



Maisons-Alfort, le 4 mars 2009

LA DIRECTRICE GENERALE

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de
la préparation NISSODIUM à base de cyflufenamid,
produite par la société NISSO CHEMICAL EUROPE**

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 fongicide NISSODIUM, produite par la société NISSO CHEMICAL EUROPE, 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 NISSODIUM à base de cyflufenamid, destinée au traitement fongicide du blé, de l'orge, du triticale, de l'avoine, du seigle, des graminées porte-graines et des légumineuses porte-graines.

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 16 et 17 décembre 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PRÉPARATION

La préparation NISSODIUM est un fongicide sous forme d'émulsion aqueuse (EW) contenant 50 g/L de cyflufenamid (pureté minimale de 98 %) appliquée en pulvérisation après dilution. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

Le cyflufenamid est une nouvelle substance active en cours d'évaluation au niveau européen.

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

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

La préparation NISSODIUM ne présente ni propriété explosive, ni propriété comburante et elle n'est pas hautement inflammable, ni auto-inflammable. Le pH de la préparation non diluée est de 5,0 et de 5,67 pour la solution aqueuse à 1 %. La préparation forme de la mousse dans les limites acceptables. La préparation est tensioactive et a une tension superficielle de 33 mN/m. La viscosité cinématique, à 40°C, est de 37,0 mm²/s. Les études de stabilité au stockage à 54°C pendant 14 jours, à 40°C pendant 8 semaines, à 0°C pendant 7 jours et à température ambiante pendant 2 ans montrent que la préparation est stable.

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.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées, dans la gamme de concentration 0,25 % à 0,125 %. Les études ont montré que l'emballage était compatible avec la préparation.

Les méthodes d'analyse de la substance active et des impuretés dans la substance technique ainsi que les méthodes d'analyse de la substance active et des impuretés pertinentes dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires.

Les méthodes d'analyse de la substance active dans les différents milieux et substrats (eau, air, sol, végétaux et produits animaux) sont conformes aux exigences réglementaires. Cependant, au cours de l'évaluation communautaire du cyflufenamid, la définition des résidus dans les denrées d'origine animale a été modifiée pour y inclure le composé parent, l'isomère E et le métabolite 149-F1. Une méthode a été fournie qui permet la détermination de ces résidus dans les denrées d'origine animale avec une limite de quantification (LOQ) de 0,01 mg/kg. Cependant, il conviendra de fournir le rapport de la validation inter-laboratoire de cette méthode.

Les LOQ du cyflufenamid dans les différents milieux sont les suivantes :

- eau : 0,1 µg/L ;
- air : 1 µg/m³ ;
- sol : 0,03 mg/kg ;
- végétaux : 0,01 mg/kg (cyflufenamid isomère Z) ; 0,01 mg/kg (cyflufenamid isomère E) ;
- denrées d'origine animale : 0,01 mg/kg (cyflufenamid isomère Z) ; 0,01 mg/kg (cyflufenamid isomère E) ; 0,01 mg/kg (métabolite 149-F).

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible² (DJA) du cyflufenamid, proposée lors de son évaluation européenne (PRAPeR expert meeting 39 in December 2007), est de 0,04 mg/kg p.c.³ /j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité par voie orale de deux ans chez le rat. Il convient de noter que, dans le cadre de l'application du règlement (CE) n°396/2005, l'EFSA⁴ a utilisé la DJA de 0,017 mg/kg p.c./j proposée dans le projet de monographie du cyflufenamid, valeur sur laquelle est fondée l'évaluation des risques pour le consommateur.

La dose de référence aiguë (ARfD) pour le cyflufenamid, proposée lors de son évaluation européenne (PRAPeR expert meeting 39 in December 2007), est de 0,05 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 par voie orale sur le développement chez le lapin.

Les études réalisées avec la préparation donnent les résultats suivants :

- DL₅₀⁵ par voie orale chez le rat supérieure à 5000 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀⁶ par voie cutanée chez le rat supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- CL₅₀⁶ par inhalation chez le rat supérieure à 4,41 mg/L d'air ;
- Pas d'effet irritant oculaire chez le lapin ;
- Irritant cutané chez le lapin avec lésions modérées à graves ;
- Pas d'effet sensibilisant par voie cutanée chez le cobaye.

La classification de la préparation, déterminée au regard de ces résultats expérimentaux, de la classification de la substance active et des formulants ainsi que de leur teneur dans la préparation, figure à la fin de l'avis.

² 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).

³ p.c. : poids corporel.

