

Maisons-Alfort, le 7 Décembre 2010

LE DIRECTEUR GENERAL

AVIS

**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif à une demande de mise sur le marché de la préparation
PHYSALIS à base de trifloxystrobine et de tébuconazole,
de la société BAYER CROPSCIENCE FRANCE**

Dans le cadre de la convention-cadre relative au transfert par le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (qui reprend, depuis le 1^{er} juillet 2010, les missions de l'Afssa et de l'Afsset) des demandes antérieures à la date d'entrée en vigueur du décret n° 2006-1177 du 22 septembre 2006, l'Anses a pris en compte un dossier, déposé initialement à la Direction Générale de l'Alimentation par la société BAYER CROPSCIENCE FRANCE, d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation PHYSALIS, pour laquelle l'avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de cette préparation est requis.

Le présent avis porte sur la préparation PHYSALIS à base de trifloxystrobine et de tébuconazole destinée au traitement fongicide de l'asperge et du chou.

Il est fondé sur l'examen du dossier déposé pour cette préparation, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE¹.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni les 28 et 29 septembre 2010, 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 PHYSALIS est un fongicide composé de 250 g/kg de trifloxystrobine (pureté minimale de 96 %) et de 500 g/kg de tébuconazole (pureté minimale de 94 %), se présentant sous la forme de granulés dispersables (WG), appliqué en pulvérisation après dilution dans l'eau. Les usages revendiqués (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

La trifloxystrobine² et le tébuconazole³ sont des substances actives inscrites à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

CONSIDERANT LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET LES METHODES D'ANALYSES

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

¹ Directive 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

² Directive 2003/68/CE de la commission du 11 juillet 2003 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives trifloxystrobine, carfentrazone-éthyl, mésotrione, fenamidone et isoxaflutole.

³ Directive 2008/127/CE de la Commission du 18 décembre 2008 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives phosphore d'aluminium, de calcium et de magnésium cymoxanil, dodemorph, 2,5-dichlorobenzoic acide méthylesters, metamitron, sulcotrione, tébuconazole et triadimenol..

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation PHYSALIS ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente pas de propriétés explosive ni comburante, ni hautement inflammable, ni auto-inflammable à température ambiante (température d'inflammabilité égale à 280°C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % et à 20°C est de 7,8 (préparation modérément basique).

Les études de stabilité au stockage pendant 8 semaines à 40 °C et 2 ans à température ambiante dans les emballages proposés (polyéthylène haute densité (PEHD) et composite d'aluminium) permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions. Il conviendra toutefois de faire figurer sur l'étiquette que la préparation ne doit pas être stockée à une température supérieure à 40°C.

Les études montrent que la préparation, à la concentration d'utilisation, forme de la mousse dans les limites acceptables. Les résultats des tests de suspensibilité et de spontanéité de la dispersion des substances actives montrent que la préparation reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées. Les granulés de la préparation sont mouillables, résistants à l'usure et contiennent très peu de poussières.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées [concentrations de 0,03 % à 0,27 % (poids/volume)]. Les études ont montré que les emballages (PEHD et composite d'aluminium) étaient compatibles avec la préparation.

Les méthodes d'analyse des substances actives et des impuretés dans les substances actives techniques ainsi que la méthode d'analyse des substances actives dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires. La préparation ne contenant pas d'impuretés déclarées pertinentes, aucune méthode d'analyse n'est nécessaire pour la détermination des impuretés dans la préparation.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus des substances actives dans les substrats végétaux et dans les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen sont conformes aux exigences réglementaires. Il conviendra cependant de fournir en post-autorisation, les données de recouvrement de la méthode de confirmation (H. Sommer, 2002) pour la détermination des résidus de la trifloxystrobine dans l'eau de surface. Considérant les usages revendiqués, aucune méthode d'analyse n'est nécessaire pour la détermination des résidus dans les denrées d'origine animale.

Les substances actives n'étant pas classées toxiques (T) ou très toxiques (T+), aucune méthode d'analyse n'est nécessaire dans les tissus et les fluides biologiques. Les limites de quantification (LQ) des substances actives et de leurs métabolites respectifs dans les différents milieux sont les suivantes :

Substance active	Matrice		Composé analysé et limites de quantification (LQ*)	
Tébuconazole	Plantes riches en eau		Tébuconazole	0,02 mg/kg
	Sol		Tébuconazole	0,005 mg/kg
	Eau	Eau de surface	Tébuconazole	0,05 µg/L
		Eau de boisson	Tébuconazole	0,05 µg/L
	Air		Tébuconazole	11 µg/m ³
Trifloxystrobine	Plantes riches en eau		Trifloxystrobine	0,02 mg/kg
	Sol		Trifloxystrobine	0,01 mg/kg
	Eau	Eau de surface	Trifloxystrobine	0,05 µg/L
		Eau de boisson		0,05 µg/L
	Air		Trifloxystrobine	2 µg/m ³

*La LQ reportée est la plus faible s'il existe plusieurs méthodes validées pour une même matrice

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible (DJA⁴) de la **trifloxystrobine**, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,1 mg/kg p.c.⁵/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 par voie orale chez le rat.

La fixation d'une dose de référence aiguë (ARfD⁶) pour la **trifloxystrobine** n'a pas été jugée nécessaire dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

La DJA du **tébuconazole**, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, 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 des études de toxicité d'un an chez le chien et une étude de toxicité sur le développement chez la souris.

L'ARfD du **tébuconazole**, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,1 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 des études de toxicité sur le développement par voie orale chez le rat et le lapin.

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

- DL₅₀⁷ par voie orale chez le rat, supérieure à 5000 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat, supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- Non irritant oculaire chez le lapin ;
- Non irritant cutané 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 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 (AOEL⁸) pour la **trifloxystrobine**, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,06 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 2 ans par voie orale chez le rat, corrigé par le taux d'absorption orale de la substance active de 60 %.

L'AOEL pour la **tébuconazole**, fixé dans le cadre de l'inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE du tébuconazole, est de 0,03 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité d'un an chez le chien.

⁴ 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).

⁵ p.c. : poids corporel

⁶ 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).

⁷ DL50 (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.

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

La valeur retenue pour l'absorption percutanée de la **trifloxystrobine** dans la préparation PHYSALIS est de 10 % pour la préparation non diluée et diluée, déterminée à partir d'études réalisées *in vivo* et *in vitro* chez le rat avec une préparation de type concentré émulsionnable et à partir des propriétés physico-chimiques de la substance active.

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

Estimation de l'exposition de l'opérateur

L'exposition systémique des applicateurs a été estimée à l'aide du modèle BBA (German Operator Exposure Model), en considérant les conditions d'application suivantes de la préparation PHYSALIS :

Usage	Dose maximale (dose en substance active)	Volume de bouillie	Surface traitée	Matériel utilisé
Maraîchage de plein air (asperge et chou)	0,4 kg de préparation/ha (100 g /ha trifloxystrobine + 200 g/ha tébuconazole)	200 L/ha	20 ha/j	Pulvérisateur à rampe

Les expositions estimées par le modèle BBA sont comparées à l'AOEL des substances actives trifloxystrobine et tébuconazole. Les pourcentages d'AOEL obtenus sont les suivants :

Culture	Equipement de protection individuelle (EPI)	% AOEL trifloxystrobine	% AOEL tébuconazole
Maraîchage de plein air (asperge et chou)	Sans EPI	20 %	102 %
	Avec port de gants pendant le mélange/chargement	-	53 %

Ces résultats montrent que l'exposition de l'opérateur est inférieure à l'AOEL de la trifloxystrobine et du tébuconazole avec port de gants pendant le mélange/chargement.

