



Maisons-Alfort, le 12 juillet 2011

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
pour la préparation ADERIO et sa préparation identique OZYS,
à base de mancozèbe et de zoxamide
de la société GOWAN INTERNACIONAL COMMERCIO E SERVICIOS, LIMATADA,
après inscription de la substance active mancozèbe
à l'annexe I de la directive 91/414/CEE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (qui reprend, depuis le 1^{er} juillet 2010, les missions de l'Afssa et de l'Afsset) 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 nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (qui reprend, depuis le 1^{er} juillet 2010, les missions de l'Afssa et de l'Afsset) a accusé réception, d'un dossier déposé par la société GOWAN INTERNACIONAL COMMERCIO E SERVICIOS, LIMATADA d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation ADERIO et sa préparation identique OZYS, après inscription de la substance active mancozèbe à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, pour lesquelles, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de cette préparation est requis.

Le présent avis porte sur une demande d'autorisation de mise sur le marché de la préparation ADERIO et sa préparation identique OZYS à base de mancozèbe et de zoxamide, destinée au traitement fongicide de la pomme de terre. Il tient compte du changement de composition déposé conjointement au présent dossier (dossier n° 2008-0882 et n° 2008-0884).

Il est fondé sur l'examen par l'Agence du dossier déposé pour cette préparation, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE¹ conformément aux dispositions de l'article 80 du règlement (CE) n° 1107/2009² applicable à partir du 14 juin 2011 et dont les règlements d'exécution reprennent les annexes de la directive 91/414/CEE.

Ces préparations disposaient d'une autorisation de mise sur le marché [ADERIO (AMM n° 2000338), OZYS (AMM n° 2030147)]. En raison de l'inscription de la substance active

¹ Directive 91/414/CEE du Conseil du 15 juillet 1991 transposée en droit français par l'arrêté du 6 septembre 1994 portant application du décret 94/359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques.

² 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

mancozèbe³ à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, les risques liés à l'utilisation de ces préparations doivent être réévalués sur la base des points finaux de la substance active.

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.

Les conclusions relatives à l'acceptabilité du risque dans cet avis se réfèrent aux critères indiqués dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. 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 phytosanitaires : 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 ADERIO est un fongicide composé de 667 g/kg de mancozèbe (pureté minimale 85 %) et de 83 g/kg de zoxamide (pureté minimale 95 %), se présentant sous la forme de granulés dispersables (WG), appliqué en pulvérisation foliaire après dilution dans l'eau. Les usages revendiqués (culture et dose d'emploi annuelle) sont mentionnés à l'annexe 1.

Le zoxamide⁴ est également une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

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

● Spécifications

Les spécifications des substances actives dont les origines sont reconnues, entrant dans la composition de la préparation ADERIO permettent de caractériser ces substances actives et sont conformes aux exigences réglementaires.

● Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation ADERIO 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 de 163°C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 7,07 à 20°C.

L'étude de stabilité au stockage 2 ans à température ambiante montre que dans ces conditions, la préparation est stable dans son emballage commercial. En ce qui concerne l'étude de stabilité au stockage 2 semaines à 54°C, la teneur en substance active mancozèbe n'a pas été déterminée. Il conviendra donc de fournir en post-autorisation une étude de stabilité à 54°C complète. Dans l'attente, il conviendra de stocker la préparation à température ambiante".

Les études montrent que la mousse formée lors de la dilution aux concentrations d'usage reste dans les limites acceptables et que les études de suspensibilité sont acceptables pour le mélange et le zoxamide (non fournies pour le mancozèbe). Le résultat du test à l'usure montre une résistance des granulés légèrement inférieure aux limites acceptables. Il conviendra de

³ Directive 2005/72/CE de la Commission du 21 octobre 2005 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives chlorpyrifos, chlorpyrifos-méthyl, mancozèbe, manèbe et métirame.

⁴ Directive 2003/119/CE de la Commission du 5 décembre 2003 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives mesosulfuron, propoxycarbazone et zoxamide.

fournir en post-autorisation l'étude de suspensibilité pour la substance active mancozèbe et un nouveau test de résistance à l'usure conduit avec la méthode appropriée.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées (0,18 % à 1,8 % p/v). Les études ont montré que les emballages en polyéthylène (PE) et en éthylène-alcool vinylique (EVOH) étaient compatibles avec la préparation ADERIO.

• Méthodes d'analyse

Les méthodes d'analyse des substances actives et des impuretés dans chaque substance active technique (y compris l'impureté pertinente ETU⁵) ainsi que la méthode d'analyse des substances actives dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus du zoxamide et du mancozèbe (mancozèbe dosé sous la forme de CS₂) dans les substrats (végétaux et produits d'origine animale) 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 les données de validation des méthodes principales pour la détermination des résidus du mancozèbe dans la viande et le lait ainsi que les données de validation inter-laboratoire pour la détermination des résidus du mancozèbe dans les œufs. Aucune définition du résidu pour le zoxamide n'a été fixée 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, ainsi que leurs métabolites respectifs dans les différents milieux sont les suivantes :

Substances actives	Matrices	Composés analysés	LQ
Mancozèbe	Plantes à haute teneur en eau	CS ₂ ⁶	0,02 mg/kg
	Denrées d'origine animale	CS ₂	0,1 µg/L*
	Sol	CS ₂	5 µg/kg
	Eau de surface	CS ₂	0,1 µg/L
	Air	CS ₂	2 µg/m ³
Zoxamide	Plantes à haute teneur en eau	Zoxamide	0,01 mg/kg
	Sol	Zoxamide	0,01 mg/kg
	Eau de boisson	Zoxamide	0,05 µg/L
	Eau de surface	Zoxamide	0,05 µg/L
	Air	Zoxamide	3 µg/m ³

* Des informations sont requises en post autorisation.

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

• Mancozèbe et ETU

La dose journalière admissible (DJA)⁷ du mancozèbe, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,05 mg/kg p.c.⁸/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 de deux ans par voie orale chez le rat.

La dose de référence aiguë⁹ (ARfD) du mancozèbe, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,6 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en

⁵ L'ETU (éthylène thio-urée) est produit lorsque le mancozèbe est soumis à un processus de chauffage.

⁶ CS₂ : sulfure de carbone.

⁷ 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).

⁸ p.c. : poids corporel.

⁹ 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

appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de tératogénèse chez le rat.

L'ARfD de l'éthylène thio-urée (ETU), fixée dans le cadre de l'inscription du mancozèbe à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,05 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité sur le développement chez le rat.

- **Zoxamide**

La DJA du zoxamide, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,5 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité de 90 jours et de un an chez le chien.

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

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

- DL_{50}^{10} par voie orale chez le rat, supérieure à 5000 mg/kg p.c. ;
- DL_{50} par voie cutanée chez le lapin, supérieure à 5000 mg/kg p.c. ;
- CL_{50}^{11} par inhalation chez le rat, supérieure à 5,1 mg/L ;
- Non irritant oculaire chez le lapin ;
- Non irritant cutané 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 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

- **Mancozèbe**

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (AOEL¹²) pour le mancozèbe, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,035 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans des études de toxicité court-terme par voie orale chez le rat et le chien, corrigé par une absorption orale de 50 %.

