation a été appliquée aux doses de 1,2, 1,6 et 2,0 L/ha. En moyenne, l'efficacité de la préparation BONTIMA est, respectivement pour ces différentes doses, de 85, 87 et 89 %.

Dans les 14 essais contenant la préparation de référence, l'efficacité de la préparation BONTIMA (87 %), à la dose de 2,0 L/ha, est supérieure à celle de la préparation de référence apportant 125 g /ha d'époxiconazole (50 %).

Dans 9 essais de connaissance régionale, la préparation BONTIMA a été appliquée 2 fois, seule sur orge.

Aucune différence significative d'efficacité n'est mesurée entre les doses 1 L/ha (84 %), 1,5 L/ha (87 %) et 2 L/ha (89 %), à l'exception d'une notation pour laquelle l'efficacité de la dose 1 L/ha est significativement inférieure à celle de la dose 2 L/ha.

A la dose revendiquée de 1,5 L/ha, l'efficacité de la préparation BONTIMA est statistiquement équivalente (87 %) à celle de la préparation à base de fluoxastrobine+prothioconazole (89 %) et équivalente ou inférieure à celle de la préparation à base de bixafen+prothioconazole (94 %) appliquées à leurs doses d'homologation.

Par ailleurs, le pétitionnaire a fourni des essais dans lesquels la préparation BONTIMA est appliquée une seule fois en premier traitement (8 essais) ou en second traitement (13 essais), seule ou en association avec une autre préparation, dans un programme fongicide à deux traitements. Les résultats de ces essais indiquent que la préparation BONTIMA, pour des doses comprises entre 1,2 et 1,6 L/ha, peut être intégrée dans un programme de traitement fongicide contre l'helminthosporiose.

<sup>28</sup> EPPO PP 1/241(1) Guidance on comparable climates.

En conséquence, l'efficacité de la préparation BONTIMA, à la dose de 1,5 L/ha, est considérée comme acceptable pour lutter contre l'helminthosporiose de l'orge.

- **Rouille naine (*Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*)**

Le pétitionnaire a fourni 10 essais d'efficacité réalisés dans la zone Sud (France / 2 essais), dans la zone Centre (Royaume-Uni / 3 essais, Belgique / 1 essai, Allemagne / 3 essais) et dans la zone Nord (Suède / 1 essai) de l'Union Européenne.

Dans une série de 5 essais contenant la préparation de référence, l'efficacité de la préparation BONTIMA (96 %), à la dose de 2,0 L/ha, est légèrement supérieure à celle de la préparation de référence apportant 125 g d'époxiconazole/ha (83 %). Dans une autre série de 2 essais, l'efficacité de la préparation BONTIMA (94 %), à la dose de 2,0 L/ha, est également supérieure à celle de la préparation de référence apportant 125 g /ha d'époxiconazole (76 %).

Dans 2 essais de connaissance régionale, la préparation BONTIMA a été appliquée une ou deux fois, seule ou en association avec une autre préparation, dans un programme fongicide à un ou deux traitements sur orge.

Les résultats du premier essai (2009) indiquent que l'efficacité de la préparation BONTIMA appliquée 2 fois à la dose de 1 L/ha (96 %) est statistiquement équivalente à celle de la même préparation appliquée 2 fois à la dose de 2 L/ha (95 %). Elle est également statistiquement équivalente à celle de la préparation BONTIMA appliquée 2 fois à la dose de 1 L/ha en association avec une préparation à base d'azoxystrobine+chlorothalonil (96 %) et à toutes les autres préparations testées dans cet essai.

Les résultats du second essai (2012) indiquent que l'efficacité de la préparation BONTIMA appliquée 1 fois à la dose de 1,6 L/ha (85 %) est statistiquement équivalente à celles des autres préparations ou association de préparations testées (77 à 97 %).

En conséquence, l'efficacité de la préparation BONTIMA, à la dose de 1,5 L/ha, est considérée comme acceptable pour lutter contre la rouille naine de l'orge.