⁴ EFSA : European food safety agency.

⁵ DL₅₀ : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

⁶ CL₅₀ : concentration entraînant 50 % de mortalité.

CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES A L'EXPOSITION DE L'OPERATEUR, DES PERSONNES PRESENTES ET DES TRAVAILLEURS

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur⁷ (AOEL) pour le cyflufenamid, proposé lors de son évaluation européenne (PRAPeR expert meeting 39 in December 2007), est de 0,03 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité par voie orale d'un an chez le chien.

Sur la base d'études *in vivo* chez le rat et *in vitro* sur épiderme de rat et humain réalisées sur la préparation, une absorption cutanée de 1 % est retenue pour la formulation concentrée et de 8 % pour la formulation diluée.

Estimation de l'exposition des applicateurs

L'exposition systémique des applicateurs est estimée avec le modèle allemand BBA (German Expose Model) en tenant compte des taux d'absorption cutanée retenus. L'exposition estimée par ce modèle, exprimée en pourcentage de l'AOEL, est la suivante :

Usage	Dose d'emploi	Equipement	% AOEL
Céréales et végétaux porte-graines	0,5 L/ha	Buses hydrauliques	4,5 sans port de protection

Ces résultats montrent que, pour le cyflufenamid, l'exposition des applicateurs sans port de gants représente 4,5 % de l'AOEL.

Au regard de ces résultats, le risque pour l'opérateur est donc considéré comme acceptable sans port de protection particulière.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation a été estimée à partir des données indiquées dans le rapport EUROPOEM II⁸, pour un taux d'application maximal de cyflufenamid de 25 g/ha. Les résultats de cette estimation montrent que l'exposition des personnes présentes est très inférieure à l'AOEL (0,21 %). Le risque pour les personnes présentes est donc acceptable.

Estimation de l'exposition des travailleurs

L'exposition des travailleurs a été évaluée en prenant en compte l'exposition cutanée, l'exposition par voie respiratoire étant négligeable dans le cas des cultures plein air. L'exposition estimée étant faible (3,33 %), le risque pour le travailleur est acceptable.

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

Les données résidus fournies dans le cadre de ce dossier d'examen de la nouvelle préparation NISSODIUM sont similaires à celles soumises pour l'inscription du cyflufenamid à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

Définition du résidu

Des études de métabolisme sur le blé et l'orge ainsi que chez l'animal (chèvre) et des études de résidus dans les cultures suivantes ont été réalisées pour l'inscription du cyflufenamid à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu :

- dans les plantes comme la somme du composé parent (cyflufenamid isomère-Z) et de son isomère-E pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur ;

⁷ 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.

⁸ Bystander Working group Report.

- dans les produits d'origine animale comme la somme du composé parent (isomère-Z), de son isomère-E et du métabolite 149-F1 pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

Essais résidus

49 essais ont été fournis dans le cadre de l'inscription du cyflufenamid à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Parmi ces essais, 8 essais "Nord" et 10 essais "Sud" de l'Europe pour le blé et 9 essais "Nord" et 8 essais "Sud" pour l'orge sont conformes aux bonnes pratiques agricoles (BPA) critiquées revendiquées en France pour ces cultures (2 applications avant le stade BBCH 59 à la dose de 0,5 L/ha de NISSODIUM soit 25 g de cyflufenamid/ha).

La répartition des niveaux de résidus dans les essais confirme que les BPA proposées sur le blé et l'orge permettront de respecter les limites maximales de résidus (LMR) européennes en vigueur et les usages sur ces cultures sont donc acceptables.

Les lignes directrices européennes "Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements"⁹ autorisent une extrapolation des résultats obtenus sur le blé au seigle et au triticale. En conséquence, les usages sur seigle et triticale, pour les mêmes BPA, sont acceptables.

Ces mêmes lignes directrices autorisent une extrapolation des résultats obtenus sur l'orge à l'avoine mais les données résidus sur orge sont supérieures à la LMR européenne de l'avoine. En conséquence, l'usage sur avoine n'est pas acceptable.

Les usages sur cultures porte-graines (légumineuses et graminées) ne concernent pas des denrées consommées par l'homme ou les animaux et ne présentent pas de risque pour le consommateur.

Alimentation animale

Pour des usages identiques à ceux de la préparation NISSODIUM, des études d'alimentation animale n'ont pas été jugées nécessaires au niveau européen car aucun résidu n'est attendu dans les produits d'origine animale.

