

Maisons-Alfort, le 3 juin 2014

LE DIRECTEUR GENERAL

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation PAJO, à base de zoxamide et cymoxanil de la société GOWAN France

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a notamment pour mission l'évaluation des dossiers de produits phytopharmaceutiques. Les avis formulés par l'agence comprennent :

- *L'évaluation des risques que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ;*
- *L'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux ainsi que celle de leurs autres bénéfices éventuels ;*
- *Une synthèse de ces évaluations assortie de recommandations portant notamment sur leurs conditions d'emploi.*

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation PAJO, déposée par la société GOWAN France dans le cadre des articles 40, 41 et 42 du règlement (CE) n°1107/2009 relatifs à la procédure de reconnaissance mutuelle. Conformément au code rural et de la pêche maritime, l'avis de l'Anses est requis.

Le présent avis porte sur la préparation PAJO à base de zoxamide et de cymoxanil, destinée au traitement fongicide de la vigne.

Dans le cadre de la procédure d'évaluation zonale, cette préparation a été examinée par les autorités espagnoles [Etat Membre Rapporteur zonal (EMRz)], pour l'ensemble des états-membres des zones Sud. Le projet de rapport d'évaluation rédigé par l'EMRz a fait l'objet de commentaires par la France.

Cet avis est fondé sur l'examen par l'Agence du dossier déposé pour cette préparation et du rapport d'évaluation rédigé par les autorités espagnoles, conformément aux dispositions des articles 40, 41 et 42 du règlement (CE) n°1107/2009¹ applicable depuis le 14 juin 2011.

SYNTHESE DE L'EVALUATION

Les données prises en compte sont celles qui ont été jugées valides, soit au niveau communautaire, soit par l'Anses. L'avis présente une synthèse des éléments scientifiques essentiels qui conduisent aux recommandations émises par l'Agence et n'a pas pour objet de retracer de façon exhaustive les travaux d'évaluation menés par l'Agence.

¹ Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

Les conclusions relatives à l'acceptabilité du risque dans cet avis se réfèrent aux critères indiqués dans le règlement (UE) n°546/2011². Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

Après évaluation de la demande, réalisée par la Direction des produits réglementés avec l'accord d'un groupe d'experts du Comité d'experts spécialisé "Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques", l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation PAJO est un fongicide composé de 330 g/kg de zoxamide (pureté minimale 95 %) et de 330 g/kg de cymoxanil (pureté minimale 97 %) se présentant sous la forme de granulés dispersables dans l'eau (WG), appliqué par pulvérisation. Les usages revendiqués (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

Le zoxamide et le cymoxanil sont des substances actives approuvées³ au titre du règlement (CE) n° 1107/2009.

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

- **Spécifications**

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

- **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation PAJO ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente pas de propriétés explosive ni comburante. La préparation n'est pas hautement inflammable, ni auto-inflammable à température ambiante (température d'auto-inflammabilité : 425°C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 6,8 à température ambiante.

Les études de stabilité au stockage [2 semaines à 54°C et 2 ans à température ambiante dans l'emballage commercial] permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions.

Les études montrent que la mousse formée lors de la dilution aux concentrations d'usage reste dans les limites acceptables. Les résultats des tests de suspensibilité montrent que la préparation reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées.

Les granules de la préparation sont mouillables, résistants à l'usure et contiennent très peu de poussières.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées [concentrations de 0,04 à 0,2 % (masse/volume)]. Les études montrent que l'emballage (polyester/aluminium/polyéthylène) est compatible avec la préparation.

- **Méthodes d'analyse**

Les méthodes de détermination des substances actives et des impuretés dans chaque substance active technique, ainsi que la méthode d'analyse des substances dans la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires. La préparation ne contenant pas

² Règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

³ Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des substances approuvées.

d'impuretés déclarées pertinentes, aucune méthode d'analyse n'est nécessaire pour la détermination des impuretés dans la préparation.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus de la substance active dans les plantes et les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen et dans le dossier de la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires. Il conviendra cependant de fournir en post-autorisation :

- une méthode de confirmation pour la détermination du cymoxanil dans le sol ;
- une méthode de confirmation pour la détermination du zoxamide dans l'eau de surface.

Au regard de l'usage revendiqué, aucune méthode d'analyse n'est nécessaire pour la détermination des résidus dans les denrées d'origine animale.

Les substances actives n'étant pas classées toxiques (T) ou très toxiques (T+), aucune méthode d'analyse n'est nécessaire dans les fluides biologiques.