Les valeurs d'absorption cutanée du mancozèbe dans la préparation retenues sont de 0,11 % pour la préparation non diluée et de 0,24 % pour la préparation diluée. Ces valeurs sont dérivées d'une étude *in vivo* chez le rat sur une préparation de composition comparable à la préparation ADERIO.

- **Zoxamide**

L'AOEL pour le zoxamide, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,30 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 de 90 jours et d'un an chez le chien, corrigé par une absorption orale de 60 %.

Les valeurs d'absorption cutanée du zoxamide dans la préparation retenues sont de 1 % pour la préparation non diluée et 10 % pour la préparation diluée. Ces valeurs sont dérivées d'une

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).

¹⁰ DL_{50} (dose létale) est une valeur statistique de la dose unique d'une substance/préparation dont l'administration orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

¹¹ CL_{50} : concentration entraînant 50 % de mortalité.

¹² 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.

étude *in vivo* chez le rat réalisée avec une préparation de composition comparable à la préparation ADERIO.

Estimation de l'exposition de l'opérateur

L'exposition systémique des opérateurs a été estimée par l'Anses pour la substance active à partir du modèle BBA (German Operator Exposure Model¹³) en considérant les conditions d'application suivantes de la préparation ADERIO :

Culture	Surface traitée (temps)	Dose d'application de préparation (substances actives)	Volume minimal de dilution	Equipement
Pomme de terre	20 ha/j	1,8 kg/ha (1200 g/ha de mancozèbe + 150 g/ha de zoxamide)	100 L/ha	Pulvérisateur à rampe

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

Culture	Equipement de protection individuelle (EPI)	% AOEL Mancozèbe	% AOEL Zoxamide
Pomme de terre	Sans EPI	16 %	3,3 %
	Avec gants et vêtement de protection pendant le mélange/chargement et l'application	9 %	0,3 %

Ces résultats montrent que l'exposition de l'opérateur estimée sans port de protection individuelle représente 16 % de l'AOEL du mancozèbe et 3,3 % de l'AOEL du zoxamide.

Au regard de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, les risques sanitaires pour les opérateurs ne sont considérés comme acceptables qu'avec port de gants et d'un vêtement de protection pendant les phases de mélange/chargement et d'application.

Il convient de noter que les vêtements de protection et les équipements de protection individuelle (EPI) doivent, pour apporter le niveau de protection pris en compte dans le modèle utilisé ci-dessus (facteurs de protection déterminés à partir des études supports du modèle BBA et utilisés dans l'estimation de l'exposition, de 95 % pour les vêtements de travail-protection et de 99 % pour les gants de type nitrile), impérativement être adaptés aux propriétés physico-chimiques du produit utilisé et aux conditions d'exposition. En tout état de cause, le port de vêtements de protection 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 vêtements de protection et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'estimation de l'exposition des personnes présentes à proximité des zones lors de la pulvérisation a été réalisée à partir du modèle EUROPOEM II¹⁴ pour l'usage revendiqué. L'exposition estimée représente 1,5 % de l'AOEL du mancozèbe et moins de 1 % de l'AOEL du zoxamide, pour l'usage revendiqué. Les risques sanitaires des personnes présentes sont considérés comme acceptables.

Estimation de l'exposition des travailleurs

L'exposition du travailleur est estimée à partir des données indiquées dans le rapport EUROPOEM II. En l'absence de donnée, l'exposition du travailleur sans protection, estimée par défaut sans tenir compte du délai de rentrée, représente 7,5 % de l'AOEL du mancozèbe et moins de 1 % de l'AOEL du zoxamide. En conséquence, les risques sanitaires pour les travailleurs liés à l'utilisation de la préparation ADERIO sont considérés comme acceptables sans port de protection.

¹³ 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).

¹⁴ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

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

Les données résidus présentées dans le cadre de l'évaluation de la préparation ADERIO sont identiques à celles soumises pour l'inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE du mancozèbe et du zoxamide.

Définition réglementaire du résidu

● **Mancozèbe**

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle, est défini dans les plantes et les denrées d'origine animale comme le mancozèbe, exprimé en CS₂.

● **Zoxamide**

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle, est défini dans les plantes comme le zoxamide. Aucune définition du résidu n'a été jugée nécessaire pour les produits d'origine animale lors de l'évaluation européenne du zoxamide.

Limites maximales applicables aux résidus

Les limites maximales applicables aux résidus (LMR) du mancozèbe sont fixées aujourd'hui par le règlement (CE) n° 750/2010¹⁵, et celles du zoxamide par le règlement (CE) n° 149/2008¹⁶.

Essais résidus dans les végétaux

Les bonnes pratiques agricoles critiques (BPA) revendiquées sur pomme de terre sont de 4 applications à la dose de 150 g/ha de zoxamide et 1200 g/ha de mancozèbe, la dernière étant effectuée 7 jours avant la récolte (délai avant récolte (DAR) de 7 jours).

● **Mancozèbe**

25 essais résidus sur pomme de terre évalués lors de l'inscription du mancozèbe à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, ont été soumis dans le présent dossier. Ils ont été conduits dans le Nord (14 essais) et dans le Sud de l'Europe (11 essais) à une BPA plus critique que celle revendiquée (jusqu'à 12 applications de 1600 g sa/ha et un DAR de 7 jours. Dans ces conditions, le plus haut niveau de résidus est égal à 0,15 mg/kg.

● **Zoxamide**

28 essais résidus sur pomme de terre, évalués lors de l'inscription du zoxamide à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, ont été soumis dans le présent dossier. Ils ont été conduits dans le Nord (15 essais) et dans le Sud de l'Europe (13 essais) à une BPA plus critique que celle revendiquée (10 applications de 150 g sa¹⁷/ha et un DAR de 7 jours). Dans ces conditions, les niveaux de résidus observés sont tous inférieurs à la limite de quantification (LQ).

Les niveaux de résidus mesurés dans les pommes de terre et la distribution des résultats confirment que les BPA revendiquées sur pomme de terre permettent de respecter la limite maximale de résidus (LMR) en vigueur sur cette culture pour les substances actives mancozèbe et zoxamide. Les usages sur pomme de terre sont donc acceptables.

Essais résidus dans les denrées d'origine animale

Les usages revendiqués pour la préparation ADERIO n'engendrent pas de modification de l'apport journalier maximal théorique pour les animaux de rente. Par conséquent, aucune nouvelle étude d'alimentation animale n'est nécessaire.

Essais résidus dans les cultures de rotation ou de remplacement

● **Mancozèbe**

Compte tenu de la faible persistance du mancozèbe et de ses métabolites dans le sol [DT₉₀¹⁸ de moins de 2 jours pour le mancozèbe et l'ETU et de 13,4 à 19,1 jours pour l'éthylène urée (EU)], les études de rotation culturale ne sont pas nécessaires.

