



Maisons-Alfort, le 15 octobre 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
AMALINE FLOW à base de cuivre et de zoxamide,
de la société NUFARM SAS**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour une nouvelle préparation AMALINE FLOW, de la société NUFARM SAS, 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 une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation AMALINE FLOW, destinée au traitement du mildiou 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.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation AMALINE FLOW est un fongicide composé de 266,6 g/L de cuivre sous forme de sulfate de cuivre tribasique (pureté minimale 540 g/kg de matériau sec) et de 40 g/L de zoxamide (pureté minimale de 98,4 %), 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.

Le cuivre (composés du cuivre) est une substance active inscrite² à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Conformément à cette directive d'inscription, des données confirmatoires seront demandées à sa date d'entrée en vigueur en décembre 2009.

La zoxamide est une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE (directive d'inscription 2003/119/CE du 5 décembre 2003³).

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

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

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation AMALINE FLOW ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation n'est ni explosive, ni comburante, ni auto-inflammable (température d'auto-inflammabilité de 423°C). Le pH de la solution à 1 % est de 6,55 à température ambiante. La formulation est un liquide non-newtonien. Les études de stabilité au stockage durant 7 jours à 0°C, 14 jours à 54°C et 2 ans à température ambiante montrent que la préparation est stable dans son emballage dans ces conditions.

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 2009/37/CE de la Commission du 23 avril 2009 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil pour y inclure le chlorméquat, les composés du cuivre, le propaquizafop, le quizalofop-p, le téflusulfuron et la zéta-cyperméthrine comme substances actives.

³ Directive 2003/119/CE de la Commission du 5 décembre 2003, modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives mesosulfuron, propoxycarbazone et zoxamide.

La formulation est tensio-active, et possède des caractéristiques de fluidité-rinçabilité non conformes avec ce type de préparation. En effet, le résidu après rinçage représente un pourcentage supérieur à la limite acceptable de 0,25 %. Un minimum de 3 rinçages est donc nécessaire. Il conviendra de porter cette information sur l'étiquette de la préparation. La préparation forme de la mousse d'une façon considérée comme acceptable, le volume de mousse diminuant au cours des dix premières minutes. La suspensibilité, examinée aux taux d'application d'usage de 0,1 % et 0,3 % (volume/volume) est de 87,2 % et 90,4 % pour le cuivre et 91,6 % et 99,8 % pour le zoxamide.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées (préparation diluée entre 0,1 % et 0,3 %). Les études ont également montré que l'emballage était compatible avec la préparation.

Les méthodes d'analyse des substances actives et des impuretés dans les substances actives techniques ont été soumises lors de l'évaluation européenne de ces substances actives et jugées conformes aux exigences réglementaires. Des méthodes d'analyse des substances actives et des impuretés dans la préparation sont disponibles et jugées conformes aux exigences réglementaires.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des substances actives dans les différents milieux et substrats (végétaux, produits d'origine animale, sol, eau et air) sont les mêmes que celles soumises lors de l'évaluation européenne des substances actives et sont conformes aux exigences réglementaires. Les limites de quantification (LQ) du cuivre et du zoxamide dans les différents milieux sont les suivantes :

| Matrices | Cuivre (teneur totale) | Zoxamide |
|----------------------------------|---|--|
| Denrée d'origine végétale | 2 mg/kg (tomate) 5 mg/kg (raisin) | 0,02 mg/kg (pomme de terre) 0,01 mg/kg (raisin) |
| Denrée d'origine animale | Non requise | Non requise |
| Sol | 5 mg/kg | 0,01 mg/kg |
| Eau | 0,01 µg/L (eau de surface, eau de boisson) | 0,05 µg/L |
| Air | 0,3 ng/m ³ (contenu en cuivre total) | 0,003 µg /m ³ |

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible (DJA⁴) du **cuivre**, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,15 mg/kg p.c.⁵/j**. Elle a été déterminée à partir de la valeur tolérable chez l'enfant (OMS, 1996) et en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité d'un an par voie orale chez le chien.

La fixation d'une dose de référence aiguë (ARfD⁶) pour le cuivre et ses composés n'a pas été jugée nécessaire lors de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

La DJA de la **zoxamide**, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,5 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 de 90 jours et 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).

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

Les données toxicologiques de la préparation AMALINE FLOW sont les suivantes :

- DL₅₀⁷ par voie orale chez le rat comprise entre 300 et 2000 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- Non irritant cutané chez le lapin ;
- Irritant oculaire chez le lapin ;
- Non sensibilisant par voie cutanée chez le cobaye.

La classification de la préparation⁸, 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 (AOEL⁹) pour le **cuivre**, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,072 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 30 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité subchronique (90 jours) chez le rat, corrigée par l'absorption intestinale de 50 %.

L'AOEL pour le **zoxamide**, fixé dans le cadre 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 néfaste observé, obtenue dans des études de toxicité de 90 jours et d'un an chez le chien.

Les risques pour l'opérateur, les personnes présentes et les travailleurs ont été estimés à partir de valeurs d'absorption cutanée des substances actives, aucune information n'étant disponible pour la préparation. Pour le cuivre, la valeur retenue est de 10 % par défaut pour la préparation non diluée et la préparation diluée. Pour la zoxamide la valeur retenue par défaut est de 100 % pour la préparation non diluée et la préparation diluée¹⁰.

Estimation de l'exposition de l'opérateur

En considérant les conditions d'application suivantes de la préparation AMALINE FLOW, l'exposition systémique des opérateurs a été modélisée pour le cuivre et la zoxamide selon le modèle BBA (German Operator Exposure Model) :

| Usage | Surface traitée (temps) | Dose d'application | Volume minimal de dilution | Equipement |
|-------|-------------------------|--|----------------------------|---------------------------|
| Vigne | 8 ha (6 h) | 3 L/ha (800 g/ha de cuivre et 120 g/ha de zoxamide) | 150 L/ha | Pulvérisateur pneumatique |

L'exposition systémique estimée des opérateurs est résumée dans le tableau ci-dessous :

| Equipement de protection individuel | Cuivre | Zoxamide |
|--|--------|----------|
| | % AOEL | |
| Sans port de protection individuelle | 179 % | 63,6 % |
| Port de gants et de vêtements de protection (mélange/chargement) | 63 % | / |

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 Les substances actives n'étant classées comme irritantes par inhalation, leur pression de vapeur étant <1,3 x 10⁻⁵ Pa à 20°C, et la préparation étant un liquide, la détermination de la CL₅₀ n'est pas nécessaire.

