



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Afssa – dossier Arelon Dispersion (AMM n° 8200307), Dinex Flo (AMM n° 8800318), Griffin Iso 500 SC (AMM n° 9800390), Iso Stef GT (AMM n° 9600267), Madit Dispersion (AMM n° 8500683), Prosan 500 (AMM n° 2000388) et Calipuron (AMM n° 9000445)

Maisons-Alfort, le 23 mai 2007

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de préparations à base
de isoproturon, destinées au traitement du blé tendre et de l'orge d'hiver (Arelon
Dispersion et ses identiques), produites par la société Arysta LifeScience après
inscription de la substance active à l'annexe I de la directive 91/414/CEE**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception le 29 novembre 2006 d'un dossier pour des préparations à base d'isoproturon, déposé par la société Arysta LifeScience, après inscription de la substance active à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, concernant une demande d'autorisation de mise sur le marché pour laquelle, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de ces préparations est requis.

Le présent avis porte sur les préparations Arelon Dispersion (préparation de référence), Dinex Flo, Griffin Iso 500 SC, Iso Stef GT, Madit Dispersion, Prosan 500 et Calipuron (préparations identiques) à base d'isoproturon (IPU), destinées au désherbage du blé tendre d'hiver et de l'orge d'hiver.

Il est fondé sur l'examen du dossier déposé pour ces préparations, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE¹.

Ces préparations disposaient d'une autorisation de mise sur le marché [Arelon Dispersion AMM n° 8200307, Dinex Flo AMM n° 8800318, Griffin Iso 500 SC AMM n° 9800390, Iso Stef GT AMM n° 9600267, Madit Dispersion AMM n° 8500683, Prosan 500 AMM n° 2000388 et Calipuron AMM n° 9000445]. En raison de l'inscription de la substance active isoproturon à l'annexe 1 de la directive 91/414/CEE (Directive 2002/18/CE transposée par l'arrêté du 7 mars 2002), les risques liés à l'utilisation de ces préparations doivent être réévalués sur la base des points finaux de la substance active.

Après examen par la Direction du végétal et de l'environnement, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

CONSIDÉRANT L'IDENTITÉ DES PRÉPARATIONS

La préparation de référence Arelon Dispersion et ses préparations identiques sont sous forme de suspension concentrée blanche et homogène contenant 500 g/L d'isoproturon (pureté minimale de 98 %) appliquées en pulvérisation. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

¹ Directive 91/414/CEE 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

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

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

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation Arelon ont été décrites et respectent les spécifications FAO. Les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente aucune propriété explosive et/ou d'auto-inflammabilité (t° d'auto inflammabilité : 475 °C). La préparation est stable dans son emballage pendant au moins 2 ans sous des conditions normales (20 °C).

Concernant les propriétés techniques de la préparation, les données disponibles permettent de s'assurer de la sécurité de l'utilisation de cette préparation dans les conditions d'emploi préconisées.

Les méthodes d'analyse de la substance active et de ses impuretés dans la substance technique ainsi que la méthode d'analyse de la substance active dans la préparation ont été démontrées conformes aux exigences réglementaires.

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

eau : 0,05 µg/L pour l'isoproturon et 0,05 µg/L pour le desmethyl-isoproturon
sol : 0,01 mg/kg pour l'isoproturon et 0,01 mg/kg pour le desmethyl- isoproturon
végétaux : 0,01 mg/kg (grain) et 0,03 mg/kg (plante et paille) (somme de l'isoproturon et de tous les métabolites contenant le groupe 4-isopropyl aniline, exprimés en 4-isopropyl aniline)
air : 0,9 µg/m³ (isoproturon)

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible (DJA) de l'isoproturon, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I, est de 0,015 mg/kg p.c.²/j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 200 à la dose sans effet obtenue dans une étude de 2 ans par voie orale chez le rat.

Les études réalisées avec la préparation Arelon Dispersion donnent les résultats suivants :

- une DL₅₀³ par voie orale chez le rat supérieure à 5000 mg/kg p.c.;
- une DL₅₀ par voie cutanée chez le rat supérieure à 4000 mg/kg p.c.;
- une CL₅₀⁴ par inhalation chez le rat supérieure à 1,34 mg/L d'air ;
- pas d'effet irritant oculaire chez le lapin ;
- pas d'effet irritant cutané chez le lapin ;
- pas d'effet de sensibilisation cutanée chez le cobaye.

Au vu des résultats relatifs à sa toxicité aiguë et à son potentiel irritant et sensibilisant, cette préparation ne nécessiterait pas de classement selon la directive 1999/45/CE⁵. Cependant, étant donné que la préparation contient 500 g/L d'isoproturon classé Xn R40⁶, le classement Xn R40 s'applique également à la préparation Arelon Dispersion.

² p.c. : poids corporel

³ DL50 (dose létale) est une valeur statistique de la dose unique d'une substance/préparation dont l'administration orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

⁴ CL50 (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.

⁵ 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 relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.

⁶ Xn R40 : nocif, effet cancérigène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérigène de catégorie 3).