Les limites de quantification (LQ) des substances actives, dans les différents milieux sont les suivantes :

Substances actives	Matrices	Composés analysés	LQ
Cymoxanil	Plantes (<i>matrices acides</i>)	Cymoxanil	0,05 mg/kg
	Sol	Cymoxanil	0,01 mg/kg
	Eau de boisson et de surface	Cymoxanil IN KQ960 ⁴	0,1 µg/L 0,1 µg/L
	Air	Cymoxanil	0,46 µg/m ³
Zoxamide	Plantes (<i>matrices acides</i>)	Zoxamide	0,01 mg/kg
	Sol	Zoxamide	0,01 mg/kg
	Eau de boisson et de surface	Zoxamide	0,1 µg/L 0,05 µg/L
	Air	Zoxamide	2,7 µg/m ³

La limite de quantification reportée est la plus faible s'il existe plusieurs méthodes validées pour une même matrice.

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

• Cymoxanil

La dose journalière admissible⁵ (DJA) du cymoxanil, fixée lors de son approbation, est de **0,013 mg/kg p.c.⁶/j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité d'un an par voie orale chez le chien.

La dose de référence aiguë⁷ (ARfD) du cymoxanil, fixée lors de son approbation, est de **0,08 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 une étude de tératogénèse chez le lapin.

• Zoxamide

La DJA du zoxamide, fixée lors de son approbation, 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

⁴ Métabolite IN KQ960 : 3-éthyl-4-(methoxyamino)-2,5-dioximidazolidine-4-carboxamide.

⁵ 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).

⁶ p.c. : poids corporel.

⁷ 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).

obtenue dans une étude de toxicité par voie orale d'un an et confirmée par une étude de 90 jours chez le chien.

La fixation d'une ARfD pour le zoxamide n'a pas été jugée nécessaire dans le cadre de son approbation.

Les études réalisées avec la préparation CYMOXANIL 33% + ZOXAMIDE 33%, de composition comparable à la préparation PAJO donnent les résultats suivants :

- DL_{50}^8 par voie orale chez le rat, comprise entre 500 et 2000mg/kg p.c./j ;
- DL_{50} par voie cutanée chez le rat, supérieure à 5000 mg/kg p.c./j ;
- CL_{50}^9 par inhalation chez le rat, supérieure à 4,4 mg/L/4 heures ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Sensibilisant par voie cutanée chez le cobaye.

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

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

● **Cymoxanil**

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur¹⁰ (AOEL) du cymoxanil, fixé lors de son approbation, est de **0,01 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité par voie orale d'un an chez le chien, corrigé par l'absorption orale de 75 %.

Les valeurs retenues pour l'absorption percutanée du cymoxanil dans la préparation PAJO sont de **0,06 %** pour la préparation non diluée et **8 %** pour la préparation diluée.

● **Zoxamide**

L'AOEL pour le zoxamide, fixé lors de son approbation, 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 une étude de toxicité par voie orale d'un an et confirmée par une étude de 90 jours chez le chien et corrigé par l'absorption orale de 60%.

Les valeurs retenues pour l'absorption percutanée du zoxamide dans la préparation PAJO sont de **1 %** pour la préparation non diluée et de **10 %** pour la préparation diluée, déterminées à partir d'une étude réalisée *in vivo* chez le rat, avec une préparation WP de composition comparable.

Estimation de l'exposition de l'opérateur¹¹

Le pétitionnaire a effectué une estimation de l'exposition des opérateurs. Sur cette base, ainsi que dans le cadre de mesures de prévention des risques, il préconise aux opérateurs de porter :

● **pendant le mélange/chargement**

- Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
- Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
- EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée.

⁸ DL_{50} (dose létale) : valeur statistique de la dose unique d'une substance/préparation dont l'administration orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

⁹ CL_{50} (concentration létale moyenne) est une valeur statistique de la concentration d'une substance dont l'exposition par inhalation pendant une période donnée provoque la mort de 50 % des animaux durant l'exposition ou au cours d'une période fixe faisant suite à cette exposition.

¹⁰ 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.

¹¹ Opérateur/applicateur : personne assurant le traitement phytopharmaceutique sur le terrain.

Le vêtement de travail et le tablier ayant fait l'objet d'une contamination devront être lavés avant réutilisation.

- **pendant l'application**

Si application avec tracteur sans cabine

- Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique pendant l'application et dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;
- Combinaison de protection de catégorie III type 4 avec capuche.

Si application avec tracteur avec cabine

- Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et doivent être stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
- Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant.

- **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**

- Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
- Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
- EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée.

Ces préconisations correspondent à des vêtements et équipements de protection individuelle effectivement disponibles sur le marché, et dont le niveau de confort apparaît compatible avec leur port lors des phases d'activités mentionnées. En ce qui concerne leur adéquation avec le niveau de protection requis, les éléments pris en compte sont détaillés ci-dessous.