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.

¹⁰ Une étude *in vivo* rat a été réalisée sur une formulation WP. Cependant la préparation AMALINE FLOW est une formulation SC, il n'est donc pas possible d'utiliser ces valeurs pour l'évaluation. Une valeur de 100 % a donc été retenue.

Ces résultats montrent qu'avec le modèle BBA, l'exposition de l'opérateur estimée avec port de gants et de vêtements de protection pendant les opérations de mélange/chargement représente 63 % de l'AOEL du cuivre et sans port de protection 63,6 % de l'AOEL de la zoxamide.

Compte tenu de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, le risque sanitaire des applicateurs est considéré comme acceptable, avec port de gants et de vêtements de protection pendant l'ensemble des opérations de mélange/chargement.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation est estimée à partir des données présentées dans le rapport EUROPOEM II¹¹, à 10 % de l'AOEL du cuivre et 3,4 % de l'AOEL de la zoxamide avec un pourcentage de dérive de 5 %, pour une personne de 60 kg située à 5 mètres de la pulvérisation. Les risques sanitaires pour les personnes présentes lors de l'application de la préparation sont considérés comme acceptables

Estimation de l'exposition des travailleurs

L'estimation de l'exposition des travailleurs a été réalisée, à partir du modèle EUROPOEM II pour les doses de substances actives revendiquées. L'exposition systémique estimée des travailleurs est présentée dans le tableau ci-dessous :

| Equipement de protection individuel | Cuivre | Zoxamide |
|--|---------------|-----------------|
| | % AOEL | |
| Sans port de protection individuelle | 667 % | 160 % |
| Port d'un vêtement de protection | 67 % | 16 % |

Ces résultats montrent que l'exposition du travailleur est inférieure à 100 % de l'AOEL pour les deux substances actives avec port de vêtements de protection.

Le risque sanitaire des travailleurs est considéré comme acceptable avec port de vêtements de protection.

Délai de rentrée

Le délai de rentrée dans les cultures est fixé à 24 heures en raison du caractère irritant de la préparation.

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

Les données résidus fournies dans le cadre du dossier de la préparation AMALINE FLOW sont les mêmes que celles soumises pour l'inscription du cuivre (hydroxyde de cuivre) et de la zoxamide à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

Rappel de la définition du résidu

Cuivre

La nature même du cuivre exclut toute dégradation dans les denrées. Le cuivre étant stable et non susceptible de générer des métabolites, aussi aucune étude de métabolisme n'est requise et n'a été fournie au niveau européen.

La définition du résidu, à la fois dans les plantes et les denrées d'origine animale, proposée au niveau européen est le "cuivre total" pour la surveillance et le contrôle et l'évaluation du risque pour le consommateur. Il est à noter qu'un commentaire de l'EFSA¹² dans la table d'évaluation propose de retenir le Cu²⁺ comme définition du résidu.

Zoxamide

Des études de métabolisme dans la vigne et la pomme de terre 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 son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu comme suit :

- dans les plantes, comme la zoxamide pour la surveillance, le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur ;

¹¹ EURO-POEM II- Bystander Working group Report

¹² EFSA: European food safety authority

- dans les produits d'origine animale, aucune définition du résidu n'a été définie.

Essais résidus

Cuivre

26 essais résidus sur raisin de cuve et 13 essais résidus sur raisin de table, ont été évalués lors de l'inscription du cuivre à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, et soumis dans le cadre de ce dossier. Dans le rapport d'évaluation européen, un délai d'emploi avant récolte (DAR) de 21 jours a été proposé pour le raisin.

Par conséquent, les usages sur vigne pour les Bonnes Pratiques Agricoles (BPA) critiquées revendiquées en France (soit 800 g sa¹³/ha et un DAR de 28 jours) permettent de respecter les limites maximales de résidus (LMR) européennes en vigueur au 15 juillet 2009 pour le raisin.

Zoxamide

49 essais résidus sur vigne (dont 15 essais dans le nord de la France et 11 dans le sud de la France), ont été évalués lors de l'inscription de la zoxamide à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, et soumis dans le cadre de ce dossier. Un DAR a été proposé à 28 jours pour la vigne en France dans le rapport d'évaluation européen.

Par conséquent, les BPA critiquées revendiquées en France pour la vigne (soit 120 g sa/ha et un DAR de 28 jours) permettent de respecter la LMR européenne en vigueur au 15 juillet 2009 pour le raisin.

Alimentation animale

Les études d'alimentation animale ne sont pas nécessaires car les produits de la vigne n'entrent pas dans le régime alimentaire animal

Rotations culturelles

La vigne étant une culture pérenne, il n'est pas envisagé de cultures de rotation.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

Lors de l'inscription du cuivre à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, des essais de transformations industrielles ont été réalisés sur le raisin. Ces essais ont permis de définir des facteurs de transfert de 0,1 à 0,2 du raisin vers le vin et de 2,8 à 3,5 vers les lies.

Evaluation du risque pour le consommateur

Au regard des données résidus évaluées dans le cadre de ce dossier, le risque chronique et aigu pour les consommateurs français et européen est acceptable.

Délais d'emploi avant récolte : 28 jours pour la vigne.

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. 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 AMALINE FLOW pour l'usage revendiqué.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

Zoxamide

En conditions aérobies, la zoxamide se dégrade rapidement en formant les métabolites majeurs RH-127450 [maximum 8,1 à 15,1 % de la radioactivité appliquée (RA)], RH-24549 (maximum 5,5 à 33,8 % de la RA) et RH-163353 (maximum 7,9 à 15 % de la RA). Les niveaux maximum de ces métabolites sont atteints entre 3 à 7 jours à 20°C. Le métabolisme de la zoxamide dans le sol est très proche de celui observé dans les études d'hydrolyse.

¹³ sa : substance active

La minéralisation en CO₂ atteint de 34,4 à 57,8 % de la RA après 120 jours. La formation de résidus non-extractibles représente au maximum 25,6 à 39,1 % de la RA après 28 à 120 jours. De ces résidus non-extractibles, 9,2 à 17,5 % de la RA et inférieur à 0,1 à 12,7 % de la RA sont associés respectivement aux acides fulviques et humiques et 2,8 à 22,7 % sont associés aux humines.

En conditions anaérobies, la dégradation de la zoxamide forme les métabolites majeurs RH-127450 (30,2 % de la RA après 28 jours) et RH-24549 (23,7 % de la RA après 120 jours). La minéralisation en CO₂ est faible (4,6 à 5,1 % de la RA) et la formation de résidus non-extractibles atteint au maximum 25,6 à 39,1 % de la RA.