Compte tenu de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, le risque sanitaire des opérateurs est considéré comme acceptable avec port de gants et d'un vêtement de protection pendant toutes les phases de mélange, chargement et d'application de la préparation.

Il convient de noter que les vêtements de protection et les équipements de protection individuelle (EPI) doivent impérativement être adaptés aux propriétés physico-chimiques du produit utilisé et aux conditions d'exposition et que, afin de garantir une efficacité, ils doivent être associés 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 vêtements de protection et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'estimation de l'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation est réalisée à partir du modèle EUROPOEM II⁹ pour des doses de trifloxystrobine et de tébuconazole respectives de 100 g/ha et 200 g/ha. L'exposition correspond à 0,2 % de l'AOEL de la trifloxystrobine et 0,9 % de l'AOEL du tébuconazole, pour un adulte de 60 kg situé à 7 mètres de l'application. Le risque sanitaire pour les personnes présentes est considéré comme acceptable.

⁹ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

Estimation de l'exposition des travailleurs

En l'absence de donnée, l'exposition du travailleur, estimée par défaut sans tenir compte du délai de rentrée, représente 36 % de l'AOEL de la trifloxystrobine sans port d'EPI et 26 % de l'AOEL du tébuconazole avec port d'un vêtement de protection. En conséquence, le risque sanitaire pour les travailleurs lié à l'utilisation de la préparation PHYSALIS est considéré comme acceptable avec port d'un vêtement de protection.

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

Les données résidus fournies dans le cadre de cette demande sont les mêmes que celles soumises dans le cadre de l'inscription des substances actives trifloxystrobine et tébuconazole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. En complément de ces données, le dossier contient deux études de métabolisme sur betterave pour la trifloxystrobine, et de nouvelles études de résidus sur brocoli, chou-fleur, chou de Bruxelles et chou pommé pour les 2 substances actives.

Définition du résidu

• *Trifloxystrobine*

Des études de métabolisme dans le blé, la pomme et le concombre ainsi que chez l'animal, des études de procédés de transformation des produits végétaux et des études de résidus dans les cultures suivantes ont été réalisées dans le cadre de l'inscription de la trifloxystrobine à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu :

- dans les plantes comme la trifloxystrobine pour la surveillance, le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur ;
- dans les produits d'origine animale comme la trifloxystrobine pour la surveillance et le contrôle, et comme la trifloxystrobine et le métabolite CGA 321113 pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

De plus, deux études de métabolisme sur betterave ont été fournies dans le cadre de cette demande. Ces études ont également été évaluées par les Pays-Bas dans le cadre d'une demande de modification de limites maximales de résidus (LMR) pour la trifloxystrobine. Dans le rapport d'évaluation publié par l'EFSA en avril 2009¹⁰, il est proposé que le métabolite CGA 321113 soit inclus dans la définition du résidu dans les plantes pour l'évaluation de risque pour le consommateur. L'inclusion de ce métabolite dans la définition du résidu pour toutes les cultures sera discutée lors de l'évaluation des LMR de la trifloxystrobine réalisée dans le cadre de l'article 12-2 du règlement (CE) n°396/2005.

• *Tébuconazole*

Des études de métabolisme dans le blé, le raisin et l'arachide ainsi que chez l'animal et des études de résidus dans les rotations culturales ont été réalisées dans le cadre de l'inscription du tébuconazole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu :

- dans les plantes comme le tébuconazole¹¹ pour la surveillance, le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur (définition provisoire) ;
- dans les produits d'origine animale comme le tébuconazole pour la surveillance et le contrôle, et comme la somme du tébuconazole, de l'hydroxy-tébuconazole et de leurs conjugués (somme des énantiomères) exprimée en tébuconazole pour l'évaluation du risque pour le consommateur (définition provisoire).

Essais résidus

Asperge

Les bonnes pratiques agricoles (BPA) revendiquées sur asperge sont de 3 applications à la dose de 100 g/ha de trifloxystrobine et 200 g/ha de tébuconazole, aucun délai avant récolte (DAR) n'étant revendiqué.

¹⁰ REASONED OPINION OF EFSA - Modification of the existing MRLs for trifloxystrobin in various crops, prepared by the Pesticides Unit (PRAPeR)- (Question No EFSA-Q-2009-00222)

¹¹ Certains métabolites (en particulier le 1,2,4-triazole, le triazole alanine et le triazole acide acétique) n'ont pas été retenus dans la définition du résidu lors de l'évaluation européenne du tébuconazole. Du fait qu'ils sont communs à plusieurs substances actives du groupe des triazoles, ils font actuellement l'objet de réflexions au niveau européen et mondial qui pourraient déboucher à l'avenir sur une modification de la définition du résidu.

Considérant que l'usage revendiqué correspond au traitement de la plante après la récolte des turions de l'année et avant la récolte de l'année suivante, aucun essai résidus n'est nécessaire.

Brocoli et chou-fleur

Les BPA revendiquées sur brocoli et chou-fleur sont de 2 applications à la dose de 100 g/ha de trifloxystrobine et 200 g/ha de tébuconazole, la dernière application étant effectuée 21 jours avant la récolte (DAR de 21 jours).

- **Trifloxystrobine**

4 essais résidus (2 sur brocoli et 2 sur chou-fleur) ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits dans le Nord de l'Europe, en respectant les BPA revendiquées en France. Les niveaux de résidus obtenus sont tous inférieurs à la limite de quantification (LQ) de 0,02 mg/kg et respectent donc les LMR en vigueur sur brocoli et chou-fleur.

Les niveaux du métabolite CGA 321113 sont inférieurs à la LQ, excepté dans 1 essai sur chou-fleur où 0,03 mg/kg de CGA 321113 ont été mesurés.

- **Tébuconazole**

4 essais résidus (2 sur brocoli et 2 sur chou-fleur) ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits dans le Nord de l'Europe, conformément aux BPA critiques revendiquées. Les niveaux de résidus sont tous inférieurs à la LQ de 0,02 mg/kg et respectent donc les LMR en vigueur sur brocoli et chou-fleur.

Les niveaux de résidus mesurés dans les choux confirment que les BPA revendiquées permettent de respecter les LMR en vigueur.

Toutefois, aucun essai résidus n'a été fourni pour la zone Sud de l'Europe. Considérant que la production de chou-fleur et de brocoli concerne essentiellement le nord de la France, les usages sur ces cultures sont considérés comme acceptables. Il conviendra cependant de fournir en post-autorisation des essais résidus conduits dans la zone Sud avec la trifloxystrobine et le tébuconazole confirmant la conformité des niveaux de résidus aux LMR en vigueur.

Chou de Bruxelles

Les BPA revendiquées sur chou de Bruxelles sont de 3 applications à la dose de 100 g/ha de trifloxystrobine et 200 g/ha de tébuconazole, avec un DAR de 21 jours.

- **Trifloxystrobine**

6 essais résidus ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits en plein champ dans le Nord de l'Europe en respectant les BPA revendiquées en France. Le niveau maximal de trifloxystrobine mesuré dans les choux de Bruxelles est de 0,02 mg/kg. Les niveaux du métabolite CGA 321113 varient de moins de 0,02 mg/kg à 0,13 mg/kg.

De plus, des essais conduits avec une autre formulation et à une BPA plus critique (3 applications à raison de 250 g trifloxystrobine/ha, DAR de 14 ou 21 jours) sont disponibles et ont été évalués par les Pays-Bas dans le cadre d'une demande de modification de LMR. Ainsi, 8 essais résidus réalisés dans le Nord de l'Europe, et dans lesquels les niveaux de résidus sont conformes à la LMR en vigueur, complètent le jeu de données fourni.