L'exposition systémique des opérateurs a été estimée par l'Anses à l'aide du modèle BBA (German Operator Exposure Model¹²), en considérant les conditions d'application suivantes de la préparation PAJO :

Cultures	Dose d'application de préparation (de substance active)	Surface moyenne traitée par jour	Appareillage utilisé
Vigne	0,45 kg/ha (148,5 g/ha de cymoxanil + 148,5 g/ha de zoxamide)	8 ha/jour	Pulvérisateur pneumatique

L'exposition estimée par le modèle BBA exprimée en pourcentage de l'AOEL du cymoxanil et du zoxamide, est la suivante:

Équipement de protection individuelle (EPI) et/ou combinaison de travail	% AOEL	
	Cymoxanil	Zoxamide
Avec port d'une combinaison de travail et sans port de gants	43 %	1,9 %
Avec port d'une combinaison de travail et gants pendant le mélange/chargement	43 %	1,8 %
Avec port d'une combinaison de travail et gants pendant le mélange/chargement et application	35 %	1,4 %

¹² BBA German Operator Exposure Model ; modèle allemand pour la protection des opérateurs (Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Heft 277, Berlin 1992, en allemand).

L'estimation de l'exposition a été réalisée en prenant en compte le port d'une combinaison de travail par les opérateurs. Dans cette évaluation, un facteur de protection de 90 % a été pris en compte pour la combinaison de travail, en conformité avec les propositions de l'EFSA (EFSA, 2010¹³ et projet EFSA, 2012). Ce facteur de protection est basé sur le résultat de différents essais terrain, en conditions réelles, revus récemment par l'EFSA. Par ailleurs, un facteur de protection de 95 % (mélange/chargement) et de 90 % (application) pour les gants dédiés à la protection contre les substances chimiques a été utilisé.

Il convient de souligner que la protection apportée par la combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % elle-même peut être améliorée par le traitement déperlant préconisé et que les recommandations complémentaires, en particulier le port d'un EPI partiel (blouse) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus la combinaison précitée pour les phases de mélange/chargement et de nettoyage, sont également de nature à réduire l'exposition.

Ces résultats montrent que l'exposition des opérateurs représente 1,9 % de l'AOEL du zoxamide et 43 % de l'AOEL du cymoxanil avec port d'une combinaison de travail et sans port de gants pendant le mélange/chargement et l'application et 1,4 % de l'AOEL du zoxamide et 35 % de l'AOEL du cymoxanil avec port d'une combinaison de travail et port de gants pendant le mélange/chargement et l'application.

Compte tenu de ces résultats, les risques sanitaires pour les opérateurs sont considérés comme acceptables lors de l'utilisation de la préparation PAJO pour l'usage sur vigne pour des applications avec un pulvérisateur pneumatique dans les conditions ci-dessus, préconisées par le pétitionnaire.

Estimation de l'exposition des personnes présentes¹⁴

L'estimation de l'exposition des personnes présentes à proximité des zones lors de la pulvérisation a été réalisée à partir du modèle EUROPOEM II¹⁵. L'exposition estimée représente 7,8 % de l'AOEL du cymoxanil et 0,32 % de l'AOEL du zoxamide pour un adulte de 60 kg, situé à 5 mètres de culture traitée et exposé pendant 5 minutes à la dérive de pulvérisation, pour l'usage revendiqué.

Les risques sanitaires pour les personnes présentes liés à l'utilisation de la préparation PAJO sont considérés comme acceptables.

Estimation de l'exposition des travailleurs¹⁶

Le pétitionnaire a effectué une estimation de l'exposition des travailleurs. Sur cette base, ainsi que dans le cadre de mesures de prévention des risques, il est préconisé aux travailleurs de porter :

- Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
- Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant.

L'estimation de l'exposition du travailleur a été réalisée à partir du modèle EUROPOEM II. Cette exposition, estimée sur la base des résidus secs sur la culture concernée et sans prendre en compte le délai de rentrée¹⁷, représente 713 % de l'AOEL du cymoxanil et 30 % de l'AOEL du zoxamide sans port d'un vêtement de travail et sans port de gants et 71 % de l'AOEL du cymoxanil avec port d'un vêtement de travail et de gants.

Les risques sanitaires pour les travailleurs liés à l'utilisation de la préparation PAJO sont donc considérés comme acceptables avec port d'un vêtement de travail et de gants.

¹³ Ce facteur de protection est basé sur le résultat de différents essais terrain, en conditions réelles, revus récemment par l'EFSA : EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR); Scientific Opinion on Preparation of a Guidance Document on Pesticide Exposure Assessment for Workers, Operators, Bystanders and Residents. EFSA Journal 2010;8(2):1501. [65 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1501. Available online: www.efsa.europa.eu.

¹⁴ Personne présente : personne se trouvant à proximité d'un traitement phytopharmaceutique et potentiellement exposée à une dérive de pulvérisation.

¹⁵ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

¹⁶ Travailleur : toute personne intervenant sur une culture après un traitement phytopharmaceutique.

