



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

DIRECTION GÉNÉRALE

Maisons-Alfort, le 17 août 2009

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation
MILDICUT à base de cyazofamide et de phosphonate disodique,
de la société ISK Biosciences

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation MILDICUT, de la société ISK Biosciences, pour laquelle, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de cette préparation est requis.

Le présent avis porte sur la préparation MILDICUT à base de cyazofamide et de phosphonate disodique, destinée au traitement fongicide de la vigne.

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 15 et 16 juillet 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

CONSIDÉRANT L'IDENTITÉ DE LA PRÉPARATION

La préparation MILDICUT est un fongicide composé de 25 g/L de cyazofamide (pureté minimale : 93,5 %) et 250 g/L de phosphonate disodique (pureté minimale : 91,7 %, exprimée en matière sèche), se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC), appliquée en pulvérisation après dilution dans l'eau. L'usage revendiqué (culture et dose d'emploi annuelle) est mentionné à l'annexe 1.

La cyazofamide est une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE (directive d'inscription 2003/23/EC du 25 mars 2003²).

Le phosphonate disodique est une nouvelle substance active en cours d'évaluation au niveau européen dont la France est l'Etat membre rapporteur. MILDICUT est la préparation représentative pour l'inscription du disodium phosphonate.

CONSIDÉRANT LES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET LES MÉTHODES D'ANALYSES

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

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation MILDICUT ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation n'est ni explosive, ni comburante, ni hautement inflammable, ni auto-inflammable en dessous de 555°C. Le pH d'une dilution à 1 % de la préparation est de 8,82 ce qui indique que la préparation est faiblement basique. La

¹ 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.

² Directive 2003/23/CE de la Commission du 25 mars 2003 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil, en vue d'y inscrire les substances actives imazamox, oxasulfuron, éthoxysulfuron, foramsulfuron, oxadiargyl et cyazofamid (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

préparation n'est pas tensio-active (tension superficielle de 73 mN/m à 25°C). La préparation est un liquide non newtonien. La densité de la préparation est de 1,222 à 20°C.

Les études de stabilité au stockage pendant 2 semaines à 54°C, 7 jours à 0°C et 2 ans à température ambiante montrent que la préparation est stable.

La préparation forme de la mousse dans des limites acceptables après dilution aux concentrations d'utilisation. Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées (0.3 et 1.5 % volume/volume). Une étude a également montré la résistance des bouteilles en polyéthylène haute densité au stockage.

Les méthodes d'analyse fournies pour la détermination du phosphonate disodique et de la cyazofamide dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus du phosphonate disodique et de la cyazofamide dans les différentes matrices ont été fournies dans les dossiers européens et sont conformes aux exigences réglementaires. Les limites de quantification (LQ) sont les suivantes :

Matrices	Phosphonate disodique ³	Cyazofamide
Raisins	0,5 mg/kg	0,010 mg/kg
Eau de surface	5 µg/L	0,1 µg/L
Eau souterraine et eau de boisson	4,0 µg/L	0,1 µg/L
Air	10 µg/m ³	0,15 µg/m ³
Sol	3,0 mg/kg	0,010 mg/kg

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

• **Phosphonate disodique**

La dose journalière admissible (DJA⁴) du phosphonate disodique, proposée par l'Etat membre rapporteur est de **3 mg/kg p.c.⁵/j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité 2 ans chez le rat (avec le phosphonate monosodique) et une étude de toxicité 2 ans chez le chien (avec le fosetyl-Al).

La fixation d'une dose de référence aiguë (ARfD⁶) pour le phosphonate disodique n'a pas été jugée nécessaire par l'Etat membre rapporteur.

• **Cyazofamide**

La DJA de la cyazofamide, fixée lors de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,17 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité 2 ans chez le rat.

La fixation d'une ARfD pour la cyazofamide n'a pas été jugée nécessaire lors de son inscription à l'annexe 1 de la directive 91/414/CEE.

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

- DL50⁷ par voie orale chez le rat supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;

³ molécule inorganique

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).

- DL50 par voie cutanée chez le rat supérieure à 2240 mg/kg p.c. ;
- CL50⁸ par inhalation chez le rat supérieure à 1,6 mg/kg p.c. ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non 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 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

• **Phosphonate disodique**

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (AOEL⁹) pour le phosphonate disodique, proposé par l'Etat membre rapporteur est de **3 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité sur le développement chez le lapin (phosphonate disodique).

• **Cyazofamide**

L'AOEL pour la cyazofamide, fixé lors de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE est de **0,3 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité 13 semaines chez le rat.

Les risques pour l'opérateur, les personnes présentes et les travailleurs ont été estimés à partir de valeurs d'absorption percutanée des substances actives dans la préparation MILDICUT. Pour le phosphonate disodique, la valeur retenue est de 10 % pour la préparation non diluée et la préparation diluée (établie par défaut). Pour la cyazofamide, les valeurs retenues sont 2 % pour la préparation non diluée et 20 % pour la préparation diluée, déterminées à partir d'une étude réalisée *in vitro* sur épiderme humain avec la préparation MILDICUT.

Estimation de l'exposition de l'opérateur

En considérant les conditions d'application suivantes de la préparation MILDICUT, l'exposition systémique des opérateurs a été modélisée pour le phosphonate disodique et la cyazofamide selon le modèle BBA (German Operator Exposure Model) avec les paramètres suivants :

Usage	Surface traitée	Dose d'application	Volume minimal de dilution	Equipement
Vigne	8 ha/j	4,5 L/ha (1125 g phosphonate disodique/ha et 112,5 g de cyazofamide/ha)	150 L/ha	Pulvérisateur pneumatique

Les résultats montrent que l'exposition de l'opérateur estimée sans port de protection pendant les phases de mélange/chargement et d'application de la préparation représente 6 % de l'AOEL du phosphonate disodique et 10 % de l'AOEL de la cyazofamide.

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

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 CL50 (concentration létale) est une valeur statistique de la concentration d'une substance/préparation dont l'administration provoque la mort de 50% des animaux traités.

⁹ 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.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation, réalisée à partir du modèle EUROPOEM II¹⁰, est estimée à moins de 1 % de l'AOEL du phosphonate disodique et à moins de 1 % de l'AOEL de la cyazofamide, pour un adulte de 60 kg situé à 5 mètres de l'application. Le risque sanitaire pour les personnes présentes lors de l'application de la préparation est considéré comme acceptable.

Estimation de l'exposition des travailleurs

L'exposition des travailleurs, réalisée à partir du modèle EUROPOEM II, est estimée à 23 % de l'AOEL pour le phosphonate disodique et à 5 % de l'AOEL de la cyazofamide, pour un adulte de 60 kg travaillant 8 h par jour et sans port de protection individuelle. Le risque sanitaire pour les travailleurs est considéré comme acceptable sans équipement de protection individuel.

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

Le dossier résidu présenté pour la préparation MILDICUT est basé sur les données soumises pour l'inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE de la cyazofamide et du phosphonate disodique. En complément de ces données, le dossier contient une étude de stabilité au stockage des résidus de la cyazofamide dans le raisin (matrice riche en eau), de nouvelles études de résidus sur raisin de cuve et de transformation du raisin en vin de la cyazofamide.