- **Tébuconazole**

6 essais résidus ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits en plein champ dans le Nord de l'Europe en respectant les BPA revendiquées en France. Le niveau maximal de tébuconazole mesuré dans les choux de Bruxelles est de 0,17 mg/kg.

Les niveaux de résidus mesurés dans les choux de Bruxelles et la distribution des résultats confirment que les BPA revendiquées permettent de respecter les LMR en vigueur.

Toutefois, aucun essai résidus n'a été fourni pour la zone Sud. Considérant que la production de chou de Bruxelles concerne essentiellement le nord de la France, et compte tenu du fait que des

essais¹² en zone Sud sont en cours de réalisation, l'usage sur cette culture est considéré comme acceptable. Il conviendra de fournir en post-autorisation les résultats de ces essais.

Chou pommé

Les BPA revendiquées sur chou pommé sont de 3 applications à la dose de 100 g/ha de trifloxystrobine et 200 g/ha de tébuconazole, avec un DAR de 21 jours.

- **Trifloxystrobine**

4 essais résidus ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits en plein champ dans le Nord de l'Europe en respectant les BPA revendiquées en France. Les niveaux de trifloxystrobine mesurés sont tous inférieurs à la LQ de 0,01 mg/kg. Les niveaux du métabolite CGA 321113 sont tous également inférieurs à la LQ de 0,01 mg/kg.

De plus, des essais conduits avec une autre formulation et à une BPA plus critique (3 applications à raison de 250 g trifloxystrobine/ha et d'un DAR de 14 ou 21 jours) sont disponibles et ont été évalués par les Pays-Bas dans le cadre d'une demande de modification de LMR. Ainsi 10 essais réalisés dans le Nord de l'Europe, et dans lesquels les niveaux de résidus sont conformes à la LMR en vigueur, complètent les données fournies.

- **Tébuconazole**

4 essais résidus ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits en plein champ dans le Nord de l'Europe en respectant les BPA revendiquées en France. Les niveaux de tébuconazole sont tous inférieurs à la LQ de 0,05 mg/kg.

Les niveaux de résidus mesurés dans les choux pommés confirment que les BPA revendiquées permettent de respecter les LMR en vigueur.

Toutefois, aucun essai résidus n'a été fourni pour la zone Sud. Considérant que la production de chou pommé concerne essentiellement le nord de la France, et compte tenu du fait que des essais¹³ en zone Sud sont en cours de réalisation, l'usage sur cette culture est considéré comme acceptable. Il conviendra de fournir en post-autorisation les résultats de ces essais.

Essais d'alimentation animale

Les usages revendiqués pour la préparation PHYSALIS n'engendrent pas de modification de l'apport journalier maximal théorique pour les animaux d'élevage calculé lors des évaluations européennes. Par conséquent aucune nouvelle étude d'alimentation animale n'est nécessaire.

Rotations culturales

Les études de rotations culturales soumises et évaluées dans le cadre de l'inscription de la trifloxystrobine et du tébuconazole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE sont suffisantes pour conclure que l'utilisation de la préparation PHYSALIS sur les usages revendiqués n'aboutira pas à la présence de résidus dans les cultures suivantes.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

- **Trifloxystrobine**

Les études d'hydrolyse réalisées dans le cadre de l'inscription de la trifloxystrobine à l'annexe I de la directive 91/414/CEE ont montré que la substance active est stable durant les processus de transformation.

Des essais de transformations industrielles ont par ailleurs été réalisés sur pomme, raisin et orge. Ils ont permis de définir des facteurs de transfert vers les pomaces de pomme (2,75 à 18,6), le jus de pomme (0,06 à 0,28), la purée de pommes et de poire (0,17 à 0,31) et le vin (0,01 à 0,2). Les niveaux de résidus retrouvés après transformation de l'orge sont inférieurs à la LQ dans les produits destinés à l'alimentation humaine.

- **Tébuconazole**

Les études d'hydrolyse réalisées dans le cadre de l'inscription du tébuconazole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE ont montré que la substance active est stable durant les processus de transformation.

¹² Le pétitionnaire a indiqué la mise en place de 4 essais dans la zone Sud en 2009-2010.

¹³ Le pétitionnaire a indiqué la mise en place de 4 essais dans la zone Sud en 2009-2010.

Des essais de transformations industrielles ont par ailleurs été réalisés sur orge et raisin. Ils ont permis de définir des facteurs de transfert vers l'orge perlée (0,27), la bière (0,03) et le vin (0,26).

Evaluation du risque pour le consommateur

Au regard des données relatives aux résidus évaluées dans le cadre de ce dossier, les risques chronique et aigu pour le consommateur sont considérés comme acceptables.

Limites maximales de résidus

Les données résidus évaluées dans le cadre de ce dossier sont conformes aux LMR en vigueur. Ces LMR sont actuellement en cours de révision dans le cadre des articles 12-1 (tébuconazole) et 12-2 (trifloxystrobine) du règlement (CE) n°396/2005. Par conséquent, dans l'attente de la révision de ces LMR, il est possible de donner un avis favorable pour la préparation PHYSALIS.

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

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE relatives aux dossiers annexe III, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent les substances actives et leurs produits de dégradation. En ce qui concerne la trifloxystrobine, le tébuconazole et leurs métabolites, les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire de ces substances actives. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées dans les modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation de ces substances actives avec la préparation PHYSALIS.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

Trifloxystrobine

En conditions contrôlées aérobies, le principal processus de dégradation de la trifloxystrobine est la formation du métabolite CGA321113¹⁴ [maximum de 97 % de la Radioactivité Appliquée (RA) au laboratoire (formation moins importante au champ)]. D'autres métabolites ont également été détectés dans le sol : le CGA373466¹⁵, qui est l'isomère du métabolite CGA321113 (moins de 6,0 % de la RA), et les métabolites diacides NOA413161¹⁶ et NOA413163¹⁷, détectés dans les lixiviats des études lysimétriques. La minéralisation et la formation de résidus non-extractibles représentent respectivement, 64 % de la RA et 27 % de la RA après 365 jours d'incubation.

En conditions anaérobies, la trifloxystrobine se dégrade en métabolite CGA321113 (maximum de 97 % de la RA après 90 jours d'incubation). Ce dernier est stable en conditions anaérobies. Aucun nouveau métabolite n'a été identifié.

Les expérimentations de photodégradation indiquent que les métabolites CGA321113 et CGA373466 sont détectés à des teneurs maximales de 44 % de la RA (après 10 jours) et 42 % de la RA (après 22 jours). Les isomères de la trifloxystrobine CGA357261¹⁸ et CGA357262¹⁹ peuvent également se former de manière transitoire. Aucun nouveau métabolite majeur n'a été identifié.

Tébuconazole

En conditions contrôlées aérobies, le tébuconazole se dégrade très lentement. La minéralisation ne représente que 0,4 % de la RA après 112 jours pour le marquage ¹⁴C-phényl et 0,1 % de la RA après 58 jours pour le marquage ¹⁴C-triazole. Les résidus non-extractibles atteignent un maximum de 16,2 % de la RA après 112 jours pour le marquage ¹⁴C-phényl et 14,5 % de la RA après 58 jours pour le marquage ¹⁴C-triazole. Au total, 7 métabolites mineurs

¹⁴ (EE) methoxyimino-[2-[1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylideneaminooxymethyl]-phenyl]-acetic acid

¹⁵ (Z/E) methoxyimino-[2-[1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylideneaminooxymethyl]-phenyl]-acetic acid

¹⁶ (E/Z) isomer of {2-[carboxy-(3-trifluoromethyl-phenyl)-methyleneaminoxy-methyl]-phenyl}-methoxyiminoacetic acid

¹⁷ (E/E) isomer of {2-[carboxy-(3-trifluoromethyl-phenyl)-methyleneaminoxy-methyl]-phenyl}-methoxyiminoacetic acid

¹⁸ Isomer (Z/E) of trifloxystrobin

¹⁹ Isomer (Z/Z) of trifloxystrobin

ont été identifiés dans le sol. Le métabolite 1,2,4-triazole a été détecté à une concentration maximale de 9 % de la RA.