¹⁵ Règlement (CE) n° 750/2010 de la Commission du 7 juillet 2010 modifiant le règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil pour y ajouter les annexes II, III et IV fixant les limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

¹⁶ Règlement (CE) n° 149/2008 de la Commission du 29 janvier 2008 modifiant le règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil pour y ajouter les annexes II, III et IV fixant les limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

¹⁷ sa : substance active.

¹⁸ DT₉₀ : durée nécessaire à la dégradation de 90 % de la quantité initiale de substance.

- **Zoxamide**

Les études de rotations culturales réalisées dans le cadre de l'inscription du zoxamide à l'annexe I de la directive 91/414/CEE permettent de considérer que l'utilisation de la préparation ADERIO sur les usages revendiqués n'aboutira pas à la présence de résidus dans les cultures suivantes.

Essais résidus dans les denrées transformées

- **Mancozèbe**

Des études de transformations industrielles ont été réalisées sur la pomme, le raisin, la tomate et la pomme de terre dans le rapport d'évaluation européen. Pour la pomme de terre, les niveaux de résidus de mancozèbe sont inférieurs à la LQ dans le produit brut et dans le produit transformé. Aucun facteur de transfert n'a donc été calculé. Des facteurs de transfert pour l'ETU ont été calculés et sont inférieurs à 0,02.

- **Zoxamide**

Des études de transformations industrielles ont été réalisées uniquement sur la vigne dans le rapport d'évaluation européen.

Evaluation du risque pour le consommateur

- **Définition du résidu**

- **Mancozèbe**

Des études de métabolisme dans le colza, la betterave, la tomate, le blé et la pomme de terre, ainsi que chez l'animal, des études de procédés de transformation des produits végétaux et des études de résidus dans les cultures suivantes ont été réalisées pour l'inscription du mancozèbe à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu dans les plantes comme le mancozèbe, exprimé en CS₂, pour l'évaluation du risque pour le consommateur, et dans les produits transformés comme le mancozèbe, exprimé en CS₂, et ETU, pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

- **Zoxamide**

Des études de métabolisme dans la vigne et la pomme de terre ainsi que chez l'animal, des études de procédés de transformation des produits végétaux et des études de résidus dans les cultures suivantes ont été réalisées pour l'inscription du zoxamide à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces études ont permis de définir le résidu dans les plantes comme le zoxamide pour l'évaluation du risque pour le consommateur. Aucune définition du résidu n'a été jugée nécessaire pour les produits d'origine animale lors de l'évaluation européenne du zoxamide.

- **Exposition du consommateur**

Le niveau d'exposition des différents groupes de consommateurs européens a été estimé en utilisant le modèle PRIMo Rev 2-0 (Pesticide Residue Intake Model) développé par l'EFSA¹⁹.

Une ARfD étant définie pour le mancozèbe, le risque aigu pour le consommateur a été évalué en utilisant le modèle PriMo développé par l'EFSA. Le plus haut niveau de résidus observé dans les essais soumis permet de conclure à un risque aigu acceptable pour l'ensemble des consommateurs européens.

Considérant les données relatives aux résidus évaluées dans le cadre de ce dossier, le risque chronique pour le consommateur est considéré comme acceptable.

De plus, considérant que l'ETU, métabolite majeur du mancozèbe, a une toxicité aiguë plus importante que celle du mancozèbe, une évaluation du risque aigu prenant en compte l'ETU a été effectuée. La valeur des niveaux de résidus sur les usages revendiqués permet de conclure à un risque aigu acceptable pour l'ensemble des consommateurs européens.

En conséquence, les risques aigu et chronique pour le consommateur sont considérés comme acceptables.

¹⁹ EFSA : European food safety authority.

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

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE relatives au dossier annexe III, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent la substance active et ses produits de dégradation. Pour le mancozèbe et le zoxamide, les données ci-dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire des substances actives. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées comme données d'entrée des modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation de la préparation ADERIO et pour chaque usage.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

• **Mancozèbe**

En conditions aérobies le mancozèbe se dégrade très rapidement par hydrolyse en éthylène bisisothiocyanate sulfure (EBIS), dégradée ensuite en éthylène thiourée (ETU), qui à son tour est dégradée en éthylène urée (EU), qui est minéralisée. La minéralisation représente 51,8 % de la radioactivité appliquée (RA) après 103 jours d'incubation. La formation de résidus non-extractibles atteint 46,1 % de la RA après 93 jours.

L'EBIS, l'ETU et l'EU sont des métabolites majeurs avec des maxima respectifs à 29,1 % de la RA après 1,5 heure, 24,8 % de la RA après 1 jour et 18,5 % de la RA après 7 jours²⁰. Le métabolite ETU est classé T+, Repr. Cat. 2 R61 R22.

En conditions anaérobies, l'ETU et l'EU sont majeurs avec des niveaux maximums atteints de respectivement 12 % et 30 % de la RA. La minéralisation représente 5 % de la RA à 31 jours. Les résidus liés représentent 49,2 % de la RA après 31 jours. Cependant, considérant l'usage revendiqué, une évaluation du risque pour des conditions de sol anaérobies n'est pas jugée pertinente pour cette préparation.

La photodégradation ne représente pas une voie significative pour la dégradation du mancozèbe dans les sols.

• **Zoxamide**

En conditions aérobies, le zoxamide se dégrade rapidement en formant les métabolites majeurs RH-127450²¹ (maximum 8,1-15,1 % de la RA), RH-24549²² (maximum 5,5-33,8 % de la RA) et RH-163353²³ (maximum 7,9-15 % de la RA). Les niveaux maximum de ces métabolites sont atteints entre 3-7 jours à 20°C. Le métabolisme du zoxamide dans le sol est très proche de celui observé dans les études d'hydrolyse.

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

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

En photolyse, la dégradation est similaire dans les échantillons exposés à la lumière et les témoins à l'obscurité.

²⁰ Ces métabolites n'ont pas été retrouvés comme majeur lors de l'évaluation européenne (cf Review Report, 2005). Ces nouvelles conclusions proviennent d'une nouvelle étude soumise par Dow AgroSciences à l'AFSSA (Völkel, 2001).

²¹ RH-127450 : 3,5-dichloro-N-(1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-methylbenzamide.

²² RH-24549 : 3,5-dichloro-4-methylbenzoic acid.

²³ RH-163353 : 3,5-dichloro-N-(2-carboxy-1-ethyl-1-methyl-2-oxoethyl)-4-methylbenzamide.

Ces résultats suggèrent que la dégradation du zoxamide se fait principalement par hydrolyse et voie microbienne.

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

• Mancozèbe

Les PECsol ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)²⁴ et en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour le mancozèbe : $DT_{50}^{25} = 0,125$ jour, valeur maximale au champ, $n=1$; cinétique SFO²⁶, $n=5$;
- pour l'EBIS : pourcentage maximum observé dans le sol, 29 % de la RA ;
- pour l'ETU : pourcentage maximum observé dans le sol, 25 % de la RA ;
- pour l'EU : pourcentage maximum observé dans le sol, 19 % de la RA.