¹⁷ C'est à dire en considérant une rentrée dans la culture traitée juste après l'application (DFR0) ; aucune décroissance potentielle des résidus sur la culture au cours du temps n'est donc prise en compte.

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

L'EMRz a évalué la préparation PAJO conformément aux lignes directrices européennes relatives aux résidus et l'évaluation du risque pour le consommateur (document Sanco/607/VI/97 rev.2) et le projet de rapport d'évaluation de cette préparation a fait l'objet de commentaires par la France qui ont été pris en compte pour la rédaction du rapport final.

Les données de métabolisme disponibles sont considérées comme suffisantes pour définir le résidu du zoxamide et du cymoxanil dans les végétaux traités, pour la surveillance et le contrôle, ainsi que pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

En ce qui concerne les niveaux de résidus attendus dans les cultures traitées, un nombre suffisant d'essais a été fourni pour confirmer que les bonnes pratiques agricoles critiques (BPA) revendiquées en France sur vigne permettront de respecter les limites maximales de résidus (LMR) en vigueur pour le zoxamide et le cymoxanil.

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 pour le cymoxanil.

Pour le zoxamide, une étude de caractérisation des résidus dans des conditions de vinification, ainsi que des études permettant de quantifier les résidus suite à des procédés de transformation industrielle du raisin, ont été soumises dans le cadre de l'approbation du zoxamide et de l'évaluation zonale de la préparation PAJO. Ces études ont montré que la vinification n'a pas d'effet sur la nature du résidu. Les études évaluées au niveau européen ont montré que le niveau de résidu diminue dans le jus de raisin, le vin, tandis qu'il augmente dans les raisins secs. Il n'a pas été nécessaire de prendre en compte les facteurs de transfert ainsi établis pour affiner le risque chronique et/ou aigu pour le consommateur.

Les raisins de cuve et de table n'étant pas destinés aux animaux, les études sur le niveau de résidus dans les denrées d'origine animale ne sont pas nécessaires. L'usage revendiqué n'engendrera donc pas de dépassement des LMR définies dans les denrées d'origine animale.

La vigne étant une culture pérenne, les études concernant les cultures suivantes ou de remplacement ne sont pas requises. L'utilisation de la préparation PAJO sur l'usage revendiqué n'aboutira donc pas à la présence de résidus dans les cultures suivantes ou de remplacement.

L'évaluation du risque pour le consommateur lié au zoxamide et au cymoxanil a pris en compte les définitions de résidus applicables à l'évaluation du risque pour le consommateur, l'ensemble des usages autorisés en Europe pour ces substances actives, ainsi que les données fournies dans le cadre de ce dossier.

Sur ces bases, le niveau d'exposition des différents groupes de consommateurs européens a été estimé par l'EMRz en utilisant le modèle PRIMo Rev 2-0 (Pesticide Residue Intake Model) développé par l'EFSA.

Les risques chronique et aigu pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation PAJO sont considérés comme acceptables pour l'usage revendiqué.

CONSIDERANT LES DONNEES RELATIVES AU DEVENIR ET AU COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT
Devenir et comportement dans l'environnement

Les données relatives au comportement dans l'environnement des substances actives cymoxanil et zoxamide présentées dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle par les autorités espagnoles sont conformes à celles présentées dans les conclusions européennes¹⁸ et aux données additionnelles fournies post-inclusion pour le métabolite IN-KQ960.

¹⁸ Review report for the active substance cymoxanil SANCO/179/08 – final rev. 1 9 July 2010.
 Review report for the active substance zoxamide SANCO/10297/2003 du 4 février 2004.

Concentrations prévisibles dans le sol (PECsol)

Les valeurs de PECsol pour le zoxamide et le cymoxanil et leurs métabolites ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)¹⁹ en considérant les points finaux retenus au niveau européen.

Ces PECsol sont considérées applicables pour finaliser l'évaluation des risques pour les organismes terrestres (voir section écotoxicologie).

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

Les risques de transfert du zoxamide et du cymoxanil et de leurs métabolites vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide des modèles FOCUS PELMO 3.3.2 et 4.4.3 et FOCUS PEARL 3.3.3 et 4.4.4 selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)²⁰ et à partir des paramètres d'entrée proposés par les autorités espagnoles.

Conformément aux conclusions de l'évaluation des autorités espagnoles, aucun risque inacceptable de contamination des eaux souterraines pour le cymoxanil et le zoxamide n'a été identifié.

Vitesse de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PECesu) et les sédiments (PECsed)

Les valeurs de PECesu initiales pour la dérive de pulvérisation, le drainage et le ruissellement pour les substances actives ont été calculées à l'aide des outils FOCUS (Steps 1-2²¹, SWASH²² et SWAN²³) selon les recommandations du groupe FOCUS (2011)²⁴ et en considérant les paramètres d'entrée proposés par les autorités espagnoles.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Cette évaluation des risques est basée sur les données de toxicité de la préparation PAJO, les données européennes de toxicité des substances actives et de leurs métabolites, et sur les documents guides européens en vigueur. Cette évaluation couvre les conditions pédo-climatiques françaises.