- **Rhynchosporiose (*Rhynchosporium secalis*)**

Le pétitionnaire a fourni 16 essais d'efficacité réalisés dans la zone Sud (France / 8 essais) et dans la zone Centre (Royaume-Uni / 4 essais, Irlande / 1 essai, Allemagne / 3 essais) de l'Union Européenne.

Dans 8 de ces essais, la préparation BONTIMA a été appliquée aux doses de 1,2, 1,6 et 2,0 L/ha. En moyenne, l'efficacité de la préparation est respectivement pour ces différentes doses de 81, 85 et 89 %.

Dans une série de 6 essais contenant la préparation de référence, l'efficacité de la préparation BONTIMA (89 %), à la dose de 2,0 L/ha, est supérieure à celle de la préparation de référence apportant 125 g /ha d'époxiconazole (65 %). Dans une autre série de 3 essais, l'efficacité de la préparation BONTIMA (88 %), à la dose de 2,0 L/ha, est équivalente à celle de la préparation de référence apportant 125 g /ha d'époxiconazole (85 %).

Dans 4 essais de connaissance régionale, la préparation BONTIMA a été appliquée une fois, seule ou en association avec une autre préparation, dans un programme fongicide à deux traitements sur orge.

Les résultats de ces essais indiquent que la préparation BONTIMA, pour des doses comprises entre 1,2 et 1,5 L/ha, peut être intégrée dans un programme de traitement fongicide contre la rhynchosporiose, avec un niveau d'efficacité équivalent (80 à 91 %) à ceux des programmes de référence.

En conséquence, l'efficacité de la préparation BONTIMA, à la dose de 1,5 L/ha, est considérée comme acceptable pour lutter contre la rhynchosporiose de l'orge.

- **Oïdium (*Erysiphe graminis*, *Blumeria graminis f. sp. hordei*)**

Le pétitionnaire a fourni 6 essais d'efficacité réalisés dans la zone Centre (Royaume-Uni / 2 essais, Belgique / 1 essai, Allemagne / 1 essai) et dans la zone Nord (Suède / 2 essais) de l'Union Européenne.

Aucun essai n'a été implanté dans la zone Sud de l'Union Européenne, alors que des souches résistantes du champignon sont détectées en France en particulier.

Dans les 3 essais d'efficacité contenant la préparation de référence, l'efficacité de la préparation BONTIMA (93 %), à la dose de 2,0 L/ha, est équivalente à celle de la préparation de référence apportant 125 g /ha d'époxiconazole (94 %).

Dans 1 seul essai de connaissance régionale (2012) réalisé en France, la préparation BONTIMA a été appliquée une fois, seule, à la dose de 1,6 L/ha (dose légèrement supérieure à la dose revendiquée).

Les résultats de cet essai indiquent que l'efficacité de la préparation BONTIMA appliquée 1 fois à la dose de 1,6 L/ha (94 %) est statistiquement supérieure ou équivalente à celles des autres préparations ou associations de préparations testées (44 à 100 %).

Toutefois, en France, la « Note commune résistances aux fongicides<sup>29</sup>, » considère que le cyprodinil ne présente plus d'efficacité suffisante contre l'oïdium (*Blumeria graminis f. sp. hordei*) et que cette substance active doit être utilisée de préférence associée à une autre substance active contre le champignon. Hors, l'efficacité de l'isopyrazam contre *Erysiphe graminis* est faible ; l'usage de l'isopyrazam seul n'est d'ailleurs pas développé par le pétitionnaire contre l'oïdium de l'orge.

De ce fait et ne disposant pas d'un nombre minimal d'essais d'efficacité conduits en France, l'efficacité de la préparation BONTIMA, à la dose de 1,5 L/ha, n'est pas considérée comme acceptable pour lutter contre l'oïdium de l'orge en France.

