

Maisons-Alfort, le 2 avril 2009

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande de reconnaissance mutuelle pour la préparation
HERBAFLEX à base de béflubutamide et d'isoproturon de la société Stälher
International GmbH & Co. KG.**

LA DIRECTRICE GENERALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a accusé réception le 19 octobre 2007 d'une demande de reconnaissance mutuelle pour la préparation herbicide HERBAFLEX, à base de béflubutamide et d'isoproturon, produite par la société Stälher International GmbH & Co. KG., pour laquelle, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de cette préparation est requis.

Le présent avis est fondé sur l'examen du dossier déposé auprès des autorités de l'Allemagne (BVL¹) et d'un dossier complémentaire déposé auprès des autorités françaises, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE² et de la procédure de reconnaissance mutuelle prévue par cette directive.

La demande de reconnaissance mutuelle porte sur la préparation HERBAFLEX autorisée en Allemagne (n° 5001-00). Cette préparation a fait l'objet d'une évaluation scientifique par les autorités allemandes sur laquelle ces autorités se sont fondées, pour autoriser la préparation HERBAFLEX (les usages autorisés figurent en annexe 1). Dans le cadre de cette procédure, le BVL a transmis à l'Afssa son rapport d'évaluation³.

Après évaluation de la demande, réalisée par la Direction du végétal et de l'environnement avec l'accord d'un groupe d'experts du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation HERBAFLEX est un herbicide se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC) contenant 501 g/L d'isoproturon (pureté minimale de 99,8 %) et 86,92 g/L de béflubutamide (pureté minimale de 97 %), appliquée en pulvérisation. Les usages demandés (cultures et dose d'emploi annuelle) sont mentionnés à l'annexe 1.

L'isoproturon et le béflubutamide sont des substances actives inscrites à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. La préparation HERBAFLEX est la préparation représentative utilisée pour l'inscription du béflubutamide.

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

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

¹ BVL: *Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*.

² 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.

³ Le rapport d'évaluation transmis par l'autorité compétente allemande est une compilation des rapports du BVL (Bureau fédéral pour la protection du consommateur et la sécurité alimentaire) du BBA (Centre fédéral de recherche biologique agricole et sylvicole), du BfR (Bureau fédéral de l'évaluation des risques pour la santé) et de l'UBA (Agence Fédérale de l'Environnement).

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation HERBAFLEX sont décrites dans le rapport d'évaluation allemand et les données disponibles permettent de conclure que la préparation n'est ni explosive, ni comburante, ni auto-inflammable (température d'auto-inflammabilité au-dessus de 400°C). Le pH de la solution diluée à 1 % est de 7,89. La préparation forme de la mousse dans les limites acceptables. L'étude de stabilité au stockage accéléré (35°C pendant 12 semaines) et l'étude de stabilité au stockage à température ambiante pendant 2 ans démontrent la stabilité de la préparation. Il conviendra de mentionner sur l'étiquette que le stockage de la préparation ne doit pas excéder des températures supérieures à 35°C.

Concernant les caractéristiques techniques de la préparation, les données fournies permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées et dans la gamme de concentration 0,5-1 %.

Les méthodes d'analyse des substances actives et des impuretés dans les substances actives techniques, la méthode d'analyse pour la détermination des substances actives dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires.

Les méthodes d'analyse des substances actives dans les différents substrats (végétaux, denrées d'origine animale, sol, eau, air et liquides et tissus organiques) sont fournies et sont conformes aux exigences réglementaires. Les limites de quantification (LOQ) issues des rapports d'évaluation européens du béflubutamide et de l'isoproturon (pour les usages revendiqués pour la préparation) pour les substances actives sont les suivantes :

Matrices	LOQ de la substance active béflubutamide
Produits d'origine végétale (grain de céréales)	0,05 mg/kg
Produits d'origine animale	Non requis
Sol	0,005 mg/kg
Eau (eau de boisson et de surface)	0,1 µg/L
Air	0,6 µg/m ³

Matrices	LOQ de la substance active isoproturon
Produits d'origine végétale	0,01 mg/kg
Produits d'origine animale	0,02 mg/kg(viande et œufs) 0,005 mg/kg (lait)
Sol	0,02 mg/kg
Eau (eau de boisson et de surface)	0,05 µg/L
Air	20 µg/m ³

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible⁴ (DJA) du béflubutamide, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,02 mg/kg p.c.⁵ /j. Elle a été déterminée à partir d'une étude de toxicité de 2 ans par voie orale chez le rat en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé.

La DJA de l'isoproturon, fixée dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,015 mg/kg p.c. /j. Elle a été déterminée à partir d'une étude de toxicité de 2 ans par voie orale chez le rat en appliquant un facteur de sécurité de 200 à la dose sans effet néfaste observé.