Effets sur les oiseaux et les mammifères

Pour les usages revendiqués, une évaluation des risques aigus et à long-terme a été réalisée par l'EMRz pour le zoxamide et le cymoxanil.

Conformément aux conclusions de l'évaluation de l'EMRz, les risques pour les oiseaux et les mammifères sont acceptables (tous TER aigus > 14,7 ; TER long-terme ≥ 5,5 pour les oiseaux et TER aigus ≥ 37,53 ; TER long-terme ≥ 6,1 pour les mammifères).

Effets sur les organismes aquatiques

Pour les usages revendiqués, une évaluation des risques aigus et à long-terme a été réalisée par l'EMRz pour le zoxamide, le cymoxanil, leurs métabolites et la préparation PAJO.

Conformément aux conclusions de l'évaluation, les risques pour les organismes aquatiques sont acceptables en respectant une zone non traitée de 20 mètres par rapport aux points d'eau, prévoir un dispositif végétalisé permanent non traité d'une largeur de 20 mètres en bordure des points d'eau. (tous TER aigu ≥ 509 ; TER long-terme ≥ 16,2).

Effets sur les autres organismes non-cibles

Pour les usages revendiqués, une évaluation des risques aigus et à long-terme a été réalisée par l'EMRz pour le zoxamide et le cymoxanil, leurs métabolites et la préparation PAJO.

¹⁹ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97 Sanco/321/2000 rev.2.

²⁰ FOCUS groundwater scenarios in the EU review of active substances. The report of the work of the Groundwater Scenarios Workgroup of FOCUS (FORum for the Coordination of pesticide fate models and their USE), version 1 of November 2000.

²¹ Surface water tool for exposure predictions – Version 1.1.

²² Surface water scenarios help – Version 3.1.

²³ Surface Water Assessment eNabler V.1.1.4.

²⁴ FOCUS (2011). "FOCUS Surface Water Scenarios in the EU Evaluation Process under 91/414/EEC". Report of the FOCUS Working Group on Surface Water Scenarios, EC Document Reference SANCO/4802/2001-rev.2. 245 pp.; 2001; updated version 2011.

Conformément aux conclusions de l'évaluation, les risques pour les autres organismes non-cibles sont acceptables sans mesure de gestion (tous HQ²⁵ abeilles $\leq 4,5$; tous HQ arthropodes $\leq 0,92$, tous TER macro-organismes aigu > 870 et long-terme $\geq 9,23$), effets sur les micro-organismes du sol $< 25\%$ à six fois la dose revendiquée ; aucun effets $> 50\%$ à 3 fois la dose revendiquée).

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

La préparation PAJO est proposée pour lutter contre le mildiou de la vigne à la dose de 0,45 kg/ha avec 3 applications entre les stades de croissance BBCH 14 et BBCH 89.

Des préparations à base de cymoxanil ou à base de zoxamide sont déjà autorisées en France sur cet usage alors que l'association de ces deux substances actives n'a jamais été autorisée sur usage.

Mode d'action

Le cymoxanil appartient à la famille des cyanoacétamide-oximes, il a une action sur la formation des parois cellulaires des champignons, mais sa cible est inconnue. Cette substance est pénétrante et a une action préventive et curative.

Le zoxamide est une substance active de la famille des benzamides agissant sur les divisions cellulaires et les microtubules par fixation sur la β -tubuline. La zoxamide est un fongicide pénétrant avec une action préventive.

Etude préliminaires / Justification du ratio

La préparation PAJO appliquée à la dose de 0,45 kg/ha apporte 150 g/ha de cymoxanil et 150 g/ha de zoxamide pour l'usage revendiqué. Aucune donnée n'a été fournie pour justifier l'association des substances actives, ni le ratio en substances actives.

Le pétitionnaire a fourni un argumentaire se basant sur le fait que ces deux substances actives sont toujours autorisées en association avec un partenaire fongicide et sur les doses maximales autorisées dans la zone Sud pour chaque substance active sur l'usage revendiqué. En France, le cymoxanil et le zoxamide sont autorisés aux environs de 120 g/ha pour lutter contre le mildiou de la vigne. Ceci permet de justifier le choix du ratio 1 :1 dans la formulation. Toutefois, la dose revendiquée dans le présent dossier pour la préparation PAJO apporte plus de substances actives à l'hectare. Par conséquent, l'application de 150 g/ha de zoxamide et de 150 g/ha de cymoxanil n'est pas justifiée.