### **Phytotoxicité**

Le pétitionnaire a fourni 15 essais de phytotoxicité réalisés entre 2006 et 2010 dans la zone Sud (France / 10 essais) et dans la zone Centre (Royaume-Uni / 2 essais ; Allemagne / 3 essais) de l'Europe. Par ailleurs la sensibilité de l'orge a été observée sur une trentaine de variétés différentes dans les essais d'efficacité dans lesquels la préparation BONTIMA a été appliquée 2 fois à la dose initialement revendiquée de 2 L/ha.

De très légers symptômes transitoires de phytotoxicité (chlorose / 0,4 %) ont été observés dans 1 seul essai. Dans l'ensemble des autres essais, aucune phytotoxicité de la préparation BONTIMA n'a été signalée aux doses d'application de 2 et 4 L/ha.

En conséquence, la préparation BONTIMA, à la dose revendiquée de 1,5 L/ha, est considérée comme sélective de l'orge.

### **Impact sur le rendement et la qualité**

Les résultats des essais de phytotoxicité et des essais d'efficacité indiquent que la préparation BONTIMA, appliquée à la dose de 2 L/ha, est sans impact négatif sur le rendement, le poids de mille grains, le poids spécifique des grains, le pourcentage de grains supérieur à 2,5 mm et l'humidité du grain.

En conséquence, la préparation BONTIMA, à la dose revendiquée de 1,5 L/ha, est considérée comme sans impact négatif sur le rendement et la qualité de l'orge.

### **Impact sur les processus de transformation**

Une étude préliminaire fournie par le pétitionnaire indique que l'isopyrazam est inactif sur la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

Le pétitionnaire fournit également une étude historique, réalisée par la Brewers Research Foundation au Royaume Uni, démontrant que le cyprodinil est sans effet inacceptable sur les caractéristiques du grain (teneur en protéines, taille, capacité germinative), du malt, du volume d'alcool et de bière et des qualités gustatives et aromatiques de la bière.

<sup>29</sup> Note commune Résistances aux fongicides / Céréales à pailles / janvier 2013 – Arvalis Institut du Végétal / INRA / Anses.

Dans 6 essais réalisés en France en 2008, la préparation BONTIMA a été appliquée sur l'orge, 2 fois aux doses de 1 ou 2 L/ha. Dans ces conditions, l'application de la préparation BONTIMA est sans effet inacceptable sur les caractéristiques du grain et la fermentation alcoolique.

En conséquence, la préparation BONTIMA est considérée comme sans effet inacceptable sur les processus de fabrication et la qualité de la bière.

### **Effets secondaires sur les plantes ou produits de plantes utilisés à des fins de multiplication (production de semences)**

Le pétitionnaire a fourni 2 études de germination des graines issues de plantes d'orge traitées 2 fois avec la préparation BONTIMA à la dose de 2 L/ha. Les résultats des tests réalisés selon la norme ISTA<sup>30</sup> indiquent que le traitement ne modifie pas la qualité germinative des semences.

En conséquence, la préparation BONTIMA, à la dose revendiquée de 1,5 L/ha, est considérée comme sans effet inacceptable sur la qualité germinative des semences issues des plantes traitées d'orge d'hiver ou de printemps.

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

Le pétitionnaire a fourni une étude réalisée sous serre en 2007/2008 pour mesurer l'impact de l'isopyrazam sur les cultures suivantes. Les résultats de cette étude indiquent que l'isopyrazam, appliqué à la dose de 150 g/ha, est sans effet sur les 4 espèces monocotylédones (*Allium cepa*, *Lolium perenne*, *Triticum aestivum*, *Zea mays*) et les six espèces dicotylédones (*Beta vulgaris*, *Brassica oleraceae*, *Glycine max*, *Lactuca sativa*, *Lycopersicon esculentum*, *Raphanus sativus*) testées.

