



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

**Afssa – dossier n° 2007-4307 – FORTRESS
AMM n° 9600018**

Maisons-Alfort, le 24 juillet 2009

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché
pour la préparation FORTRESS, de la société DOW AGROSCIENCES S.A.S.,
après l'inscription de la substance active quinoxyfène
à l'annexe I de la directive 91/414/CEE**

DIRECTION GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception d'une demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation fongicide FORTRESS, à base de quinoxyfène, produite par la société DOW AGROSCIENCES S.A.S., 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.

Plusieurs évaluations concernant la préparation FORTRESS ont été conduites en France par l'instance précédemment en charge des dossiers de produits phytopharmaceutiques. En 1997, la préparation a été évaluée en considérant une application sur blé et orge pour le traitement des parties aériennes contre l'oïdium et avec une dose d'emploi de 150 g/ha de quinoxyfène. En 1997, une autorisation de mise sur le marché provisoire, dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne du quinoxyfène, a été accordée à la préparation FORTRESS pour les usages revendiqués.

En 2001, une demande d'extension d'usage sur cultures porte-graines mineures pour le traitement des parties aériennes contre les maladies diverses (oïdium) pour la préparation FORTRESS a été évaluée et une autorisation de mise sur le marché provisoire a été accordée.

En 2002, une demande d'extension d'usage sur betteraves pour le traitement des parties aériennes contre l'oïdium pour la préparation FORTRESS a été évaluée et une autorisation de mise sur le marché provisoire a été accordée.

En 2007, une demande d'extension d'usage sur lin textile pour le traitement des parties aériennes contre l'oïdium pour la préparation FORTRESS a été évaluée par l'Afssa et une autorisation de mise sur le marché a été accordée (annexe 1 bis).

Le quinoxyfène a été évalué au niveau européen pour des usages sur blé et orge en considérant deux applications avec une dose d'emploi de 150 g/ha de quinoxyfène. La préparation FORTRESS étant la préparation représentative du quinoxyfène pour l'évaluation européenne, les informations fournies dans le cadre de l'inscription de cette substance active à l'annexe I de la directive 91/414/CEE peuvent être utilisées. Sur la base des données disponibles, les usages sur blé et orge ont été considérés comme acceptables et retenus comme usages représentatifs du quinoxyfène.

L'évaluation européenne a abouti à l'inclusion du quinoxyfène à l'annexe I de la directive 91/414/CEE (directive 2004/60/CE¹).

Le présent avis porte sur la préparation FORTRESS à base de quinoxyfène, destinée au traitement fongicide des parties aériennes du blé, de l'orge, de la betterave, des cultures porte-graines mineures et du lin textile².

¹ Directive 2004/60/CE de la Commission du 23 avril 2004 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil, en vue d'y inscrire la substance active quinoxyfène.

Il est fondé sur l'examen du dossier déposé pour cette préparation, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE³.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni le 28-29 avril 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation FORTRESS est un fongicide se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC) contenant 500 g/L de quinoxyfène (pureté minimale de 97 %) appliquée en pulvérisation. Les usages revendiqués pour la préparation FORTRESS (AMM n° 9600018) figurent en annexe 1.

Le quinoxyfène est une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

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

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

La préparation FORTRESS ne présente pas de propriété explosive ou comburante. Elle n'est pas hautement inflammable ni auto-inflammable à température ambiante. Le pH de la dilution aqueuse à 1 % de la préparation est de 7,15 à température ambiante, indiquant que la préparation est neutre. Les études de stabilité au stockage à 54 °C pendant 14 jours, à température ambiante pendant 2 ans ainsi que l'étude de stabilité au froid montrent que la préparation est stable.

La préparation forme de la mousse dans les limites acceptables. Quand la préparation est diluée, la solution formée est homogène et sans particules en suspension. Ses caractéristiques techniques permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées (0,024-0,6%).

Les méthodes d'analyse de la substance active dans la préparation sont fournies et sont conformes aux exigences réglementaires. Les méthodes d'analyse dans les différents substrats (végétaux, animaux, sol, eau et air) sont fournies et sont conformes aux exigences réglementaires. Les limites de quantification (LOQ) du quinoxyfène dans les différents milieux sont les suivantes :

Matrice	LOQ
Denrées d'origine végétale	0,01 mg/kg (blé grain, orge grain, pain, bière)
Denrées d'origine animale	0,01 mg/kg (muscle, graisse, foie, rein, beurre, fromage, yaourt, oeuf)
	0,001 mg/kg (lait)
Sol	0,01 mg/kg
Eau de boisson	0,05 µg/L
Eau de surface	1 µg/L
Air	0,2 µg/m ³

A l'exception des œufs pour lesquels une méthode d'analyse a été soumise dans le cadre de ce dossier, toutes les autres études se rapportant à la détermination des résidus dans les différents

² L'usage sur lin textile ayant reçu une autorisation de mise sur le marché postérieure au dépôt de la présente demande de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché, cet usage n'est pas réévalué.