Rotations culturelles

Une étude de rotation culturelle a été menée sur laitue, carotte (tubercule et fane) et blé (grain et paille), semés à 30, 120 et 270 jours après l'application et collectés à différents stades de croissance (immature, récolte la plus précoce et récolte normale).

Le cyflufenamid se dégrade de façon importante dans le sol et conduit à un grand nombre de métabolites dans les cultures suivantes, tous présents à de très faibles doses (< 0,01 mg/kg). Seul le métabolite 149-F6 a été identifié et quantifié (0,013 mg/kg) dans les fanes de carottes.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

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

Evaluation du risque pour le consommateur

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

⁹ Commission of the European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection, working document Doc. 7525/VI/95-rev.7.

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 la substance active et ses produits de dégradation. Les données ci-dessous concernant le cyflufenamid ont été générées dans le cadre de l'examen de la substance active par l'état membre rapporteur. Elles ont été validées par l'état membre rapporteur dans le projet de monographie, et 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 cette substance active avec la préparation NISSODIUM et pour chaque usage revendiqué.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

En conditions contrôlées aérobies, le principal processus de dissipation du cyflufenamid dans les sols est sa dégradation par oxydation et hydrolyse. Cette dégradation a pour conséquence la formation de trois métabolites majeurs et d'un métabolite mineur non-transitoire : le 149-F (maximum de 34,7 % de la radioactivité appliquée [RA] après 44 jours d'incubation), le 149-F1 (maximum de 22,9 % de la RA après 120 jours), le 149-F11 (maximum de 18,5 % après 14 jours) et le 149-F6 (maximum de 9,0 % de la RA après 90 jours). La minéralisation atteint 49,8 % pour le marquage ¹⁴C-cyclopropyl mais moins de 0,1 % pour le marquage ¹⁴C-fluorinated-phényle. La formation de résidus non-extractibles atteint 27,0 à 36,8 % de la RA après 120 jours d'incubation.

La voie de dissipation du cyflufenamid en conditions anaérobies est similaire à la voie de dissipation en conditions aérobies.

Le cyflufenamid peut être dégradé par photolyse. Cependant la vitesse de photodégradation est lente par rapport à la dégradation en conditions aérobies.

Vitesses de dissipation et concentrations prévisibles dans le sol (PEC_{sol})

Les PEC_{sol} sont calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)¹⁰ et en considérant notamment les paramètres suivants:

- pour le cyflufenamid : DT₅₀ = 91 jours, valeur maximale au champ, cinétique SFO, n=4 ;
- pour le 149-F : maximum mesuré de 34,7 % ;
- pour le 149-F1 : maximum mesuré de 22,9 % ;
- pour le 149-F6 : maximum observé de 9,0 % ;
- pour le 149-F11 : maximum observé de 18,5 %.

La PEC_{sol} maximale calculée pour les usages revendiqués est de 0,0250 mg/kg_{SOL} pour le cyflufenamid, 0,0066 mg/kg pour le 149-F, 0,0033 mg/kg pour le 149-F1, 0,0013 mg/kg pour le 149-F6 et 0,0045 mg/kg pour le 149-F11.

Persistante et risque d'accumulation

Le cyflufenamid n'est pas considéré comme persistant au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Cependant, les métabolites 149-F1 et 149-F6 sont considérés comme persistants (DT₅₀ moyenne laboratoire de 168,4 jours pour le 149-F1 et 1247 jours pour le 149-F6). Par conséquent, un calcul des plateaux d'accumulation a été réalisé pour ces métabolites en considérant un labour tous les ans. Les PEC_{accumulation} calculées sont de 0,0039 mg/kg (après 7 ans) pour le 149-F1 et de 0,0037 mg/kg (après 40 ans) pour le 149-F6.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Selon la classification de McCall¹¹, le cyflufenamid est considéré comme intrinsèquement faiblement mobile. Le métabolite 149-F1 est très mobile et les métabolites 149-F, 149-F6 et 149-F11 sont extrêmement mobiles.