Le cyprodinil est déjà autorisé sur un grand nombre de cultures et est considéré comme sans effet sur les cultures suivantes. De plus, les résultats d'une étude réalisée en 1996 au Royaume-Uni, dans laquelle le cyprodinil a été incorporé dans le sol à la dose de 2500 g/ha, montre que la croissance des cultures (orge de printemps, pois, oignon, colza de printemps, betterave à sucre, pomme de terre) implantées sur ce sol n'est pas modifiée.

En conséquence, la préparation BONTIMA, à la dose revendiquée de 1,5 L/ha, est considérée comme sans effet inacceptable sur les cultures suivantes et les cultures adjacentes.

### **Impact sur les organismes auxiliaires**

Aucun impact négatif sur les organismes auxiliaires n'a été observé par le pétitionnaire dans l'ensemble des essais présentés dans le dossier biologique.

### **Résistance**

#### **• Isopyrazam**

La substance active isopyrazam est classée par le FRAC<sup>31</sup> dans le groupe C2 / SDHI (Inhibiteurs de la Succinate DéHydrogenase). Dans ce groupe, des cas de résistance ont été décrits pour plusieurs champignons pathogènes, suite à des mutations de cibles.

Le pétitionnaire a fourni les résultats de tests de sensibilité à l'isopyrazam sur :

- 800 isolats de *Pyrenophora teres*, prélevés en Europe entre 2006 et 2008 ;
- 500 isolats de *Rhynchosporium secalis* prélevés en Europe entre 2007 et 2010 ;
- 13 isolats de *Ramularia collo-cygni* prélevés en Suisse en 2007.

Aucun cas de résistance n'est détecté sur les isolats de ces 3 champignons durant cette période.

Par ailleurs, la « Note commune résistances aux fongicides » recommande d'éviter les doubles applications de substances actives du groupe des SDHI contre l'helminthosporiose de l'orge (*Pyrenophora teres*, *Helminthosporium teres*). Le risque d'apparition de résistance est donc considéré comme modéré à élevé, impliquant des mesures de gestion.

#### **• Cyprodinil**

La substance active cyprodinil est classée par le FRAC dans le groupe D1 / AP (Anilino-Pyrimidines).

<sup>30</sup> International Seed Testing Association.

<sup>31</sup> Fungicide Resistance Action Committee, FRAC Code list 2013.



Le pétitionnaire a fourni les résultats de tests de sensibilité au cyprodinil sur :

- des isolats d'*Erysiphe graminis f.sp hordei*, prélevés en Europe en 1994 (90 isolats), 2001 (60), 2002 (483), 2003 (788) et 2004. Des souches d'*Erysiphe graminis f.sp hordei* moins sensibles au cyprodinil sont détectées au cours de la période 2001-2003 ; leur proportion est inférieure à 0,4 % en Allemagne, inférieure à 1,5 % au Royaume Uni et comprise entre 5,7 et 10 % en France. En 2004, en France, la proportion de souches moins sensibles atteint 18 %. Aucune analyse postérieure à 2004 n'a été communiquée.
- des isolats de *Pyrenophora teres* prélevés en Europe entre 2001 et 2008. Au cours de cette période, la proportion de souches de *Pyrenophora teres* moins sensibles au cyprodinil varie de 0 % (minimum) à 20 % (maximum).
- 765 isolats de *Rhynchosporium secalis* prélevés en Europe entre 2004 et 2008. Aucun cas de résistance n'est détecté sur les isolats de ce champignon.

Par ailleurs, la « Note commune résistances aux fongicides » considère que le cyprodinil ne présente plus d'efficacité suffisante contre l'oïdium (*Blumeria graminis f. sp hordei* = *Erysiphe graminis f.sp hordei*). Le risque d'apparition de résistance est donc considéré comme modéré à élevé, impliquant des mesures de gestion et un avis défavorable contre l'oïdium de l'orge.

- **Préparation BONTIMA**

En conséquence, le risque d'apparition de résistance est considéré comme modéré à élevé selon les pathogènes.