Les PECsol maximales calculées pour les usages revendiqués sont de 1,36 mg/kg_{SOL} pour le mancozèbe, de 0,26 mg/kg_{SOL} pour l'EBIS, de 0,13 mg/kg_{SOL} pour l'ETU et de 0,08 mg/kg_{SOL} pour l'EU.

• Zoxamide

Les PECsol ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997) et en considérant notamment les paramètres suivants pour le zoxamide : $DT_{50} = 13,7$ jours et $DT_{90} = 107,6$ jours, valeur maximale au champ, cinétique DFOP²⁷ ;

La PEC_{sol} maximale calculée pour le zoxamide pour l'usage revendiqué est de 0,56 mg/kg_{SOL}, valeur proposée par le pétitionnaire et considérée comme acceptable et conservatrice.

Persistance et accumulation

Le mancozèbe, le zoxamide et leurs métabolites ne sont pas considérés comme persistants au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

• Mancozèbe

Selon la classification de McCall²⁸, le mancozèbe est considéré comme étant peu mobile, l'EBIS comme moyennement mobile, l'ETU et l'EU comme très fortement mobiles.

• Zoxamide

Le zoxamide peut être considéré comme intrinsèquement faiblement mobile, les métabolites RH-127450 et RH-24549 moyennement mobiles et le métabolite RH-163353 très mobile, selon la classification de McCall.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECeso)

• Mancozèbe

Les risques de transfert du mancozèbe et de ses métabolites majeurs ont été évalués à l'aide du modèle FOCUS-PELMO 3.3.2, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)²⁹, et à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour le mancozèbe : $DT_{50} = 0,08$ jour (=2 heures) (moyenne géométrique des valeurs au laboratoire à 20°C, valeur non normalisée à pF2, $n=8$), $K_{foc}^{30}=998$ mL/gOC (valeur moyenne, $n=4$), $1/n^{31} = 0,741$ (valeur moyenne, $n=4$) ;

²⁴ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

²⁵ DT_{50} : durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de substance.

²⁶ SFO : déterminée selon une cinétique de 1er ordre simple (Simple First Order).

²⁷ DFOP : Double First-Order in Parallel.

²⁸ 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.

²⁹ 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.

³⁰ K_{foc} : coefficient d'adsorption par unité de masse de carbone organique utilisé dans l'équation de Freundlich.

³¹ $1/n$: exposant dans l'équation de Freundlich.

- pour l'EBIS : $DT_{50} = 0,22$ jour (moyenne géométrique des valeurs au laboratoire à 20°C, valeur non normalisée à pF2, n=6), $K_{doc}^{32} = 445$ mL/g_{OC} (valeur médiane, n=5), $1/n = 1$ (valeur tenant compte de l'utilisation du K_d^{33}) ; fraction de formation : 100 % (à partir du mancozèbe) ;
- pour l'ETU : $DT_{50} = 2,4$ jours (moyenne géométrique des valeurs au laboratoire à 20°C et pF2, n=7), $K_{foc} = 4$ mL/g_{OC} (valeur médiane, n=2), $1/n = 0,9$ (moyenne géométrique, n=2) ; fraction de formation : 100 % (à partir de l'EBIS) ;
- pour l'EU : $DT_{50} = 2,9$ jours (moyenne géométrique des valeurs au laboratoire à 20°C et pF2, n=6), $K_{foc} = 7,9$ mL/g_{OC} (valeur médiane, n=4), $1/n = 0,994$ (valeur médiane, n=4) ; fraction de formation : 100 % (à partir de l'ETU).

Les PECeso calculées pour le mancozèbe et le métabolite EBIS sont inférieures à 0,001 µg/L pour l'ensemble des usages revendiqués. Les PECeso calculées pour le métabolite ETU sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des usages revendiqués (valeur maximale de 0,068 µg/L, n=9 scénarios).

Les PECeso déterminées pour le métabolite EU sont toutes inférieures à 10 µg/L (valeur maximale de 0,174 µg/L, n=9 scénarios). Le métabolite EU n'étant pas considéré comme pertinent au sens du document guide européen Sanco/221/2000³⁴, les risques de contamination pour les eaux souterraines sont donc considérés comme acceptables pour ce métabolite, pour l'ensemble des usages revendiqués.

- **Zoxamide**

Les risques de transfert du zoxamide et de ses métabolites du sol vers les eaux souterraines ont été évalués à l'aide des modèles PELMO et MACRO, et à partir des paramètres d'entrée suivants :

- pour le zoxamide : $DT_{50} = 2,8$ jours (moyenne des valeurs au laboratoire à 20°C, cinétique SFO, n=4), $K_{foc} = 1294$ mL/g_{OC} (moyenne arithmétique n=4), $1/n = 0,973$;
- pour le métabolite RH-127450 : $DT_{50} = 8,3$ jours (moyenne des valeurs au laboratoire à 20°C, cinétique SFO, n=4), $K_{foc} = 669$ mL/g_{OC} (moyenne arithmétique, n=4), $1/n = 0,523$;
- pour le métabolite RH-24549 : $DT_{50} = 11,6$ jours (moyenne des valeurs au laboratoire à 20°C, cinétique SFO, n=3), $K_{foc} = 90,5$ mL/g_{OC} (valeur minimale, n=4), $1/n = 0,811$;
- pour le métabolite RH-163353 : $DT_{50} = 8,6$ jours (moyenne des valeurs au laboratoire à 20°C, cinétique SFO, n=3), $K_{foc} = 68,0$ mL/g_{OC} (moyenne arithmétique, n=4), $1/n = 0,839$.

Les PECeso calculées pour le zoxamide et ses métabolites sont toutes inférieures à 0,001 µg/L. Les risques de contamination des eaux souterraines sont donc considérés comme acceptables pour la substance active zoxamide et ses métabolites, pour l'ensemble des usages revendiqués.

En conclusion, les risques de contamination des eaux souterraines liés à l'utilisation de la préparation ADERIO sont considérés comme acceptables.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

- **Mancozèbe**

Par hydrolyse le mancozèbe se dégrade en moins de 2 jours à tous les pH (5 ; 7 et 9). La photolyse n'est pas une voie de dégradation majeure. L'ETU est stable par hydrolyse et photolyse.

Dans les systèmes eau-sédiment, le mancozèbe se dégrade très rapidement par hydrolyse dans l'eau et n'est jamais détecté dans le sédiment. L'ETU, l'EU et l'EBIS représentent

³² K_{doc} : Coefficient de partition d'un soluté entre la phase liquide et la phase solide du sol normalisé par la teneur en carbone organique du sol.

³³ K_d : Coefficient de partition d'un soluté entre la phase liquide et la phase solide du sol.