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

Au cours des études de photolyse, le tébuconazole se dégrade très lentement. Après 35 jours d'exposition à la lumière, 86 % de la RA sont sous forme de composé parent, tandis que 97 % de la RA correspondant à la substance active sont retrouvés dans l'échantillon témoin à l'obscurité. Deux nouveaux métabolites sont détectés mais aucun ne dépassent les 5 % de la RA. Cette voie de dégradation n'est pas considérée comme majoritaire.

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

Trifloxystrobine

Les PECsol ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)²⁰ et en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour la trifloxystrobine : $DT_{50}^{21} = 11,2$ jours, valeur maximale au champ ;
- pour CGA321113 : pourcentage maximal observé au champ = 97 % de la RA ;
- pour CGA373466 : pourcentage maximal observé au champ = 45 % de la RA.

La PECsol maximale calculée pour les usages revendiqués est de 0,147 mg/kg_{SOL} pour la trifloxystrobine, de 0,137 mg/kg_{SOL} pour le métabolite CGA321113, et de 0,063 mg/kg_{SOL} pour le métabolite CGA373466.

Tébuconazole

Les PECsol ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997) et en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour le tébuconazole : $DT_{50} = 91,6$ jours, valeur maximale au champ ;
- pour le 1,2,4-triazole : $DT_{50} = 12,3$ jours, pourcentage maximal observé = 9 % de la RA.

La PECsol maximale calculée pour les usages revendiqués est de 0,509 mg/kg_{SOL} pour le tébuconazole et de 0,010 mg/kg_{SOL} pour le métabolite 1,2,4-triazole.

Persistance et risque d'accumulation

Trifloxystrobine

La trifloxystrobine n'est pas considérée comme persistante au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

Le métabolite CGA321113 est persistant au laboratoire et au champ (DT_{50} champ 27-137 jours, moyenne 60 jours, cinétique SFO²²) et pourrait s'accumuler dans le sol. La valeur de plateau d'accumulation calculée est de 0,147 mg/kg_{SOL} ($DT_{50} = 136,8$ jours).

Le métabolite CGA373466 n'est pas considéré comme persistant au champ ($DT_{90} < 365$ jours).

Les métabolites NOA413161 et NOA413163 ne sont pas considérés comme persistants dans les études en lysimètres. Peu de données sont disponibles pour caractériser la vitesse de dégradation de ces diacides.

Tébuconazole

Le tébuconazole est considéré comme persistant au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Le métabolite 1,2,4-triazole n'est pas considéré comme persistant. Une PEC plateau maximale de 0,8 mg/kg_{SOL} a été calculée pour les usages revendiqués de la préparation PHYSALIS.

²⁰ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97

²¹ DT_{50} : durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de substance

²² SFO : déterminée selon une cinétique de 1^{er} ordre simple (Simple First Order)

Transfert vers les eaux souterraines**Adsorption et mobilité***Trifloxystrobine*

La trifloxystrobine est considérée comme peu mobile selon la classification de McCall²³. Les métabolites acides CGA321113 et CGA373466 sont faiblement adsorbés (K_{oc} ²⁴ moyen de 121 et 88 L/kg_{OC}). Le métabolite NOA413161 est très faiblement adsorbé dans le sol avec un K_{oc} de 4,2 L/kg_{OC}. Le coefficient d'adsorption du métabolite NOA413163 n'a pas été déterminé. Il est considéré égal à celui du NOA413161.

Lors des études lysimétriques (2 applications de 250 g trifloxystrobine/ha/an sur blé en Europe), quatre métabolites sont détectés dans les lixiviats à des concentrations supérieures à 0,1 µg/L : le CGA321113 (1,22 µg/L), le CGA373466 (0,24 µg/L), le NOA413161 (6,69 µg/L) et le NOA413163 (2,76 µg/L).

Tébuconazole

Le tébuconazole est considéré comme intrinsèquement peu mobile selon la classification de McCall. Le métabolite 1,2,4-triazole est considéré comme fortement mobile.

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

Les risques de transfert de la trifloxystrobine et de ses métabolites du sol vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide du modèle Pelmo 3.3.2, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)²⁵, et à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour la trifloxystrobine : DT_{50} = 5,3 jours, moyenne géométrique des valeurs au champ, K_{foc} ²⁶ = 2377 mL/g_{OC}, $1/n$ ²⁷ = 0,96 ;
- pour CGA321113 : DT_{50} = 41,9 jours, K_{foc} = 121 mL/g_{OC}, $1/n$ = 1,01, ffm ²⁸ = 0,55 ;
- pour CGA373466 : DT_{50} = 36,1 jours, K_{foc} = 88 mL/g_{OC}, $1/n$ = 0,89, ffm = 0,45 ;
- pour NOA413161 : DT_{50} = 97,3 jours, K_{doc} ²⁹ = 4,2 mL/g_{OC}, $1/n$ = 1 (valeur par défaut³⁰), ffm = 0,425 ;
- pour NOA413163 : DT_{50} = 43,8 jours, K_{doc} = 4,2 mL/g_{OC}, $1/n$ = 1 (valeur par défaut), ffm = 0,425.

Les PECeso calculées pour la trifloxystrobine et le métabolite CGA373466 sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des usages évalués. Toutefois, les PECeso calculées pour les métabolites CGA321113 et NOA413163 atteignent un maximum de 0,515 µg/L et 8,681 µg/L, respectivement.

Les métabolites de la trifloxystrobine ne sont pas considérés comme pertinents au sens du document guide européen Sanco 221/2000³¹. Les risques de contamination des eaux souterraines sont considérés comme acceptables pour l'usage de la préparation sur asperge (3 applications), et sur chou uniquement à raison de 2 applications par an.

Tébuconazole

Les risques de transfert du tébuconazole et de ses métabolites du sol vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide du modèle Pelmo v3.3.2, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000), et à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour le tébuconazole : DT_{50} = 39,3 jours (valeur médiane des données au champ normalisée à 20°C et pF2), K_{foc} = 769 mL/g_{OC}, $1/n$ = 0,84 (valeur moyenne, n=9) ;

²³ McCall P.J., Laskowski D.A., Swann R.L., Dishburger H.J. (1981), Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis, In: Test protocols for environmental fate and movement of toxicants, Association of Official Analytical Chemists (AOAC), Arlington, Va., USA.

²⁴ K_{oc} : coefficient de partage sol-solution par unité de masse de carbone organique

²⁵ FOCUS (2000) FOCUS groundwater scenarios in the EU review of active substances, Report of the FOCUS groundwater scenarios workgroup, EC document reference Sanco/321/2000, rev.2, 202pp

²⁶ K_{foc} : coefficient d'adsorption dans l'équation de Freundlich normalisé par la quantité de carbone organique du sol.

²⁷ $1/n$: exposant dans l'équation de Freundlich

²⁸ ffm : fraction de formation cinétique

²⁹ K_{doc} : coefficient d'adsorption normalisé par la quantité de carbone organique du sol

³⁰ Data requirements, study guideline, guidance and consensus of member state fate and behaviour experts on soil adsorption measurements and selection of the slope ($1/n$ value) that describes the Freundlich coefficient. Clarification note from EFSA (PRAPeR unit, 15/01/2010).