³ 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.

types de matrices ont été évaluées et validées lors de l'évaluation européenne de la substance active.

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible⁴ (DJA) du quinoxifène, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,2 mg/kg p.c.⁵/j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet, obtenue dans des études de toxicité d'un an par voie orale chez le chien et de 2 ans par voie orale chez le rat et confirmée par une étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez rat.

Il n'a pas été jugé nécessaire de définir une dose de référence aiguë⁶ (ARfD) pour le quinoxifène, dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

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

- DL₅₀⁷ par voie orale chez le rat supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat supérieure à 2000 mg/kg p.c. ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Sensibilisant chez l'homme.

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.

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

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur⁸ (AOEL) pour le quinoxifène, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,14 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet, obtenue dans des études de toxicité d'un an par voie orale chez le chien avec un taux d'absorption orale de 70 %.

Il n'y a pas d'étude d'absorption cutanée disponible avec la préparation FORTRESS. Pour le quinoxifène, une valeur par défaut de 100 % pour une préparation concentrée et diluée a été fixée conformément au document guide "Dermal absorption (Sanco/222/2000 rev.7, March 2004)".

Estimation de l'exposition des applicateurs

L'exposition systémique des applicateurs est estimée à l'aide du modèle allemand BBA (German Operator Exposure Model), en tenant compte du taux d'absorption cutanée retenu et en considérant les conditions d'application suivantes de la préparation FORTRESS. L'exposition estimée par ce modèle, exprimée en pourcentage de l'AOEL, est la suivante :

⁴ DJA : 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 ARfD : La dose de référence aiguë (ARfD) d'un produit chimique est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

⁷ DL₅₀ : 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.

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

Usage	Dose d'emploi maximum	Equipement	Taux d'absorption cutanée	% AOEL
Blé, Orge, Betteraves, Cultures porte-graines	0,3 L/ha, soit 150 g/ha de quinoxifène	Pulvérisateur à rampe	100 % (préparation concentrée et diluée)	63 % (avec gants pendant le mélange/chargement)

Ces résultats montrent que, pour les usages revendiqués, l'exposition des applicateurs estimée avec port de gants pendant les opérations de mélange/chargement représente 63 % de l'AOEL du quinoxifène.

Au regard de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, le risque sanitaire des applicateurs pour l'ensemble des usages revendiqués est considéré comme acceptable avec port de gants et de vêtements de protection pendant toutes les phases de mélange/chargement et de traitement.

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 II⁹, pour un taux maximal d'application de 150 g/ha de quinoxifène. L'exposition est estimée à 2 % de l'AOEL du quinoxifène pour une personne de 60 kg située à 7 mètres de la pulvérisation. Le risque sanitaire pour les personnes présentes lors de l'application de la préparation est acceptable.

Estimation de l'exposition des travailleurs

La préparation FORTRESS étant destinée au traitement fongicide en post émergence, en application directe à la surface du sol qui ne nécessite pas l'intervention de travailleurs après traitement, l'estimation de l'exposition des travailleurs est considérée comme non nécessaire.

Ces conclusions ne modifient pas les conclusions de l'évaluation précédente pour la préparation FORTRESS et les usages considérés.

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 préparation FORTRESS sont les mêmes que celles soumises pour l'inscription du quinoxifène à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. En complément de ces données, le dossier contient :

- une étude de métabolisme dans la betterave,
- une étude de stabilité au stockage du résidu dans le raisin,
- de nouvelles études de résidus sur orge et betterave sucrière.

Définition du résidu

Des études de métabolisme dans le blé, les betteraves et la vigne 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 pour l'inscription du quinoxifène à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu dans les plantes et dans les produits d'origine animale comme le quinoxifène pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

Essais résidus

• Blé et orge

16 essais résidus sur blé (14 essais Nord de l'Europe et 2 essais Sud de l'Europe) et 13 essais résidus sur orge (13 essais Nord de l'Europe), évalués lors de l'inscription de substance active à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, ont été présentés.

2 essais complémentaires sur orge ont été fournis dans le cadre du présent dossier. Ils ont été conduits dans le Sud de l'Europe en respectant des bonnes pratiques agricoles (BPA) plus critiques (2 applications à 150 g sa/ha - Délai Avant Récolte (DAR) de 55 jours) que

⁹ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

celles revendiquées en France. Du fait de la présence de résidus observés dans ces essais, des essais supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer le niveau de résidus éventuellement présents dans cette culture aux bonnes pratiques agricoles proposées en France, conformément aux conclusions de l'évaluation européenne.