Définition du résidu

- **Cyazofamide**

Des études de métabolisme dans les pommes de terre, les tomates et le raisin ainsi que chez l'animal, ont été réalisées dans le cadre de l'inscription de la cyazofamide à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu dans les plantes pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur comme la cyazofamide. Compte tenu du niveau de résidu et de l'usage revendiqué, aucune définition du résidu dans les produits d'origine animale n'est nécessaire.

- **Phosphonate disodique**

De nombreuses publications scientifiques ont permis de définir le résidu dans les plantes pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur comme l'acide phosphoreux et ses sels exprimés en acide phosphoreux. Compte tenu de l'usage revendiqué, aucune définition du résidu dans les produits d'origine animale n'est nécessaire.

Essais résidus

- **Cyazofamide**

25 essais résidus ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits dans le Nord de l'Europe (13 essais) et dans le Sud de l'Europe (12 essais) en respectant les bonnes pratiques agricoles (BPA) revendiquées (8 applications et un DAR¹¹ de 21 jours). Parmi les niveaux de résidus mesurés dans les essais fournis, deux valeurs (0,66 et 0,755 mg/kg), obtenues dans des essais Sud, ne respectent pas la limite maximale de résidus (LMR) européenne de 0,5 mg/kg. Cependant, pour un DAR de 28 jours, 6 essais Nord et 5 essais Sud montrent tous des niveaux de résidus inférieurs à cette LMR.

En considérant par ailleurs que, pour des raisons de gestion de risque de résistance, le nombre d'applications devra être limité à 3 par saison, il est fortement improbable que l'application de MILDICUT sur vigne, pour 3 applications et un DAR de 28 jours (au lieu de 8 applications et un DAR de 21 jours revendiqués) entraîne un dépassement de la LMR de la cyazofamide dans le raisin de cuve.

- **Phosphonate disodique**

16 essais résidus (8 essais Nord et 8 essais Sud de l'Europe) sur raisin de cuve, ont été évalués en vue de l'inscription du phosphonate disodique à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Parmi ces essais seulement 8 essais (4 Nord et 4 Sud) ont été validés. Dans ces

¹⁰ EUROPOEM II- Bystander Working group Report

¹¹ DAR : délai avant récolte

essais, le niveau de résidus en acide phosphoreux mesuré dans le raisin est inférieur à 12 mg/kg.

Dans l'état actuel des données fournies, l'évaluation précise du niveau de résidus dans le raisin de cuve aux BPA revendiquées en France ne peut être finalisée. Par conséquent, l'évaluation doit être considérée comme provisoire dans l'attente de la soumission d'éléments complémentaires sur les essais résidus fournis et/ou d'essais résidus complémentaires.

Alimentation animale

Les produits de la vigne n'entrant pas dans l'alimentation des animaux, aucune étude d'alimentation animale n'est requise.

Rotations culturales

La vigne étant une culture pérenne, les études de rotation culturale ne sont pas nécessaires.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

Des études sur les effets des transformations industrielles et des préparations domestiques sur le niveau des résidus dans le vin ont été effectuées.

Pour la cyazofamide, elles n'ont pas permis de déterminer un facteur de transfert de la cyazofamide et de son métabolite CCIM dans le vin.

Pour le phosphonate disodique, un facteur de transfert de 1,6 pour la concentration de l'acide phosphoreux dans le vin a été défini.

Evaluation du risque pour le consommateur

- **Cyazofamide**

En considérant les données relatives aux résidus pour le raisin de cuve évaluées dans le cadre de ce dossier et les modifications des BPA (3 applications au lieu de 8 et un DAR de 28 jours au lieu de 21), il est possible de considérer que la LMR en vigueur au niveau européen sera respectée.

- **Phosphonate disodique**

Actuellement, aucune LMR n'est fixée pour l'acide phosphoreux. Néanmoins, le résidu du fosétyl-Al est défini comme la somme du fosétyl et de l'acide phosphoreux et ses sels exprimés en fosétyl. L'acide phosphoreux et ses sels étant les principaux métabolites du fosétyl-Al, l'évaluation du risque pour le consommateur, liée aux utilisations du phosphonate disodique, doit par conséquent prendre en compte l'ensemble des LMR du fosétyl-Al.

L'évaluation du risque pour le consommateur a donc été effectuée sur la base de la DJA du fosétyl-Al, identique à celle de l'acide phosphoreux, et en considérant les LMR de cette substance active. Les résultats d'essais obtenus avec la préparation MILDICUT et exprimés selon la définition du résidu du fosétyl-Al, permettent de respecter les LMR fixées pour le fosétyl-Al.

Au regard des données relatives aux résidus évaluées dans le cadre de ce dossier, les risques aigus et chroniques pour le consommateur français et européen sont considérés comme acceptables. Néanmoins, il conviendra de fournir les études complémentaires suivantes dans un délai de 12 mois :

- essais résidus sur raisin de cuve pour le phosphonate disodique,
- étude de stabilité des résidus d'acide phosphoreux dans les matrices riches en eau,
- étude de stabilité de CCIM dans le vin.

Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR du fosétyl-Al et de la cyazofamide définies au niveau de l'Union européenne¹².

¹² Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOUE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

Délais d'emploi avant récolte : 28 jours pour le raisin de cuve.

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

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE relatives au dossier annexe III, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent les substances actives et leurs produits de dégradation. Pour la cyazofamide et le phosphonate disodique, les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire des substances actives. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées comme données d'entrée des 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 la préparation MILDICUT pour l'usage revendiqué sur vigne.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

• **Cyazofamide**

En conditions contrôlées aérobies, la cyazofamide est hydrolysée en CCIM (maximum 31,3 % de la radioactivité appliquée (RA) à 10 jours). Ce composé est ensuite dégradé en CCIM-AM (max 13,7 % de la RA après 10 jours), puis en CTCA (max 21,3 % de la RA après 21 jours). La cyazofamide est faiblement minéralisée (maximum 10,8 % pour le marquage ^{14}C -phényl après 30 jours d'incubation). Les résidus non-extractibles atteignent un maximum de 64 % après 45 jours pour le marquage ^{14}C -imidazole.

En conditions anaérobies, la cyazofamide est rapidement dégradée. Les métabolites majeurs sont les mêmes que ceux rencontrés en conditions aérobies : CCIM (max 27,2 % de la RA à 7 jours), CCIM-AM (max 14,1 % à 7 jours) et CTCA (max 21,3 % à 42 jours). Les résidus non-extractibles atteignent un maximum de 80 % de la RA après 1 an d'incubation.

La lumière n'a pas un rôle important dans la dégradation du cyazofamide sur sol sec.

• **Phosphonate disodique**

Des données de la littérature montrent que certains organismes du sol sont capables d'utiliser le phosphonate comme source de phosphore. Cependant, aucune information plus précise n'est disponible concernant le devenir du phosphonate dans le sol, notamment en ce qui concerne les formes solubles et insolubles du phosphore.