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

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur (AOEL) pour l'isoproturon, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I, est de 0,015 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 200 à la dose sans effet obtenue dans une étude de toxicité subchronique de 90 jours par voie orale chez le chien. En l'absence de données sur l'absorption cutanée de l'isoproturon dans la préparation Arelon Dispersion, une valeur de 17 % d'absorption cutanée est attribuée pour la préparation concentrée et diluée, en accord avec les conclusions de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) dans le cadre de l'inscription en annexe I de l'isoproturon pour estimer l'exposition des opérateurs.

En considérant les conditions d'application suivantes de la préparation Arelon Dispersion, l'exposition systémique des applicateurs a été estimée à l'aide du modèle anglais UK-POEM (UK Predictive Operator Exposure Model) et du modèle allemand BBA (German Operator Exposure Model) :

- dose d'emploi : 2,4 L/ha, soit 1200 g sa⁷/ha ;
- volume du bidon : 5 L (largeur goulot : 45-63 mm) ;
- volume de dilution : 100-300 L/ha ;
- surface moyenne traitée par jour : 50 ha (POEM) et 20 ha (BBA) ;
- méthode d'application : pulvérisation ;
- appareillage utilisé : tracteur avec cabine fermée, pulvérisateur à jet projeté.

Les expositions estimées par les modèles POEM et BBA sont comparées à l'AOEL. Les pourcentages de l'AOEL, sont les suivantes :

	% AOEL	
	POEM	BBA
sans gants	8598	1728
avec gants (mélange/chargement et application)	1141	659
avec gants + vêtements de protection (mélange/chargement et application)		68,8

Ces résultats montrent que, pour le modèle POEM et le modèle BBA, l'exposition de l'opérateur est supérieure à l'AOEL (1141 et 659 %) même avec port de gants pendant toutes les opérations de traitement (mélange/chargement et application). Pour le modèle BBA, l'exposition de l'opérateur est inférieure à l'AOEL (68,8%) avec port de gants et de vêtements de protection pendant toutes les opérations de traitement (mélange/chargement et application).

Au regard de ces résultats, il est estimé que le risque sanitaire des applicateurs est considéré comme acceptable, avec le port de gants et d'un vêtement de protection pendant toutes les opérations de manipulation de la préparation Arelon Dispersion (S36/37 : porter un vêtement de protection et des gants appropriés).

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'estimation de l'exposition des personnes qui pourraient être présentes à proximité des zones lors de la pulvérisation a été réalisée à partir de deux modèles, celui de Lloyd et Bell (1983)⁸ et de Ganzelmeier *et al.* (1995)⁹ pour une dose d'isoproturon maximale de 1200 g/ha. L'exposition correspond à 17,8 et 13,14 % de l'AOEL pour un adulte de 60 kg situé respectivement à 8 ou 10 mètres de l'application. Le risque sanitaire est considéré comme acceptable.

⁷ sa : substance active

⁸ Lloyd G A and Bell G J. (1983). Hydraulic nozzles: Comparative spray drift study. AHU report No 122.

⁹ Ganzelmeier H., Rautmann D., Spangenberg R., Strelake M., Herrmann M., Wenzelburger H.J. (1995). Studies on the spray drift of plant protection products. Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH, Berlin.

Exposition des travailleurs

La préparation Arelon Dispersion est destinée au traitement de céréales à un stade de développement très précoce ne nécessitant pas l'intervention de travailleurs après traitement. Un délai de rentrée dans les cultures de 6 heures est recommandé.

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

Le dossier fourni dans le cadre du réexamen de l'Arelon Dispersion est fondé sur les données présentées pour l'inscription de l'isoproturon à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

Rappel de la définition du résidu

L'isoproturon (IPU) est essentiellement absorbé par les racines et rapidement transporté, via le xylème, vers les feuilles et principalement leurs extrémités. Sa dégradation dans les végétaux conduit à la formation de divers métabolites (comportant le groupe 4-isopropylaniline) :

- monodesméthyl-IPU (ou desméthyl-IPU) et didesméthyl-IPU et leurs conjugués sucrés ;
- hydroxypropyl-IPU, hydroxy-monodesméthyl-IPU et hydroxy-didesméthyl-IPU et leurs conjugués sucrés.

Le résidu dans les plantes avait été initialement défini, dans le cadre de l'évaluation européenne, comme la somme de l'isoproturon et de tous les métabolites contenant le groupe 4-isopropyl aniline, exprimée en 4-isopropyl aniline. Cette définition a été modifiée lors de la fixation des limites maximales de résidus (LMR), limitant le résidu au seul isoproturon. Les études de métabolisme chez l'animal ne sont pas requises dans la mesure où la présence de résidus à des teneurs supérieures à 0,1 mg/kg n'est pas attendue dans les aliments du bétail. En conséquence, aucune définition du résidu dans les denrées d'origine animale n'a été fixée.

Etudes de résidus sur céréales

Plus de 200 essais résidus sur céréales, dont 57 réalisés en France, ont été évalués lors de l'inscription de l'isoproturon à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. La LMR de 0,05 mg d'isoproturon/kg et le délai avant récolte (DAR) de 90 jours ont été fixés pour les céréales au niveau européen.

Les études d'alimentation animale ne sont pas nécessaires car le calcul de l'alimentation théorique de l'animal montre que le niveau d'isoproturon ingéré ne dépasse pas 0,1 mg/kg.