³¹ 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.

- pour le métabolite 1,2,4-triazole : $DT_{50} = 7,4$ jours (moyenne géométrique des données laboratoire normalisées à 20°C et pF2, n=3), $K_{foc} = 89$ mL/g_{OC}, $1/n = 0,916$ (valeur moyenne, n=4), $ffm=1$.

Les PEC_{eso} calculées pour le tébuconazole et le métabolite 1,2,4-triazole sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des usages revendiqués. Les risques de contamination des eaux souterraines au regard du tébuconazole sont considérés comme acceptables.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

Trifloxystrobine

Dans le système eau-sédiment, la trifloxystrobine, peu soluble, se dissipe rapidement (DT_{50} eau de 1,2 jour) par adsorption sur le sédiment (42,3 % de la RA après 1 jour), et se dégrade rapidement dans les sédiments (DT_{50} sédiment de 4,2 jours) en acide CGA321113. Ce métabolite est beaucoup plus soluble, et majeur dans la phase aqueuse (maximum 76,9 % de la RA après 7 jours, DT_{50} eau de 320 jours) et dans la phase sédimentaire où il est stable et où il pourrait s'accumuler (maximum 51,1 % de la RA après 21 jours). Une étude en mésocosme en conditions extérieures fournit une valeur de DT_{50} dans l'eau de l'ordre de 1 jour pour la trifloxystrobine après la première application, ce qui est en accord avec les valeurs obtenues au laboratoire dans le système eau-sédiment.

La trifloxystrobine est dégradée par hydrolyse en CGA321113, seul métabolite détecté. Le métabolite CGA321113 peut atteindre un maximum de 60 % de la RA à pH 7, et 102 % de la RA à pH 9, à la fin de l'étude.

La trifloxystrobine se dégrade rapidement par photolyse à pH 7,2. Trois métabolites majeurs ont été détectés, CGA357262 (10,2 % de la RA), CGA357261 (40 % de la RA) et M10, un isomère de CGA321113 (16,9 % de la RA).

Avec la [¹⁴C-TP]trifloxystrobine, 4 métabolites majeurs sont détectés, CGA357261 (35 % de la RA), CGA373466 (44,1 % de la RA), CGA321113 (23 % de la RA) and CGA107170 (21,4 % de la RA). A pH 5, la [¹⁴C-TP]trifloxystrobine est dégradée en deux métabolites majeurs CGA107170 (52 % de la RA) and CGA357261 (41,6 % de la RA).

La dégradation rapide de la trifloxystrobine en acide CGA321113 pourrait limiter la formation des isomères de la trifloxystrobine en cas d'exposition à la lumière en conditions réelles.

Tébuconazole

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

En conditions expérimentales naturelles (mare traitée), la dissipation du tébuconazole s'est révélée plus rapide que celle observée en conditions de laboratoire. Même si une action par photolyse directe peut être exclue, des réactions secondaires de photolyse liées à la présence de catalyseurs (acides humiques) peuvent être envisagées. En conditions biotiques, la photolyse a conduit à la formation de métabolites majeurs M25 (40,2 % de la RA), M17 (21 % de la RA) et M26 (1,2,4-triazole ; 14 % de la RA).

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

Concentrations prévisibles dans les eaux de surface et les sédiments (PEC_{eso} et PEC_{sed})

Trifloxystrobine

Les PEC_{eso} et PEC_{sed} ont été calculées pour la dérive de pulvérisation et le drainage en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour la trifloxystrobine : DT_{50} eau = 1,2 jour (maximum pour la colonne d'eau des systèmes eau-sédiment au laboratoire, cinétique SFO, n=4), maximum de 42,3 % de la RA dans les sédiments ;

- pour CGA321113 : maximum de 76,9 % de la RA dans la phase eau et de 51,1 % de la RA dans les sédiments.

Les valeurs de PEC maximales obtenues sont présentées dans le tableau suivant :

Voie d'entrée	Dérive (distance)	Trifloxystrobine	CGA321113	CGA373466
PEC _{esu} (µg/L)	Forte (10 mètres)	0,096	0,071	-
	Moyenne (30 mètres)	0,033	0,024	-
	Faible (100 mètres)	0,010	0,007	-
PEC _{sed} (µg/kg)	Forte	0,304	0,355	-
PEC _{drainage} (µg/L)	-	0,055	0,205	0,094

Tébuconazole

Les PEC_{esu} et PEC_{sed} ont été calculées pour la dérive de pulvérisation et le drainage en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour le tébuconazole : DT₅₀ eau : 42,6 jours ;
- pour le 1,2,4-triazole : maximum de 14 % de la RA ;
- pour le HWG 1608-pentanoic acid : maximum de 40,2 % de la RA ;
- pour le HWG 1608-lactone : maximum de 21 % de la RA.

Les valeurs de PEC maximales obtenues sont présentées dans le tableau suivant :

Voie d'entrée	Dérive (distance)	Tébuconazole	1,2,4-triazole	HWG 1608-pentanoic acid	HYWG 1608-lactone
PEC _{esu} (µg/L)	Forte (10 mètres)	0,483	0,015	0,152	0,073
	Moyenne (30 mètres)	0,166	0,005	0,052	0,025
	Faible (100 mètres)	0,049	0,001	0,015	0,007
PEC _{sed} (µg/kg)	Forte	2,69	-	-	-
PEC _{drainage} (µg/L)	-	0,190	0,015	-	-

Comportement dans l'air

• *Trifloxystrobine*

La trifloxystrobine présente un potentiel de volatilisation faible (pression de vapeur = $3,4 \times 10^{-6}$ Pa à 25 °C). De plus, le potentiel de transport atmosphérique sur des longues distances est considéré comme négligeable (DT₅₀ de 1,5 à 2 jours). Sur la base de ces données, l'évaluation conduit à considérer la contamination du compartiment air et le transport sur de courtes ou de longues distances comme négligeables.

• *Tébuconazole*

La tébuconazole présente un potentiel de volatilisation faible (pression de vapeur = $1,3 \times 10^{-6}$ Pa à 20 °C). Néanmoins, une DT₅₀ de 2,6 jours dans l'air a été calculée (méthode Atkinson). Sur la base de ces données, l'évaluation conduit à considérer une faible contamination du compartiment air mais un transport sur de courtes ou de longues distances comme possible. A titre informatif des données de surveillance dans l'air ont été fournies :

Depuis 2001, des programmes de surveillance initiés par différentes AASQA³² ont permis de détecter et de quantifier le tébuconazole dans l'atmosphère. Les données actuellement disponibles montrent une gamme de valeurs s'échelonnant de 0,15 à 4,8 ng/m³ pour une période d'étude de mi-juin à début juillet principalement à proximité de sites viticoles. Dans le

³² Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air

cas de sites à proximité de cultures céréalières, les concentrations varient de 0,8 à 1,4 ng/m³ pour une période d'étude de mi-mars à mi-juin. Au vu des résultats de mesure, l'exposition potentielle par voie respiratoire des personnes résidentes peut être considérée comme négligeable en comparaison avec les autres voies d'exposition possibles.