³⁴ Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council directive 91/414/EEC. Sanco/221/2000-rev4, 25 February 2003.

respectivement au maximum 48,5 %, 37,5 % et 30,9 % de la RA dans la phase aqueuse des systèmes, et 8,1 %, 9,1 % et 3,8 % de la RA dans le sédiment.

- **Zoxamide**

Le zoxamide est hydrolysé à des pH de 4 à 9 avec des DT_{50} de 8 jours à pH 9 et de 16 jours à pH 4 et 7. Les métabolites majeurs formés sont le RH-129151, le RH-150721, le RH-24549 et le RH-141288.

La photolyse aqueuse du zoxamide a été étudiée à pH 4 pour minimiser les effets de l'hydrolyse. Le seul photo-produit majeur observé est le RH-139432 (42 %).

Dans les systèmes eau-sédiment, le zoxamide est rapidement dissipé de la phase aqueuse et se retrouve à un maximum de 13-23 % dans le sédiment après 7-14 jours. La minéralisation en CO_2 atteint 19,7-22 % après 106 jours et les résidus non-extractibles représentent 36,6-39 % après 106 jours. Les métabolites majeurs formés sont le RH-127450 (maximum de 17 % à 28 jours dans l'eau, 23 % à 56 jours dans le sédiment) et le RH-163353 (maximum de 16 % à 28 jours dans l'eau, 13,8 % à 106 jours dans le sédiment).

Le zoxamide n'est pas facilement biodégradable.

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

- **Mancozèbe**

Les PECesu résultant de la dérive ont été calculées en considérant notamment les paramètres suivants:

- pour le mancozèbe : $DT_{50\text{eau}} = 0,6$ jour (maximum pour la colonne d'eau des systèmes eau-sédiment au laboratoire, $n=2$), cinétique SFO ;
- pour l'EBIS : pourcentage maximum de formation de 31 % de la RA dans l'eau ;
- pour l'ETU : pourcentage maximum de formation de 49 % de la RA dans l'eau ;
- pour l'EU : pourcentage maximum de formation de 38 % de la RA dans l'eau.

Le mancozèbe et ses métabolites n'étant pas détectés dans le sédiment à des niveaux supérieurs à 10 % de la RA, les concentrations prévisibles maximales dans le sédiment (PECsed) ne sont pas calculées.

Les valeurs de PECesu maximales ($\mu\text{g/L}$) calculées pour le mancozèbe et ses métabolites en fonction des distances de dérive de pulvérisation sont les suivantes :

Voie d'entrée	Distance au champ traité	Pomme de terre - 4 x 1200 g sa/ha			
		Mancozèbe	EBIS	EU	ETU
Dérive	Forte (10 mètres)	1,160	0,234	0,498	0,410
	Moyenne (30 mètres)	0,400	0,081	0,172	0,141
	Faible (100 mètres)	0,120	0,024	0,052	0,042

- **Zoxamide**

Les PECesu ont été calculées pour la dérive de pulvérisation en considérant notamment les paramètres suivants pour le zoxamide : $DT_{50\text{eau}} = 3$ jours (valeur maximale pour la colonne d'eau des systèmes eau-sédiment, $n=2$; cinétique SFO).

Les valeurs de PECesu maximales ($\mu\text{g/L}$) calculées pour le zoxamide et ses métabolites en fonction des distances de dérive de pulvérisation sont les suivantes :

Voie d'entrée	Distance au champ traité	Pomme de terre - 4 x 125 g sa/ha
		Zoxamide
Dérive	Forte (10 mètres)	0,181
	Moyenne (30 mètres)	0,062
	Faible (100 mètres)	0,019

Suivi de la qualité des eaux

Les analyses recensées pour le mancozèbe dans la banque nationale d'Accès aux Données sur les Eaux Souterraines (ADES) de 2002 à 2010 relatives à son suivi dans les eaux souterraines indiquent que le mancozèbe n'a pu être quantifié sur un total de 1767 analyses.

Il convient de souligner que les données mesurées et recensées dans la banque de données ADES résultent d'un échantillonnage sur une période et à un temps donné. Elles présentent l'intérêt de mesures dans l'environnement, complémentaires des estimations réalisées dans le cadre réglementaire de l'évaluation *a priori*. Néanmoins, l'interprétation de l'ensemble des différences entre les données mesurées et calculées reste difficile dans l'état actuel des informations disponibles

Comportement dans l'air

• **Mancozèbe**

Le mancozèbe présente un potentiel de volatilisation faible (pression de vapeur : $1,33 \times 10^{-5}$ Pa à 25°C). Des expérimentations ont, par ailleurs, confirmé le faible potentiel de volatilisation de l'ETU (proportion nulle de produit volatilisé en 30 jours à partir d'un sol stérile). L'Anses a également réalisée une estimation à l'aide du logiciel AOPWIN³⁵ une DT₅₀ air de 0,05 jour. Sur la base de ces données et étant donné la forte instabilité du mancozèbe dans l'environnement, l'évaluation conduit à considérer la contamination du compartiment air et le transport sur de courtes ou de longues distances comme négligeables (FOCUS AIR, 2008³⁶).

• **Zoxamide**

Le zoxamide présente un potentiel de volatilisation faible (pression de vapeur : $1,3 \times 10^{-5}$ Pa à 20°C constante de Henry $< 6,59 \times 10^{-3}$ Pa m³ mol⁻¹). De plus, le potentiel de transport atmosphérique sur des longues distances est considéré comme faible (DT₅₀ air de 7,5 heures). Des expérimentations ont, par ailleurs, confirmé le faible potentiel de volatilisation (5,1 % de produit volatilisé en 24 heures à partir de la surface des plantes et 3,9 % de la RA à partir d'un sol). Sur la base de ces données, l'évaluation conduit à considérer la contamination du compartiment air et le transport sur de courtes ou de longues distances comme négligeables (FOCUS AIR, 2008).

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effets sur les oiseaux

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

Les risques aigus, à court-terme et à long-terme pour les oiseaux insectivores ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, sur la base des données de toxicité des substances actives, issues des dossiers européens :

• **Mancozèbe**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg p.c. (études de toxicité aiguë chez le canard colvert et la caille japonaise) ;
- pour une exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 860 mg/kg p.c./j (étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 18,8 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

• **Zoxamide**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 1058 mg/kg p.c./j (étude de toxicité par voie alimentaire chez le canard colvert) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 150,4 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le canard colvert).

³⁵ Atmospheric Oxidation Program, Estimation Program Interface (Estimation Program Interface) Suite Version 4 (Janvier 2009).

³⁶ FOCUS AIR (2008). Pesticides in Air : considerations for exposure assessment. Report of the FOCUS working group on pesticides in air, EC document reference SANCO/10553/2006 rev 2 June 2008. 327pp.

Les rapports toxicité/exposition (TER³⁷) ont été calculés, pour les deux substances actives, conformément à la directive 91/414/CEE et comparés aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour les risques aigu et à court-terme et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

Des données de la littérature indiquent que le feuillage des cultures de solanacées/cucurbitacées n'est pas appétent et est toxique pour les vertébrés terrestres. De ce fait, l'évaluation des risques ne concerne que les oiseaux insectivores.