Evaluation du risque pour le consommateur

En se basant sur la DJA de 0,015 mg d'isoproturon/kg p.c./j, l'évaluation de l'exposition du consommateur montre que les résidus résultant des usages proposés ne conduisent pas, sur la base du modèle de consommation français, à un apport journalier maximum théorique (AJMT) supérieur à la DJA et ne laissent présager aucun effet à long terme pour la santé du consommateur. L'AJMT représente 3 % de la DJA pour l'adulte, le bambin (13-18 mois) et le nourrisson (7-12 mois).

Les études toxicologiques n'ayant pas conduit à la fixation d'une dose de référence aiguë (ARfD) pour l'isoproturon, l'évaluation du risque à court terme n'est pas nécessaire.

Rotations culturales

En raison de la faible persistance de l'isoproturon dans le sol ($DT_{90}^{10} = 68$ jours) les études de rotation culturale ne sont pas nécessaires.

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

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent la substance active et ses produits de dégradation. Pour l'isoproturon, les données ci dessous ont été générées dans le cadre de l'examen communautaire de la substance active. Elles correspondent aux valeurs de référence

¹⁰ DT90 : durée nécessaire à l'élimination de 90 % de la quantité initiale de substance

utilisées dans les modèles permettant d'estimer les niveaux d'exposition attendus dans les différents milieux (sol, eaux souterraines et eaux de surface) suite à l'utilisation d'isoproturon avec chacune des préparations à base d'isoproturon et pour chaque usage.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

En conditions contrôlées aérobies, le principal processus de dissipation de l'isoproturon dans les sols est la formation de résidus non-extractibles (jusqu'à 56-68 % après 100 jours d'incubation). L'isoproturon est également dégradé par voie microbienne aérobie avec une minéralisation pouvant atteindre de 10 à 22 % après 100 jours. Le seul métabolite majeur identifié dans le sol est le desmethyl-isoproturon qui peut atteindre jusqu'à 14 % après 8 jours d'incubation.

En conditions anaérobies, l'isoproturon n'est pas significativement dissipé. Après 119 jours d'incubation, 92 % sont toujours sous la forme d'isoproturon. Les résidus non-extractibles ne représentent qu'au maximum 5,6 % et les composés volatiles moins de 0,1 %.

L'isoproturon peut être dégradé par photolyse (jusqu'à 25 % après 30 jours d'irradiation continue). Les résidus non-extractibles représentent alors un maximum de 5,5 %. Cependant, cette voie de dégradation n'est pas majoritaire dans ce milieu.

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

Les concentrations prévisibles dans le sol (PECsol) sont calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)¹¹ et en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour l'isoproturon : $DT50^{12} = 33$ jours, valeur maximale au champ* ;
- pour le desmethyl-isoproturon : $DT50 = 64,5$ jours, valeur maximale au laboratoire*, pourcentage maximal de formation de 14 %.

La PECsol maximale calculée pour l'usage revendiqué (céréales d'hiver, 2,4 L/ha) est de 1,2 mg/kg_{SOL} pour l'isoproturon et de 0,157 mg/kg_{SOL} pour le desmethyl-isoproturon.

Persistance et risque d'accumulation

L'isoproturon n'est pas considéré comme persistant au sens de l'annexe VI de la Directive 91/414/CEE.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

L'isoproturon et le desmethyl-isoproturon sont considérés comme intrinsèquement très mobiles selon la classification de McCall¹³.

Concentrations attendues dans les eaux souterraines (PECeso)

Le risque de transfert de l'isoproturon et du desmethyl-isoproturon vers les eaux souterraines a été évalué à l'aide du modèle FOCUS-Pelmo 3.3.2, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)¹⁴ et à partir des paramètres suivants pour :

¹¹ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97

¹² DT50 : durée nécessaire à l'élimination de 50 % de la quantité initiale de la substance

* déterminée selon une cinétique de 1^{er} ordre simple (SFO)

¹³ 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.

¹⁴ 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.

- l'isoproturon : DT50 = 12,6 jours (moyenne géométrique au laboratoire normalisée* à 20 °C et pF 2)
Kfoc¹⁵ = 104 mL/g_{OC} (médiane)
1/n¹⁶ = 0,86 (médiane)
- le desmethyl-isoproturon : DT50 = 42,3 jours (moyenne géométrique au laboratoire normalisée* à 20°C et pF 2, n=4)
Kfoc = 147 mL/g_{OC} (moyenne, n=4)
1/n = 0,80 (moyenne, n=4)

Les PECeso, calculées pour l'isoproturon et son métabolite majeur le desmethyl-isoproturon, étant inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L, le risque de contamination des eaux souterraines par l'isoproturon et le desmethyl-isoproturon est considéré comme acceptable pour les usages revendiqués (céréales d'hiver, 2,4 L/ha). Ces conclusions n'appellent pas de phrase type de précaution particulière.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

L'isoproturon est principalement dissipé de la phase aqueuse des systèmes eau-sédiment par adsorption sur le sédiment (32,6 à 69 % de la radioactivité dans le sédiment après 30 jours d'incubation) et dégradation en desmethyl isoproturon. La minéralisation peut atteindre de 10,2 à 38,9 % après 100-120 jours d'incubation.