En photolyse, la dégradation est similaire dans les échantillons exposés en continu à la lumière et les témoins à l'obscurité, suggérant que la dégradation de la zoxamide se fait principalement par hydrolyse et par voie microbienne.

Cuivre

Le cuivre est un composé inorganique qui ne peut être dégradé dans le sol. Il n'est donc pas possible de définir une voie et un taux de dégradation dans le sol comme il est fait habituellement pour les composés organiques.

Le cuivre peut toutefois être présent dans le sol sous différentes formes. Une grande partie sera fortement liée à différents constituants du sol, tandis que certaines espèces, représentant une fraction marginale, pourront être présentes en solution dans le sol. Le devenir et le comportement du cuivre dans le sol, ainsi que sa bio-disponibilité, dépendront fortement de la répartition de ces différentes formes.

La répartition et l'équilibre entre les différentes formes du cuivre dans le sol dépendent de nombreux facteurs tels que le pH, la texture et la teneur en matière organique du sol. Si la forme potentiellement la plus mobile et la plus significative d'un point de vue toxicologique est constituée par les ions Cu²⁺ présents dans l'eau du sol, il est cependant impossible de prédire avec certitude quelle proportion de la quantité totale de cuivre appliquée cette forme pourra représenter.

En conditions anaérobies, la différence de potentiel d'oxydoréduction peut modifier la spéciation du cuivre dans le sol. Dans ces conditions, des ions Cu²⁺ peuvent être relargués, augmentant ainsi la quantité de cuivre en solution. Cet effet peut être contre-balancé par la formation de sels cuivrés et cuivreux.

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

Zoxamide

Les concentrations prévisibles dans le sol (PECsol) ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)¹⁴ pour la zoxamide et en considérant notamment les paramètres suivants : DT₅₀¹⁵ = 13,7 jours et DT₉₀¹⁶ = 107,6 jours, valeurs maximales au laboratoire, cinétique DFOP¹⁷.

La PEC_{SOL} maximale calculée pour la zoxamide pour l'usage revendiqué est de 0,099 mg/kg_{SOL}.

Cuivre

La concentration prévisible dans le sol (PECsol) calculée correspond uniquement à l'apport annuel de cuivre associé à l'usage de la préparation. Comme le cuivre déposé sur les feuilles peut être lessivé et atteindre le sol, aucune interception foliaire n'est prise en compte.

La valeur maximale de PECsol pour l'usage revendiqué est de 3,20 mg/kg_{SOL}.

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 DT90 : Durée nécessaire à la dégradation de 90 % de la quantité initiale de la substance

¹⁷ DFOP : Double First-Order in Parallel

Persistante et risque d'accumulation

Zoxamide

La zoxamide et ses métabolites ne sont pas considérés comme persistants au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Zoxamide

Selon la classification de McCall¹⁸, la zoxamide peut être considérée comme intrinsèquement faiblement mobile, les métabolites RH-127450 et RH-24549 moyennement mobiles et le métabolite RH-163353 très mobile dans le sol.

Cuivre

Bien qu'aucune information quantitative précise ne puisse être retenue pour l'évaluation des risques, le cuivre peut être considéré comme très faiblement mobile dans les sols.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

Zoxamide

Le risque de transfert de la zoxamide et de ses métabolites vers les eaux souterraines a été évalué à l'aide du modèle FOCUS et MACRO, à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour la zoxamide : DT₅₀ = 2,8 jours (moyenne des valeurs au laboratoire à 20°C, cinétique SFO¹⁹, n=4), Kfoc²⁰ = 1294 mL/g_{OC} (valeur représentative pour les scénarios utilisés), 1/n²¹ = 1
- pour RH-127450 : DT₅₀ = 8,3 jours (moyenne des valeurs au laboratoire à 20°C, cinétique SFO, n=4), Kfoc =1156 mL/g_{OC} (valeur représentative pour les scénarios utilisés), 1/n = 1,
- pour RH-24549 : DT₅₀ = 11,6 jours (moyenne des valeurs au laboratoire à 20°C, cinétique SFO, n=3), Kfoc =150 mL/g_{OC} (valeur représentative pour les scénarios utilisés), 1/n = 1,
- pour RH-163353 : DT₅₀ = 8,6 jours (moyenne des valeurs au laboratoire à 20°C, cinétique SFO, n=3), Kfoc =40 mL/g_{OC} (valeur représentative pour les scénarios utilisés), 1/n = 1.

Bien que n'étant pas calculées selon les lignes directrices actuelles (FOCUS, 2000²²), les PECeso présentées par le notifiant ont été calculées pour des usages comparables mais avec une dose d'application beaucoup plus élevée que celle revendiquée pour la préparation AMALINE FLOW. Les risques associés à l'usage revendiqué sont donc considérés comme couverts.

Les PECeso calculées pour la zoxamide et ses métabolites sont toutes inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L.

Cuivre

En l'absence de valeurs acceptables pour les paramètres permettant de décrire la mobilité du cuivre dans le sol et faute de modèles validés pour ce type de composé inorganique, il n'est pas possible de donner une estimation fiable des concentrations prévisibles dans les eaux souterraines.

Cependant, le seuil réglementaire pour la concentration en cuivre dans les eaux de boisson est de 2 mg/L (directive 98/83/CE²³). En considérant cette limite, le fond naturel de cuivre présent dans l'eau et les informations sur la mobilité du cuivre dans le sol, il n'est pas attendu que les usages agricoles du cuivre aboutissent à un risque inacceptable pour la contamination des eaux souterraines.

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), Arington , Va., USA.

¹⁹ SFO : déterminée selon une cinétique de 1er ordre simple (Simple First Order)

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 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

²³ Directive n° 98/83/CE du Conseil 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (JOCE n° L 330 du 5 décembre 1998 et rectif. JOCE n° L 111 du 20 avril 2001)

Les risques de contamination des eaux souterraines, liés à l'utilisation de la préparation AMALINE FLOW sont donc considérés comme acceptables.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

Zoxamide

La zoxamide est hydrolysée à des pH de 4 à 9 avec des DT₅₀ de 8 jours à pH 9 et de 16 jours à pH 4 et 7. Les métabolites majeurs formés sont le RH-129151, le RH-150721, le RH-24549 et le RH-141288.