¹⁰ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PEC_{gw})

Le risque de transfert du cyflufenamid et de ses principaux métabolites vers les eaux souterraines a été évalué à l'aide du modèle FOCUS-Pelmo 3.3.2, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000), et à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour le cyflufenamid : DT₅₀ = 21,6 jours (moyenne géométrique laboratoire, 20°C, pF=2, cinétique SFO, n=6), Kfoc = 1595 mL/g_{OC} (moyenne), 1/n = 0,93 (valeur moyenne) ;
- pour le 149-F11 : DT₅₀ = 2,3 jours (moyenne géométrique laboratoire, 20°C, pF=2, cinétique SFO, n=3), Kfoc = 13,5 mL/g_{OC} (moyenne), 1/n = 0,88, fraction de formation cinétique (ffM) = 1 (à partir du parent) ;
- pour le 149-F : DT₅₀ = 8,9 jours (moyenne géométrique laboratoire, 20°C, pF=2, cinétique SFO, n=3), Kfoc = 32 mL/g_{OC} (moyenne), 1/n = 0,84 (valeur moyenne), fraction de formation cinétique (ffM) = 1 (à partir de 149-F11) ;
- pour le 149-F1 : DT₅₀ = 168,4 jours (moyenne géométrique laboratoire, 20°C, pF=2, cinétique SFO, n=3), Kfoc = 58,5 mL/g_{OC} (médiane), 1/n = 0,94 (valeur médiane), fraction de formation cinétique (ffM) = 1 (à partir de 149-F) ;
- pour le 149-F6 : DT₅₀ = 1247 jours (moyenne géométrique laboratoire, 20°C, pF=2, cinétique SFO, n=3), Kfoc = 8,5 mL/g_{OC} (moyenne), 1/n = 0,99 (valeur moyenne), fraction de formation cinétique (ffM) = 1 (à partir de 149-F1).

Dans le cas des usages revendiqués sur céréales d'hiver, les PEC_{gw} calculées pour le cyflufenamid, le 149-F11 et le 149-F sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens. Les PEC_{gw} sont supérieures à 0,1 µg/L pour 7 scénarios sur 9 pour le 149-F1 (de 0,239 à 0,619 µg/L) et 9 scénarios sur 9 pour le 149-F6 (de 1,386 à 4,560 µg/L). Cependant, ces métabolites sont non-pertinents du point de vue toxicologique selon le document guide Sanco/221/2000.

Dans le cas des usages revendiqués sur céréales de printemps, les PEC_{gw} calculées pour le cyflufenamid, le 149-F11 et le 149-F sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens. Les PEC_{gw} sont supérieures à 0,1 µg/L pour 5 scénarios sur 6 pour le 149-F1 (de 0,282 à 0,627 µg/L) et 6 scénarios sur 6 pour le 149-F6 (de 1,737 à 3,920 µg/L). Cependant, ces métabolites sont non-pertinents du point de vue toxicologique selon le document guide Sanco/221/2000.

Par conséquent, les risques de contamination des eaux souterraines liés à l'utilisation de la préparation NISSODIUM sont considérés comme acceptables.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

Le cyflufenamid se dissipe principalement de la phase aqueuse d'un système eau-sédiment par sorption sur le sédiment. Trois métabolites majeurs ont été identifiés : le 149-F11 (maximum de 20,3 % dans le système), le 149-F (maximum de 13,5 % dans le système) et 149-(E)-FB (maximum de 10,4 % dans le système). La minéralisation est négligeable (3,5 % de la RA après 100 jours), la formation de résidus liés atteint de 8,4 à 19,1 % de la RA après 100 jours.

Le cyflufenamid est stable à l'hydrolyse à pH compris entre 4 et 7 (20 °C) et très lentement dégradé à pH 9 (DT₅₀ = 642 jours à 20 °C).

Le cyflufenamid est lentement dégradé par photolyse (DT₅₀ = 339 jours pour un ensoleillement équivalent à une latitude de 40°N en été).

L'hydrolyse et la photolyse ne sont donc pas considérées comme des voies majeures de dissipation dans les systèmes aquatiques naturels.

¹¹ 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.

Vitesse de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PEC_{sw})
Les PEC_{sw} et PEC_{sed} sont calculées pour la dérive de pulvérisation et le drainage.

Valeurs de PEC_{sw} pour le cyflufenamid

Voie d'entrée		PEC _{sw} (µg/L)	PEC _{sed} (µg/kg)
Dérive	Forte	0,028	-
	Moyenne	0,010	-
	Faible	0,003	-
Drainage	-	0,0048	Max 0,134

Comportement dans l'air

La pression de vapeur du cyflufenamid est de $3,54 \cdot 10^{-5}$ Pa à 20 °C, indiquant un faible risque de volatilisation. La vitesse de photodégradation oxydative calculée par la méthode d'Atkinson indique une DT₅₀ de 20,5 heures dans l'air.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effets sur les oiseaux

Le risque pour les oiseaux a été évalué conformément au document guide SANCO 4145/2000. Il est basé sur les données de toxicité du cyflufenamid issues du dossier européen (DL₅₀¹² aiguë supérieure à 2000 mg/kg p.c., DL₅₀ alimentaire égale à 743 mg/kg p.c./j et NOEL¹³ issue d'une étude sur la reproduction du colin de Virginie égale à 98 mg/kg p.c./j).