Néanmoins, ces essais ayant été réalisés à des BPA plus critiques que celles revendiquées et l'essentiel de la culture d'orge étant situé dans la partie Nord de la France (plus de 80 %, *Données Agreste*), l'usage sur orge peut être considéré comme acceptable. Il conviendra cependant de fournir dans un délai de 2 ans de nouveaux essais sur orge pour la zone Sud de l'Europe.

Ces conclusions ne modifient pas les conclusions de l'évaluation précédente pour la préparation FORTRESS pour l'usage sur orge.

- **Betterave**

8 essais sur betteraves sucrières ont été fournis, tous ont été conduits dans le Nord de l'Europe en respectant des BPA plus critiques (2 applications à 150 g sa/ha - DAR de 55 jours) que celles revendiquées en France.

Les niveaux de résidus mesurés dans la betterave et la distribution des résultats dans les essais confirment que les BPA proposées sur betterave sucrière permettront de respecter la limite maximale de résidus (LMR) européenne en vigueur (03/09/2008). L'usage sur betterave sucrière aux BPA revendiquées est acceptable.

Aucun essai résidu sur betterave fourragère réalisé dans le Sud de l'Europe n'a été évalué lors de l'inscription du quinoxifène à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. De plus, aucune donnée n'a été fournie dans le cadre du présent dossier afin de valider une possible extrapolation à partir de la betterave sucrière dans le sud de la France (lignes directrices européennes "Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements"¹⁰).

Par conséquent, il n'est pas possible d'évaluer le niveau de résidus éventuellement présent dans cette culture aux BPA revendiquées en France. L'usage sur betterave fourragère n'est donc pas acceptable.

Ces conclusions modifient les conclusions de l'évaluation précédente pour la préparation FORTRESS pour l'usage sur betterave fourragère.

Essais d'alimentation animale

Les études d'alimentation animale ont conduit à définir des LMR dans les produits d'origine animale (cf. règlement (CE) n°396/2005). Les usages revendiqués pour la préparation FORTRESS n'engendrent pas de remise en cause de ces LMR. Par conséquent, aucune nouvelle étude d'alimentation animale n'est nécessaire.

Rotations culturales

Les études de rotation culturale réalisées dans le cadre de l'inscription du quinoxifène à l'annexe I de la directive 91/414/CEE sont suffisantes pour conclure que l'utilisation de la préparation FORTRESS n'aboutira pas à la présence de résidus dans les cultures suivantes.

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 pour tous les autres usages.

¹⁰ Commission of European Communities, Directorate General for Health and Consumer Protection SANCO E.1, working document doc. 7525/V1/95-rev.8 01/02/2008.

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

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE relatives aux dossiers annexe III, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent la substance active et ses produits de dégradation. En ce qui concerne le quinoxifène, les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire de la substance active. 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 cette substance active dans la préparation FORTRESS.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

En conditions aérobies, le quinoxifène se dissipe lentement et forme un métabolite majeur, le 2-oxo-quinoxifène¹¹ (maximum 27 % de la RA¹² à 200 jours). Un métabolite mineur, le DCHQ, est formé dans les sols acides (maximum 6,4 % de la RA). La minéralisation est faible (maximum 1,9 %) et la formation de résidus non-extractibles atteint 25 % de la RA après 200 jours.

En conditions anaérobies, le métabolite 2-oxo-quinoxifène est observé à un maximum de 9,1 % de la RA. La minéralisation est négligeable et les résidus non-extractibles atteignent 19,1 % de la RA.

La dégradation par photolyse dans le sol est peu importante. Aucun métabolite majeur n'est identifié, la minéralisation est négligeable et la formation de résidus non-extractibles atteint 12 % de la RA après 14 jours.

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

Les valeurs de DT₅₀¹³ obtenues au laboratoire à 20°C vont de 224 à 508 jours (moyenne géométrique = 354 jours ; n=4 ; cinétique SFO¹⁴). Les valeurs de DT₅₀ obtenues au champ vont de 13 à 190 jours. Une valeur de DT₅₀ moyenne de 359 jours, utilisée dans la précédente évaluation française, a été retenue pour le calcul des PECsol.

Bien que cette information ait été demandée dans la précédente évaluation française, aucune donnée n'est disponible pour la vitesse de dissipation du métabolite 2-oxo-quinoxifène dans le sol. Une "longue persistance" est simplement évoquée pour ce métabolite.

Pour le quinoxifène, la PECsol initiale, pour le scénario pire cas (usage sur céréales) est de 0,1 mg/kg_{SOL}. Pour le 2-oxo-quinoxifène, la PECsol initiale est de 0,028 mg/kg_{SOL}.