La photolyse aqueuse de la zoxamide a été étudiée à pH 4 pour minimiser les effets de l'hydrolyse. Le seul photo-produit majeur observé est le RH-139432.

Dans les systèmes eau-sédiment, la zoxamide est rapidement dissipée de la phase aqueuse et est retrouvée à un taux maximum de 13 à 23 % de la RA dans le sédiment après 7 à 14 jours. La minéralisation en CO₂ atteint 19,7 à 22 % de la RA après 106 jours et les résidus non-extractibles représentent de 36,6 à 39 % de la RA après 106 jours. Les métabolites majeurs formés sont le RH-127450 (maximum de 17 % de la RA à 28 jours dans l'eau, et 23 % de la RA à 56 jours dans le sédiment) et le RH-163353 (maximum de 16 % de la RA à 28 jours dans l'eau, et 13,8 % de la RA à 106 jours dans le sédiment).

La zoxamide n'est pas facilement biodégradable.

Cuivre

Bien que ne se dégradant pas, le cuivre peut réagir avec de nombreux autres éléments de sorte que la majeure partie du cuivre présent dans les systèmes aquatiques sera rapidement liée à des particules minérales et à la matière organique, ou précipitée sous la forme de sels insolubles.

Dans de l'eau pure, les ions Cu²⁺ ne sont présents qu'à des niveaux faibles. La concentration en ions Cu²⁺ sera plus importante à des pH faibles. Toutefois cette concentration va fortement dépendre de la concentration et du type d'éléments présents dans l'eau avec lesquels les ions Cu²⁺ peuvent se lier.

Dans des études en microcosmes avec sédiment, le cuivre se dissipe de la phase aqueuse par un transfert vers le sédiment avec une DT₅₀ maximum de 30,5 jours. Dans les sédiments, le cuivre est majoritairement lié à la phase solide. La concentration dans l'eau interstitielle est faible.

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

Zoxamide

Les concentrations prévisibles maximales dans l'eau de surface (PECesu) sont calculées pour la dérive de pulvérisation à partir des paramètres d'entrée suivants : DT_{50eau} = 3 jours (valeur maximale pour la colonne d'eau des systèmes eau-sédiment au laboratoire, n=2 ; cinétique SFO).

Les PECesu maximales calculées pour des dérives de pulvérisation fortes (10 mètres), moyennes (30 mètres) et faibles (100 mètres) et pour l'usage revendiqué sont respectivement de 0,582 – 0,104 – 0,014 µg/L.

Cuivre

Les PECesu sont calculées pour une contamination par dérive de pulvérisation en considérant les paramètres d'entrée suivants : DT₅₀ = 30,5 jours (valeur maximum dans l'eau en microcosme, SFO).

Les PECesu maximales calculées pour des dérives de pulvérisation fortes (10 mètres), moyennes (30 mètres) et faibles (100 mètres) et pour les usages revendiqués sont respectivement de 7,98 – 1,43 – 0,20 µg/L.

Le cuivre sera fortement lié à différents constituants du sol. Pour cette raison la contamination des eaux de surfaces par les eaux de ruissellement et de drainage n'est pas considérée comme une voie de contamination importante.

Cependant, un transfert du cuivre associé à un mouvement de matériaux solides, à l'érosion et au transport particulaire par ruissellement peut être une voie d'entrée importante du cuivre vers les eaux de surface. Il n'est pas possible de quantifier de manière précise ces apports et donc de calculer les PECesu correspondantes. Néanmoins, il serait souhaitable que soient mises en place des mesures de gestion permettant de limiter le risque de contamination des eaux de surface par cette voie.

Comportement dans l'air

Zoxamide

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

Cuivre

Une transformation photochimique dans l'air ou un transfert du cuivre vers l'air depuis la surface des plantes ou du sol ne sont pas attendus.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effets sur les oiseaux

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

L'évaluation des risques aigu, à court-terme et à long-terme pour les oiseaux herbivores et insectivores a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco 4145/2000. Une étude de toxicité aiguë a également été soumise avec la préparation, montrant une très légère augmentation de toxicité de la préparation par rapport à celle attendue avec les substances actives. L'évaluation des risques est donc fondée sur les valeurs toxicologiques retenues au niveau européen pour la zoxamide et pour le cuivre.

Zoxamide

Concernant la zoxamide, l'évaluation en première approche conduisant à les valeurs de TER²⁴ supérieures aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE respectivement de 10 pour les risques aigus et à court-terme et de 5 pour le risque à long-terme, les risques pour les oiseaux sont donc considérés comme acceptables.

Cuivre

Concernant le cuivre, l'évaluation en première approche menant à une valeur de TER supérieure à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE de 10 pour les risques aigus, les risques aigus sont donc considérés comme acceptables. En revanche, les valeurs de TER court-terme et long-terme étant inférieures aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE respectivement de 10 pour les risques à court-terme et de 5 pour les risques à long-terme, des risques pour les oiseaux ne peuvent être exclus. Une évaluation affinée des risques à court-terme et à long-terme est donc nécessaire.

Pour le risque à court-terme, l'approche proposée dans le dossier pour les usages sur vigne, est basée sur trois espèces focales (perdrix, alouette et étourneau) est acceptable. En se fondant sur une évaluation pour l'usage pire cas (traitement de la nécrose bactérienne de la vigne), la valeur de TER obtenue étant supérieure à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques à court-terme pour les oiseaux sont donc considérés comme acceptables.

Pour le risque à long-terme, l'approche soumise dans ce dossier, fondée sur des groupes d'oiseaux, n'a pas été jugée acceptable au niveau européen. L'évaluation du risque affinée doit être basée sur des espèces focales réelles. De plus, compte tenu des applications multiples de la préparation AMALINE FLOW, les résidus dans les différents aliments devraient être mesurés. Aucune donnée supplémentaire n'ayant été fournie, une évaluation affinée a été basée sur

²⁴ Le TER est le rapport entre la valeur toxicologique (DL_{50} , CL_{50} , 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.

l'espèce focale le bruant jaune, qui conduit à une valeur de TER inférieure à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

En prenant toutefois en compte une dose appliquée annuellement à l'hectare réduite conformément à l'avis de l'Afssa n° 2008-SA-0335 du 10 novembre 2008, les risques à long-terme pour les oiseaux insectivores peuvent être considérés comme acceptables pour une dose maximale de 500 g Cu/ha par application, sur la base de 8 applications par an. Par ailleurs, les données obtenues dans les études de toxicité pour la reproduction montrent que la NOEC²⁵ peut en réalité être comprise entre 100 et 500 ppm²⁶. Le notifiant s'est engagé à mener dans un délai d'un an une étude complémentaire permettant de préciser cette valeur. Dans l'attente de ces résultats, une dose maximale d'application de 750 g Cu/ha, sur la base de 5 applications par an, peut être jugée recevable. Une nouvelle évaluation des risques à long-terme pour les oiseaux insectivores sera réalisée dès disponibilité du rapport final de l'étude.