Les ratios toxicité/exposition TER¹⁴ indiquent des risques aigu, à court terme et à long terme acceptables selon les scénarios standards.

Du fait du potentiel de bioaccumulation du cyflufenamid, le risque d'empoisonnement secondaire a été évalué. Les TER étant supérieurs aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques sont acceptables pour les oiseaux vermicivores et piscivores.

Les risques aigus liés à la consommation d'eau de boisson dans les flaques ont été évalués selon les recommandations du document guide européen SANCO 4145/200. Les TER calculés sont supérieurs à la valeur seuil pour les espèces standards, indiquant un risque acceptable.

Effets sur les mammifères

Le risque pour les mammifères a été évalué conformément au document guide SANCO 4145/200. Il est basé sur les données de toxicité du cyflufenamid et du NISSODIUM issues du dossier européen (DL₅₀ aiguë supérieure à 5000 mg/kg p.c. et NOEL issue d'une étude sur la reproduction égale à 50 mg/kg p.c./j).

Les TER aigu, court terme et long terme étant supérieurs aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques sont acceptables.

Du fait du potentiel de bioaccumulation du cyflufenamid, le risque d'empoisonnement secondaire a été évalué. Les TER étant supérieurs aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, des risques sont acceptables pour les mammifères vermicivores et piscivores.

Les risques aigus liés à la consommation d'eau de boisson dans les flaques ont été évalués selon les recommandations du document guide européen SANCO 4145/200. Les TER calculés sont supérieurs à la valeur seuil pour les espèces standards, indiquant un risque acceptable.

¹² DL₅₀ : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50% des animaux traités.

¹³ NOEL : No observed effect level (dose sans effet).

¹⁴ 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.

Effets sur les organismes aquatiques

Le risque pour les organismes aquatiques a été évalué sur la base des données du dossier européen de la substance active et selon les recommandations du document guide SANCO/3268/2001. La préparation NISSODIUM est très toxique pour les organismes aquatiques.

La PNEC¹⁵ proposée pour le cyflufenamid est basée sur la NOEC d'un essai de toxicité sur poisson (PNEC_{cyflufenamid} = 2,4 µg/L, NOEC = 0,024 mg/L, facteur de sécurité de 10).

La préparation est plus toxique pour les algues que la substance active, mais elle est du même ordre de grandeur pour le poisson et la daphnie. Ceci ne modifie donc pas la PNEC qui couvre le risque de la préparation pour les algues.

Les métabolites 149-F, 149-F1, 149-F6 et 149-F11 sont moins toxiques que la substance active. Le risque est donc basé sur la substance active.

Pour les usages demandés, la comparaison de la PNEC ci-dessus aux PEC calculées pour les dérives de pulvérisation (voir partie environnement de l'avis) montre que pour protéger les organismes aquatiques, il convient de respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.

Les risques liés au potentiel de drainage de la substance active et les métabolites 149-F1 et 149-F6 ont été évalués et sont acceptables.

Effets sur les abeilles et les autres arthropodes non cibles

Le risque pour les abeilles a été évalué sur la base des données du dossier européen de la substance active. Les DL₅₀ par contact et par voie orale de la substance active sont supérieures à 100 µg sa/abeille. La préparation NISSODIUM est plus toxique que la substance active avec des DL₅₀ de 15 µg sa/abeille et supérieure à 15 µg sa/abeille respectivement par contact et par voie orale.

Des valeurs de HQ¹⁶ par contact et voie orale sont inférieures à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE pour la substance active et la préparation. Les risques pour les abeilles sont donc acceptables.

Des tests de laboratoire ont été réalisés avec la préparation NISSODIUM sur les deux espèces standards (*Aphidius rhopalosiphi* et *Typhlodromus pyri*) ainsi que sur deux autres espèces (*Chrysoperla carnea* et *Poecilus cupreus*). Ils ont été réalisés à des concentrations de 1,25 à 50 g sa/ha. La LR₅₀¹⁷ pour *Typhlodromus pyri* est supérieure à la dose maximale testée, et la mortalité observée dans le test avec *Aphidius rhopalosiphi* à la dose de 50 g/ha est de 53 %. La LR₅₀ a donc été considérée comme égale à 50 g/ha pour l'évaluation des risques. Par ailleurs, à la même dose, les effets sur la survie et la reproduction de *Chrysoperla carnea* et *Poecilus cupreus* sont inférieurs à 30 %.