Persistance et risque d'accumulation

Le quinoxifène est considéré comme persistant au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Le plateau d'accumulation dans l'horizon supérieur du sol (0-5 cm), calculé selon les hypothèses précédentes, atteint un maximum de 0,196 mg/kg_{SOL} après 6 ans.

Des études d'accumulation réalisées au champ ne montrent pas de tendance à l'accumulation pour le quinoxifène et une faible accumulation du 2-oxo-quinoxifène.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Selon la classification de McCall¹⁵, le quinoxifène et le 2-oxo-quinoxifène peuvent être considérés comme immobiles.

¹¹ Le métabolite 2-oxo-quinoxifène avait été identifié comme 3-OH-quinoxifène dans les évaluations antérieures.

¹² RA: Radioactivité Appliquée.

¹³ DT₅₀ : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de substance.

¹⁴ SFO : Déterminée selon une cinétique de 1^{er} ordre simple (Simple First Order).

¹⁵ McCall P.J., Laskowski D.A., Swann R.L., Dishburger H.J. (1981), Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis, In: Test protocols for environmental fate and movement of toxicants, Association of Official Analytical Chemists (AOAC), Arlington, Va., USA.

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

Le risque de transfert du quinoxifène vers les eaux souterraines a été évalué à l'aide du modèle FOCUS-Pelmo 3.3.2, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)¹⁶, et à partir des paramètres d'entrée suivants pour le quinoxifène : $DT_{50} = 354$ jours, $K_{foc}^{17} = 22929$ ml/g_{OC} (moyenne), $1/n^{18} = 0,99$ (moyenne).

Pour l'ensemble des usages revendiqués, les PEC_{gw} calculés pour le quinoxifène sont inférieures à 0,001 µg/L pour tous les scénarios.

Considérant les informations disponibles sur la persistance et la mobilité du 2-oxo-quinoxifène, une contamination des eaux souterraines au-dessus du seuil de 0,1 µg/L par ce métabolite n'est pas attendue.

Par conséquent, le risque de contamination des eaux souterraines, liés à l'utilisation de la préparation FORTRESS, est acceptable.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

Le quinoxifène est stable à l'hydrolyse à pH 7 et pH 9. Il est dégradé par hydrolyse à pH 4, en formant le métabolite DCHQ (maximum 41 %).

Le quinoxifène est rapidement dégradé dans l'eau par photolyse ($DT_{50} = 1,7-23$ heures en condition de lumière naturelle). Les principaux produits de photodégradation sont le CFBPQ (maximum 30 %) et le DCHQ (maximum 11 %).

Dans les systèmes eaux-sédiment, le quinoxifène se dissipe rapidement dans l'eau (< 7% de la RA après 7 jours) et migre plus ou moins rapidement vers les sédiments selon leur nature, sableuse ou argileuse (> 50 % de la RA après 100 jours). Les principaux métabolites formés dans le sédiment sont le 2-oxo-quinoxifène dans les sédiments sableux (maximum 41 % de la RA) et un métabolite supposé être le 6-OH-quinoxifène dans les sédiments argileux (maximum 10 %). La minéralisation est faible (< 1 %) et les résidus non-extractibles sont observés à un maximum de 16 % de la RA.

Vitesse de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PEC_{sw}) et les sédiments (PEC_{sed})

Les PEC_{sw} ont été calculées pour la dérive de pulvérisation en considérant les paramètres suivants pour le quinoxifène : $DT_{50\text{eau}} = 7$ jours (maximum dans la phase eau des systèmes eau/sédiment).

Les valeurs de PEC_{sw} fortes, moyennes et faibles maximales pour la dérive sont les suivantes : 0,145 – 0,050 – 0,015 µg/L

Les PEC_{sed} sont calculées à partir des PEC_{sw} initiales, en prenant en compte les pourcentages maximum de quinoxifène et de son métabolite retrouvés dans le sédiment, soit 80 % pour le quinoxifène et 41 % pour le 2-oxo-quinoxifène. Les valeurs des PEC_{sed} fortes, moyennes et faibles calculées sont les suivantes :

- PEC_{sed} quinoxifène : 0,870 – 0,300 – 0,090 µg/kg
- PEC_{sed} 2-oxo-quinoxifène : 0,468 – 0,161 – 0,048 µg/kg

Suivi de la qualité des eaux

Un suivi a été requis lors de l'inscription de la substance active à l'annexe I de la directive 91/414/CEE pour évaluer l'impact environnemental du quinoxifène dans le sol et les sédiments aquatiques ainsi que son potentiel transport atmosphérique à longue distance dans les régions nordiques.