## CONCLUSIONS

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

- A. Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA ont été décrites et permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Les méthodes d'analyse nécessaires ont été fournies et sont conformes aux exigences réglementaires. Il conviendrait cependant de fournir une méthode de confirmation pour la détermination du cyprodinil dans le foie, le rein et dans les graisses ainsi que pour la détermination du métabolite du cyprodinil (CGA 304075) dans les denrées d'origine animale. De plus, une méthode d'analyse validée et sa validation inter-laboratoires devraient être fournies pour la détermination du cyprodinil et de son métabolite dans les œufs.

Les risques sanitaires pour les opérateurs, les personnes présentes et les travailleurs, liés à l'utilisation de la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi définies ci-dessous.

Les usages revendiqués sur orge n'entraîneront pas de dépassement des LMR en vigueur. Les risques aigu et chronique pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA sont considérés comme acceptables pour ces usages.

En raison d'un risque de contamination des eaux souterraines par le métabolite CSCD459488 de l'isopyrazam, considéré comme pertinent au sens du document guide européen SANCO/221/2000<sup>32</sup>, les risques pour l'environnement, liés à l'utilisation de la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA ne peuvent pas être considérés comme acceptables. L'évaluation des risques de contamination de

<sup>32</sup> Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council directive 91/414/EEC. SANCO/221/2000-rev4, 25 February 2003.



l'environnement et pour les organismes non-cibles pour la substance active associée cyprodinil n'a, par conséquent, pas été réalisée.

- B.** Le niveau d'efficacité et de sélectivité de la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA n'est pas considéré comme acceptable pour lutter contre l'oïdium de l'orge en France.  
Le risque d'apparition de résistance est considéré comme modéré à élevé selon les pathogènes.

En conséquence, en raison d'un risque de contamination des eaux souterraines par le métabolite CSCD459488 de l'isopyrazam, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **défavorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA.

Les éléments relatifs à la classification et aux conditions d'emploi issus de l'évaluation figurent en annexe 2.

**Marc MORTUREUX**

**Mots-clés :** BONTIMA, CEBARA, isopyrazam, cyprodinil, fongicide, orge, EC, PAMM

**Annexe 1**

**Usages revendiqués pour une autorisation de mise sur le marché  
de la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA**

Substance active	Composition de la préparation	Dose de substance active
isopyrazam	62,5 g/L	93,75 g/ha
cyprodinil	187,5 g/l	281,25 g/ha

Usages correspondant au catalogue des usages en vigueur au 1 <sup>er</sup> avril 2014	Dose d'emploi	Dose maximale en substance active (g sa/ha)	Nombre maximal d'applications	Délai avant récolte (DAR)
15103226 – Orge * traitement des parties aériennes * helminthosporiose et ramulariose ( <i>Drechslera teres</i> , <i>Ramularia collo-cygni</i> )	1,5 L/ha	93,75 g isopyrazam/ha 281,25 g cyprodinil/ha	1 tous les 3 ans après le stade BBCH 39	Application au plus tard au stade BBCH 59
15103229 – Orge * traitement des parties aériennes * rhynchosporiose ( <i>Rhynchosporium secalis</i> )	1,5 L/ha	93,75 g isopyrazam/ha 281,25 g cyprodinil/ha		Application au plus tard au stade BBCH 59
15103205 – Orge*traitement des parties aériennes*rouille(s) ( <i>Puccinia striiformis</i> , <i>Puccinia hordei</i> )	1,5 L/ha	93,75 g isopyrazam/ha 281,25 g cyprodinil/ha		Application au plus tard au stade BBCH 59
15103225 – Orge * traitement des parties aériennes * oïdium ( <i>Erysiphe graminis</i> )	1,5 L/ha	93,75 g isopyrazam/ha 281,25 g cyprodinil/ha		Application au plus tard au stade BBCH 59