Le desmethyl-isoproturon est le seul métabolite majeur identifié dans les systèmes eau-sédiment (maximum de 19,2 % dans la colonne d'eau et 6,8 % dans le sédiment après 60 jours). L'isoproturon n'est pas significativement dégradé par hydrolyse.

La photolyse pourrait être une voie de dégradation non négligeable avec des vitesses proches de celles calculées pour la colonne d'eau des systèmes eau-sédiment. A pH = 7, deux métabolites majeurs de structure non identifiée B et C ont été détectés (B = 24,1 % et C = 14,1 % après 23 jours).

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

Les PECesu et PECsed sont calculées en prenant en compte la dérive de pulvérisation et le drainage en considérant notamment les paramètres suivants pour :

- l'isoproturon : DT50eau = 62,9 jours (maximum pour la colonne d'eau des systèmes eau-sédiment au laboratoire*)
DT50sed = 300,3 jours (maximum système eau-sédiment total*) ;
- le desmethyl-isoproturon : pourcentage maximum de formation de 19,2 % dans l'eau et 6,8 % dans le sédiment ;
- les deux métabolites B et C, pourcentages maximaux de formation de 24,1 et 14,1 %.

Les PECesu maximales calculées pour des dérives de pulvérisation à 10, 30 et 100 m sont respectivement de 1,16 ; 0,40 et 0,12 µg/L pour l'isoproturon et de 0,21 ; 0,07 et 0,02 µg/L pour le desmethyl-isoproturon. Pour les métabolites majeurs de structure non identifiée pour la photolyse, les PECesu calculées pour les trois distances de dérive de pulvérisation sont de 0,28 ; 0,10 et 0,03 µg/L pour le métabolite B et 0,16 ; 0,06 et 0,02 µg/L pour le métabolite C.

La PECesu maximale calculée par drainage est de 3,60 µg/L pour l'isoproturon et de 0,47 µg/L pour le desmethyl-isoproturon.

¹⁵ Kfoc : coefficient d'adsorption par rapport au carbone organique correspondant au coefficient d'adsorption de Freundlich (Kf).

¹⁶ 1/n : pente des isothermes d'adsorption.

Suivi de la qualité des eaux

Les données centralisées par l'IFEN concernant le suivi de la qualité des eaux souterraines montrent une conformité des résultats d'analyse avec la réglementation¹⁷ dans 99 % des cas pour l'isoproturon pour la période 1997-2004, et dans 99,5 % des cas pour le desmethyl-isoproturon pour la période 2000-2004. Cependant, pour ces 2 substances, près de 1% des résultats d'analyses ne sont pas conformes au seuil acceptable pour l'eau de boisson avec des concentrations comprises pour la plupart entre 0,1 et 2 µg/L.

En ce qui concerne les concentrations mesurées dans les eaux superficielles, les données de l'IFEN indiquent que pour l'isoproturon, 90 % des analyses réalisées entre 1997 et 2004 sont inférieures à 0,1 µg/L. Un peu moins de 10 % des analyses sont comprises entre 0,1 µg/L et la concentration sans effet prévisible sur les organismes aquatiques (PNEC) de 1,3 µg/L et 2 % dépassent la PNEC. Pour le desmethyl-isoproturon, les données indiquent que plus de 99 % des analyses réalisées entre 2000 et 2004 sont inférieures à 0,1 µg/L. L'ensemble des résultats d'analyses est inférieur à la PNEC du desmethyl-isoproturon estimée à 5,2 µg/L.

Ces résultats de surveillance indiquent pour l'isoproturon et le desmethyl-isoproturon un risque de déclassement au regard des critères requis pour préserver la qualité des eaux brutes destinées à la potabilisation.

Il convient de souligner que les données mesurées et recensées dans le rapport de l'IFEN résultent d'un échantillonnage sur une période et à un temps donnés. Elles présentent l'intérêt de la mesure dans l'environnement en comparaison avec des estimations réalisées dans le cadre réglementaire de l'évaluation *a priori*. En contrepartie, l'intérêt des estimations réglementaires est de pouvoir intégrer une grande diversité de situations. L'interprétation de l'ensemble des différences entre les données mesurées et calculées reste difficile dans l'état actuel de la connaissance. En revanche ces approches présentent un caractère complémentaire.

Les données mesurées soulignent que le suivi de la qualité des eaux doit être poursuivi et renforcé afin notamment de vérifier la pertinence et l'efficacité des mesures de gestion accompagnant les autorisations de mise sur le marché des produits à base d'isoproturon.

Comportement dans l'air

Compte tenu de sa faible pression de vapeur ($2,8-8,1 \cdot 10^{-6}$ Pa à 20 °C), l'isoproturon ne présente pas de risque significatif de transfert vers l'atmosphère.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effet sur les oiseaux

L'évaluation des risques pour les oiseaux herbivores et insectivores a été réalisée selon les recommandations du document guide Sanco/4145/2000. Cette évaluation prend en compte les niveaux standards de résidus dans les végétaux et dans les insectes, ainsi que des niveaux mesurés de résidus dans les végétaux. L'évaluation est fondée sur les valeurs toxicologiques suivantes :

- pour une exposition aiguë, sur la DL50 de 1401 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à court terme, sur la DL50 supérieure à 1250 mg/kg p.c./jour (étude de toxicité alimentaire chez la caille japonaise et le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à long terme, sur la dose sans effet observé de 13 mg/kg p.c./jour (étude de toxicité sur la reproduction chez la caille japonaise).