L'évaluation des risques selon ESCORT 2 aboutit à des HQ inférieurs à 2 en champ et hors champ, permettant de conclure à des risques en champ et hors champ acceptables pour les arthropodes non-cibles.

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

Des études de toxicité aiguë, issues du dossier européen, ont été réalisées sur le ver de terre avec la préparation, la substance active et les métabolites 149-F, 149-F1, 149-F6 et 149-F11. Les TER étant supérieurs à la valeur seuil de la directive 91/414/CEE, les risques à court terme pour les vers de terre sont acceptables.

¹⁵ PNEC concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

¹⁶ HQ : Hazard quotient.

¹⁷ Letal rate 50, exprimé en g/ha (dose appliquée entraînant 50 % de mortalité).

Des études de toxicité chronique ont été réalisées sur le ver de terre avec la préparation NISSODIUM ainsi qu'avec les métabolites 149-F1 et 149-F6 qui s'accumulent dans le sol. Les TER étant supérieurs à la valeur seuil de la directive 91/414/CEE, les risques à long terme pour les vers de terre sont acceptables.

Une étude de toxicité chronique sur le collembole avec la préparation NISSODIUM a été fournie. Cependant, cette étude n'étant pas considérée comme valide, il conviendra de fournir une nouvelle étude sur collemboles pour clarifier les effets potentiels sur les macro-organismes du sol.

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des études ont été réalisées pour des concentrations supérieures aux concentrations prévisibles dans l'environnement pour la substance active et pour les métabolites 149-F1 et 149-F6. Les effets étant inférieurs à 25 %, aucun effet néfaste sur les fonctions de transformation de l'azote et du carbone assurées par les microorganismes n'est donc attendu suite à l'application de la préparation NISSODIUM pour les usages revendiqués.

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

Des études de post-émergence, réalisées avec la préparation NISSODIUM et les métabolites du cyflufenamid sur quatre espèces de plantes, ont été retenues comme valables pour l'évaluation de risque par l'état membre rapporteur. Ces études démontrent que NISSODIUM n'a pas d'effet significatif sur ces plantes.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Le cyflufenamid est un fongicide de la nouvelle famille chimique des amidoximes.

Essais d'efficacité

7 essais préliminaires permettent de justifier la dose de 0,5 L/ha proposée pour lutter contre l'oïdium du blé tendre d'hiver et de l'orge printemps.

L'ensemble des 139 essais d'efficacité présentés montre que la préparation NISSODIUM appliquée 1 ou 2 fois à 0,5 L/ha selon la pression et l'évolution de l'oïdium sur le blé, l'orge, le seigle et le triticale est aussi efficace que les références contre cette maladie. Ces résultats peuvent être extrapolés à l'avoine et aux graminées fourragères porte-graines du fait de la similitude d'espèces d'oïdium (*Erysiphe graminis*) mais l'extrapolation aux usages sur légumineuses porte-graines n'est pas possible du fait de la différence d'espèces entre les oïdiums en cause. L'efficacité sur légumineuses porte-graines n'est donc pas démontrée.

Essais phytotoxicité

Les 36 essais de sélectivité montrent que deux applications de NISSODIUM à 0,5 L/ha n'entraînent pas de symptômes de phytotoxicité durable sur blé, orge et seigle. De plus, à ce jour, aucune phytotoxicité croisée entre céréales n'a été observée avec une préparation fongicide. Aucune phytotoxicité n'ayant été mise en évidence sur blé, orge et seigle, aucune phytotoxicité n'est attendue sur avoine et graminées fourragères porte-graines. En revanche, l'extrapolation à l'usage sur légumineuses porte-graines n'est pas possible du fait de la différence entre les espèces d'oïdium concernées.

Effets sur le rendement, la qualité des plantes et produits transformés

Aucun effet sur le rendement n'est attendu suite à l'application de NISSODIUM.

La préparation NISSODIUM appliquée deux fois à 0,5 L/ha sur blé tendre d'hiver n'affecte pas le processus de fabrication du pain.

NISSODIUM appliquée deux fois à 0,5 L/ha contre l'oïdium sur orge n'a pas d'impact sur les qualités gustatives de la bière et sa fabrication.