Vitesses de dissipation et concentrations attendues dans le sol (PEC¹³sol)

• **Cyazofamide**

Les PECsol sont calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)¹⁴ et en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour la cyazofamide : DT50¹⁵ = 15,1 jours, valeur maximale au laboratoire, cinétique SFO¹⁶, n¹⁷=6 ;
- pour CCIM : DT50 = 19,7 jours, valeur maximale au laboratoire, cinétique SFO, pourcentage maximal de formation de 31,3 %, n=9 ;
- pour CCIM-AM : DT50 = 56,5 jours, valeur maximale au laboratoire, cinétique SFO, pourcentage maximal de formation de 13,7 %, n=9 ;
- pour CTCA : DT50 = 395 jours, valeur maximale au laboratoire, cinétique SFO, pourcentage maximal de formation de 21,3 %, n=9.

La PECsol maximale calculée pour l'usage revendiqué est de 0,21 mg/kg_{SOL} pour la cyazofamide, de 0,04 mg/kg_{SOL} pour le CCIM, 0,02 mg/kg_{SOL} pour le CCIM-AM et 0,03 mg/kg_{SOL} pour le CTCA.

¹³ PEC : Concentration prévisible dans l'environnement (predicted environmental concentration)

¹⁴ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97

¹⁵ DT50 : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de la substance.

¹⁶ SFO : déterminée selon une cinétique de 1^{er} ordre simple (Simple First Order)

¹⁷ 1/n : Exposant dans l'équation de Freundlich

- **Phosphonate disodique**

Etant donné la nature inorganique du phosphonate disodique, il n'est pas possible de définir une vitesse de dégradation du composé. Toutefois, une vitesse de transformation maximale de 281 jours a été estimée.

Seule la PECsol maximale a été calculée pour l'usage revendiqué, à savoir 8 applications à 1125 g/ha de phosphonate disodique. Un pire cas considérant une application de 9000 g/ha et une interception foliaire de 40 % a été retenu pour le calcul. La PECsol maximale est de 4,6 mg/kg_{SOL} en équivalent acide phosphoreux.

Afin d'affiner l'évaluation écotoxicologique, la PECsol a également été calculée pour 3 applications par an (bonnes pratiques agricoles revendiquées). Elle est de 1,76 mg/kg_{SOL} en équivalent acide phosphoreux.

Persistence et risque d'accumulation

- **Cyazofamide**

La cyazofamide et ses métabolites ne sont pas considérés comme persistants au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Le CTCA n'est pas considéré comme persistant d'après les études au champ.

- **Phosphonate disodique**

Non applicable du fait de la nature inorganique du composé.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

- **Cyazofamide**

La cyazofamide, le CCIM et le CTCA sont considérés comme intrinsèquement peu mobiles et CCIM-AM, légèrement mobile selon la classification de McCall¹⁸.

- **Phosphonate disodique**

Le phosphonate disodique peut être considéré comme intrinsèquement moyennement mobile selon la classification de McCall.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

- **Cyazofamide**

Le risque de transfert de la cyazofamide et ses métabolites du sol vers les eaux souterraines a été évalué à l'aide du modèle FOCUS PELMO version 3.3.2 selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)¹⁹, et à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour la cyazofamide : DT50 = 9,9 jours (moyenne des valeurs au laboratoire normalisée à 20°C, n=6), Kfoc²⁰ = 1338 ml/g_{OC} (moyenne, n=8), 1/n²¹ = 0,96 ;
- pour CCIM : DT50 = 13,6 jours (moyenne des valeurs au laboratoire normalisée à 20°C, n=5), ffm²² à partir du parent : 0,554, Kfoc = 753 ml/g_{OC} (moyenne, n=4), 1/n = 0,97 ;
- pour CIM-AM : DT50 = 20,5 jours (moyenne des valeurs au laboratoire normalisée à 20°C, n=8), ffm à partir du CCIM : 1, Kfoc = 2396 ml/g_{OC} (moyenne, n=4), 1/n = 0,96 ;
- pour CTCA : DT50 = 142,6 jours (moyenne géométrique des valeurs au laboratoire normalisée à 20°C, n=6), ffm à partir du CCIM-AM : 0,796, Kfoc = 836 ml/g_{OC} (moyenne, n=4), 1/n = 0,95.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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-rev2, 202pp

²⁰ Kfoc : coefficient d'adsorption par unité de masse de carbone organique utilisé dans l'équation de Freundlich

²¹ 1/n : exposant dans l'équation de Freundlich

²² ffm : fraction de formation cinétique

Les PECeso calculées pour la cyazofamide et ses métabolites sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour les usages revendiqués.

- **Phosphonate disodique**

Les modèles FOCUS (Pelmo, Pearl ou PRZM) ne sont applicables que pour des substances organiques. Une évaluation "pire cas" a donc été réalisée dans le projet de rapport d'évaluation européen du phosphonate disodique en considérant que :

- 100 % du phosphonate disodique appliqué est transformé en acide phosphoreux (métabolite pris en compte pour l'évaluation des risques),
- 100 % de l'acide phosphoreux lixivie vers les eaux souterraines,
- une dose d'application de 91,4 kg/ha d'acide phosphoreux sur 26 ans.

Les résultats de cette simulation montrent des concentrations comprises entre 0,8 et 4,2 mg/L d'acide phosphoreux.

Ce mode d'estimation des PECeso et les calculs effectués par le notifiant sur la base des modèles FOCUS donnent des résultats très différents et ne sont pas satisfaisants. Des études sur colonne et en lysimètre montrent une faible mobilité de l'acide phosphoreux ce qui laisse penser que l'évaluation « pire cas » n'est pas réaliste.

En raison de la concentration non négligeable de l'acide phosphoreux dans les eaux souterraines et de l'inadaptation des modèles FOCUS pour les substances inorganiques, il conviendra de mettre en place un suivi de l'acide phosphoreux dans les eaux souterraines.

Une évaluation du risque pour le consommateur lié à la consommation d'eau de boisson a été réalisée. En prenant en compte la revendication initiale de 8 applications à 1125 g de disodium phosphonate/ha, le risque lié à l'eau de boisson représente moins de 10 % de la DJA. En considérant l'ensemble des apports calculés à partir des LMR pour le fosétyl-Al fixées au niveau européen, l'AJMT (Apport Journalier Maximum Théorique – non affiné) reste inférieur à 70 % de la DJA.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

- **Cyazofamide**

Dans les études eau/sédiment, la cyazofamide est hydrolysée en CCIM (max. 29 % de la RA dans l'eau et 19,5 % dans les sédiments après 30 jours). Ce composé est ensuite dégradé en un métabolite transitoire, le CCIM-AM (< 10 % dans les deux systèmes) puis en CTCA (< 10 % dans la phase aqueuse et 24,6 % dans les sédiments après 100 jours). La minéralisation est faible (< 3,2 %) et les résidus non-extractibles atteignent un maximum de 46,5 % de la RA après 100 jours. Du fait de son adsorption, une quantité significative de cyazofamide est retrouvée dans les sédiments (maximum 35 % de la RA après 7 jours).