Il convient de souligner que les données mesurées et recensées dans les rapports des différentes AASQA résultent d'un échantillonnage sur une période donnée. Les stratégies d'échantillonnage peuvent différer d'un rapport à un autre mais collectivement, l'ensemble des données peuvent être indicatrices d'une tendance. En outre, les méthodes d'analyse peuvent être différentes des méthodes d'analyse proposées dans le cadre de ce dossier. Bien que mesurées *in situ*, l'interprétation de l'ensemble des données reste difficile dans l'état actuel des connaissances.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effets sur les oiseaux

Risques aigus, à court-terme et à long-terme pour des oiseaux herbivores et insectivores

L'évaluation des risques aigus, à court-terme et à long-terme pour les oiseaux a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, sur la base des données de toxicité des dossiers européens des substances actives tébuconazole et trifloxystrobine, ainsi que sur la base des données avec la préparation PHYSALIS. Les valeurs toxicologiques retenues pour l'évaluation sont les suivantes :

- Pour le tébuconazole :

- pour l'exposition aiguë, sur la DL₅₀ égale à 1988 mg/kg p.c., (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- pour l'exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 703 mg/kg p.c./j, (étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie) ;
- pour l'exposition à long-terme, sur la NOEL³³ de 5,8 mg/kg p.c./j, (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

- Pour la trifloxystrobine :

- pour l'exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg p.c., (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- pour l'exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 1396 mg/kg p.c./j, (étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie) ;
- pour l'exposition à long-terme, sur la NOEL de 30,2 mg/kg p.c./j, (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

Une étude de toxicité aiguë réalisée avec la préparation PHYSALIS indique que celle-ci n'est pas plus toxique qu'attendue au regard de la toxicité des substances actives.

Les risques ont été évalués pour des oiseaux insectivores de petite taille et des oiseaux herbivores de taille moyenne. Les ratios toxicité/exposition (TER³⁴) ont été calculés pour les deux substances actives, conformément à la directive 91/414/CEE et comparés aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour le risque aigu et à court-terme et de 5 pour le risque à long-terme. Les valeurs obtenues sont les suivantes :

	Oiseaux	TER	TER affiné
Tébuconazole			
Exposition aiguë	Herbivores	107,38	/
	Insectivores	183,80	/
Exposition à court-terme	Herbivores	> 71,16	/
	Insectivores	> 116,55	/
Exposition à long-terme	Herbivores	1,11	6,24
	Insectivores	0,96	5,89

³³ NOEL : No observed effect level (dose sans effet)

³⁴ TER : 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 à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE en deçà duquel la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante pour que le risque soit acceptable.

	Oiseaux	TER	TER affiné
Trifloxystrobine			
Exposition aiguë	Herbivores	> 302,48	/
	Insectivores	> 369,82	/
Exposition à court-terme	Herbivores	> 282,61	/
	Insectivores	> 462,86	/
Exposition à long-terme	Herbivores	11,61	/
	Insectivores	10,01	/

Selon les scénarios standard (première approche), les TER aigus et court-terme étant supérieurs à la valeur seuil de 10 pour les oiseaux insectivores et herbivores pour les 2 substances actives, les risques aigus et à court-terme sont acceptables.

Les valeurs de TER long-terme pour les oiseaux herbivores et insectivores calculées pour la trifloxystrobine sont supérieures à la valeur seuil de 5. En revanche, les valeurs de TER long-terme calculées pour le tébuconazole sont inférieures à la valeur seuil de 5 en première approche.

L'estimation de l'exposition à long-terme pour les insectivores a donc été affinée en utilisant des informations sur le régime alimentaire et la fréquentation des cultures par une espèce focale, la bergeronnette printanière, tandis que l'exposition à long-terme pour les herbivores a été affinée en utilisant des informations sur le régime alimentaire et la fréquentation des cultures par une espèce focale, le pigeon ramier. La vitesse de dissipation des résidus de tébuconazole sur le feuillage des cultures a également été revue sur la base de données mesurées. Les TER résultants étant supérieurs à la valeur seuil, les risques à long-terme sont acceptables pour les oiseaux insectivores et herbivores pour les usages revendiqués de la préparation PHYSALIS.

Les risques aigus, à court-terme et à long-terme pour les oiseaux insectivores et herbivores sont donc considérés comme acceptables pour les usages revendiqués pour la préparation PHYSALIS.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

Les substances actives tébuconazole et trifloxystrobine ayant un potentiel de bioaccumulation ($\log Pow^{35} > 3$), les risques d'empoisonnement secondaire par consommation de vers de terre et de poissons ont été évalués et sont acceptables pour la trifloxystrobine (TER respectifs de 30,42 et de 19614). Pour le tébuconazole, les risques pour les oiseaux piscivores sont également acceptables (TER de 108). En revanche, le TER obtenu pour les oiseaux vermivores exposés au tébuconazole étant inférieur à la valeur seuil de 5 (TER de 2,5), une évaluation affinée a été réalisée. En prenant en compte des informations sur le régime alimentaire d'une espèce focale, le merle noir, les risques sont acceptables.

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

Les risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués pour les substances actives. Les TER calculés (TER égal à 325859 pour le tébuconazole et supérieur à 1079565 pour la trifloxystrobine) étant supérieurs à la valeur seuil de 10 proposée à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée suite à la pulvérisation de la préparation sont considérés comme acceptables.

Effets sur les mammifères

Risques aigus et à long-terme pour des mammifères herbivores

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les mammifères a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, sur la base des données de toxicité des dossiers européens des substances actives tébuconazole et trifloxystrobine, ainsi que sur la base des données avec la préparation PHYSALIS. Les valeurs toxicologiques retenues pour l'évaluation sont les suivantes :

³⁵ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau

- **Pour le tébuconazole**

- pour une exposition aiguë, sur la DL_{50} de 1700 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat femelle) ;
- pour une exposition chronique, sur la NOEL de 10 mg/kg p.c./j (étude de toxicité chronique chez le rat).

- **Pour la trifloxystrobine**

- pour une exposition aiguë, sur la DL_{50} supérieure à 5000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la NOEL de 72,2 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le rat).

Une étude de toxicité aiguë réalisée avec la préparation PHYSALIS indique que celle-ci n'est pas plus toxique qu'attendue au regard de la toxicité des substances actives.

Les risques ont été évalués pour des mammifères herbivores de taille moyenne. Les TER ont été calculés, pour les deux substances actives, conformément à la directive 91/414/CEE et comparés aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme. Les valeurs obtenues sont les suivantes :

	Mammifères	TER	TER affiné
Tébuconazole			
Exposition aiguë	Herbivores	249,24	/
Exposition à long-terme	Herbivores	5,22	/
Trifloxystrobine			
Exposition aiguë	Herbivores	> 1466,10	/
Exposition à long-terme	Herbivores	75,31	/

Selon les scénarios standard (première approche), les TER aigus et long-terme étant supérieurs aux valeurs seuils pour les mammifères herbivores, les risques aigus et à long-terme sont acceptables.

Au vu de ces résultats, les risques pour les mammifères liés à l'utilisation de la préparation PHYSALIS sont considérés comme acceptables.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

Les substances actives tébuconazole et trifloxystrobine ayant un potentiel de bioaccumulation ($\log Pow > 3$), les risques d'empoisonnement secondaire par consommation de vers de terre et de poissons ont été évalués et sont acceptables avec la trifloxystrobine (TER respectifs de 58,70 et 75748). Pour le tébuconazole, les risques pour les mammifères piscivores sont également acceptables (TER de 2171). En revanche, le TER obtenu pour les mammifères vermivores exposés au tébuconazole étant inférieur à la valeur seuil de 5 (TER de 3,48), une évaluation affinée a été réalisée. En prenant en compte des informations sur le régime alimentaire d'une espèce focale, le hérisson, les risques sont acceptables (TER de 62,5).