¹⁶ FOCUS (2000) : FOCUS groundwater scenarios in the EU review of active substances, Report of the FOCUS groundwater scenarios workgroup, EC document reference Sanco/321/2000, rev.2, 202pp.

¹⁷ K_{foc} : coefficient d'adsorption par unité de masse de carbone organique utilisé dans l'équation de Freundlich.

¹⁸ $1/n$: exposant dans l'équation de Freundlich.

Les études de suivi pour le sol et les sédiments ont été réalisées dans trois zones de production de céréales en Allemagne et dans deux zones de vignobles en Italie. Ces zones ont été choisies en raison de leur représentativité pour les zones Nord et Sud, d'un historique connu d'usage du quinoxifène et de la présence de cours d'eau en bordure de champs. Les sites étudiés ont été traités avec du quinoxifène en 2005 et 2006.

Pour l'ensemble des sites considérés, les concentrations mesurées dans le sol restent toujours inférieures aux PECsol estimées. Les résultats ne mettent pas en évidence de tendance à l'accumulation des résidus de quinoxifène dans le sol.

Les concentrations mesurées dans les sédiments à l'échelle de la parcelle sont généralement faibles et inférieures aux PECsed calculées. Aucune tendance à l'accumulation dans les sédiments n'apparaît. A l'échelle du bassin versant, les concentrations mesurées sont toutes proches ou inférieures à la LOQ, indiquant la faible importance des transferts à courte distance.

Le quinoxifène n'a pas été détecté dans 92 échantillons d'eau de pluie analysés sur deux sites en Suède pendant 2005-2006. Le risque de transfert atmosphérique à longue distance en régions nordiques peut donc être considéré comme faible.

Comportement dans l'air

Compte tenu d'un faible potentiel de volatilisation (5 % à partir de la surface de feuilles de haricot, pouvant atteindre 10 % de la dose appliquée selon l'avis du SCP¹⁹) et d'une faible persistance dans l'air, les risques de contamination et de transport par voie aérienne pour le quinoxifène semblent relativement limités.

Ces conclusions ne modifient pas les conclusions de l'évaluation précédente pour la préparation FORTRESS pour l'ensemble des usages revendiqués.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effets sur les oiseaux

Le risque pour les oiseaux a été évalué sur la base des données du dossier européen pour la substance active quinoxifène, et selon les recommandations du document Sanco/4145/2000 :

- pour une exposition aiguë : DL50 par voie orale supérieure à 2250 mg/kg p.c.,
- pour une exposition à court terme : DL50 par voie alimentaire supérieure à 1405 mg/kg p.c./j,
- pour une exposition à long terme : dose sans effet de 100 mg/kg p.c./j issue d'une étude sur la reproduction.

Le produit est un fongicide appliqué en traitement de la betterave et des céréales. Les risques ont donc été évalués pour des oiseaux insectivores et herbivores se nourrissant potentiellement sur ce type de terrain, ainsi que pour des oiseaux se nourrissant de vers de terre ou de poissons contaminés, pour une dose de 150 g sa/ha, en 3 applications à 21 jours d'intervalle.

L'évaluation des risques à partir des scénarios standards (Tier 1) indique des risques aigus, à court terme et à long terme acceptables pour les oiseaux insectivores pour l'usage revendiqué.

L'évaluation du risque dû à l'empoisonnement secondaire indique un risque acceptable.

Le risque aigu consécutif à la formation de flaques après une pluie est également acceptable.

Effets sur les mammifères

Le risque pour les mammifères a été évalué sur la base des données du dossier européen pour la substance active quinoxifène, et selon les recommandations du document Sanco/4145/2000 :

- pour une exposition aiguë : DL50 par voie orale supérieure à 5000 mg/kg p.c.,

¹⁹ Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding the inclusion of quinoxifène in Annex I to Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. SCP/QUINOX/002-Final Adopted 7 March 2001.

- pour une exposition à long terme : dose sans effet de 100 mg/kg p.c./j issue d'une étude sur la reproduction.

Les mêmes modalités d'évaluation que pour les oiseaux ont été suivies, pour une dose de 150 g sa/ha, en 3 applications à 21 jours d'intervalle. L'évaluation des risques à partir des scénarios standards (Tier 1) indique des risques aigus, à court terme et à long terme acceptables pour les mammifères herbivores et insectivores pour les usages revendiqués.

L'évaluation du risque dû à l'empoisonnement secondaire indique un risque acceptable.

Le risque aigu consécutif à la formation de flaques après une pluie est acceptable.