¹⁷ Directive européenne 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

Les rapports toxicité/exposition (TER¹⁸) calculés pour les risques aigus, court terme et long terme correspondant à une application de 1200 g sa/ha, sont respectivement 18,69, > 31,15 et 0,61 pour les oiseaux herbivores et 21,59, > 34,54 et 0,36 pour les oiseaux insectivores.

Les valeurs de TER sont supérieures aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE fixées à 10 pour le risque aigu et court terme. Pour le risque long terme, les valeurs de TER sont inférieures à la valeur seuil de 5, indiquant un risque possible à long terme pour les oiseaux.

Afin d'affiner l'évaluation des risques à long terme pour les oiseaux insectivores, un nouveau TER a été calculé en considérant l'exposition de ces oiseaux au travers de la consommation préférentielle de gros insectes du sol. Dans ce cas, le TER long terme est 2,17. Bien que ce TER reste inférieur à la valeur seuil de 5, on peut considérer que la marge de sécurité est suffisante si la période d'application est limitée à une période se situant en dehors de la période de reproduction des oiseaux et dans la mesure où la substance n'est appliquée qu'une fois et est peu persistante.

Dans le cas des oiseaux herbivores, une évaluation affinée¹⁹ des risques à long terme peut être réalisée en prenant en compte la quantité d'isoproturon mesurée sur les parties végétales et la dissipation de l'isoproturon (DT50 = 4,52 jours). Cependant, plusieurs métabolites de l'isoproturon se forment dans les végétaux dont le desmethyl-isoproturon. Sa toxicité aiguë chez le rat est 10 fois plus forte que celle de l'isoproturon. En raison d'une incertitude sur la toxicité à long terme de ces métabolites et sur leur teneur dans les produits consommés par les oiseaux herbivores, le TER à long terme est calculé en considérant que l'isoproturon ne se dégrade pas (absence de dissipation) pour couvrir l'exposition à l'ensemble de ces métabolites.

Le TER long terme résultant de ce calcul (0,32) reste inférieur à la valeur seuil de 5. Afin de limiter les risques d'exposition des oiseaux herbivores au travers des végétaux consommés ou pouvant provenir du sol, il est recommandé de ne pas appliquer le produit après le 31 décembre et ce jusqu'à la fin de la période de reproduction des oiseaux. La restriction de période d'application doit permettre la dissipation des résidus du sol suite à la dernière application (Spe7 : "Ne pas appliquer après le 31 décembre et ce jusqu'à la fin de la période de reproduction des oiseaux").

L'isoproturon ne présentant pas de potentiel de bioaccumulation ($\log Pow < 3$), l'évaluation du risque par empoisonnement secondaire n'est pas nécessaire.

Effet sur les mammifères

L'évaluation des risques pour les mammifères herbivores a été réalisée selon les recommandations du document guide Sanco/4145/2000. Cette évaluation prend en compte les niveaux standards ou mesurés de résidus dans les végétaux. Cette évaluation couvre le cas des mammifères insectivores, dont la prise alimentaire est inférieure de moitié. L'évaluation est fondée sur les valeurs toxicologiques suivantes :

- pour une exposition aiguë, sur la DL50 de 1860 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long terme, sur la dose sans effet observé de 10 mg/kg p.c./jour (étude de toxicité sur la reproduction chez le rat).

Les TER aigus et long terme, correspondant à une application de 1200 g sa/ha, sont respectivement 7,71 et 0,15. Ces valeurs sont inférieures aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CE, respectivement de 10 pour le risque aigu et 5 pour le risque long terme.

¹⁸ 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.

¹⁹ Le notifiant avait proposé d'autres valeurs pour des paramètres utilisés dans le calcul du TER mais ces valeurs étant insuffisamment étayées, elles n'ont pas été retenues.

Pour affiner l'évaluation des risques aigus s'il l'on considère non plus les résidus standards mais les résidus mesurés dans les végétaux, le risque aigu est acceptable pour cet usage (TER > 15,18).

Une évaluation affinée²⁰ des risques à long terme peut être réalisée en prenant en compte la quantité d'isoproturon mesurée sur les parties végétales et la dissipation de l'isoproturon (DT50 = 4,52 jours). Cependant, il convient également de prendre en compte, la présence possible dans les végétaux des métabolites de l'isoproturon. Comme dans le cas des oiseaux, en raison d'une incertitude sur la toxicité à long terme de ces métabolites et sur leur teneur dans les produits consommés par les mammifères herbivores, le TER à long terme est calculé en considérant que l'isoproturon ne se dégrade pas (absence de dissipation) pour couvrir l'exposition à l'ensemble de ces métabolites.