La cyazofamide n'est pas stable à l'hydrolyse. A 25°C, et à pH4, pH5, pH7 et pH9, elle est hydrolysée en CCIM (max 83 % de la RA après 30 jours). A pH9, le CCIM est dégradé en CCIM-AM (maximum 10 % de la RA après 30 jours). Les métabolites CCIM, CCIM-AM et CTCA sont stables à 25°C et pH5, pH7 et pH9.

La cyazofamide est rapidement dégradée par photolyse à pH5 et 25°C. Les métabolites majeurs sont le CCIM (max 39,6 % de la RA après 2 jours), le HTID (max 18,5 % après 21 jours) et le CCTS (max 37,9 % après 6 heures).

- **Phosphonate disodique**

Les études eau/sédiment ne sont pas applicables au phosphonate disodique car la substance est composée d'ions inorganiques très solubles dans l'eau. En raison de son adsorption, l'acide phosphoreux devrait être rapidement et complètement adsorbé sur les sédiments, où il est lentement oxydé en phosphate.

Vitesses de dégradation/dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PECesu) et les sédiments (PECsed)

- **Cyazofamide**

Les PECesu et PECsed sont calculées pour la dérive de pulvérisation et le ruissellement en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour la cyazofamide : DT50eau = 9,9 jours (valeur maximale pour la colonne d'eau des systèmes eau-sédiment au laboratoire, cinétique SFO, n=4), pourcentage maximum de formation dans les sédiments : 35 % de la RA ;
- pour le CCIM : pourcentage maximum de formation de 83 % dans l'eau et 19,5 % dans le sédiment ;
- pour le CTCA : pourcentage maximum de formation de 24,6 % dans le sédiment ;
- pour le métabolite de photolyse HTID : pourcentage maximum de formation de 18,5 % dans l'eau ;
- pour le métabolite de photolyse CCTS : pourcentage maximum de formation de 37,9 % dans l'eau.

- **Phosphonate disodique**

Les PECesu et PECsed sont calculées pour la dérive de pulvérisation et le ruissellement en considérant les paramètres suivants :

- la totalité du phosphonate disodique est transféré dans les sédiments,
- une seule application de 9000 g/ha de phosphonate disodique (au lieu de 8 applications de 1125 g/ha).

La PECesu maximale par drainage n'est pas applicable pour un usage sur vigne.

**Valeurs maximales de PECesu et de PECsed
pour la cyazofamide et ses métabolites et le phosphonate disodique
calculées pour différentes dérives de pulvérisation et par ruissellement**

	Distance de dérive de pulvérisation au champ ou ruissellement	Cyazofamide et ses métabolites						Phosphonate disodique en équivalent acide phosphoreux
		cyazofamide	CCIM	CCIM-AM	CTCA	HTID	CCTS	
PECesu (µg/L)	Forte (10 m)	0,81	0,45			0,09	0,28	24,02
	Moyenne (30 m)	0,15	0,08			0,02	0,05	4,3
	Faible (100 m)	0,02	0,01			0,002	0,007	0,59
	<i>Ruissellement</i>							
	8 applications	6	1,27	0,6	0,94			135 50,77
	3 applications	4.96	1,04	0,49	0,77			
PECsed (µg/kg)	Forte (10 m)	2,13						180,2
	Moyenne (30 m)	0,38						32,2
	Faible (100 m)	0,05						4,4
	<i>Ruissellement</i>	15,89						1015

Comportement dans l'air

- **Cyazofamide**

La cyazofamide ne présente pas de risque significatif de transfert vers l'atmosphère.

- **Phosphonate disodique**

Aucune donnée n'a été fournie. Toutefois, aucun risque significatif de transfert vers l'atmosphère n'est attendu.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE**Effets sur les oiseaux**

Les risques pour les oiseaux ont été évalués sur la base des données de toxicité de chaque substance active contenues dans les dossiers européens et selon les recommandations du document guide SANCO/4145/2000.

La préparation MILDICUT est appliquée sur vigne à la dose 4,5 L/ha jusqu'à 8 fois avec un intervalle minimal de 12 jours. L'espèce indicatrice standard selon le document guide SANCO 4145/2000 est une espèce insectivore.

En solution, la molécule active du phosphonate disodique est l'acide phosphoreux, qui est aussi le seul résidu dans les plantes. Donc, l'évaluation de risque pour le phosphonate disodique a été réalisée en considérant le phosphonate disodique exprimé en équivalent acide phosphoreux. Le seul résidu dans les plantes pour la cyazofamide est la cyazofamide elle-même.

Cette évaluation est fondée sur les valeurs toxicologiques de référence issues du rapport d'évaluation européen de la cyazofamide :

- pour une exposition aiguë, sur la DL50 > 2 000 mg/kg p.c., issue d'études de toxicité aiguë chez le colin de Virginie et le canard col vert ;
- pour une exposition à court-terme, sur la DL50 > 1278 mg/kg p.c. /j, issue d'une étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie ;
- pour une exposition chronique, sur la NOEL²³ = 100 mg/kg p.c. /j, issue d'une étude de toxicité sur la reproduction chez la caille japonaise.

Les risques liés au phosphonate disodique sont évalués en se basant sur les données non protégées de la monographie du fosétyl-Al et des données issues d'études réalisées avec le phosphonate disodique, converties en équivalent acide phosphoreux :

- pour une exposition aiguë, sur la DL50 > 675 mg/kg p.c., issue d'une étude chez le colin de Virginie, et sur la DL50 > 2638 mg/kg p.c. /j, issue d'une étude chez la caille japonaise ;
- pour une exposition à court-terme, sur la DL50 > 508 mg/kg p.c. /j, issue d'une étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie, et sur la DL50 > 2437 mg/kg p.c./j, issue d'une étude chez le canard colvert ;
- pour une exposition chronique, sur la NOEL = 387,8 mg/kg p.c. /j, issue d'une étude sur la reproduction chez la caille japonaise exposée au phosphonate disodique équivalente à 252 mg d'acide phosphoreux.

Une étude de toxicité aiguë par voie orale a été fournie pour la préparation MILDICUT qui montre une faible toxicité.

Les valeurs de TER²⁴ aigu, court-terme et long-terme pour chaque substance active sont supérieures aux valeurs seuils de 10 (aigu et à court-terme) et 5 (à long-terme) de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE indiquant des risques aigu, à court-terme et à long-terme acceptables pour les oiseaux.

Compte tenu de l'évaluation de risque réalisée pour les deux substances actives contenues dans la préparation MILDICUT, cette dernière présente un risque acceptable pour les oiseaux quand elle est appliquée sur vigne selon les BPA revendiquées (8 applications de 4,5 L/ha avec un intervalle minimal de 12 jours).

Risques d'empoisonnement secondaire

L'évaluation du risque d'empoisonnement secondaire pour la cyazofamide a été réalisée, son log Pow²⁵ étant supérieur à 3. Le risque est acceptable. L'évaluation du risque d'empoisonnement

²³ NOEL: No observed adverse effect level (dose sans effet néfaste).

²⁴ Le TER est le rapport entre la valeur toxicologique (DL50, CL50, dose sans effet, dose la plus faible présentant un effet) et l'exposition estimée, exprimées dans la même unité. Ce rapport est comparé à un seuil défini 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.