L'intérêt d'associer du cymoxanil au zoxamide n'est pas démontré. Bien que l'effet curatif du cymoxanil soit connu et démontré au laboratoire sur des souches sensibles du mildiou de la vigne, aucune donnée au champ n'est disponible à ce jour sur cet effet. La pratique actuelle du contrôle du mildiou de la vigne est basée sur des cadences d'application très rapprochées, surtout en cas de forte infestation. Le contrôle du mildiou de la vigne est donc dû essentiellement aux partenaires fongicides, l'activité curative du cymoxanil ne pouvant être mise en évidence lors de ces cadences rapprochées. Par conséquent, il conviendra de fournir 2 années de résultat d'essais sur mildiou de la vigne selon un protocole pouvant démontrer la curativité du cymoxanil, tel que :

- 1^{ère} modalité : préparation PAJO à dose pleine autorisée ;
- 2^{ème} modalité : partenaire fongicide utilisé seul appliqué à la même dose que dans la 1^{ère} modalité ;
- avec une cadence longue (10-14 jours) ;
- faire une analyse des souches au champ pour déterminer le niveau de résistance de manière pertinente dans chaque essai.

Justification de la dose

7 essais jugés valides ont été menés en France afin de déterminer la dose efficace de la préparation PAJO. Les doses de 0,35, 0,4 et 0,45 kg/ha ont été testées dans l'ensemble des essais et les doses de 0,3 kg/ha dans 2 essais.

Tout au long des essais, que ce soit sur feuilles ou sur grappes, les deux doses de préparation PAJO de 0,35 et 0,4 kg/ha ont fourni la même protection contre le mildiou de la vigne que ce soit

²⁵ QH (HQ) : Hazard quotient (quotient de risque).

en fréquence ou en intensité d'attaque. Les 2 essais réalisés à la dose de 0,3 kg/ha de préparation montrent que cette dose offre un contrôle statistiquement similaire de la maladie que la dose de 0,35 kg/ha de préparation.

L'intérêt d'appliquer la dose de 0,45 kg/ha de préparation PAJO n'est pas démontré. L'EMRz conclut que la dose minimum efficace pour la France est de 0,35 à 0,4 kg/ha (celle proposée pour la zone méditerranéenne est de 0,35 kg/ha). Par conséquent, en prenant en compte les doses en cymoxanil et en zoxamide autorisées en France sur mildiou de la vigne (soit 120 g/ha de substance active), la dose de 0,35 kg/ha est proposée pour lutter contre le mildiou de la vigne.

Essais d'efficacité

37 essais jugés valides ont été réalisés en France (7 essais), Allemagne (2 essais), République Tchèque (4 essais), Italie (5 essais), Espagne (9 essais), Grèce (2 essais) et Portugal (8 essais) entre 2007 et 2009 dans lesquels la préparation PAJO a été appliquée 4 à 12 fois à la dose de 0,35 kg/ha. La protection observée par la préparation PAJO appliquée à la dose de 0,35 kg/ha est similaire à celle des différentes préparations de référence nationales appliquée dans les mêmes conditions sur feuilles et sur grappes.

Les résultats de ces essais indiquent que la préparation PAJO appliquée seule à la dose de 0,35 kg/ha offre un très bon contrôle du mildiou de la vigne.

17 essais d'efficacité ont été réalisés en 2003 et 2010 en France (1 essai), en Italie (1 essai), en Espagne (7 essais) et au Portugal (8 essais) pour évaluer l'efficacité de la préparation PAJO en association avec une préparation à base de fosétyl aluminium. Au sein de chacun des essais, la préparation PAJO en association avec 1400 g/ha de fosétyl aluminium offre la même protection de la vigne que les différents programmes de références. Considérant que la dose de 0,35 kg/ha est la dose minimale efficace et apporte le même contrôle que la dose de 0,45 kg/ha, ces résultats sont extrapolables à la dose de 0,35 kg/ha.

Phytotoxicité

La phytotoxicité de la préparation PAJO a été évaluée dans l'ensemble des essais d'efficacité réalisés en France, Italie, Allemagne, Espagne et Portugal. L'application de la préparation PAJO 5 à 11 fois à la dose de 0,45 kg/ha s'est avérée totalement sélective sur vigne sur l'ensemble des 21 cépages rencontrés dans ces essais. En conséquence, la préparation PAJO est considérée comme sélective de la vigne dans les conditions d'emploi préconisées.

Impact sur la qualité et le rendement

La préparation PAJO appliquée à la dose de 0,45 kg/ha étant totalement sélective de la vigne, la mise en place d'essais spécifiques pour vérifier l'absence d'effets négatifs sur le rendement et la qualité des produits récoltés n'est pas nécessaire pour une préparation fongicide.

Les risques d'impact négatif sur la qualité des raisins et le rendement de la culture suite à l'application de la préparation PAJO sont considérés comme négligeables.