Risques d'empoisonnement secondaire

Zoxamide

La zoxamide présentant un risque potentiel de bioaccumulation ($\log \text{Pow}^{27} = 3,76$), l'évaluation du risque par empoisonnement secondaire doit donc être évalué. Les TER obtenus étant supérieurs à la valeur seuil, le risque par empoisonnement secondaire des oiseaux vermicivores et piscivores est considéré comme acceptable.

Cuivre

L'évaluation des risques par empoisonnement secondaire des oiseaux vermicivores est basée sur une étude en champ dédiée au suivi des populations de vers de terre. Les concentrations en cuivre ont été mesurées dans le sol et les vers de terre. De l'hydroxyde de cuivre a été appliqué aux doses annuelles de 4, 8 et 40 kg Cu/ha, pendant quatre ans. La préparation AMALINE FLOW pouvant être appliquée plusieurs années de suite sur des cultures permanentes, la concentration moyenne de cuivre mesurée dans les vers de terre peut être considérée comme représentative de l'usage.

Les vers de terre étant intégralement ingérés par les oiseaux, les risques pour les oiseaux vermicivores sont évalués sur la base des concentrations en cuivre total mesurées dans les vers. L'évaluation du risque d'empoisonnement secondaire se fonde habituellement sur une exposition liée à une application annuelle, assortie du facteur de bioconcentration, qui est comparée à la toxicité chronique pour les oiseaux. Dans le présent dossier, la concentration dans les vers de terre est basée sur une accumulation dans le sol liée à une utilisation de cuivre pendant quatre ans.

Deux approches ont été conduites en parallèle :

- la contamination aiguë des oiseaux vermicivores ;
- la contamination chronique pour des espèces omnivores, dont les vers de terre représentent la partie la plus importante du régime alimentaire.

Le régime alimentaire du merle, espèce aviaire dont la proportion de vers de terre dans le régime alimentaire peut représenter jusqu'à 42 %, a été pris en compte.

Pour la contamination aiguë, l'approche est basée sur le fait que des oiseaux vermicivores peuvent être contaminés par ingestion de vers de terre présents sur des sols traités avec du cuivre pendant plusieurs années. Cette situation est considérée comme étant réaliste pour des cultures permanentes telles que la vigne. Les TER ainsi calculés pour les doses de 4 et 8 kg Cu/ha/an restent inférieurs à la valeur seuil de 10 proposée dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

Pour la contamination chronique, en considérant que l'animal ne passe en moyenne que 50 % de son temps sur la zone traitée, le TER obtenu est inférieur à la valeur seuil de 5 définie dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE pour l'usage revendiqué, ainsi que pour une dose d'application de 750 g Cu/ha avec 3 applications par an.

²⁵ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

²⁶ ppm : partie par million

²⁷ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau

La fréquentation des vignes par les oiseaux vermicivores étant toutefois peu documentée, la prise en compte de ces risques conduit à proposer la mise en place d'un suivi pour les populations concernées.

Les risques pour les oiseaux piscivores sont considérés comme non pertinents du fait des mécanismes d'homéostasie dans les poissons, et donc de l'absence d'accumulation dans ces organismes.

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

Zoxamide et cuivre

Les risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués pour l'ensemble des substances actives. Les TER calculés, conformément à la directive 91/414/CEE, pour l'ensemble des substances actives sont supérieurs à la valeur seuil proposée par l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10. Le risque d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson est donc considéré comme acceptable.

Effets sur les mammifères

L'évaluation des risques aigu et à long-terme pour les mammifères herbivores et insectivores a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco 4145/2000. Une étude de toxicité aiguë a été soumise avec la préparation, ne montrant aucune augmentation de toxicité de la préparation par rapport à celle attendue avec les substances actives. Pour estimer les risques, l'évaluation est fondée sur les valeurs toxicologiques retenues au niveau européen pour le zoxamide et ses métabolites et pour le cuivre.

Une évaluation en première approche a permis de comparer les TER calculés pour chaque substance active aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme.

Zoxamide

Concernant la zoxamide, les TER aigus et long-terme étant supérieurs aux valeurs seuils définies ci-dessus, le risque pour les mammifères est considéré comme acceptable.

Cuivre

Concernant le cuivre, les TER aigus et long-terme étant inférieurs aux valeurs seuils définies ci-dessus, des risques aigu et à long-terme pour les mammifères ne peuvent être exclus. Une évaluation affinée du risque pour les mammifères lié au cuivre est donc nécessaire.

La proposition présentée dans ce dossier pour les risques affinés, basée sur des données publiées, a été refusée lors de la revue du dossier européen par les états membres et de la réunion des experts européens (PRAPeR) de mai 2008, en raison du mode de calcul des TER insuffisamment justifié. Il conviendra de fournir un calcul détaillé et une justification des calculs de TER proposés.

Les résultats d'essais sur résidus mesurés sur des laitues ont été utilisés. Huit essais ont été réalisés en Espagne, Grèce, Italie et France. Ces études ont permis d'affiner les valeurs de RUD²⁸, MAF²⁹ et ftwa³⁰. Après affinement à partir des données citées ci-dessus, en considérant le lapin comme espèce focale et un régime alimentaire unique strictement herbivore, les valeurs de TER aigu et long-terme sont supérieures aux valeurs seuils.

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

Risques d'empoisonnement secondaire

Zoxamide

La zoxamide présentant un risque potentiel de bioaccumulation ($\log Pow = 3,76$), l'évaluation du risque par empoisonnement secondaire doit donc être évalué. Les TER obtenus étant supérieurs à la valeur seuil, le risque par empoisonnement secondaire des mammifères vermicivores et piscivores est considéré comme acceptable.

²⁸ RUD : Residus per unit dose (résidus par dose unitaire)

²⁹ MAF : Multiple accumulation factor (coefficent d'application multiple)

³⁰ Ftwa : time weighted average factor

Cuivre

L'évaluation des risques par empoisonnement secondaire pour les mammifères vermivores est basée sur une étude en champ dédiée au suivi des populations de vers de terre. Les concentrations en cuivre ont été mesurées dans le sol et les vers de terre. De l'hydroxyde de cuivre a été appliqué aux doses annuelles de 4, 8 et 40 kg Cu/ha, pendant quatre ans. La préparation AMALINE FLOW pouvant être appliquée plusieurs années de suite sur des cultures permanentes, la concentration moyenne de cuivre mesurée dans les vers de terre peut être considérée comme représentative des usages.