²⁵ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau

secondaire n'est pas pertinente pour le phosphonate disodique compte tenu des propriétés physico-chimiques de la substance et de la faible valeur calculée du coefficient de partage octanol/eau.

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 deux substances actives. Les TER calculés pour les substances actives sont supérieurs à la valeur seuil de 10, proposée par l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Le risque d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson est donc considéré comme acceptable.

Effets sur les mammifères

Les risques pour les mammifères ont été évalués sur la base des données de toxicité de chaque substance active contenues dans les dossiers européens et selon les recommandations du document guide SANCO/4145/2000.

La préparation MILDICUT est appliquée sur vigne à la dose 4,5 L/ha jusqu'à 8 fois avec un intervalle minimal de 12 jours. L'espèce indicatrice standard selon le document guide SANCO 4145/2000 est une espèce herbivore. En solution, la molécule active du phosphonate disodique est l'acide phosphoreux, qui est aussi le seul résidu dans les plantes. Donc, l'évaluation de risque pour le phosphonate disodique a été réalisée en considérant le phosphonate disodique exprimé en équivalent acide phosphoreux. Le seul résidu dans les plantes pour la cyazofamide est la cyazofamide elle-même.

Cette évaluation est fondée sur les valeurs toxicologiques de référence issues du rapport d'évaluation européen de la cyazofamide :

- pour une exposition aiguë, sur la DL50 > 5 000 mg/kg p.c., issue d'une étude de toxicité aiguë chez le rat ;
- pour une exposition chronique, sur la NOEL = 134 mg/kg p.c. /j, issue d'une étude sur le développement sur plusieurs générations chez le rat.

Les risques liés au phosphonate disodique sont évalués en se basant sur les données non protégées de la monographie du fosétyl-Al et des données issues d'études réalisées avec le phosphonate disodique, converties en équivalent acide phosphoreux :

- pour une exposition aiguë, sur la DL50 > 687 mg phosphonate disodique/kg p.c. équivalent à 453,7 mg acide phosphoreux/kg p.c. et sur une DL50 de 1700 mg d'acide phosphoreux/kg p.c.;
- pour une exposition chronique, sur la NOEC²⁶ = 231,8 mg d'acide phosphoreux/kg p.c. /j issue d'une étude sur la reproduction réalisée avec le fosétyl-Al et sur la NOEC = 349 mg phosphonate disodique/kg p.c./j issue d'une étude de toxicité orale de 90 jours réalisée avec du phosphonate disodique.

Une étude de toxicité aiguë par voie orale a été réalisée chez le rat avec la préparation MILDICUT qui montre une faible toxicité.

Toutes les valeurs de TER aiguë et long-terme sont supérieures aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE excepté pour le TER aigu du phosphonate disodique. Cependant, dans le test réalisé avec le phosphonate disodique, aucune mortalité n'étant observée à la dose limite testée de 2000 mg/kg p.c. (équivalente à 453,7 mg acide phosphoreux/kg p.c.), la DL50 est donc largement supérieure à cette dose. En retenant la DL50 de l'acide phosphoreux de 1700 mg/kg p.c., le TER est alors supérieur à 10.

Les risques pour les mammifères liés à l'utilisation de la préparation MILDICUT sont considérés comme acceptables.

²⁶ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

Risques d'empoisonnement secondaire

L'évaluation du risque d'empoisonnement secondaire pour la cyazofamide a été réalisée, son log Pow étant supérieur à 3. Le risque est acceptable. L'évaluation du risque d'empoisonnement secondaire n'est pas pertinente pour le phosphonate disodique compte tenu des propriétés physico-chimiques de la substance et de la faible valeur calculée du coefficient de partage octanol/eau.

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 deux substances actives. Les TER calculés pour les substances actives sont supérieurs à la valeur seuil de 10 proposée à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Le risque d'empoisonnement des mammifères via l'eau de boisson est donc considéré comme acceptable.

Effets sur les organismes aquatiques

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués selon le document guide SANCO 3268/2001 et en considérant les valeurs de toxicité de chaque substance active et de leurs métabolites issues des dossiers européens. Les effets de la préparation MILDICUT ont été étudiés chez le poisson (*Onchorhynchus mykiss*), la daphnie et l'algue (*Scenedesmus subspicatus*). Il en résulte que cette préparation est nocive pour les organismes aquatiques. La préparation MILDICUT est classée R52/R53.

En revanche, la cyazofamide est très toxique pour les organismes aquatiques puisque les valeurs de toxicité pour tous les organismes aquatiques sont inférieures à 1 mg/L. En raison de la limite de solubilité de la cyazofamide dans l'eau, certaines CL50 ne sont pas précises. De ce fait, la PNEC²⁷ existante du cyazofamide est basée sur les données de la préparation de référence de cette substance : RANMAN. Cette PNEC de 1,9 µg sa/L a été déterminée en se basant sur la CE₅₀²⁸ de 0,19 mg/L issue d'une étude chez la daphnie, affectée d'un facteur de sécurité de 100. Les métabolites de la cyazofamide ont aussi été évalués.

Le phosphonate disodique est nocif pour les organismes aquatiques. La PNEC déterminée pour cette nouvelle substance active est équivalente à 729 µg acide phosphoreux/L basée sur la CEy50²⁹ de *Pseudokirchneriella subspicata* affectée d'un facteur de sécurité de 10.

Le risque lié à l'eutrophisation a été évalué puisque l'application du phosphonate disodique contribue à augmenter la concentration en phosphate dans le milieu, ce qui favorise le développement d'algues.

En comparant les PNEC déterminées avec les PECesu calculées pour différentes dérives de pulvérisation, les risques pour les organismes aquatiques, liés à l'utilisation de préparation MILDICUT appliquée selon les bonnes pratiques agricoles revendiquées, sont acceptables sous réserve de respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.

L'évaluation du risque montre un risque potentiel de contamination des eaux de surface lié au ruissellement même pour 3 applications. De ce fait, il conviendra que la zone non traitée de 5 mètres comporte un dispositif végétalisé et que le produit soit appliqué uniquement sur des parcelles dont les inter-rangs sont enherbés afin de limiter le risque de ruissellement. De plus, ces mesures permettent aussi de gérer le risque lié à l'eutrophisation due au ruissellement et à la dérive des brumes de pulvérisation. Aucun risque via le drainage n'est attendu en considérant l'usage sur vigne uniquement.

Le risque lié aux métabolites de la cyazofamide a aussi été évalué. De nombreuses données de toxicité de ces métabolites ont été fournies dans le rapport d'évaluation européen. Cependant, la toxicité du photoproduit HTID n'est pas renseignée. Il a donc été considéré comme 10 fois plus toxique que le parent. L'évaluation permet de conclure à un risque acceptable de ces métabolites pour les organismes aquatiques.

²⁷ PNEC : concentration sans effet prévisible sur les organismes aquatiques.

²⁸ CE50 : concentration entraînant 50% d'effets

²⁹ CEy50 : concentration d'une substance produisant 50% d'effet sur rendement.