Effets secondaires non recherchés

Aucun impact sur les cultures suivantes n'est attendu avec deux traitements au NISSODIUM effectués sur céréales à 0,5 L/ha.

Aucune restriction n'est nécessaire concernant les cultures adjacentes pour l'application de NISSODIUM à 0,5 L/ha.

Des tests de germination ont été effectués sur les graines obtenues dans les essais de sélectivité aux doses de 0,5 et 1 L/ha de NISSODIUM appliquée aux stades BBCH 30 à 59. Il n'y a pas de différence entre les taux de germination des semences de blé et d'orge traités et non traités et la double dose n'affecte pas le pouvoir de germination.

Résistance

L'étude du risque de résistance montre un niveau de risque élevé pour la préparation NISSODIUM. Cependant, la plupart des produits de lutte contre l'oïdium ayant entraîné le développement de résistances, cette nouvelle substance active est donc intéressante pour favoriser l'alternance des matières actives. Des stratégies de gestion de la résistance sont donc proposées :

- appliquer NISSODIUM au maximum deux fois par parcelle et par an ;
- alterner les matières actives pour lutter contre *Erysiphe graminis* ;
- ne pas réaliser deux applications successives de produits contenant du cyflufenamid ;
- réaliser un suivi de l'apparition de résistance et de la dérive de l'efficacité par des essais en concentrant l'effort sur les régions Champagne et Picardie.

Par ailleurs, l'activité du cyflufenamid mise en évidence en laboratoire sur *Microdochium nivale* pose le problème d'une inversion de flore pour les applications en post épiaison. En effet, la niche écologique libérée par la lutte contre *Microdochium nivale* (champignon ne produisant pas de mycotoxine) peut entraîner le développement à sa place d'autres champignons tels que les *Fusarium* producteurs de mycotoxines. Pour prévenir ce risque, il conviendra de réaliser des essais d'efficacité avec NISSODIUM à la dose de 0,5 L/ha contre *Microdochium nivale* sur feuilles et épis de blé. Si la préparation NISSODIUM s'avère efficace contre *Microdochium nivale*, seront attendus des éléments sur l'interaction entre *Microdochium nivale* et NISSODIUM pour des applications à partir de l'épiaison et sur le développement d'autres champignons sur les épis suite au contrôle de *Microdochium nivale* et en particulier, le développement de fusariose. Dans l'attente de ces études, NISSODIUM ne sera pas applicable au delà du stade épiaison (BBCH 49) pour l'usage sur blé.

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

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation NISSODIUM ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Cependant, il conviendra de fournir le rapport de validation inter-laboratoire pour la méthode de détermination des résidus dans les denrées d'origine animale.

Les risques pour les applicateurs, liés à l'utilisation de la préparation NISSODIUM, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Les risques pour les travailleurs et pour les personnes présentes sont considérés comme acceptables.

Les risques pour le consommateur, liés à l'utilisation de la préparation NISSODIUM, sont considérés comme acceptables. Les usages sur blé, orge, seigle, et triticale sont acceptables. En revanche, l'usage sur avoine n'est pas acceptable en raison d'un risque de dépassement de la LMR de l'avoine.

Les risques pour l'environnement, notamment les risques de contamination des eaux souterraines, liés à l'utilisation de la préparation NISSODIUM pour les usages revendiqués sont considérés comme acceptables

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation de la préparation NISSODIUM, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Il conviendra cependant de fournir une nouvelle étude sur collemboles.

- B. L'ensemble des essais présentés montre que la préparation NISSODIUM appliquée 1 ou 2 fois à 0,5 L/ha selon la pression et l'évolution de l'oïdium sur blé, orge, seigle et triticale est aussi efficace et sélective que les préparations de référence contre cette maladie.

Ces résultats peuvent être extrapolés à l'avoine et aux graminées fourragères porte-graines. En revanche, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés aux légumineuses porte-graines du fait de la différence entre les espèces d'oïdium en cause.

En raison des risques de résistance, il conviendra de mettre en place des stratégies de gestion de la résistance :

- appliquer NISSODIUM au maximum deux fois par parcelle et par an ;
- alterner les matières actives pour lutter contre *Erysiphe graminis* ;
- ne pas réaliser deux applications successives de produits contenant du cyflufenamid ;
- réaliser un suivi de l'apparition de résistance et de la dérive de l'efficacité par des essais en concentrant l'effort sur les régions Champagne et Picardie.