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

Les risques d'empoisonnement des mammifères via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués pour les substances actives. Les TER calculés étant supérieurs à la valeur seuil de 10 proposée à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE (TER égal à 534083 pour le tébuconazole et égal à 5172917 pour la trifloxystrobine), les risques d'empoisonnement des mammifères via l'eau de boisson contaminée suite à la pulvérisation de la préparation sont donc considérés comme acceptables.

Effets sur les organismes aquatiques

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués sur la base des données sur les substances actives issues des dossiers européens du tébuconazole et de la trifloxystrobine, ainsi que des données avec la préparation PHYSALIS. Les organismes les plus sensibles à la préparation sont les daphnies, les poissons et les algues avec une sensibilité très proche.

Les risques liés aux métabolites majeurs du tébuconazole et de la trifloxystrobine susceptibles d'être formés dans l'eau sont couverts par les substances actives.

Les valeurs de concentration sans effet prévisible dans l'environnement (PNEC) du tébuconazole et de la trifloxystrobine, utilisées pour l'évaluation des risques sont basées respectivement sur :

- la NOEC³⁶ issue d'une étude des effets du tébuconazole chez le poisson *Pimephales promelas*, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 2 défini sur la base de la distribution des données décrivant la sensibilité des poissons lors des essais aigus et chroniques et sur les stades précoces de développement (PNEC = 1,3 µg/L) pour le tébuconazole ;
- la HC5³⁷ issue d'une étude des effets sur un mésocosme à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 1 (PNEC = 1,2 µg/L) pour la trifloxystrobine.

Ces PNEC ont été comparées aux PEC calculées pour prendre en compte la dérive de pulvérisation des deux substances actives (scénario d'exposition maximale). Ces comparaisons permettent de conclure que les risques sont considérés comme acceptables pour les organismes aquatiques, sous réserve de respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau pour l'ensemble des usages revendiqués.

Les risques liés à l'accumulation du tébuconazole dans le sédiment ont été évalués et sont acceptables pour les organismes du sédiment. Les risques liés à l'exposition des organismes aquatiques par drainage sont également considérés comme acceptables.

Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002, sur la base des données sur les substances actives issues des dossiers européens du tébuconazole et de la trifloxystrobine ainsi que sur la base des données avec la préparation PHYSALIS (pour la trifloxystrobine, DL₅₀ par voie orale et par contact supérieure à 200 µg/abeille ; pour le tébuconazole, DL₅₀ par voie orale supérieure à 83,05 µg/abeille et par contact supérieure à 200 µg/abeille). La toxicité de la préparation pour les abeilles est faible. Les valeurs de quotient de risque HQ³⁸, calculées à partir de ces données (HQ compris < 1 et < 3) sont inférieures à la valeur seuil de 50 proposée à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Les risques pour les abeilles par voie orale et par contact sont donc acceptables.

Effets sur les arthropodes autres que les abeilles

L'évaluation des risques pour les arthropodes non-cibles est basée sur des tests de laboratoire sur substrat naturel réalisés avec la préparation PHYSALIS sur les deux espèces standard (*Aphidius rhopalosiphii* et *Typhlodromus pyri*) ainsi que pour deux espèces supplémentaires *Orius laevigatus* et *Coccinella septempunctata*. Les résultats de ces études indiquent une plus forte sensibilité de la punaise prédatrice *O. laevigatus*, espèce sur laquelle est basée l'évaluation des risques. Les valeurs de HQ en champ sont supérieures à la valeur seuil de 1, issue du document guide Escort 2, pour les usages revendiqués. Une étude sur résidus vieillis montre une diminution de la toxicité de la préparation après quelques jours, ce qui indique qu'une récupération des populations d'arthropodes du champ est possible rapidement après la dernière application de la préparation PHYSALIS.

Les risques pour les arthropodes non-cibles sont donc considérés comme acceptables pour l'ensemble des usages revendiqués avec le respect d'une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux zones non cultivées adjacentes.

Effets sur les vers de terre et autres macro-organismes non-cibles du sol supposés être exposés à un risque

Les risques pour les vers de terre et autres macro-organismes du sol ont été évalués sur la base des données disponibles pour la préparation PHYSALIS, ainsi que sur la base des données sur les substances actives et leurs métabolites, issues des dossiers européens du tébuconazole et de la trifloxystrobine. Les deux substances actives et leurs métabolites sont peu toxiques à court-terme pour les vers de terre. La valeur de toxicité chronique avec la préparation est issue d'une étude sur la reproduction des vers de terre. Aucune augmentation de toxicité n'est attendue avec la préparation et l'évaluation des risques a ainsi été réalisée à partir des données de toxicité disponibles avec les substances actives. Les valeurs de TER aigus et chroniques sont

³⁶ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

³⁷ HC5 : "Hazardous Concentration" : concentration correspondant à un niveau de protection de 95 % des espèces.

³⁸ Hazard quotient.

supérieures aux valeurs seuils pour les 2 substances actives. Les risques sont donc acceptables au sens de la directive 91/414/CEE pour l'ensemble des usages revendiqués de la préparation PHYSALIS.

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Les risques pour les microorganismes du sol ont été évalués sur la base des données disponibles pour la préparation PHYSALIS. Les études indiquent qu'aucun effet néfaste supérieur à 25 % n'est attendu sur les processus de transformation du carbone et de l'azote du sol pour l'ensemble des usages revendiqués de la préparation PHYSALIS. Les risques sont donc considérés comme acceptables au sens de la directive 91/414/CE pour l'ensemble des usages revendiqués de la préparation.

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

Les risques pour les plantes terrestres non-cibles ont été évalués sur la base des données fournies pour la préparation PHYSALIS. Les résultats des essais fournis avec la préparation indiquent qu'aucun effet néfaste supérieur à 50 % n'est à prévoir sur l'émergence, la survie et le développement des plantules poussant en bordure des vignes traitées, après la dernière application de la préparation PHYSALIS. Les risques pour les plantes non-cibles liés à l'usage de la préparation PHYSALIS sont donc considérés comme acceptables.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

La **trifloxystrobine** appartient à la famille des strobilurines. Elle agit sur la respiration cellulaire en bloquant le transfert d'électrons au niveau du complexe III de la chaîne respiratoire mitochondriale. Appartenant au groupe des QoI (Quinone outside Inhibitors), la trifloxystrobine se lie au niveau du site de fixation de l'ubiquinone (face externe du cytochrome bc1).

Le **tébuconazole** appartient à la famille chimique des triazoles. Le mécanisme d'action biochimique repose sur l'inhibition de la biosynthèse des stérols (IBS), composant principal des membranes cellulaires du champignon phytopathogène. Le tébuconazole 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 DMI (Demethylation Inhibitors). Le groupe des DMI comprend les triazoles (époconazole) et les imidazoles (prochloraze).

Essais préliminaires

Des essais préliminaires ont été réalisés sur chou et sur poireau pour évaluer l'efficacité de l'association des deux substances actives trifloxystrobine et tébuconazole en mélange extemporané. Dans ces essais, une bonne efficacité est enregistrée pour le ratio 1 : 2 en trifloxystrobine et tébuconazole, ratio retenu pour la formulation finale de la préparation PHYSALIS.

Des essais au champ ont par ailleurs été réalisés sur différentes cultures (poireau, chicorée witloof et melon). Sur rouille et sur alternariose du poireau ou sur chicorée, la meilleure efficacité est obtenue pour une dose de 0,4 kg/ha de préparation PHYSALIS en comparaison avec des doses d'application de 0,3 ou 0,5 kg/ha. De plus, le niveau de protection observé à cette dose est similaire, voire supérieur, à celui obtenu avec la préparation de référence.

Essais d'efficacité

7 essais d'efficacité ont été fournis sur asperge. Sur cette culture, la préparation PHYSALIS est efficace sur rouille et sur stemphylliose à la dose d'application revendiquée de 0,4 kg/ha, avec un niveau d'efficacité similaire à celui des préparations de référence.