La fixation d'une dose de référence aiguë (ARfD) pour l'isoproturon et le béflubutamide n'a pas été jugée nécessaire dans le cadre de leur inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

⁴ La dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

⁵ p.c. : poids corporel.

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

- DL₅₀⁶ par voie orale chez le rat > 2000 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀⁷ par voie cutanée chez le rat > 2000 mg/kg p.c. ;
- CL₅₀⁷ par inhalation chez le rat > 3,2 mg/L ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non sensibilisant.

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

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

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur⁸ (AOEL) du béflubutamide, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,3 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé à partir d'une étude de toxicité 90 jours chez le rat en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé.

L'AOEL de l'isoproturon, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de 0,015 mg/kg p.c./j. Il a été déterminé à partir d'une étude de toxicité 90 jours chez le chien en appliquant un facteur de sécurité de 200 à la dose sans effet néfaste observé.

En l'absence d'étude, une valeur d'absorption cutanée par défaut de 100 % a été retenue pour le béflubutamide (préparation concentrée et diluée) dans le cadre de son inscription à l'annexe I. Pour l'isoproturon, la comparaison de la toxicité cutanée et orale a permis de retenir une valeur d'absorption cutanée de 17 % (préparation concentrée et diluée) dans le cadre de son inscription à l'annexe I.

Estimation de l'exposition des opérateurs

L'exposition systémique des applicateurs est estimée par le BfR à l'aide du modèle allemand BBA (German Operator Exposure Model) pour les usages sur céréales, en tenant compte des taux d'absorption cutanée retenus. L'exposition estimée par ce modèle est exprimée en pourcentage de l'AOEL. Les résultats obtenus sont les suivants :

Protection	% AOEL béflubutamide	% AOEL isoproturon
Avec vêtement et chaussures de sécurité	47 %	949 %
Avec vêtement, chaussures de sécurité et gants pendant le mélange/ chargement	9 %	179 %
Avec vêtement, chaussures de sécurité et gants pendant les phases de mélange/chargement et traitement	3 %	57 %

Ces résultats, en accord avec ceux obtenus par l'Afssa, montrent que pour les usages sur céréales, l'exposition des opérateurs estimée avec port de gants et de vêtements de protection pendant les phases de mélange/chargement et traitement représente 3 % de l'AOEL du béflubutamide et 57 % de l'AOEL de l'isoproturon.

⁶ DL₅₀ : la dose létale 50 est une valeur statistique de la dose d'une substance/préparation dont l'administration unique par voie orale provoque la mort de 50 % des animaux traités.

⁷ CL₅₀ : concentration entraînant 50 % de mortalité.

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

Il convient de noter que l'utilisation du produit sans port de protection expose l'opérateur à des contaminations nettement supérieures à l'AOEL. Le port de protections individuelles adaptées au type de préparation, à l'utilisation et correctement entretenues est donc impératif.

Au regard de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, le risque sanitaire pour les opérateurs est considéré comme acceptable avec le port de protection individuelle.

Ces conclusions sont applicables à la préparation HERBAFLEX en France.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'exposition des personnes présentes est estimée par le BfR respectivement à 1 % et 16 % de l'AOEL du béflubutamide et de l'isoproturon, pour une personne de 60 kg située à 7m de la pulvérisation et exposée pendant 5 minutes. L'exposition des personnes présentes est donc acceptable.

Ces conclusions sont applicables à la préparation HERBAFLEX en France.

Estimation de l'exposition des travailleurs

La préparation HERBAFLEX est destinée au désherbage des cultures de céréales (blé, seigle, orge, triticale) à un stade de développement très précoce ne nécessitant pas l'intervention de travailleurs après traitement. Le risque sanitaire est donc acceptable.

Ces conclusions sont applicables à la préparation HERBAFLEX en France.

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

Les données soumises dans ce dossier de reconnaissance mutuelle sont complémentaires au rapport d'évaluation de l'Allemagne. Les usages et les bonnes pratiques agricoles revendiqués en France sont les mêmes que ceux autorisés en Allemagne. Par ailleurs, la préparation HERBAFLEX est la préparation représentative utilisée pour l'inscription du béflubutamide à l'annexe I de la directive 91/414/CE.

La préparation HERBAFLEX a été autorisée en Allemagne sur blé tendre d'hiver, orge d'hiver, seigle et triticale pour une application de 170 g/ha de béflubutamide et de 1000 g/ha d'isoproturon au stade d'application BBCH 11 à BBCH 29.

Définition du résidu

- **Isoproturon**

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.