Les vers de terre étant intégralement ingérés par les mammifères, l'évaluation des risques pour les mammifères vermivores est basée sur les concentrations en cuivre total mesurées dans les vers. L'évaluation des risques d'empoisonnement secondaire se fonde habituellement sur une exposition liée à une application annuelle, assortie du facteur de bioconcentration, qui est comparée à la toxicité chronique pour les mammifères. Dans le présent dossier, la concentration dans les vers de terre est basée sur une accumulation liée à une utilisation de cuivre pendant quatre ans.

Deux approches ont été conduites en parallèle :

- la contamination aiguë des mammifères vermivores ;
- la contamination chronique pour des espèces omnivores, dont les vers de terre représentent la partie la plus importante du régime alimentaire.

Le régime alimentaire du hérisson, dont la proportion de vers de terre représente jusqu'à 13 % du régime alimentaire, a été pris en compte.

Pour la contamination aiguë, l'approche est basée sur le fait que des mammifères vermivores peuvent être contaminés par ingestion de vers de terre présents sur des sols traités avec du cuivre pendant plusieurs années. Cette situation est considérée comme étant réaliste pour des cultures permanentes telles que la vigne. L'évaluation ainsi réalisée permet de conclure à des risques acceptables pour les mammifères pour la dose revendiquée.

Pour la contamination chronique, même en considérant que l'animal passe l'intégralité de son temps sur la zone traitée, le TER obtenu est supérieur à la valeur seuil de 5 définie dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, pour l'usage revendiqué. Le risque chronique pour les mammifères est donc considéré comme acceptable.

Les risques pour les mammifères piscivores sont considérés comme non pertinents du fait des mécanismes d'homéostasie dans les poissons, et donc de l'absence d'accumulation dans ces organismes.

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

Zoxamide et cuivre

Les risques d'empoisonnement des mammifères via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués pour l'ensemble des substances actives. Les TER calculés, conformément à la directive 91/414/CEE, pour l'ensemble des substances actives sont supérieurs à la valeur seuil proposée par l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10. Le risque d'empoisonnement des mammifères via l'eau de boisson est donc considéré comme acceptable.

Effets sur les organismes aquatiques

Zoxamide et cuivre

Les données du sulfate de cuivre tribasique et de la zoxamide sont issues des dossiers européens respectifs. Ces deux substances sont très toxiques pour les organismes aquatiques. De plus, des essais de toxicité sur poissons, daphnies, algues et lentilles d'eau ont été effectués avec la préparation AMALINE FLOW. Cette dernière est également très毒ique pour les organismes aquatiques.

Compte tenu de l'absence de synergie entre les deux substances actives, l'évaluation des risques liés à la dérive de pulvérisation, basée sur la PNEC³¹ du cuivre de 4 µg/L (essai en microcosme contenant des invertébrés et du plancton, NOEC= 0,012 mg/L, avec un facteur de sécurité de 3 permettant de couvrir les risques pour les poissons), et sur celle de la zoxamide de

³¹ PNEC : Concentration sans effet prévisible dans l'environnement

4,4 µg/L (essai de toxicité chronique de 90 jours chez la truite *Onchorynchus mykiss*, NOEC = 0,044 mg/L, avec un facteur de sécurité de 10), conduit à recommander le respect d'une zone non traitée de 20 mètres en bordure des points d'eau pour l'usage revendiqué.

Le risque pour les organismes aquatiques lié à l'utilisation de la préparation AMALINE FLOW est considéré comme acceptable, pour l'usage revendiqué.

Effets sur les abeilles

Les toxicités par voie orale et par contact du sulfate de cuivre tribasique et de la zoxamide sont issues des dossiers européens respectifs. Une étude a également été soumise avec la préparation AMALINE FLOW. Les valeurs de HQ³² par voie orale et par contact sont inférieures à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

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

Effet sur les arthropodes autres que les abeilles

L'évaluation des risques pour les arthropodes non-cibles est basée sur des tests de laboratoire réalisés sur les deux espèces standard (*Aphidius rhopalosiphi* et *Typhlodromus pyri*), issus des dossiers européens et sur une espèce supplémentaire (*Chrysoperla carnea*), soumis dans le cadre du présent dossier.

Les résultats des essais conduits montrent que des effets inférieurs au seuil de 50 % ont été observés jusqu'à la dose de 6 L de préparation/ha. A la dose de 9 L préparation/ha, environ 50 % d'effets sur la mortalité et la fécondité ont été observés respectivement sur *A. rhopalosiphi* and *C. carnea*. L'exposition en champ à la préparation AMALINE FLOW étant de 6,9 L préparation/ha, aucun effet supérieur à 50 % n'est attendu. Les risques en champ pour les arthropodes non-cibles sont donc considérés comme acceptables pour l'usage revendiqué.

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

Les données de toxicité aiguë et à long-terme pour les vers de terre, avec du sulfate de cuivre tribasique et l'oxychlorure de cuivre respectivement, sont disponibles dans le dossier européen du cuivre. Les données de toxicité aiguë et long-terme pour les vers de terre pour la zoxamide sont également disponibles dans le dossier européen. De plus, un essai de toxicité aiguë avec la préparation a été soumis dans le présent dossier

Les valeurs de TER aigu sont supérieures à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE pour les deux substances actives. Les risques aigus pour les vers de terre sont donc considérés comme acceptables pour l'usage revendiqué.

La valeur de TER long-terme pour la zoxamide, basée sur la NOEL³³ issue d'un essai sur sol naturel, étant supérieure à la valeur seuil proposée par la directive, le risque à long-terme pour les vers de terre est considéré comme acceptable.

Sur la base des études de laboratoire, les valeurs de TER long-terme pour le cuivre étant inférieures à la valeur seuil, des risques à long-terme ne peuvent être exclus pour l'usage revendiqué. Une étude en champ est en cours afin d'étudier l'évolution des populations de vers de terre à la suite d'applications d'hydroxyde de cuivre successives aux doses annuelles de 4, 8 et 40 kg Cu/ha. Les résultats préliminaires après quatre années d'application mènent à une NOAEC³⁴ champ provisoire de 4 kg Cu/ha/an. Cette valeur conduit à considérer l'usage revendiqué comme présentant un risque acceptable pour les vers de terre, la dose annuelle demandée pour cet usage étant de 2,4 kg Cu/ha/an.