Effets sur les organismes aquatiques

Le risque pour les organismes aquatiques a été évalué selon les recommandations du document guide Sanco/3268/2001, sur la base des données disponibles sur la substance active et de son produit de dégradation 3-OH quinoxylène. De plus, des données ont été soumises pour la préparation FORTRESS avec la truite arc-en-ciel, la daphnie et l'algue verte *Scenedesmus subspicatus*. Les résultats indiquent que la toxicité de la préparation peut être prédite à partir des données de toxicité disponibles pour la substance active. La PNEC²⁰ quinoxylène (0,8 µg/L, définie à partir de la CE₅₀²¹ de 0,08 mg/L mesurée chez la daphnie, facteur de sécurité de 100), a été utilisée pour l'évaluation des risques liés à cette préparation.

Cette PNEC est comparée aux PEC calculées pour prendre en compte la dérive de pulvérisation du quinoxylène. Cette comparaison conduit à recommander le respect d'une zone non traitée de 5 mètres en bordure des points d'eau pour les usages revendiqués.

Cette PNEC est également comparée aux PEC calculées pour prendre en compte les transferts par drainage pour le quinoxylène. Cette comparaison conduit à identifier un risque acceptable par drainage pour la substance active.

Les concentrations résiduelles en quinoxylène dans les sédiments de systèmes aquatiques localisés à proximité de parcelles traitées ont fait l'objet de deux suivis mis en place en Allemagne (trois sites) et en Italie (deux sites). Les résultats de ces études montrent des niveaux de contamination des sédiments de l'ordre du µg/kg, et un faible transfert des résidus vers les organismes benthiques et les poissons. Ces études permettent d'apprécier *in situ* les risques d'accumulation dans les organismes et les chaînes alimentaires, à l'utilisation répétée de quinoxylène, molécule rémanente dans les milieux. Ces risques sont donc faibles au vu des résultats obtenus.

Effets sur les abeilles et autres arthropodes non cibles

Le risque pour les abeilles et les autres arthropodes non cibles a été évalué selon les recommandations des documents guide Sanco/10329/2002 et ESCORT 2²².

Le risque pour les abeilles a été évalué sur la base des données disponibles pour la substance active et pour la préparation représentative. Les études de toxicité aiguë orale et de contact indiquent une faible toxicité. Sur la base de ces informations, l'évaluation indique un risque acceptable pour les abeilles pour les usages revendiqués.

Pour les autres arthropodes non cibles, des essais avec la préparation représentative sont disponibles pour les espèces indicatrices *Typhlodromus pyri*, *Aphidius rhopalosiphii*, *Poecilus cupreus*, *Orius insidiosus*, *Episyrphus balteatus* et *Aleochara bilineata*. Ces études indiquent une toxicité du quinoxylène pour les deux espèces standards à des doses inférieures (30 et 60 g sa/ha) ou supérieures (250 g sa/ha) à la dose revendiquée. Les effets sur les autres espèces sont non significatifs à 250 g sa/ha. Un essai réalisé au laboratoire sur support naturel indique des

²⁰ PNEC : concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

²¹ CE₅₀ : concentration entraînant 50 % d'effets.

²² Guidance document on regulatory testing and risk assessment procedures for plant protection products with non-target arthropods. From the ESCORT 2 workshop (European Standard Characteristics Of non-target arthropod Regulatory Testing).

effets non significatifs chez *Aphidius rhopalosiphi*, montrant ainsi une toxicité résiduelle plus faible lorsque les insectes sont exposés dans des conditions se rapprochant des conditions naturelles.

Enfin, un essai réalisé sur le terrain indique un impact acceptable d'applications du quinoxyfène sur la mésofaune du sol, à 400 g sa/ha sur 3 années successives. Ces informations permettent de conclure que les risques liés à l'utilisation de la préparation FORTRESS sont acceptables pour les arthropodes non cibles.

Effets sur les vers de terre et autres macro-organismes non cibles du sol

Le risque pour les macro-organismes du sol a été évalué selon les recommandations du document guide Sanco/10329/2002, sur la base des informations disponibles, sur la substance active et la préparation représentative.

Les calculs de TER²³ montrent un risque acceptable pour le quinoxyfène et la préparation. Le risque pour les macro-organismes du sol est acceptable pour les usages revendiqués.

Les concentrations résiduelles en quinoxyfène dans les sols de parcelles traitées et de parcelles avoisinantes ont également été suivies lors des deux suivis mis en place en Allemagne et en Italie. Les résultats de ces études montrent des niveaux de contamination des sols compris entre 30 et 170 µg/kg (sites allemands, applications sur céréales) et entre 9 et 38 µg/kg (sites Italiens, applications sur vigne), et un faible transfert des résidus vers les organismes du sol²⁴ et les vers de terre, les concentrations dans ces derniers étant dans la majorité des cas inférieures aux concentrations dans le sol. Comme dans le cas des systèmes aquatiques, ces études permettent d'apprécier *in situ* les risques d'accumulation dans les organismes et les chaînes alimentaires, consécutifs à l'utilisation répétée de quinoxyfène, molécule rémanente dans les milieux. Ces risques sont donc faibles au vu des résultats obtenus.