10 essais d'efficacité ont été fournis sur chou. Contre l'alternariose, dans les 3 essais d'efficacité valides, l'efficacité de la préparation PHYSALIS à la dose revendiquée de 0,4 kg/ha est comparable à celui de la préparation référence. Contre *Myscopharealla brassicicola*, dans les 2 essais d'efficacité valides, la préparation PHYSALIS présente une efficacité moyenne, légèrement inférieure à celle des préparations de référence.

Phytotoxicité

La préparation PHYSALIS s'avère sélective du chou et de l'asperge dans les différents essais fournis.

Incidence du traitement sur le rendement et/ou la qualité des végétaux ou produits végétaux

L'application de la préparation PHYSALIS à des doses d'application de 0,4 kg/ha ou de 0,8 kg/ha n'induiront pas d'impact négatif sur le rendement ou la qualité des choux et de l'asperge.

Observations concernant les effets secondaires indésirables ou non recherchés

Aucun impact négatif consécutivement à l'utilisation de la préparation PHYSALIS n'est attendu sur les cultures suivantes et les cultures adjacentes. En ce qui concerne l'emploi de la préparation en production de semences, le pétitionnaire n'a fourni aucun essai et exclut lui-même l'utilisation de celle-ci sur les cultures porte-graines.

Résistance

Le risque d'apparition de résistance lié à l'utilisation de la préparation PHYSALIS pour les usages revendiqués est modéré, cette préparation apportant deux substances actives à modes d'action différents. Cependant, afin de limiter ce risque d'apparition de résistance, le nombre d'applications par cycle cultural est limité à 2 applications sur chou (toutes variétés confondues). De plus, il conviendra de préciser sur l'étiquette le risque de résistance dû à l'utilisation de la préparation PHYSALIS et plus particulièrement celui dû à l'utilisation d'une substance active appartenant à la famille des strobilurines.

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans la directive 91/414/CEE, 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 PHYSALIS ont été décrites et permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Il conviendra cependant de fournir en post-autorisation les données de recouvrement de la méthode de confirmation pour la détermination des résidus de la trifloxystrobine dans l'eau de surface (H. Sommer, 2002).

Les risques sanitaires pour l'opérateur et les travailleurs, liés à l'utilisation de la préparation PHYSALIS sont considérés comme acceptables dans les conditions mentionnées ci-dessous. Les risques sanitaires pour les personnes présentes sont considérés comme acceptables.

Les usages revendiqués sur asperge, chou fleur et brocoli, chou de Bruxelles et chou pommé n'entraîneront pas de dépassement des LMR en vigueur. Il conviendra toutefois de fournir en post-autorisation les résultats des essais résidus sur chou de Bruxelles et chou pommé en cours de réalisation dans la zone Sud. Les risques pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation PHYSALIS sont considérés comme acceptables pour l'ensemble des usages revendiqués, à l'exception du chou feuillu et du chou rave.

Les risques pour l'environnement liés à l'utilisation de la préparation PHYSALIS sont considérés comme acceptables, notamment les risques de contamination des eaux souterraines sur chou uniquement à raison de 2 applications par an.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques liés à l'utilisation de la préparation PHYSALIS sont considérés comme acceptables, dans les conditions mentionnées ci-dessous.

- B** Le niveau d'efficacité et de sélectivité de la préparation PHYSALIS pour les usages revendiqués est considéré comme acceptable. Le risque d'apparition de résistance lié à l'utilisation de la préparation est considéré comme modéré. Cependant, afin de limiter ce risque d'apparition de résistance, le nombre d'applications par cycle cultural est limité à 2 applications sur chou (toutes variétés confondues).

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 PHYSALIS, dans les conditions précisées ci-dessous et en annexe 2.

Classification des substances actives :

- **Trifloxystrobine** : Xi, R43 ; N, R50/53 (règlement (CE) n°1272/2008³⁹) ;
- **Tébuconazole** : Xn, Repr. Cat.3 R63 R22 ; N, R51/53 (règlement (CE) n°1272/2008)

Classification⁴⁰ de la préparation PHYSALIS, phrases de risque et conseils de prudence :
Xn, Repr. Cat. 3 R63
N, R50/53
S36/37 S60 S61

- Xn : Nocif.
 N : Dangereux pour l'environnement
- R63 : Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant (toxique pour la reproduction de catégorie 3).
 R50/53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long-terme pour l'environnement aquatique.
- S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés.
 S60 : Eliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux.
 S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité.

Conditions d'emploi

- Pour l'opérateur, porter des gants et un vêtement de protection pendant les phases de mélange, chargement et d'application de la préparation.
- Pour le travailleur, porter un vêtement de protection.
- Délai de rentrée : 6 heures.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes].
- SPE3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.
- SPE3 : Pour protéger les arthropodes, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport la zone non cultivée adjacente.
- Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne⁴¹.
- Délai d'emploi avant récolte : 21 jours sur choux.
- Ne pas stocker la préparation à plus de 40 °C.

³⁹ 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

⁴⁰ 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.

⁴¹ 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.

Commentaires sur les préconisations agronomiques figurant sur l'étiquette

Il conviendra d'ajouter au projet d'étiquette les modifications suivantes :

- remplacer la phrase "nous recommandons de suivre les conseils diffusés par les Avertissements Agricoles" par "prendre connaissance du Bulletin de Santé du Végétal de votre région avant d'entreprendre un traitement" ;
- supprimer "avec de nombreux fongicides, il existe un risque général d'apparition de souches résistantes...", phrase informelle pour le producteur, et la remplacer par une phrase précisant le risque de résistance et précisant clairement l'appartenance de la spécialité à la famille des Qol ;
- modifier la préconisation sur stemphyliose de l'asperge par "intervenir dès l'apparition des premiers symptômes (taches ocellées à l'aspect huileux entourées d'un halo pourpre) ou dès que les tiges dépassent 60 cm dans les parcelles contaminées les années précédentes".

Marc MORTUREUX

Mots-clés : PHYSALIS, trifloxystrobine, tébuconazole, fongicide, asperge, chou, WG, PAMM.

Annexe 1

Liste des usages revendiqués pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation PHYSALIS

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Trifloxystrobine	250 g/kg	100 g/ha
Tébuconazole	500 g/kg	200 g/ha

Usages	Dose d'emploi (kg/ha)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (en jours)
<u>16153201</u> – Asperge*traitement des parties aériennes*rouille	0,4	3	-
<u>16153203</u> – Asperge*traitement des parties aériennes * <i>Stemphylium vesicarium</i>	0,4	3	-
<u>16403201</u> – Chou*traitement des parties aériennes* <i>Alternaria sp.</i>	0,4	3	21
<u>16403206</u> – Chou*traitement des parties aériennes * <i>Mycosphaerella brassicicola</i>	0,4	3	21

Annexe 2

Liste des usages proposés pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation PHYSALIS

Usages	Dose d'emploi (kg/ha)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (en jours)
<u>16153201</u> – Asperge*traitement des parties aériennes*rouille	0,4	3	Non pertinent
<u>16153203</u> – Asperge*traitement des parties aériennes * <i>Stemphylium vesicarium</i>	0,4	3	Non pertinent
<u>16403201</u> – Chou*traitement des parties aériennes* <i>Alternaria sp.</i> Sauf chou feuillu et chou rave.	0,4	2	21
<u>16403206</u> – Chou*traitement des parties aériennes * <i>Mycosphaerella brassicicola</i> Sauf chou feuillu et chou rave	0,4	2	21