	Oiseaux	Usage	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
Mancozèbe					
Exposition aiguë	Insectivores	Pommes de terre (4 x 1200 g mancozèbe/ha)	> 30	-	10
Exposition à court-terme	Insectivores		> 23,8	-	10
Exposition à long-terme	Insectivores		= 0,52	5,20	5
Zoxamide					
Exposition aiguë	Insectivores	Pommes de terre (4 x 150 g zoxamide/ha)	> 246	-	10
Exposition à court-terme	Insectivores		> 234	-	10
Exposition à long-terme	Insectivores		= 33,2	-	5

Pour la substance active zoxamide, les TER aigu, court-terme et long-terme, calculés en première approche, en prenant en compte des niveaux de résidus standard dans les insectes étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus, à court-terme et à long-terme sont acceptables pour les oiseaux insectivores pour les usages revendiqués sur pommes de terre.

Une évaluation affinée a été nécessaire pour les risques à long-terme liés aux résidus de mancozèbe. Cette évaluation a été réalisée en prenant en compte la valeur de la dose sans effet affinée³⁸, des mesures de niveaux et de déclin de résidus dans les insectes, ainsi que des données sur le régime alimentaire de l'alouette des champs (insectivore/omnivore). Cette évaluation affinée permet de conclure à des risques à long-terme acceptables pour les oiseaux insectivores pour les usages revendiqués sur pommes de terre.

Pour la substance active mancozèbe, les TER aigu et court-terme, calculés en première approche, en prenant en compte des niveaux de résidus standard dans les insectes étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus et à court-terme sont acceptables pour les oiseaux insectivores pour les usages revendiqués sur pommes de terre.

En conclusion, les risques aigus, à court-terme et à long-terme pour les oiseaux insectivores, liés à l'utilisation de la préparation ADERIO, sont considérés comme acceptables pour l'usage sur pomme de terre.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

Le mancozèbe ayant un faible potentiel de bioaccumulation (log Pow³⁹ inférieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire sont considérés comme négligeables pour cette substance.

Le log Pow du zoxamide étant supérieur à 3, une évaluation des risques pour les oiseaux par empoisonnement secondaire a été réalisée. En se fondant sur les calculs de TER, les risques pour les oiseaux vermivores (TER_{It} = 109) et piscivores (TER_{It} = 3053) sont acceptables.

³⁷ 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.

³⁸ Dose sans effet affinée sur la base des éléments du dossier européen et des recommandations des rapports d'évaluation des zones Sud et Centre de l'Europe.

³⁹ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

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

Les risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation, ont été évalués pour les substances actives et sont considérés comme acceptables (mancozèbe : $TER > 55 \times 10^3$; zoxamide : $TER > 54 \times 10^4$).

Effets sur les mammifères

Risques aigus et à long-terme pour des mammifères herbivores

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les mammifères herbivores a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000. Pour estimer les risques, l'évaluation est fondée sur les valeurs toxicologiques retenues au niveau européen pour le zoxamide et le mancozèbe. Ces valeurs sont les suivantes :

- **Mancozèbe**

- pour une exposition aiguë, sur la DL_{50} supérieure à 5000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 55 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur le développement chez le lapin).

- **Zoxamide**

- pour une exposition aiguë, sur la DL_{50} supérieure à 3900 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la dose sans effet de 71 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin).

Cette évaluation prend en compte des niveaux de résidus mesurés dans les végétaux.

Les TER ont été calculés, conformément à la directive 91/414/CEE, et comparés aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

Des données de la littérature indiquent que le feuillage des cultures de solanacées/cucurbitacées n'est pas appétent et est toxique pour les vertébrés terrestres. De ce fait, l'évaluation des risques ne concerne que les mammifères insectivores.

	Mammifères	Usage	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
Mancozèbe					
Exposition aiguë	Herbivores	Pommes de terre (4 x 1200 g mancozèbe/ha)	>472,41	-	10
Exposition à long-terme	Herbivores		=14,26	-	5
Zoxamide					
Exposition aiguë	Herbivores	Pommes de terre (4 x 150 g zoxamide/ha)	>3779,29	-	10
Exposition à long-terme	Herbivores		=147,32	-	5

Pour les deux substances actives, les TER aigu et long-terme, calculés en première approche, en prenant en compte des niveaux de résidus standard dans les insectes étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus et à long-terme sont acceptables pour les mammifères insectivores pour les usages revendiqués.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

Le mancozèbe ayant un faible potentiel de bioaccumulation (log Pow inférieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire sont considérés comme négligeables pour cette substance.

Le log Pow de le zoxamide étant supérieur à 3, une évaluation des risques pour les mammifères par empoisonnement secondaire a été réalisée. En se fondant sur les calculs de TER, les risques pour les mammifères vermivores ($TER_{It} = 41,7$) et piscivores ($TER_{It} = 2328$) sont acceptables.

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

Les risques aigus pour les mammifères liés à la consommation d'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués et sont considérés comme acceptables pour l'usage revendiqué (TER > 26×10^4 pour le mancozèbe et TER > 26×10^5 pour le zoxamide).

Effets sur les organismes aquatiques

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués sur la base des données des dossiers européens de substances actives et de leurs métabolites. De plus, des données de toxicité sur la préparation pour un poisson, la daphnie et une algue sont disponibles. Ces données n'indiquent pas une toxicité de la préparation plus élevée que la toxicité attendue à partir des données sur les substances actives. De plus, des données sur les métabolites ETU et EU montrent qu'ils sont moins toxiques que le composé parent ; la toxicité du métabolite EBIS a été considérée comparable à celle du mancozèbe. Les métabolites de la zoxamide montrent qu'ils sont moins toxiques pour les organismes aquatiques et sédimentaires que le parent. L'évaluation des risques est donc basée sur les PNEC⁴⁰ des substances actives et selon les recommandations du document guide européen Sanco/3268/2001.

La PNEC du mancozèbe est basée sur la NOEC issue d'une étude des effets chroniques chez le poisson, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 10 (PNEC mancozèbe = 0,355 µg/L).

La PNEC du zoxamide est basée sur la NOEC⁴¹ issue d'une étude des effets chroniques chez le poisson, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 10 (PNEC zoxamide = 0,348 µg/L).

Les PNEC du zoxamide et du mancozèbe ont été comparées aux valeurs de PEC calculées pour prendre en compte la dérive de pulvérisation des substances actives. Ces comparaisons conduisent à recommander le respect d'une zone non traitée de 50 mètres pour les usages sur pommes de terre. L'utilisation de mesures de gestion de la dérive, conformément à l'article 14 de l'arrêté du 12 septembre 2006⁴², peut permettre de réduire la dérive.

Les risques liés aux transferts des substances actives par drainage sont négligeables

Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002. L'évaluation des risques pour les abeilles est basée sur les données de toxicité aiguë par voie orale et par contact de la préparation et des substances actives (zoxamide : DL₅₀ contact supérieure à 100 µg sa/abeille ; mancozèbe : DL₅₀ contact égale à 161,7 µg sa/abeille et DL₅₀ orale égale à 140,6 µg sa/abeille).