Le TER résultant de ce calcul (0,08) reste inférieur à la valeur seuil de 5. Afin de limiter les risques d'exposition des mammifères herbivores au travers des végétaux consommés ou pouvant provenir du sol, il est recommandé de ne pas appliquer le produit après le 31 décembre et ce jusqu'à la fin de la période de reproduction des mammifères. La restriction de période d'application doit permettre la dissipation des résidus du sol suite à la dernière application (Spe7 : "Ne pas appliquer après le 31 décembre et ce jusqu'à la fin de la période de reproduction des mammifères").

L'isoproturon ne présentant pas de potentiel de bioaccumulation (log Pow < 3), l'évaluation du risque par empoisonnement secondaire n'est pas nécessaire.

Effet sur les organismes aquatiques

La concentration sans effet prévisible (PNEC) dans l'environnement a été déterminée pour l'isoproturon : $PNEC_{\text{isoproturon}} = 1,3 \mu\text{g/L}$ et pour le desmethyl-isoproturon : $PNEC_{\text{desmethyl-IPU}} = 5,2 \mu\text{g/L}$ (à partir des CE50²¹ de l'étude de toxicité sur la croissance des algues *Navicula pelliculosa* à laquelle un facteur 10 a été appliqué).

Trois nouvelles études de toxicité ont été réalisées sur la truite arc en ciel, la daphnie et l'algue *Scenedesmus subspicatus* avec la préparation Arelon Dispersion. Les résultats montrent que la préparation n'est pas plus toxique que l'isoproturon lui-même ou le desmethyl-isoproturon. Le dossier présente également deux études en mésocosmes qui permettent d'étudier les effets de la préparation sur les algues et les plantes dans des conditions plus réalistes.

Deux métabolites de structure non identifiée B et C se forment par photolyse de l'isoproturon dans l'eau. Bien que ces métabolites n'aient pas été considérés lors de l'évaluation communautaire, il convient de les prendre en compte dans le cadre de cette évaluation. Les études en mésocosmes ont été réalisées en extérieur et permettent ainsi de prendre en compte la formation possible de ces métabolites et leurs effets potentiels sur les organismes aquatiques. Bien que la présence de ces métabolites dans les cosmes ne soit pas confirmée par l'analyse en raison de leur structure non identifiée, la conduite de ces études a probablement permis leur apparition dans les cosmes étudiés. Une concentration sans effet observé de $9,24 \mu\text{g sa/L}$ a été déterminée à partir de ces études. Afin toutefois de prendre en compte l'incertitude quant à la formation de ces métabolites, un facteur de sécurité de 2 est appliqué à cette concentration sans effet qui conduit à une PNEC de $4,62 \mu\text{g/L}$. Cette PNEC corrigée est comparée aux concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PECesu) pour ces deux composés.

²⁰ Le notifiant avait proposé d'autres valeurs pour des paramètres utilisés dans le calcul du TER mais ces valeurs étant insuffisamment étayées, elles n'ont pas été retenues.

²¹ CE50 : concentration d'une substance produisant 50% d'effet sur les algues

Les rapports PEC/PNEC²² étant inférieurs à 1 avec une dérive de pulvérisation à 10 m, la préparation Arelon Dispersion appartient à la classe de risque 1 (5 mètres de zones non traitée) pour des applications de 1200 g sa/ha (phrase type de précaution SPe3 : "Afin de protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau").

Un risque lié au drainage a été identifié pour l'isoproturon, le ratio PEC/PNEC étant supérieur à 1. La phrase type de précaution suivante est proposée : SPe2 : "Pour protéger les organismes aquatiques, ne pas appliquer ce produit sur sols drainés".

La préparation Arelon Dispersion est classée N R50/53 conformément à la directive 99/45/CE (Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique).

Effet sur les abeilles

Le risque pour les abeilles a été évalué selon les recommandations du document guide Sanco/10329/2002. Une nouvelle étude de toxicité aiguë par voie orale et par contact soumise dans le cadre de ce dossier confirme que l'Arelon Dispersion est faiblement toxique pour les abeilles. En se fondant sur les valeurs de DL50 par voie orale de 195 µg sa/abeille et par contact de 200 µg sa/abeille, des quotients de risque calculés pour ces deux voies d'exposition sont respectivement 6 et 6,1. Ces valeurs étant inférieures à la valeur seuil de 50 proposée par l'annexe VI de la directive 91/414/CE, le risque pour les abeilles lié à l'utilisation de la préparation Arelon Dispersion est considéré comme acceptable. De plus, compte tenu de la période d'application de cette préparation, l'exposition des abeilles sera limitée.

Effet sur les arthropodes autres que les abeilles

Le risque pour les autres arthropodes non-cibles a été évalué selon les recommandations des documents guides Sanco/10329/2002 et Escort 2. L'évaluation des risques se fonde sur les données présentées dans le dossier européen. L'ensemble des données disponibles sur six espèces dont trois vivant au niveau du sol permet de conclure à des risques acceptables pour les arthropodes non-cibles exposés à la dose recommandée au champ (1200 g/ha) (les quotients de risque calculés dans le cas d'une application sur céréales à 1200 g sa/ha sont inférieurs à la valeur seuil de 2 proposée dans le guide Escort 2). La préparation Arelon Dispersion n'est donc pas classée du point de vue des risques pour les arthropodes non-cibles.