Effets sur les microorganismes non cibles du sol

L'ensemble des données fournies sur la substance active indique des effets limités sur la transformation de l'azote et du carbone du sol jusqu'à une dose testée de 5,33 mg/kg sol. Les risques liés aux usages de la préparation FORTRESS sont donc acceptables pour les microorganismes non cibles du sol.

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

Les effets de la préparation sur les plantes non cibles n'ont pas été étudiés dans le dossier européen. La préparation étant un fongicide, une phytotoxicité ne peut être totalement exclue, et une zone non traitée de 5 mètres est recommandée pour les usages revendiqués.

Ces conclusions ne modifient pas les conclusions de l'évaluation précédente pour la préparation FORTRESS pour l'ensemble des usages revendiqués.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Le quinoxyfène est la seule substance active de la famille des quinolines. Il s'agit d'un fongicide spécifique anti-oïdium, provoquant des perturbations au niveau de la transmission des signaux cellulaires de l'hôte pathogène. Son action pourrait se situer au début de la voie de signalisation des protéines-G.

- **Blé et orge**

La préparation FORTRESS est autorisée sur blé et orge pour lutter contre l'oïdium depuis 1997. Les données fournies à l'époque montraient une très bonne efficacité contre cette maladie. Depuis 2002 en France, des populations résistantes au quinoxyfène de *Blumeria graminis* f. sp. *tritici*, pathogène responsable de l'oïdium du blé, sont apparues. Elles ont

²³ 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.

²⁴ Il est noté en revanche que les facteurs de bioconcentration estimés devront être corrigés en équivalent poids sec afin de pouvoir être éventuellement utilisés dans des calculs d'exposition via la chaîne alimentaire par modélisation.

entraîné une baisse d'efficacité pratique de la molécule notamment en Champagne, région la plus touchée par la maladie. Cependant, en raison notamment des mesures de gestion mises en place (un seul traitement par saison, conseil de mélange du quinoxifène avec d'autres fongicides efficaces sur oïdium...), la fréquence de populations résistantes semble s'être stabilisée. Aujourd'hui, même si le quinoxifène a perdu en efficacité, la molécule, notamment en association avec d'autres molécules n'ayant pas le même mode d'action, reste une solution efficace et importante dans la lutte contre l'oïdium. Il est néanmoins indispensable de poursuivre la surveillance et de continuer les mesures de gestion mises en place.

Concernant *Blumeria graminis* f. sp. *hordei*, pathogène responsable de l'oïdium de l'orge, la présence de résistance n'est pas clairement établie. Cependant, il est essentiel de continuer d'appliquer les mêmes mesures de gestion que pour le blé.

Depuis 2009, un nouveau fongicide (le proquinazid) anti-oïdium sur vigne, blé et orge, appartenant à la famille des quinazolinones, famille proche des quinolines à laquelle appartient le quinoxifène, a reçu un avis favorable de l'Afssa. Une résistance croisée entre les deux fongicides a été constatée chez *Erysiphe necator*, pathogène responsable de l'oïdium de la vigne. Cette résistance croisée n'a pas actuellement été mise en évidence chez *Blumeria graminis*. Cependant, il convient de prendre des mesures pour éviter cette situation et donc pour préserver l'efficacité de ces deux molécules. Ainsi, pour la lutte contre l'oïdium du blé ou de l'orge, il convient de limiter le nombre d'applications à 1 par saison pour la préparation FORTRESS et les produits à base de proquinazid.

- **Betterave**

La préparation FORTRESS est autorisée sur betterave pour lutter contre l'oïdium depuis 2002. Les données fournies à l'époque montraient une très bonne efficacité contre cette maladie. Aujourd'hui, la préparation FORTRESS est toujours une référence pour contrôler cette maladie et aucun problème de résistance n'est apparu. Compte tenu qu'une seule application est préconisée par an, aucune mesure de gestion supplémentaire n'est à envisager pour le moment. Néanmoins, il conviendra de poursuivre la surveillance des cas de baisse d'efficacité.

- **Cultures porte-graines**

La préparation FORTRESS est autorisée sur cultures porte-graines mineures (graminées et potagères) pour lutter contre l'oïdium depuis 2001. Cette autorisation avait fait suite à une demande d'extension d'usage mineur soutenue par la FNAMS (Fédération nationale des agriculteurs multiplicateurs de semences). Aucune donnée venant remettre en cause l'efficacité de la préparation FORTRESS sur ces cultures n'a été rapportée.