Impact sur les processus de transformation

Quatre essais de transformation réalisés en République tchèque en 2006 ont été fournis pour évaluer l'impact de la préparation PAJO sur la vinification. Différents critères ont été mesurés : sur le raisin avant la récolte (teneur en sucre, taux d'alcool, pH, acidité totale,...), sur la qualité du moût (temps de latence, durée de fermentation...), sur la micro-vinification et sur le goût.

Aucune différence entre la préparation PAJO et la préparation de référence n'a été identifiée sur la qualité des grappes et du moût, sur la vinification et sur le goût du vin. Donc, la préparation PAJO appliquée 4-7 fois à 0,45 kg/ha n'a pas induit d'impact négatif sur le processus de vinification. Par conséquent aucun impact négatif sur la vinification n'est attendu suite à l'utilisation de la préparation PAJO dans les conditions d'emplois revendiquées.

Impact sur les cultures adjacentes

Au vu des conclusions proposées sur les plantes non cibles dans la partie écotoxicologique, aucun impact négatif sur les cultures adjacentes à la culture à la vigne n'est attendu.

Risque d'apparition ou de développement de résistance

Le risque d'apparition et de développement de souches de *Plasmopara viticola* résistantes au cymoxanil est considéré comme élevé du fait du mode d'action uni-site de la substance active et des dérives de sensibilités des souches observées en Italie et en France. Le risque d'apparition de souches de *Plasmopara viticola* résistantes au zoxamide est considéré comme modéré du fait

du mode d'action uni-site de la substance active. L'association du zoxamide au cymoxanil dans la préparation PAJO permet de réduire le risque de résistance. Cependant, des mesures de gestion sont nécessaires. La limitation du nombre d'application à 3 par an sur vigne et l'alternance des substances actives à modes d'action différents pour lutter contre le mildiou proposées par le pétitionnaire permettent de diminuer le risque et de le rendre acceptable. Il conviendra aussi d'utiliser la préparation uniquement en préventif.

Un plan de surveillance des apparitions de résistance du mildiou de la vigne au cymoxanil et au zoxamide doit être mis en place par le pétitionnaire. Il conviendra de communiquer toute nouvelle information pouvant faire évoluer les connaissances sur la résistance aux autorités compétentes.

CONCLUSIONS

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans le règlement (UE) n°546/2011, sur les conclusions de l'évaluation communautaire des substances actives, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, sur le rapport d'évaluation de l'état membre rapporteur, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques des préparations PAJO ont été décrites et permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Toutefois il conviendra de fournir en post-autorisation :
- une méthode de confirmation pour la détermination du cymoxanil dans le sol ;
 - une méthode de confirmation pour la détermination du zoxamide dans l'eau de surface.

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

Les risques aigu et chronique pour le consommateur, liés à l'utilisation de la préparation PAJO, sont considérés comme acceptables pour l'usage revendiqué dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

Les risques pour l'environnement et plus particulièrement les risques de contamination des eaux souterraines liés à l'utilisation de la préparation PAJO sont considérés comme acceptables.

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

- B.** Les données soumises ont permis de montrer l'efficacité de la préparation PAJO pour lutter contre le mildiou de la vigne à la dose de 0,35 kg/ha et l'absence de phytotoxicité sur vigne. Il conviendra toutefois de disposer 2 années de résultats d'essais sur mildiou de la vigne selon un protocole pouvant démontrer la curativité du cymoxanil, tel que :
- 1^{ère} modalité : préparation PAJO à dose pleine autorisée ;
 - 2^{ème} modalité : partenaire fongicide utilisé seul appliqué à la même dose que dans la 1^{ère} modalité ;
 - avec une cadence longue (10-14 jours) ;
 - faire une analyse des souches au champ pour déterminer le niveau de résistance de manière pertinente dans chaque essai.

Les risques d'apparition et de développement de souches de *Plasmopara viticola* résistantes au cymoxanil et au zoxamide sont considérés comme élevés et modérés respectivement. Il conviendra donc :

- de limiter le nombre d'application de la préparation PAJO sur vigne à 3 par an ;
- d'utiliser la préparation uniquement en action préventive avec un délai entre les applications de 7 à 10 jours ;

- d'alterner l'utilisation de substances actives à modes d'action différents pour lutter contre le mildiou ;
- de mettre en place un plan de surveillance des apparitions de résistance du mildiou de la vigne au cymoxanil et au zoxamide et de fournir toute nouvelle information pouvant faire évoluer les connaissances sur la résistance aux autorités compétentes.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation PAJO dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous et en annexe 1.