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

Le risque pour les vers de terre et les autres macro-organismes du sol a été évalué selon les recommandations du document guide Sanco/10329/2002. L'évaluation des risques pour les vers de terre a été réalisée en se fondant sur les résultats d'essais de toxicité aiguë (DL50 > 500 mg/kg de sol, déterminée à partir d'une étude chez *Eisenia fetida* sur la substance active et corrigée pour tenir compte de la teneur du sol en carbone organique).

Le TER aigu (416,7), correspondant à une application de 1200 g sa/ha, est supérieur au seuil de 10 proposé par l'annexe VI de la directive 91/414/EC. Compte tenu de la marge de sécurité observée pour le risque aigu et du nombre d'applications proposées (< 3 par an), une évaluation des risques long terme n'est pas requise conformément à la Directive 91/414/CE. Par ailleurs, le risque lié à l'exposition au métabolite desmethyl-isoproturon qui se forme dans le sol a été évalué (TERaigu = 573,2, basé sur une DL50 chez *E. fetida* de 90 mg/kg de sol après correction pour la teneur en carbone organique du sol), montrant que ce risque est couvert par le risque lié à une exposition à l'isoproturon. Au regard de l'ensemble de ces données, les risques pour ces organismes du sol liés à l'utilisation de la préparation Arelon Dispersion sont considérés comme acceptables.

²² Des rapports PEC/PNEC supérieurs à 1 traduisent un risque pour les organismes aquatiques.

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

L'évaluation des effets de la préparation sur les microorganismes du sol a été réalisée expérimentalement avec une dose de 12,5 kg sa/ha d'une préparation similaire à Arelon Dispersion (soit plus de 10 fois la dose recommandée). Les résultats montrent que l'on n'observe pas de déviation de plus de 25 % par rapport au témoin de la transformation de l'azote et de la minéralisation du carbone après 28 jours.

L'ensemble des informations indique des effets limités de l'isoproturon appliqué sur la transformation de l'azote et du carbone du sol. Les risques liés aux usages de l'Arelon Dispersion sur les microorganismes du sol sont donc acceptables.

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

Le risque pour la flore non-cible a été évalué selon les recommandations du document guide Sanco/10329/2002. L'évaluation des risques liés à l'impact d'un traitement par une préparation similaire à Arelon Dispersion sur les plantes non-cibles est basée sur deux études soumises dans le cadre du dossier européen dans lesquelles sont examinées les effets sur l'émergence et la vigueur végétative de huit espèces de plantes. Le TER calculé avec la tomate (espèce la plus sensible dans les deux essais avec une CE50 de 18 g sa/ha) et la dérive de pulvérisation la plus élevée, est de 5,17. Ce TER étant supérieur à la valeur seuil de 5 proposée par le document guide Sanco/10329, le risque pour la flore non-cible est considéré comme acceptable.

La préparation Arelon Dispersion appartient à la classe de risque 1 (zone non traitée de 5 mètres) (SPe3 : "Afin de protéger les plantes non-cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport à une zone non cultivée adjacente").

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Les données fournies dans le dossier biologique (essais effectués selon les exigences réglementaires) ou les extrapolations justifiées ont permis d'évaluer le niveau d'efficacité de la préparation Arelon Dispersion.

Le niveau d'efficacité a été considéré comme satisfaisant pour les usages et les doses demandés. Cependant, les points suivants devraient être pris en considération.

Essais efficacité

L'évaluation de l'efficacité est basée sur 17 essais efficacité. Elle aboutit à la conclusion que l'Arelon Dispersion a une efficacité moyenne mais durable sur les adventices ciblées, les niveaux d'efficacité sur vulpin (*Alopecurus myosuroides*) et agrostis (*Apera spica-venti*) étant nettement plus faibles que ceux obtenus avec la préparation de référence²³ Puma LS (à base de fenoxaprop-p-éthyl). Cependant, ces résultats sont à pondérer, en regard du développement actuel de vulpins résistants au "fops", famille chimique à laquelle appartient le fenoxaprop-p-éthyl.

Essais phytotoxicité

Les essais de phytotoxicité sur céréales sont valides et permettent de conclure que l'utilisation d'Arelon Dispersion ne présente pas de risque quant à la sécurité de la culture, même si des risques de phytotoxicité peuvent se présenter dans certaines conditions édaphiques, climatiques et sur certaines variétés de céréales connues.

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

Le dossier permet de conclure que l'Arelon Dispersion n'a pas d'effets négatifs sur le rendement. Un certain effet dépresseur peut être observé en l'absence d'adventices (ce qui correspond aux conditions expérimentales), effet largement compensé en leur présence. Du fait de l'absence de

²³ Préparation de référence utilisable dans le cadre de l'expérimentation de produits phytopharmaceutiques. Document technique n° 3 - juillet 2003 (Commission des Essais Biologiques)

données, il conviendra de fournir les éléments suivants, dans le cadre d'un suivi post autorisation :

- essais concernant la qualité (teneurs en protéines),
- essais concernant les processus de transformation (panification, maltage, brassage).

Effets secondaires non recherchés

Le dossier permet de conclure que les risques de dommages induits par l'utilisation de l'Arelon Dispersion sur les cultures suivantes et les organismes auxiliaires sont faibles. Les cultures de remplacement possibles suite à une application d'isoproturon ont été identifiées.