L'évaluation des risques pour les autres macro-organismes du sol est basée sur les données de toxicité issues du dossier européen. Les espèces les plus sensibles (*Plectus acuminatus* et *Folsomia fimetaria*) ont été utilisées pour l'évaluation des risques. Conformément à la directive 91/414/CEE pour les composés persistants, l'évaluation des risques pour les autres macro-

³² HQ : Hazard quotient

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

³⁴ NOAEC : No observed adverse effect concentration (concentration sans effet néfaste observé)

organismes du sol doit être basée sur une PEC_{sol} plateau. Aucune valeur n'est disponible pour le cuivre, du fait du manque de méthode de calcul pour les composés inorganiques.

Une première approche a été effectuée en utilisant les résultats de l'essai en champ sur le suivi des populations de vers de terre, les concentrations en cuivre total semblant se stabiliser. Les valeurs de TER, basées sur la concentration maximale obtenue à la dose d'application de 4 kg Cu/ha/an, sont inférieures à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. En se fondant sur cette première approche, des risques pour les autres macro-organismes du sol ne peuvent être exclus pour l'usage revendiqué. Cependant, une étude en sacs à litière en champ est disponible dans la monographie, montrant une absence d'effets jusqu'à la dose de 16 kg Cu/ha. Par ailleurs, les données disponibles dans la littérature présentées dans le rapport d'évaluation européen indiquent que les autres macro-organismes du sol semblent être plus tolérants au cuivre que les vers de terre. Les risques pour les autres macro-organismes du sol peuvent donc être considérés comme étant couverts par ceux pour les vers de terre, et sont donc considérés comme acceptables pour une dose annuelle de cuivre de 4 kg/ha.

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des effets inférieurs au seuil de 25 % ont été observés sur la minéralisation de l'azote et du carbone dans le sol suite à l'apport de sulfate de cuivre tribasique et de zoxamide, à des doses d'application supérieures aux doses maximales d'application de la préparation AMALINE FLOW. Aucun effet néfaste sur les microorganismes du sol n'est donc attendu suite à l'application de cette préparation pour l'usage revendiqué.

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

Aucune étude sur les plantes non-cibles n'a été soumise, le cuivre étant un élément essentiel à la croissance des plantes. Cependant, conformément aux conclusions de la revue du dossier européen entre par les états membres et de la réunion des experts européens (PRAPeR) de mai 2008, les effets sur les plantes non-cibles à la suite de l'accumulation du cuivre dans le sol doivent être étudiés dans le cas des cultures pérennes. Il conviendra de respecter une zone non traitée de 5 mètres par défaut.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

L'activité fongicide et bactériostatique de la préparation à base de cuivre est due aux ions cuivreux (Cu^{2+}) libérés dans l'eau. Ils se combinent avec divers groupements chimiques des protéines des cellules ou de la membrane de l'agent pathogène et induisent des dénaturations de protéines et systèmes enzymatiques. Il s'agit d'une activité multi-sites.

Les ions cuivre présents sur les cultures traitées sont absorbés passivement par les spores des champignons et bactéries et s'y accumulent jusqu'au moment où leur concentration devient létale pour les cellules. Le cuivre est plus actif contre les spores que contre les mycéliums des champignons : il doit être appliqué avant ou au tout début du développement de la maladie.

Le cuivre est un fongicide de contact. Il présente une bonne persistance car l'ion cuivreux ne peut être altéré ou dégradé par la chaleur ou la lumière.

La zoxamide empêche la formation des oomycètes, elle se fixe sur la cire et empêche l'elongation germinale des tubes du champignon.

Essais préliminaires

Un seul essai préliminaire sur vigne a été réalisé sous serre par contamination artificielle. Cet essai montre une bonne efficacité de la préparation à la dose retenue de 3 L/ha de préparation pour lutter contre le mildiou de la vigne.

Efficacité

9 essais d'efficacité et 15 essais de valeur pratique, aux doses de préparation de 2,25 L/ha et 3 L/ha ont été soumis dans le cadre de ce dossier.

Les essais montrent que la préparation AMALINE FLOW procure un bon niveau d'efficacité sur la fréquence et l'intensité des attaques de mildiou, comparable, voire supérieur à celui de la préparation de référence. Il existe une relation effet-dose pour la fréquence d'attaque sur grappe,

la dose de 3 L/ha de préparation étant plus efficace que la dose de 2,25 L/ha. La dose revendiquée de 3 L/ha est donc justifiée. Compte tenu des risques pour les organismes de l'environnement, la dose de 2,8 L/ha (746 g de cuivre /ha) serait acceptable. Par ailleurs, le pétitionnaire propose la dose de 2,25 L/ha lorsque la pression de mildiou est faible ce qui est cohérent au vu des résultats. La défoliation est plus limitée avec la préparation AMALINE FLOW qu'avec la préparation de référence.

Les essais de valeur pratique montrent l'intérêt de la préparation AMALINE FLOW à la dose de 3 L/ha positionnée en fin d'un programme de traitement après la nouaison avec une cadence d'application de 10 à 14 jours. Ces essais montrent également que la préparation procure un bon niveau de protection des feuilles aussi bien en fréquence qu'en intensité d'attaque de mildiou et permet de réduire de façon significative la défoliation. Sur feuille, la préparation AMALINE FLOW est aussi efficace que la préparation de référence (7,5 kg/ha soit 1500 g Cu/ha).

La comparaison de l'efficacité d'une préparation à base de zoxamide seule avec une préparation à base de cuivre seul permet de montrer l'intérêt de l'association de ces deux substances actives. Il aurait été toutefois intéressant de comparer la préparation AMALINE FLOW à une préparation commerciale contenant de la zoxamide en association avec du cuivre.

Phytotoxicité

Les notations effectuées lors des essais d'efficacité et de valeur pratique, ainsi que les 2 essais spécifiques réalisés montrent que la préparation AMALINE FLOW ne présente aucun risque de phytotoxicité sur la vigne.

La sélectivité de la préparation AMALINE FLOW à la dose de 3 L/ha est donc considérée comme acceptable.

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

Les essais de phytotoxicité et de transformation montrent que la préparation AMALINE FLOW n'a aucune incidence sur la qualité des végétaux traités.