Pour prévenir ce risque de développement de fusarioSES suite au contrôle éventuel de *Microdochium nivale*, il conviendra de fournir des essais d'efficacité de NISSODIUM à 0,5 L/ha contre *Microdochium nivale* sur feuilles et épis de blé. De plus, si la préparation NISSODIUM s'avère efficace contre *Microdochium nivale*, il conviendra de fournir des éléments sur l'interaction entre *Microdochium nivale* et NISSODIUM pour des applications à partir de l'épiaison et sur le développement d'autres champignons sur les épis et en particulier, le développement de fusarioSES. Dans l'attente de ces études, NISSODIUM ne sera pas applicable au delà du stade épiaison (BBCH 49) pour l'usage sur blé.

Classification¹⁸ de la préparation NISSODIUM, phrases de risque et conseils de prudence :

Xi, R38

N, R50/53

S46 S60 S61

Xi : Irritant

N : Dangereux pour l'environnement

R38 : Irritant pour la peau

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

S46 : En cas d'ingestion consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette

S60 : Eliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux

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

Conditions d'emploi

- Porter des gants et des vêtements de protection pendant toutes les phases d'utilisation du produit.
- Délai de rentrée : 24 h.
- 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.].

¹⁸ 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.

- SPe3 : Afin de protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.
- Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne¹⁹.
- Délai d'emploi avant récolte (DAR) : le stade d'application de la préparation étant plus critique et plus pertinent que le DAR, les bonnes pratiques agricoles de la préparation NISSODIUM pour les usages présentés dans ce dossier ne sont pas associées à un DAR mais à un stade ultime d'application avant fin inflorescence (BBCH 59).

Etiquette

Il conviendra de :

- remplacer la mention "ne pas réaliser 2 applications consécutives du produit employé seul" par "ne pas réaliser conséutivement 2 applications de produits contenant du cyflufenamid" ;
- faire figurer : "NISSODIUM ne peut être appliqué sur blé au delà du stade épiaison (BBCH 49)".

En conséquence, 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 NISSODIUM pour les usages blé, orge, triticale, seigle et graminées fourragères porte-graines. L'avis de l'Afssa pourra être revu à la lumière des nouvelles études à fournir dans un délai d'un an à compter de la date de la décision.

En revanche, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **défavorable** (annexe 2) pour les usages sur avoine, en raison d'un risque potentiel pour le consommateur, et sur légumineuses porte-graines en raison de l'absence de données d'efficacité.

Pascale BRIAND

Mots-clés : NISSODIUM, fongicide, cyflufenamid, EW, blé, orge, triticale, avoine, seigle, graminées fourragères porte-graines, légumineuses porte-graines

¹⁹ 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

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

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Cyflufenamid	50 g/L (5,32 % poids/poids)	25 g sa/ha

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre d'applications maximum	Stade d'application
15103209 *Blé*Traitement des parties aériennes*Oïdium			
15103225 *Orge*Traitement des parties aériennes*Oïdium			
15103236 *Triticale*Traitement des parties aériennes*Oïdium			
15103206 *Avoine*Traitement des parties aériennes*Oïdium			
Non créé *Seigle*Traitement des parties aériennes*Oïdium			
10993200 *Graminées fourragères porte-graines*Traitement des parties aériennes*Oïdium	0,5 L/ha (25 g cyflufenamid/ha)	2	BBCH 30 à 59
10993200 * Légumineuses porte-graines *Traitement des parties aériennes*Oïdium			

Annexe 2

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

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Cyflufenamid	50 g/L (5,32 % poids/poids)	25 g sa/ha

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre d'applications maximum	Stade d'application	Intervalle entre les applications	Proposition d'avis
15103209*Blé*Traitement des parties aériennes*Oïdium	0,5 L/ha (25 g cyflufenamid/ha)	2	Jusqu'au stade épiaison BBCH 49	28 jours	Favorable
15103225*Orge*Traitement des parties aériennes*Oïdium			BBCH 30 à 59	28 jours	Favorable
15103236*Triticale*Traitement des parties aériennes*Oïdium			BBCH 30 à 59	28 jours	Favorable
15103206*Avoine*Traitement des parties aériennes*Oïdium			BBCH 30 à 59	28 jours	Défavorable
Non créé*Seigle*Traitement des parties aériennes*Oïdium			BBCH 30 à 59	28 jours	Favorable
10993200*Graminées fourragères porte-graines *Traitement des parties aériennes*Oïdium			BBCH 30 à 59	-	Favorable
10993200* Légumineuses porte-graines *Traitement des parties aériennes*Oïdium			BBCH 30 à 59	-	Défavorable