Cependant, pour les céréales, du fait de l'absence de données, il conviendra de fournir des essais concernant les effets sur la germination et sur les cultures limitrophes, dans le cadre d'un suivi post-autorisation.

Résistance

L'apparition de résistance à l'isoproturon en Europe est principalement observée en Belgique, aux Pays-Bas, en Allemagne et en Suisse. En France, le risque d'apparition est faible puisque l'isoproturon est essentiellement utilisé en mélange ou en programme avec d'autres herbicides. Cependant, une surveillance des dérives d'efficacité ou d'apparition d'éventuelles résistances chez les graminées ciblées de la substance active est souhaitable. En conséquence, la mise en place d'un suivi post-autorisation permettra d'étudier l'évolution de l'apparition d'éventuelle résistance.

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

- A. Les propriétés physiques et chimiques de la préparation Arelon Dispersion et de ses identiques : Dinex Flo, Griffin Iso 500 SC, Iso Stef GT, Madit Dispersion, Prosan 500 et Calipuron ont été décrites pour permettre une évaluation des risques finalisée.

Les risques liés à l'utilisation de la préparation Arelon Dispersion et de ses identiques pour les usages blé tendre d'hiver et orge d'hiver sont considérés comme acceptables pour les travailleurs et les personnes présentes, et pour les applicateurs uniquement avec port de protections appropriées pendant toutes les opérations de traitement.

Les risques pour le consommateur, l'environnement, les organismes terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation de la préparation Arelon Dispersion et de ses identiques pour les usages demandés sont considérés comme acceptables.

Classement des préparations : Xn Carc. Cat. 3, R40 N, R50/53

S36/37 S46 S60 S61 SP1 SPe2 Spe3 Spe7

Xn : Nocif

N : Dangereux pour l'environnement

R40 : Effet cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérogènes de catégorie 3)

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

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

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

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

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

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.]"

SPe2 : "Pour protéger les organismes aquatiques, ne pas appliquer ce produit sur sols drainés".

SPe3 : "Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 m par rapport aux points d'eau".

SPe3 : "Pour protéger les plantes non-cibles, respecter une zone non traitée de 5 m par rapport à la zone non cultivée adjacente".

SPe7 : "Ne pas appliquer après le 31 décembre et ce jusqu'à la fin de la période de reproduction des oiseaux/des mammifères".

Classe de risque aquatique : classe 1 (zone non traitée de 5 m par rapport aux points d'eau)

Classe de risque terrestre (arthropodes non-cibles autres que les abeilles) : Non classé ;

Classe de risque terrestre (plantes non-cibles) : classe 1 (zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente) ;

Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²⁴ ;

Délai avant récolte (DAR) : 90 jours pour les céréales.

B. Le niveau d'efficacité de la préparation Arelon Dispersion et de ses identiques, dans les conditions agronomiques actuelles, est considéré comme satisfaisant. Néanmoins, dans le cadre d'un suivi post-autorisation, il conviendra de :

- fournir, en raison du manque de données concernant les effets secondaires non recherchés, les éléments suivants :
 - des essais concernant la qualité (teneurs en protéines)
 - des essais concernant les processus de transformation (panification, maltage, brassage)
 - des essais concernant la germination ;
 - des essais sur les cultures limitrophes ;
- mettre en place un suivi post-autorisation permettant d'étudier l'apparition d'éventuelles résistances et de fournir des rapports d'étude tous les 2 ans à l'Afssa.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis favorable pour l'autorisation de mise sur le marché des préparations Arelon Dispersion (préparation de référence), Dinex Flo, Griffin Iso 500 SC, Iso Stef GT, Madit Dispersion, Prosan 500 et Calipuron et souligne l'intérêt agronomique particulier de l'isoproturon dans les usages porte-graines.

Pascale BRIAND

²⁴ Directive 93/57/CEE du Conseil du 29 juin 1993 modifiant les annexes des directives 86/362/CEE et 86/363/CEE concernant la fixation de teneurs maximales pour les résidus de pesticides sur et dans les céréales et les denrées alimentaires d'origine animale. JOCE n° L 211 du 23/08/1993 p. 0001 - 0005

Annexe 1

Liste des usages figurant dans le formulaire CERFA pour les préparations soumises à la réévaluation

Arelon Dispersion AMM n° 8200307, Dinex Flo AMM n° 8800318, Griffin Iso 500 SC AMM n° 9800390, Iso Stef GTAMM n° 9600267, Madit Dispersion AMM n° 8500683, Prosan 500 AMM n° 2000388 et Calipuron AMM n° 9000445

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Isoproturon	500 g/L (46,3 % poids/poids)	1200 g sa/ha/an

Usages	Dose d'emploi	Nombre d'application	Commentaires
<u>15105912</u> Blé tendre d'hiver * désherbage	2,4 L/ha (1200 g sa/ha)	1	Arelon dispersion reste utile comme alternative, dans un contexte où les solutions de contrôle des graminées adventices s'amenuisent.
<u>15105913</u> Orge d'hiver * désherbage	2,4 L/ha (1200 g sa/ha)	1	Arelon dispersion reste utile comme alternative, dans un contexte où les solutions de contrôle des graminées adventices s'amenuisent.