Incidence sur les procédés de transformation

Quatre essais ont été réalisés et ont permis d'évaluer l'incidence du traitement sur les procédés de transformation du raisin, bien que les vignes traitées n'aient reçu que 2 applications, alors que 3 applications sont revendiquées et que dans 2 essais sur 4 le délai avant récolte ne soit pas respecté.

Les résultats varient d'un essai à l'autre, les grappes issues de vignes traitées avec la préparation AMALINE FLOW ayant produit des moûts et des vins dont le degré d'alcool probable, le degré alcoolique et l'acidité sont égaux, supérieurs ou inférieurs à ceux de la préparation de référence testée.

La préparation AMALINE FLOW n'a pas d'impact négatif sur les qualités gustatives des vins et eaux de vie, ni sur la fermentation alcoolique. En revanche, dans un essai, la durée de la fermentation malolactique est plus longue de 18 jours.

Les données apportées par les essais de vinification ne permettent pas de déterminer si la préparation AMALINE FLOW a un impact sur la maturité des raisins. Il conviendra donc de fournir en post-autorisation des essais complémentaires de vinification menés en conformité avec les BPA afin de déterminer l'impact de la préparation sur la maturité des raisins. En l'absence de ces essais, l'incidence de l'application de la préparation AMALINE FLOW sur les procédés de transformation du raisin issu de vignes traitées, est considérée comme acceptable uniquement pour 2 applications annuelles de cette préparation.

Observations concernant les effets secondaires indésirables ou non recherchés

Aucun essai spécifique n'a été réalisé dans le cadre de ce dossier. Les préparations à base de cuivre et à base de zoxamide sont bien connues et ne présentent pas de risques inacceptables concernant les effets secondaires indésirables ou non recherchés.

Résistance

Aucun essai spécifique n'a été réalisé dans le cadre de ce dossier. Cependant, 2 études montrent que le risque d'apparition de résistance lié à l'utilisation de la préparation AMALINE FLOW est faible. Toutefois, afin d'éviter le développement de telles résistances, il est recommandé de limiter à 3 le nombre de traitements annuels avec cette préparation. Il conviendra également de mettre en place en post-autorisation un suivi de l'apparition et du développement de telles résistances.

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

- A** Les propriétés physico-chimiques de la préparation AMALINE FLOW ont été décrites et 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 AMALINE FLOW sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi définies ci-dessous.

Les risques pour le consommateur d'une exposition aiguë et chronique liée à l'utilisation de la préparation AMALINE FLOW sont considérés comme acceptables.

Les risques pour l'environnement liés à l'utilisation de la préparation AMALINE FLOW, notamment les risques liés à une contamination des eaux souterraines, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques sont acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Néanmoins, la fréquentation des vignes par les oiseaux vermicivores étant toutefois peu documentée, la prise en compte du risque de contamination chronique conduit à proposer la mise en place d'un suivi pour les populations inféodées aux parcelles viticoles.

- B** Le niveau d'efficacité et de sélectivité de la préparation AMALINE FLOW est considéré comme acceptable uniquement pour 2 applications annuelles de la préparation. Il conviendra de fournir en post-autorisation des essais complémentaires de vinification en conformité avec les bonnes pratiques agricoles afin de déterminer l'impact de la préparation sur la maturité des raisins.

Le risque d'apparition de résistance lié à l'utilisation de la préparation AMALINE FLOW est considéré comme faible. Cependant, il conviendra de mettre en place en post-autorisation un suivi de l'apparition et du développement de résistance.

Classification des substances actives

- Zoxamide : Xi, R43 ; N, 50/53 (Commission d'étude de la toxicité, 2002)
- Sulfate de cuivre tribasique : Xn, R22 ; N, R50/53 (rapport d'évaluation européen, 2008)

Classification³⁵ de la préparation AMALINE FLOW, phrases de risque et conseils de prudence :

Xn, R22 R36

N, R50/53

S60 S61

Xn : Nocif
N : Dangereux pour l'environnement

R22 : Nocif en cas d'ingestion
R36 : Irritant pour les yeux

³⁵ 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.

R50/53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique

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 sécurité

Conditions d'emploi

- Pour l'opérateur, porter des gants et des vêtements de protection pendant les phases de mélange/chargement.
- Pour le travailleur, porter un vêtement de protection.
- Délai de rentrée : 24 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 20 mètres par rapport aux points d'eau.
- 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 définies au niveau de l'Union européenne³⁶.
- Délai avant récolte : 28 jours pour la vigne.
- Limiter le traitement annuel de la vigne à 2 applications espacées de 8 à 12 jours.
- Opérer un minimum de 3 rinçages de la cuve après utilisation de la préparation.

L'étiquette

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

- Opérer un minimum de 3 rinçages de la cuve après utilisation de la préparation.
- "Contient de la zoxamide. Peut déclencher une réaction allergique."
- Limiter le traitement annuel de la vigne à 2 applications espacées de 8 à 12 jours.
- Ajouter une mention indiquant un risque de marquage de AMALINE FLOW sur raisins de table.

En conséquence, en considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation AMALINE FLOW, pour les usages proposés en annexe 2 et dans les conditions d'emploi définies ci-dessus.

Marc MORTUREUX

Mots-clés : AMALINE FLOW, cuivre de sulfate tribasique, zoxamide, fongicide, vigne, SC, PAMM

³⁶ 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.

Annexe 1

**Usage revendiqué pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation AMALINE FLOW**

| Substance | Composition de la préparation | Dose de substance active |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| Cuivre (sous forme de sulfate de cuivre tribasique) | 266,6 g/L | 800 g/ha |
| Zoxamide | 40 g/L | 120 g/ha |

| Usages* | Dose d'emploi | Nombre maximum d'applications | Intervalle entre les applications | Délai avant récolte (jours) |
|---|---------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 12703203 – Vigne*traitement des parties aériennes*mildiou | 3 L/ha | 3 | 8 à 12 jours | 28 |

Annexe 2

**Usage proposé pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation AMALINE FLOW**

| Substance | Composition de la préparation | Dose de substance active |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| Cuivre (sous forme de sulfate de cuivre tribasique) | 266,6 g/L | 746,6 g/ha/application |
| Zoxamide | 40 g/L | 112 g/ha/application |

| Usages* | Dose d'emploi | Nombre maximum d'applications | Intervalle entre les applications | Délai avant récolte (jours) | Proposition d'avis |
|--|---------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| 12703203 - Vigne*traitement des parties aériennes*mildiou | 2,8 L/ha | 2 | 8 à 12 jours | 28 | Favorable |