Les valeurs de HQ (Hazard Quotient) par contact et par voie orale étant inférieures à la valeur seuil de 50 proposée à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE (sur la base des données sur la préparation : HQ par contact < 9 et par voie orale < 12,2 ; sur le mancozèbe : HQ par contact = 7,4 et par voie orale = 8,5 ; sur le zoxamide HQ par contact < 1,5), les risques pour les abeilles sont acceptables.

Effets sur les arthropodes non-cibles autres que les abeilles

L'évaluation des risques pour les arthropodes non-cibles est basée sur des tests de laboratoire sur support inerte réalisés avec la préparation sur les deux espèces standard (*Aphidius rhopalosiphii* et *Typhlodromus pyri*) ainsi que sur cinq autres espèces (*Chrysoperla carnea*, *Poecilus cupreus*, *Pardosa* sp., *Amblyseius andersoni* et *Orius insidiosus*). Des tests de laboratoire sur support naturel réalisés avec la préparation sur les deux espèces standard (*Aphidius rhopalosiphii* et *Typhlodromus pyri*) ainsi que sur deux autres espèces (*Chrysoperla carnea* et *Hypoaspis aculeifer*) sont également disponibles.

⁴⁰ PNEC : concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

⁴¹ NOEC : No Observed Effect Concentration = Concentration sans effet observé.

⁴² Arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits visés à l'article L.253-1 du code rural. JO du 21 septembre 2006.

Les valeurs de HQ en champ calculées sur la base de la LR_{50} ⁴³ obtenue en laboratoire (substrat naturel) sur *A. rhopalosiphi* sont inférieures à la valeur seuil de 1, issue du document guide Escort 2, pour tous les usages revendiqués ($HQ < 0,53$).

Les valeurs de HQ en champ calculées sur la base de la LR_{50} obtenue en laboratoire (substrat naturel) sur *T. pyri* sont supérieures à la valeur seuil de 1, issue du document guide Escort 2, pour tous les usages revendiqués ($HQ = 10,57$).

Une étude en vigne réalisée avec la préparation montre qu'après 4 applications à des doses croissantes variant de 1049 à 2595 g/ha, soit 6816 g/ha/an, une récupération est notée en fin de saison. Cette même étude montre qu'après 6 applications à des doses croissantes variant de 111 à 2941 g/ha, soit 12847 g/ha/an, cette récupération des populations de typhlodromes est possible dans l'année.

Une étude en vigne sur une préparation contenant du zoxamide indique que la toxicité observée sur les populations de typhlodromes provient du mancozèbe. Deux études sur une préparation contenant du mancozèbe confirment qu'une récupération est observée dans les 2 mois suivants un traitement comportant 4 applications à 1600 g/ha de mancozèbe.

Enfin, les études supplémentaires sur substrat inerte et/ou naturel réalisées avec des arthropodes vivant sur les feuilles (*Chrysoperla carnea*, *Amblyseius andersoni* et *Orius insidiosus*) et vivant sur le sol (*Poecilus cupreus*, *Pardosa* sp, et *Hypoaspis aculeifer*) indiquent qu'aucun effet létal ou sub-létal n'est observé aux doses d'emploi de la préparation ADERIO.

En conséquence, les risques en champ sont acceptables au sens des critères d'Escort 2 avec la démonstration d'une recolonisation possible.

Les risques hors champ ont été évalués sur la base des dérives de pulvérisation. Les risques sont considérés comme acceptables pour les arthropodes non-cibles sous réserve du respect d'une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente pour tous les usages revendiqués.

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

Les risques pour les vers de terre et les autres macro-organismes du sol ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002, sur la base des informations disponibles sur les substances actives et leurs métabolites, ainsi que sur la préparation ADERIO.

Les TER pour les substances actives calculés en première approche étant supérieurs aux valeurs seuils (10 pour le risque aigu et 5 pour le risque à long terme) proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques aigus et à long-terme sont acceptables pour les usages revendiqués (mancozèbe : $TERa > 271,4$, $TERlt = 18,1$ et zoxamide : $TERa > 1049,0$ et $TERlt = 13,7$).

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des essais de toxicité sur la respiration du sol et sur la minéralisation de l'azote des substances actives zoxamide et mancozèbe et des métabolites du mancozèbe sont disponibles. Les résultats de ces essais montrent que les effets sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol à des doses supérieures aux PEC sont acceptables. Aucun effet néfaste sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol n'est donc attendu suite à l'application de la préparation ADERIO pour les usages revendiqués.

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

Les données disponibles sur les substances actives indiquent qu'aucune phytotoxicité n'est observée à des doses supérieures à celles revendiquées pour la préparation ADERIO. Les risques pour les plantes non-cibles sont acceptables et aucune mesure de gestion n'est nécessaire.

⁴³ LR_{50} : Létal rate 50, exprimé en g/ha (dose appliquée entraînant 50 % de mortalité).

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Le **mancozèbe** est un fongicide de la famille des dithiocarbamates agissant par contact. Il inhibe la germination des spores de champignons en agissant au niveau de plusieurs voies métaboliques aboutissant à la production d'énergie ATP (hexokinase, triose-P-déshydrogénase, pyruvate déshydrogénase, α -cétoglutarate déshydrogénase, β oxydation des acides gras, chaîne respiratoire...).

Le **zoxamide** est un fongicide à action préventive présentant une forte résistance au lessivage. Il agit au niveau de la division nucléaire et perturbe la division cellulaire chez les champignons oomycètes. Il est utilisé en association avec du mancozèbe ou du cymoxanil.

Efficacité

Un résumé des essais d'efficacité pour lutter contre le mildiou (2002), fourni lors de l'autorisation de la préparation ADERIO, ainsi qu'un résumé des essais pour lutter contre l'alternariose fourni plus récemment (2005) ont été présentés dans le cadre de ce dossier.

- **Pomme de terre - Mildiou**

Ces essais valides étant récents, aucun nouvel essai d'efficacité de la préparation ADERIO pour lutter contre le mildiou, n'a été fourni. Les résultats obtenus montrent que la préparation ADERIO a un niveau d'efficacité équivalent à celui du produit de référence à base de mancozèbe. On peut noter que la préparation ADERIO assure un bon niveau de protection contre le mildiou en fin de culture. Dans le cas de variétés de pommes de terre tolérantes au mildiou, la préparation ADERIO peut être appliquée en post-floraison à la dose réduite de 1,5 kg/ha à une cadence de 7 jours d'intervalle.

- **Pomme de terre - Alternariose**

Les données présentées pour l'usage alternariose sur pomme de terre sont assez récentes (2005) et montrent que la préparation ADERIO procure un niveau d'efficacité équivalent ou inférieur à celui de la préparation référence. La substance active zoxamide étant efficace uniquement dans la lutte contre le mildiou, les traitements sur pomme de terre contre l'alternariose avec la préparation ADERIO devront donc être concomitants avec les traitements de lutte contre le mildiou.