**Annexe 2**

**Classification et conditions d'emploi**

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

Substance active	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Isopyrazam	Proposition Anses selon le règlement (CE) n° 1272/2008 <sup>33</sup>	Xn, Carc. Cat. 3 R40 Repr. Cat. 3 R63 R22 R43 N, R50/53	Cancerogénicité, catégorie 2  Toxicité pour la reproduction, catégorie 2  Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4  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  H361d Susceptible de nuire au fœtus  H302 Nocif en cas d'ingestion  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
Cyprodinil	Règlement (CE) n° 1272/2008	Xi, R43 N, R50/53	Sensibilisation cutanée, catégorie 1  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique aigu, catégorie 1  Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 1	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>33</sup> Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

**Classification de la préparation BONTIMA et de son second nom commercial CEBARA selon la directive 1999/45/CE et le règlement (CE) n°1272/2008**

Ancienne classification <sup>34</sup>	Nouvelle classification <sup>35</sup>	
	Catégorie	Code H
Xn : Nocif N : Dangereux pour l'environnement	Danger par aspiration catégorie 1  Cancérogénicité, catégorie 2	H304 Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires  H351 Susceptible de provoquer le cancer
R40 : Effet cancérogène suspecté: preuves insuffisantes	Toxiques pour la reproduction, Cat. 2	H361d Susceptible de nuire au fœtus
R63 : Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant	Toxicité aiguë (par voie orale) catégorie 4	H302 : nocif en cas d'ingestion
R20 : Nocif par inhalation R38 : Irritant pour la peau	Toxicité aiguë (par inhalation) catégorie 4	H332 : nocif par inhalation
R50/53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique	Dangers pour le milieu aquatique – Danger aquatique aigu, catégorie 1  Dangers pour le milieu aquatique – Danger aquatique chronique, catégorie 1	H400 Très toxique pour les organismes aquatiques  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 : Éliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux S61 : Éviter 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	

Délai de rentrée : 24 heures (en raison des propriétés irritantes de la préparation) en cohérence avec l'arrêté du 12 septembre 2006<sup>36</sup>.

**Conditions d'emploi**

- Pour l'opérateur, porter :
  - **pendant le mélange/chargement**
    - Gants en nitrile conforme à la norme EN 374-3 ;
    - Combinaison de travail 65 % polyester/ 35 % coton d'un grammage d'au moins 230 g/m<sup>2</sup> avec traitement déperlant ;
    - EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison de travail ;
    - Lunette de sécurité ou de masque de protection certifié norme EN 166 166 1NF ;
  - **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 374-2 à usage unique pendant l'application et dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;
    - Si application avec tracteur avec cabine*
      - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 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

<sup>34</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>35</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>36</sup> Arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits visés à l'article L.253-1 du code rural. JO du 21 septembre 2006.

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.

Pour le travailleur, porter une combinaison de travail (cotte en coton/polyester 35%/65% - grammage d'au moins 230 g/m<sup>2</sup>) avec traitement déperlant et, en cas de contact avec la culture traitée, le port de gants en nitrile certifiés EN 374-3.

- **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].
- **SPe3** : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 20 mètres par rapport aux points d'eau comportant un dispositif végétalisé permanent non traité d'une largeur de 20 mètres en bordure des points d'eau (en cohérence avec l'arrêté du 12 septembre 2006).
- **Limites maximales de résidus (LMR)** : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne<sup>37</sup>.
- **Délai avant récolte** : Orge : dernière application au plus tard au stade BBCH 59 (fin épiaison).

#### **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.

#### **Description des emballages**

Bidon en polyéthylène haute densité fluoré d'une contenance de 5 ou 10 litres.

#### **Commentaire éventuel sur les préconisations agronomiques figurant sur l'étiquette**

Sur la base des résultats des études de pulvérisation réalisées contre les différentes maladies foliaires de l'orge, le pétitionnaire recommande d'appliquer la préparation BONTIMA avec un volume d'eau compris entre 100 et 400 L/ha.

<sup>37</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.