Effets indésirables de la préparation

Lors des différentes évaluations de la préparation, aucun élément ne laissait entrevoir de potentiel effet néfaste lié à l'utilisation de la préparation FORTRESS pour les cultures revendiquées. Aucune donnée nouvelle ne vient contredire ces évaluations.

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

- A. Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation FORTRESS ont été décrites et permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Les méthodes d'analyse sont validées.

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

Les risques pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation FORTRESS pour les usages sur blé, orge et betterave sucrière sont considérés comme acceptables. Il conviendra cependant de fournir, dans un délai de 2 ans, de nouveaux essais résidus complémentaires sur orge pour la zone Sud de l'Europe afin de confirmer que les niveaux de résidus mesurés resteront inférieurs aux LMR européennes en vigueur. Par contre, l'usage sur betterave

fourragère n'est pas acceptable car les données fournies sont insuffisantes pour garantir un niveau de résidus conforme aux LMR européennes.

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

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

- B.** Aucun élément nouveau ne remet en cause l'efficacité de la préparation FORTRESS. Il conviendra cependant de poursuivre le programme de suivi des résistances en post-autorisation.

Les données demandées en post-autorisation sont à fournir à l'Afssa d'ici 2 ans.

Classification du quinoxifène : Xi, R43 ; N, R50/53 (CEE)

Classification de la préparation FORTRESS, phrases de risque et conseils de prudence :

Xi, R43

N, R50/53

S36/37 S60 S61

Xi : Irritant

N : Dangereux pour l'environnement

R43 : Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau

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

S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés

S60 : Eliminer le produit et son récipient comme un produit 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 un vêtement de protection pendant toutes les phases d'utilisation du produit.
- Délai de rentrée : 48 heures.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. (Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes).
- SPe3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.
- SPe3 : Pour protéger les plantes non cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente.
- Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²⁵.
- Délai avant récolte : 56 jours pour le blé et 28 jours pour la betterave sucrière.
- Ne pas traiter une culture avec du quinoxifène ayant déjà été traitée avec du proquinazid.
- En cas de situation de résistance avérée ou d'oïdium déclaré, n'utiliser ce produit que dans le cadre d'un programme de traitement faisant intervenir d'autres substances actives.

²⁵ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **favorable** pour le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché de la préparation FORTRESS pour les usages sur blé, orge, betterave sucrière et cultures porte-graines mineures.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **défavorable** pour le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché pour l'usage sur betterave fourragère pour la préparation FORTRESS (annexe 2).

La Directrice générale adjointe

Valérie BADUEL

Mots-clés : FORTRESS, quinoxyfène, fongicide, SC, blé, orge, betteraves, cultures porte-graines, PRNV

Annexe 1

Liste des usages revendiqués pour la préparation FORTRESS

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Quinoxifène	500 g/L (41,32 % p/p)	150 g sa/ha/an

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (en jours)
15103209 Blé * Traitement des parties aériennes * Oïdium	0,3 L/ha (150 g/ha)	1	56
15103225 Orge * Traitement des parties aériennes * Oïdium	0,3 L/ha (150 g/ha)	1	56
15053202 Betteraves * Traitement des parties aériennes * Oïdium	0,3 L/ha (150 g/ha)	1	28
10993200 Cultures porte- graines mineures * Traitement des parties aériennes * Maladies diverse Oïdium	0,3 L/ha (150 g/ha)	1	-

Annexe 1 bis

**Usage autorisé postérieurement à la présente demande et non soumis au renouvellement
d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation FORTRESS**

Usages mineurs revendiqués	Dose d'emploi (kg/ha ou L/ha)	Dose en substance active (g/ha)	Nombre maximum d'applications	Stade d'application (stade de croissance et saison)
15503202 Lin textile *traitement des parties aériennes *oïdium	0,3 L/ha	150	1	Du stade 30-40 cm du lin jusqu'au stade bouton accolé
OU				
15503202 Lin textile *traitement des parties aériennes *oïdium	0,15 L/ha	75	2	Du stade 30-40 cm du lin jusqu'au stade bouton accolé

Annexe 2

Proposition d'avis pour les usages revendiqués pour la préparation FORTRESS

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (en jours)	Proposition d'avis
15103209 Blé * Traitement des parties aériennes * Oïdium	0,3 L/ha (150 g/ha)	1	56	Favorable
15103225 Orge * Traitement des parties aériennes * Oïdium	0,3 L/ha (150 g/ha)	1	56	Favorable
15053202 Betteraves * Traitement des parties aériennes * Oïdium	0,3 L/ha (150 g/ha)	1	28	Favorable pour les betteraves sucrières Défavorable pour les betteraves fourragères
10993200 Cultures porte-graines mineures * Traitement des parties aériennes * Maladies diverses Oïdium	0,3 L/ha (150 g/ha)	1	-	Favorable