Phytotoxicité

Aucun essai spécifique de phytotoxicité n'a été présenté dans le cadre de ce dossier. Cependant de nombreuses observations ont été réalisées dans les essais efficacité. Ces observations montrent un niveau de sélectivité satisfaisant de la préparation ADERIO. De plus, depuis l'autorisation de cette préparation, aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé. En conséquence, le niveau de sélectivité de la préparation ADERIO sur pommes de terre est considéré comme acceptable.

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

Aucun essai spécifique n'a été présenté dans le cadre de ce dossier. Les précédentes données ont montré que la préparation ADERIO n'avait aucun effet sur le rendement et n'induisait pas de modification des qualités des pommes de terre. Aucun effet inacceptable n'est donc attendu suite à l'utilisation de la préparation ADERIO.

Incidence sur les procédés de transformation

Aucun essai spécifique n'a été présenté dans le cadre de ce dossier. Les précédentes données ont montré que la préparation ADERIO n'avait aucun effet sur la qualité culinaire et gustative des pommes de terre suite à la cuisson (vapeur ou friture).

Incidence sur les cultures adjacentes, suivantes et sur la multiplication

Aucun essai spécifique n'a été présenté dans le cadre de ce dossier. Les précédentes données ont montré que la préparation ADERIO n'avait aucun effet inacceptable sur les cultures adjacentes, suivantes et sur la production de plants.

Incidence sur les organismes non-cibles

Le mancozèbe présente une activité acaricide connue. L'évaluation de l'impact du mancozèbe sur les organismes non-cibles et notamment les acariens prédateurs est développée dans la partie écotoxicologie.

Résistance

Le mancozèbe est une substance active de la famille des dithio-carbamates et appartient au groupe des fongicides de contact multi-sites. Le FRAC⁴⁴ indique que ce groupe présente un faible risque de développement de résistance.

Le zoxamide est une substance active de la famille des toluamides et appartient au groupe des benzamides. Le FRAC indique que ce groupe présente un risque de développement de résistance de moyen à faible.

Le risque d'apparition de résistance lié à l'utilisation de la préparation ADERIO est considéré comme moyen à faible. Il conviendra de poursuivre le suivi de la résistance.

CONCLUSIONS

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans la directive 91/414/CEE, sur les conclusions de l'évaluation communautaire de la substance active, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, 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 ADERIO et OZYS ont été décrites et permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Il conviendra cependant de fournir en post-autorisation une étude de stabilité à 54°C complète ainsi qu'une étude de suspensibilité de la substance active mancozèbe dans un délai de 2 ans. De plus, les données de validation des méthodes principales pour la détermination des résidus du mancozèbe dans la viande et le lait et les données de validation inter-laboratoire pour la détermination des résidus du mancozèbe dans les œufs.

Les risques sanitaires pour les opérateurs, liés à l'utilisation des préparations ADERIO et OZYS, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi définies ci-dessous. Les risques sanitaires pour les travailleurs et les personnes présentes sont acceptables.

Les risques aigu et chronique pour le consommateur, liés à l'utilisation des préparations ADERIO et OZYS, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour l'environnement, liés à l'utilisation des préparations ADERIO et OZYS, notamment les risques de contamination des eaux souterraines, sont considérés comme acceptables.

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation des préparations ADERIO et OZYS, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B.** Les niveaux d'efficacité et de sélectivité des préparations ADERIO et OZYS sont considérés comme acceptables sur les usages revendiqués.

Le risque de développement de résistance lié à l'utilisation des préparations ADERIO et OZYS est considéré comme moyen à faible. Il conviendra de continuer la surveillance et le contrôle de résistance en cours.

⁴⁴ Fungicide Resistance Action Committee.

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 des préparations ADERIO et OZYS pour les usages sur pomme de terre dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Les données demandées sont à fournir dans un délai de 2 ans.

Classification des substances actives

Substances actives	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Mancozèbe	Règlement (CE) n°1272/2008 ⁴⁵	Xn, Repr. cat. 3 R63 R43 N, R50	Reprotoxicité, cat. 2 Sensibilisation cutanée, cat. 1 Danger aquatique aigu, catégorie 1	H361d Susceptible de nuire au fœtus H317 Peut provoquer une allergie cutanée H400 Très toxique pour les organismes aquatiques.
Zoxamide	Règlement (CE) n°1272/2008	Xi, R43 N, R50/53	Sensibilisation cutanée, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger aigu, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique - Danger 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

Classification⁴⁶ de la préparation ADERIO et son identique OZYS, phrases de risque et conseils de prudence :

**Xn, Repr. Cat. 3 R63 R43
N, R50/53
S36/37 S60 S61**

Xn : Nocif
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
R63 : Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour les enfants (reprotoxique de catégorie 3)

S36/37 : Porter un vêtement de protection et des gants appropriés
S60 : Eliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux
S61 : Eviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales / la fiche de sécurité

⁴⁵ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

⁴⁶ 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.

Conditions d'emploi

- Porter des gants et un vêtement de protection pendant les phases de mélange/chargement et l'application.
- 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. /Éviter 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 50 mètres par rapport aux points d'eau.
- SPe3 : Pour protéger les arthropodes non-cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente.
- Limites maximales de résidus (LMR) : Se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne⁴⁷.
- Délai avant récolte : 7 jours pour la pomme de terre.
- Stocker la préparation à température ambiante.

Commentaires sur les préconisations agronomiques figurant sur l'étiquette

Ajouter : Lutte contre l'alternariose : "utiliser la préparation ADERIO/OZYS uniquement en cas de lutte conjointe avec le mildiou à la dose de 1,8 kg/ha".

Marc MORTUREUX

Mots-clés : ADERIO, OZYS, mancozèbe, zoxamide, fongicide, pomme de terre, WG, PREX

⁴⁷ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

Annexe 1

Usages revendiqués pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation ADERIO et se préparation identique OZYS

Substance	Composition de la préparation	Dose de substances actives
Zoxamide	83 g/kg	150 g/ha/application
Mancozèbe	667 g/kg	1200 g/ha/application

Usages	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte
15653201 – Pomme de terre * traitement des parties aériennes * mildiou	1,8 kg/ha	4	7 jours
15653202 – Pomme de terre * traitement des parties aériennes * alternariose	1,8 kg/ha	4	7 jours

Annexe 2

Usages proposés pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation ADERIO et se préparation identique OZYS

Usages	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications	Stade d'application	Délai avant récolte	Proposition d'avis
15653201 – Pomme de terre * traitement des parties aériennes * mildiou	1,8 kg/ha	4	BBCH 70-90 (7 jours d'intervalle)	7 jours	Favorable
15653202 – Pomme de terre * traitement des parties aériennes * alternariose	1,8 kg/ha	4	BBCH 15-90	7 jours	Favorable Uniquement en cas de lutte conjointe avec le mildiou