Compte tenu de l'évaluation de risque réalisée pour les deux substances actives contenues dans la préparation MILDICUT, cette dernière présente un risque acceptable pour les organismes aquatiques quand elle est appliquée sur la vigne selon les bonnes pratiques agricoles revendiquées (8 applications de 4,5 L/ha avec un intervalle minimal de 12 jours), sous réserve du respect d'une zone non traitée de 5 mètres comportant un dispositif végétalisé et d'inter-rangs enherbés dans les vignes.

Effets sur les abeilles

Le risque pour les abeilles a été évalué conformément au document guide SANCO 10329/2002 en considérant les données de toxicité de chaque substance active issues des dossiers européens. La cyazofamide est faiblement toxique pour les abeilles (DL50 orale > 151,7 µg sa/abeille et DL50 contact 100 µg sa/abeille). Aucun test avec le phosphonate disodique n'a été fourni. Cependant, une étude de toxicité par voie orale et par contact a été fournie avec la préparation MILDICUT. Les valeurs de HQ³⁰ indiquent un faible risque aigu pour les abeilles, à la fois par contact et par voie orale pour les usages revendiqués pour la préparation MILDICUT (HQc < 1,13 et HQo < 2,16).

Le risque pour les abeilles, lié à l'utilisation de la préparation MILDICUT est considéré comme acceptable.

Effets sur les arthropodes autres que les abeilles

Le risque pour les arthropodes non-cibles a été évalué selon le document guide SANCO 10329/2002. Deux études en laboratoire ont été conduites sur *Aphidius rhopalosiphii* et sur *Typhlodromus pyri* avec la préparation MILDICUT. L'espèce la plus sensible est *A. rhopalosiphii* avec une LR50³¹ inférieure à 4,39 kg préparation/ha (70 % de mortalité à cette dose). En revanche, MILDICUT est peu toxique pour *T. pyri* avec une LR50 supérieure à 27,44 kg préparation/ha.

La valeur de HQ en champ pour *A. rhopalosiphii* est supérieure au seuil de 2, celle pour *T. pyri* est inférieure à ce même seuil. Une évaluation affinée a donc été réalisée en considérant les études en laboratoire sur substrat naturel avec *Chrysoperla carnea* et *Poecilus cupreus* et les études en laboratoire sur substrat naturel avec *A. rhopalosiphii* et *C. carnea*, toutes traitées avec la préparation MILDICUT.

Les LR50 déterminées dans les études en laboratoire sur *Chrysoperla carnea* et *Poecilus cupreus* sont supérieures aux expositions hors champ et en champ calculées, excepté pour *Chrysoperla carnea*, pour laquelle la LR50 est inférieure à l'exposition en champ. Néanmoins, la LR50 déterminée pour *C. carnea* correspond à la dose maximale testée dans l'étude pour laquelle les effets étaient inférieurs à 50 %. Le HQ en champ calculé pour cette espèce est inférieur à la valeur seuil de 2. De plus, en considérant l'étude sur substrat naturel avec la même espèce, la LR50 obtenue est supérieure à l'exposition en champ calculée, indiquant un risque en champ acceptable.

L'étude sur substrat naturel conduite avec *A. rhopalosiphii* permettant de déterminer une LR50 supérieure aux expositions hors champ et en champ calculées, le risque est acceptable pour cette espèce.

En considérant l'ensemble des données fournies, aucun risque inacceptable n'est attendu quand la préparation MILDICUT est appliquée sur vigne à 5,49 kg/ha jusqu'à 8 applications espacées d'un intervalle minimal de 12 jours.

Le risque pour les arthropodes non-cibles, lié à l'utilisation de la préparation MILDICUT est considéré comme acceptable.

³⁰ HQ : Hazard quotient

³¹ LR50 : Létal rate 50, exprimé en g/ha (dose appliquée entraînant 50 % de mortalité).

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

Le risque pour les vers de terre a été évalué selon le document guide SANCO 10329/2002 en considérant les données de toxicité de chaque substance active et de leurs métabolites issues des dossiers européens. Des tests de toxicité aiguë et chronique ont été réalisés avec la préparation MILDICUT.

Les valeurs de TER aigu ont été calculées pour la cyazofamide, ses métabolites CCIM, CCIM-AM et CTCA et le phosphonate disodique. Ces valeurs sont toutes supérieures au seuil de 10 proposé à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Le risque aigu présenté par la préparation MILDICUT vis-à-vis des vers de terre est donc acceptable.

Des valeurs de TER long-terme ont été calculées pour la cyazofamide, son métabolite CTCA et le phosphonate disodique. Ces TER sont supérieurs au seuil de 5 excepté pour le TER long-terme du phosphonate disodique. L'évaluation du risque à long-terme du phosphonate disodique a donc été affinée.

Une étude de toxicité sur la reproduction chez *Eisenia fetida* a été réalisée avec le phosphonate disodique appliqué par pulvérisation au lieu de l'incorporer dans le sol, ce qui représente des conditions plus représentatives de l'usage agronomique de cette substance (fongicide sur vigne). La dose la plus élevée testée dans ce test couvrait les BPA revendiquées (8 applications à 1,125 kg/ha de phosphonate disodique). La NOEC résultante est 2,7 fois plus élevée que celle de l'étude chronique dans laquelle la substance était incorporée dans le sol. En considérant le mode d'application de la substance dans cette étude et sachant qu'aucun travail du sol n'est nécessaire pour un usage sur vigne, cette étude est donc utilisée pour l'évaluation affinée du risque. De plus, le nombre d'applications proposé étant limité à 3 par saison en raison d'un risque de résistance, de nouvelles PECsol ont donc été calculées. Le TER résultant étant supérieur au seuil de 5, le risque chronique est acceptable pour les vers de terre.

Une étude de toxicité aiguë a été réalisée chez *E. fetida* avec la préparation MILDICUT. Le TER aigu de la préparation MILDICUT étant supérieur au seuil, le risque aigu est acceptable.

Une étude de toxicité sur la reproduction chez *E. fetida* a été réalisée avec la préparation MILDICUT appliquée par pulvérisation au lieu de l'incorporer dans le sol, ce qui représente des conditions plus représentatives de l'usage agronomique de cette préparation. Le TER long-terme est proche de 5 (4,4) en considérant 8 applications et il est supérieur à 5 en considérant 3 applications. Le risque lié cette préparation est donc jugé acceptable pour les vers de terre.

Enfin, la concentration de phosphate apportée par l'usage du phosphonate disodique (1,8 mg/kg) a été comparée à celle naturellement présente dans les sols (500 mg/kg). Aucun impact lié à la contribution du phosphate dans le sol n'est attendu en lien avec l'utilisation du phosphonate disodique et de la préparation MILDICUT.

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Une étude en laboratoire a été fournie pour évaluer les effets toxiques de la préparation MILDICUT vis-à-vis des microorganismes. Aucun effet significatif supérieur à 25 % sur la respiration du sol et la transformation de l'azote n'a été observé aux doses de 5,49 et 12,8 kg de préparation par hectare. Le risque lié à la cyazofamide a été évalué sur la base des valeurs de toxicité de l'étude réalisée avec la préparation de référence RANMAN. Le risque lié au phosphonate disodique a été évalué en utilisant les données de toxicité de l'étude réalisée avec la préparation MILDICUT. Les métabolites de la cyazofamide (CCIM et CCIM-AM) se sont formés durant l'étude. Ils sont donc couverts par l'évaluation de risque de la cyazofamide. Cependant, le métabolite CTCA a été pris en compte dans l'évaluation de risque puisqu'il n'avait pas atteint son maximum de formation durant l'étude avec la préparation.