Classification des substances active selon le règlement (CE) n°1272/2008

Substances actives	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Cymoxanil	Règlement (CE) n° 1272/2008 ²⁶	Xn, R22 R43 N, R50/53	Toxicité aiguë (voie orale), cat. 4 Sensibilisation cutanée, cat. 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique aigu, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 1	H302 nocif en cas d'ingestion H317 Peut provoquer une allergie cutanée H400 Très toxique pour les organismes aquatiques. H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
Zoxamide	Règlement (CE) n°1272/2008	Xi, R43 ; N, R50/53	Sensibilisation cutanée, cat. 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique aigu, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aquatique chronique, catégorie 1	H317 Peut provoquer une allergie cutanée H400 Très toxique pour les organismes aquatiques. H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Classification de la préparation PAJO selon la directive 1999/45/CE et le règlement (CE) n°1272/2008

Ancienne classification ²⁷	Nouvelle classification ²⁸	
	Catégorie	Code H
Xn : Nocif N : Dangereux pour l'environnement R22 : Nocif en cas d'ingestion 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	Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 Sensibilisation cutanée, catégorie 1B Danger aquatique aigu, catégorie 1 Danger aquatique chronique, catégorie 1	H302 Nocif an cas d'ingestion H317 Peut provoquer une allergie cutanée H400 Très toxique pour les organismes aquatiques H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

²⁶ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'emballage et l'étiquetage 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.

²⁷ 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.

²⁸ Nouvelle classification adaptée par l'Anses selon le règlement CLP (règlement CE n° 1272/2008 « classification, labelling and packaging ») applicable aux préparations à partir du 1^{er} juin 2015.

S36/37	: Porter un vêtement de protection et des gants appropriés	Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur
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	

Le délai de rentrée est de 48 heures en cohérence avec l'arrêté du 12 septembre 2006.

Conditions d'emploi selon le règlement (CE) n°1107/2009

- Pour l'opérateur, porter :
 - **pendant le mélange/chargement**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3 ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter pardessus la combinaison précitée.
 - **pendant l'application**
 - Si application avec tracteur sans cabine*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique pendant l'application et dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;
 - Combinaison de protection de catégorie III type 4 avec capuche.
 - Si application avec tracteur avec cabine*
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-2 à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et doivent être stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage d'au moins 230 g/m² avec traitement déperlant.
 - **pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation**
 - Gants en nitrile certifiés EN 374-3
 - Combinaison de travail en polyester 65 %/coton 35 % avec un grammage de 230 g/m² ou plus avec traitement déperlant ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter pardessus la combinaison précitée.
- Pour le travailleur, porter des gants en nitrile conformes à la norme EN-374-3 et une combinaison de travail (cotte en coton/polyester (35 %/65 % – grammage d'au moins 230 g/m²) avec traitement déperlant.
- 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].
- Limites maximales de résidus (LMR) : Se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²⁹.
- Délai avant récolte : 28 jours : vigne.
- SPe 3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 20 mètres par rapport aux points d'eau, prévoir un dispositif végétalisé permanent non traité d'une largeur de 20 mètres en bordure des points d'eau.

²⁹ 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.

Recommandations de l'Anses pour réduire les expositions

Il convient de rappeler que l'utilisation d'un matériel adapté et entretenu et la mise en œuvre de protections collectives constituent la première mesure de prévention contre les risques professionnels, avant la mise en place de protections complémentaires comme les protections individuelles.

En tout état de cause, le port de combinaison de travail ou d'EPI doit être associé à des réflexes d'hygiène (ex : lavage des mains, douche en fin de traitement) et à un comportement rigoureux (ex : procédure d'habillage/déshabillage). Les modalités de nettoyage et de stockage des combinaisons de travail et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Description des emballages revendiqués

Sacs (polyester/aluminium/polyéthylène) de 250 g et 1 kg

Cartons de 1kg et 5 kg contenant un sac en polyester avec film métallisé

Données post autorisation

Fournir dans un délai de 2 ans

- une méthode de confirmation pour la détermination du cymoxanil dans le sol ;
- une méthode de confirmation pour la détermination du zoxamide dans l'eau de surface.
- disposer 2 années de résultats d'essais sur mildiou de la vigne selon un protocole pouvant démontrer la curativité du cymoxanil, tel que :
 - * 1^{ère} modalité : préparation PAJO à dose pleine autorisée ;
 - * 2^{ème} modalité : partenaire fongicide utilisé seul appliqué à la même dose que dans la 1^{ère} modalité ;
 - * avec une cadence longue (10-14 jours) ;
 - * faire une analyse des souches au champ pour déterminer le niveau de résistance de manière pertinente dans chaque essai.

Marc MORTUREUX

Mots-clés : PAJO, zoxamide, cymoxanil, fongicide, vigne, WG, PMUS

Annexe 1

Usage revendiqué et proposé pour une autorisation de mise sur le marché
de la préparation PAJO

Substances actives	Composition de la préparation	Dose maximale de substances actives par hectare
Zoxamide	330 g/kg	148,5 g sa/ha
Cymoxanil	330 g/kg	148,5 g sa/ha

Usages	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (DAR)
12703203 Vigne*traitement des parties aériennes * mildiou	0,45 kg/ha	3	28