Le risque lié à la cyazofamide et à ses métabolites (CCIM, CCIM-AM et CTCA) est acceptable pour les usages revendiqués.

Cependant, l'étude fournie avec la préparation MILDICUT ne permet pas d'évaluer le risque du phosphonate disodique appliqué 8 fois sur les microorganismes. En effet, la PECsol maximale

d'acide phosphoreux dans le sol est supérieure à la dose maximale d'acide phosphoreux testée dans l'étude avec la préparation (4,69 mg/kg *versus* 2,27 mg/kg). Cependant, en raison d'un risque de développement de résistance, le nombre d'applications doit être limité à 3. En prenant en compte la nouvelle PECsol calculée pour 3 applications, le risque lié au phosphonate disodique pour les microorganismes est acceptable.

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

Une étude conduite avec la préparation MILDICUT figure dans le projet de rapport d'évaluation européen. Cette étude n'a pas été jugée valide. Par conséquent, aucune évaluation de risque pour les plantes non-cibles ne peut être conduite en l'absence de données supplémentaires. Afin de protéger les plantes non-cibles, il est recommandé de respecter une zone non traitée par défaut de 5 mètres lors de l'utilisation de la préparation MILDICUT puisqu'il s'agit d'un produit fongicide.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

La cyazofamide est un inhibiteur de Quinone (cytochrome bc1). Elle interfère avec l'activité du complexe III (ubiquinol-cytochrome C réductase) dans la chaîne respiratoire mitochondriale des Oomycètes. Elle inhibe toutes les étapes du cycle de développement des Oomycètes, comprenant la formation et la germination des zoosporanges, la germination des cytopores, la motilité des zoospores et la croissance de mycélium.

Le phosphonate disodique (Na_2HPO_3) est une substance inorganique (sel d'acide phosphorique) qui est considérée comme possédant des propriétés de stimulation des défenses des plantes. L'activité biologique est due au H_3PO_3 , dérivé métabolique du Na_2HPO_3 .

D'après les données bibliographiques présentées, le phosphonate disodique améliore l'absorption de la cyazofamide dans la plante (en favorisant l'humectation des feuilles), augmente le mouvement translaminaire de la cyazofamide dans les tissus végétaux, et peut également avoir un effet synergique partiel et/ou une activité fongicide supplémentaire pour le contrôle du *Plasmopara viticola* de la vigne.

Efficacité

Essais préliminaires

7 essais préliminaires ont été réalisés avec 3 formulations différentes à base de cyazofamide et de phosphonate disodique pour justifier la dose revendiquée. Les résultats présentés montrent que la meilleure efficacité est obtenue avec la formulation IBE3887 (25 g/L cyazofamide + 250 g/L phosphonate disodique en présence de surfactants).

2 doses ont été testées avec cette association : 4 L/ha (100+1000 g sa³²/ha) et 4,5 L/ha (112,5+1125 g sa/ha). Le niveau d'efficacité le plus élevé est obtenu avec la dose de 4,5 L/ha pour laquelle l'efficacité sur feuille est équivalente à celle de la préparation de référence à base de folpel + fosétyl-Al, et significativement supérieure du point de vue de la fréquence d'attaque sur grappe.

Par conséquent, la dose de **4,5 L/ha** est justifiée pour contrôler *Plasmopara viticola* sur vigne.

Essais efficacité

En se fondant sur les résultats des 40 essais d'efficacité menés pendant 6 ans en France, en Italie, au Portugal, en Espagne, en Allemagne et en Autriche, il est possible de conclure que :

- sur **feuilles**, la préparation MILDICUT à 4,5 L/ha apporte un contrôle de la maladie similaire à celui obtenu avec la préparation de référence à base de folpel + fosétyl-Al, en particulier pour ce qui concerne la surface foliaire attaquée par *Plasmopara viticola* ou la fréquence d'attaque sur feuilles. Lorsque la référence apporte un haut niveau de protection, comme observé dans les essais au champ, la préparation MILDICUT apporte un niveau de contrôle équivalent ;

³² sa : substance active

- sur grappes, l'efficacité de la préparation MILDICUT à 4,5 L/ha est équivalente ou supérieure à l'efficacité de la préparation de référence en termes de nombre de grappes infectées et dont la surface est attaquée par *P. viticola*, selon le niveau d'infestation.

L'application répétée de la préparation MILDICUT à 4,5 L/ha au sein d'un programme de traitement, tous les 12 à 14 jours procure un niveau élevé de protection contre les attaques de mildiou, équivalent aux programmes de référence testés, en particulier sur grappes. Une réduction de l'intervalle de traitement à 10 jours peut améliorer le niveau d'efficacité lorsque la pression parasitaire est élevée dans le vignoble ou lorsqu'un risque important de contamination est prévu.

Phytotoxicité

Dans les 35 essais d'efficacité réalisés dans la zone Sud-Europe (France, Espagne, Italie et Portugal : 22 cépages) ainsi que dans les 24 essais d'efficacité menés en Allemagne et en Autriche (13 cépages), aucun symptôme de phytotoxicité n'a été décelé avec 4 à 11 traitements, séparés par un intervalle moyen de 12 à 13 jours, et avec des doses pouvant aller jusqu'à 9 L/ha. Cependant, comme aucun cépage de raisin de table n'a été testé, la sensibilité des variétés de raisin de table n'a pu être évaluée.

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

L'impact de la préparation MILDICUT appliquée 8 fois à 4,5 L/ha ou à 9 L/ha sur la qualité de la récolte a été testé. Aucun effet négatif sur le potentiel alcoolique, sur l'acidité et le pH du jus n'a été détecté. De plus, aucun effet néfaste n'a été observé sur les procédés de transformation des grappes. En effet, aucun impact négatif sur les moûts, les fermentations malolactique et alcoolique, le goût du vin et du cognac n'a été détecté. La préparation MILDICUT à 4,5 L/ha n'a donc pas d'impact négatif sur la qualité du vin et du cognac.

Les 13 essais de sélectivité présentés, dans lesquels le rendement et la qualité des récoltes sont mesurés, ont montré que 6 à 8 applications de la préparation MILDICUT à la dose simple ou double n'ont pas d'effet négatif sur le rendement (nombre et poids des grappes récoltées), ni sur l'acidité et le potentiel alcoolique.

Observations concernant les effets secondaires indésirables ou non recherchés

Afin d'évaluer l'impact du traitement sur les cultures voisines, la préparation MILDICUT a été testée sur 20 cultures différentes, dont 3 d'arbres fruitiers. L'impact sur les cultures voisines peut être considéré comme faible.

De plus, concernant l'effet sur les auxiliaires et les organismes non-cibles, la préparation MILDICUT est considérée comme faiblement toxique vis-à-vis des acariens prédateurs.

En ce qui concerne l'impact sur les organes destinés à la propagation, le pétitionnaire mentionne que la préparation MILDICUT ne doit pas être utilisée sur les plants de vigne-mère ou en pépinière. Aucune donnée n'a été fournie pour permettre d'évaluer le risque.

Résistance

Il existe un risque de résistance inhérent au pathogène. Cependant, le risque inhérent dû à la cyazofamide est faible. En ce qui concerne le phosphonate disodique, l'analyse de risque est basée sur les données relatives au fosétyl-Al pour lequel aucune apparition de résistance n'a été détectée à ce jour, après 30 ans d'utilisation au vignoble.

La possibilité de développement de résistance au regard des pratiques agronomiques en Europe est considérée comme faible à condition que la préparation ne soit pas utilisée tout au long de la saison. Le pétitionnaire déclare qu'il mettra en place un programme de suivi des résistances afin d'anticiper les problèmes de développement de résistance et d'établir une éventuelle stratégie de leur gestion.

En ce qui concerne les études de résistance croisée présentées, aucun cas de résistance croisée entre la cyazofamide et le métalaxyl, le diméthomorphe ou le cymoxanil n'a été détecté. Pour les

fongicides appartenant à la famille des Qol³³, aucun cas de résistance croisée avéré n'a été mis en évidence. Cependant, étant donné le faible nombre d'échantillons testés et le fait qu'une souche sur 10 analysées a montré une sensibilité à la cyazofamide inférieure à celle des autres d'un facteur 10, le risque de développement de résistance ne peut pas être totalement exclu.

C'est pourquoi, au regard du risque inhérent au champignon ciblé et des pratiques agronomiques, il est recommandé de **ne pas dépasser 3 applications de MILDICUT par saison**.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que :

- A** Les propriétés physico-chimiques de la préparation MILDICUT ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Les méthodes d'analyse sont considérées comme acceptables.

Les risques pour l'opérateur, les personnes présentes et le travailleur liés à l'utilisation de la préparation MILDICUT sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi définies ci-dessous.

Avec les bonnes pratiques agricoles (3 applications et DAR de 28 jours), l'utilisation de la préparation MILDICUT ne devrait pas entraîner de dépassement de la LMR de la cyazofamide dans le raisin de cuve. Les risques pour le consommateur d'une exposition aiguë et chronique liée à l'utilisation de la préparation MILDICUT sont considérés comme acceptables. Néanmoins, il conviendra de fournir les études complémentaires suivantes dans un délai de 12 mois :

- essais résidus sur raisin de cuve pour le phosphonate disodique,
- étude de stabilité des résidus d'acide phosphoreux dans les matrices riches en eau,
- étude de stabilité de CCIM dans le vin.

Les risques pour l'environnement liés à l'utilisation de la préparation MILDICUT, notamment les risques d'une contamination des eaux souterraines, sont considérés comme acceptables. En raison de la concentration non négligeable de l'acide phosphoreux dans les eaux souterraines et de l'inadaptation des modèles FOCUS pour estimer ces transferts pour les substances inorganiques, il conviendra de mettre en place un suivi de l'acide phosphoreux dans les eaux souterraines.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation de la préparation MILDICUT sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi définies ci-dessous. Cependant, en raison d'un risque pour les organismes aquatiques lié au ruissellement et aux dérives de pulvérisation même avec 3 applications, il conviendra de respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau avec un dispositif végétalisé et de mettre en place des bandes enherbées entre chaque rang de ceps pour limiter le risque d'eutrophisation due au ruissellement et à la dérive des brumes de pulvérisation. Le risque est acceptable pour les vers de terre et pour les microorganismes uniquement avec 3 applications par saison.

- B** La préparation MILDICUT apporte un haut niveau d'efficacité, équivalent à celui obtenu avec les préparations de référence sur feuilles, et équivalent à supérieur sur grappes, selon la pression parasitaire à la dose de 4,5 L/ha.

La préparation n'est pas phytotoxique sur raisin de cuve. Elle n'a pas d'effet négatif sur la qualité du vin et du cognac. Aucune donnée n'a permis d'évaluer le risque sur les variétés de raisin de table. Aucune étude n'a été fournie concernant l'impact du traitement sur les produits destinés à la reproduction. Le pétitionnaire, pour sa part, recommande de ne pas utiliser MILDICUT sur vigne-mère et en pépinière.

³³ Qol : Quinone outside Inhibitor

Afin de limiter le risque de développement de résistance du pathogène aux substances actives de la préparation MILDICUT, il conviendra de limiter le nombre d'applications à 3 applications par saison. Il conviendra également de mettre en place un programme de suivi de développement des résistances et d'établir une éventuelle stratégie de gestion de ces résistances.

Classification des substances actives

- **Cyazofamide : N, R50/53** (CEE, 31^{ème} ATP)
- **Phosphonate disodique : R52/53** (proposition de l'Etat membre rapporteur)

Classification³⁴ de la préparation MILDICUT, phrases de risque et conseils de prudence : R52/R53 S61

R52/R53 : Nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long-terme pour l'environnement aquatique.

S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales / la fiche de sécurité

Conditions d'emploi

- 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 comportant obligatoirement un dispositif végétalisé.
- SPE3 : Pour protéger les plantes non-cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente.
- Limites maximales de résidus (LMR) : Se reporter aux LMR du fosétyl-Al et de la cyazofamide définies au niveau de l'Union européenne³⁵.
- Délai avant récolte : 28 jours pour vigne (raisin de cuve)
- N'appliquer cette préparation que sur des parcelles présentant des inter-rangs enherbés.

Etiquette

- Traduire l'étiquette en français.
- Ajouter que MILDICUT ne doit pas être utilisé pour le traitement des vignes-mères ainsi que pour les traitements en pépinière.
- *Rate* : supprimer "maximum"
- *Resistance management* : supprimer l'allégation sur l'induction des défenses naturelles ainsi que la synergie et remplacer par exemple par : "le phosphonate disodique facilite la pénétration et la mobilité translaminaire de la cyazofamide", phrase qu'il faudrait mettre dans un paragraphe sur le mode d'action des molécules.
- Remplacer "6 traitements" par "3 traitements"
- Remplacer la phrase concernant les alternances par : "dont 2 non consécutifs".

³⁴ 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.

³⁵ 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.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **favorable** (annexe 2) pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation MILDICUT dans les conditions d'étiquetage et d'emploi indiquées ci-dessus.

La Directrice générale adjointe

Valérie Baduel

Mots-clés : MILDICUT, cyazofamide, phosphonate disodique, vigne, SC, PAMM

Annexe 1

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

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Cyazofamide	25 g/L	112,5 g sa/ha/application
Phosphonate disodique	250 g/L	1125 g sa/ha/application

Usages*	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (DAR)
<u>12703203</u> – vigne*Traitement des parties aériennes* mildiou	4,5 L/ha	8	21

Annexe 2

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

Usages*	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (jour)
<u>12703203</u> – vigne*Traitement des parties aériennes* mildiou	4,5 L/ha (112,5 g cyazofamide/ha et 1125 g phosphonate disodique/ha)	3 par saison	28