- **Béflubutamide**

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

Essais résidus

- **Isoproturon**

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. Cette substance active est déjà autorisée en France sur céréales à paille à des doses équivalentes ou supérieures.

- **Béflubutamide**

18 essais résidus (10 au Nord de l'Europe et 8 au Sud) ont été conduits sur céréales et évalués lors de l'inscription du béflubutamide à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

Les niveaux de résidus mesurés dans les essais et la distribution des résultats de ces essais confirment que les bonnes pratiques agricoles revendiquées permettront de respecter la limite maximale de résidus (LMR) européenne.

Alimentation animale

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

Rotations culturales

- **Isoproturon**

En raison de la faible persistance de l'isoproturon dans le sol ($DT_{90}^9 = 68$ jours), les études de rotation culturale ne sont pas nécessaires.

- **Béflubutamide**

Une étude de rotation culturale a été conduite sur blé et carottes semés 30 jours après traitement appliqué au sol. A la récolte, le niveau de résidu détecté est d'environ 0,01 mg/kg et 0,03 mg/kg respectivement dans les racines et les feuilles de carottes, et de 0,02 mg/kg et 0,1 mg/kg respectivement dans le grain et la paille de blé. Le résidu est exclusivement sous forme du métabolite U1 qui n'a pas été considéré comme préoccupant du point de vue toxicologique. Aucune étude complémentaire n'a donc été demandée, le risque pour le consommateur lié aux cultures de rotation ayant été considéré comme négligeable.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

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

Evaluation du risque pour le consommateur

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

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 les substances actives et leurs produits de dégradation.

- **Béflubutamide**

Le rapport d'évaluation fourni par le BVL rappelle seulement les principales conclusions sur le devenir et le comportement du béflubutamide selon le format des points finaux de la substance active. De plus amples informations sur les voies de dégradation du béflubutamide dans le sol, l'eau et l'air sont disponibles dans la monographie européenne du béflubutamide.

9 DT_{90} : durée nécessaire à l'élimination de 90 % de la quantité initiale de substance.

Il est noté qu'un métabolite majeur, l'acide phénoxy-butyrique (UR-50604) a été identifié dans le sol (max. 26 % de la RA¹⁰), dans l'eau (max. 36,1 % de la RA) et dans le sédiment (max. 20,3 % de la RA).

Certaines informations rappelées par l'Allemagne (notamment les DT50¹¹ laboratoire de la substance active et de son métabolite majeur) ne correspondent pas aux points finaux validés au niveau européen.

Un métabolite mineur non transitoire, le phénoxy-butamide (UR-50624) est également identifié dans le sol. Ce métabolite n'a pas été inclus dans la définition du résidu pour les eaux souterraines au niveau européen, et n'est pas retenu par l'Allemagne. Néanmoins, selon le document guide SANCO/221/2000, le risque de contamination des eaux souterraines par ce métabolite doit être évalué.

- **Isoproturon**

Le rapport d'évaluation fourni par le BVL rappelle seulement la liste des points finaux validés au niveau européen. De plus amples informations sur les voies de dégradation de l'isoproturon dans le sol, l'eau et l'air sont disponibles dans la monographie européenne de l'isoprotron.

Il est simplement noté qu'un métabolite majeur, le desméthyl isoproturon (M1) a été identifié dans le sol (max. 14 % de la RA), dans l'eau (max. 19,2 % de la RA) et dans le sédiment (max. 12,8 % de la RA).

Le desméthyl isoproturon est mineur dans le sédiment selon les points finaux européens, avec une formation maximale de 6,8 % de la RA.

Deux métabolites majeurs (métabolite B : max. 24,1 % de la RA après 23 jours ; métabolite C : max. 14,1 % de la RA après 23 jours) ont été observés dans l'une des études de photolyse dans l'eau reportée dans la monographie européenne de l'isoproturon. Ces métabolites n'ont pas été identifiés et n'ont pas été retenus dans la définition du résidu pour les eaux de surface. Comme la DT50 de la photolyse et la DT50 de la dissipation depuis la colonne d'eau dans les études eau/sédiment sont du même ordre de grandeur, la photolyse peut jouer un rôle important dans la dissipation de l'isoproturon dans l'environnement aquatique. Ainsi, les deux métabolites B et C doivent être pris en compte dans l'évaluation.

Concentrations prévisibles dans le sol (PECsol)

Le BVL a calculé des PECsol en utilisant une interception de 25 %. Néanmoins, les PECsol utilisées dans la section écotoxicologie ont été calculées en considérant qu'il n'y a pas d'interception. Seules les PECsol calculées sur 5 cm sont retenues.

Substances	PECsol maximale (mg/kg)
	Profondeur de 5 cm
Béflubutamide	0,227
UR-50604	0,051
Isoproturon	1,333
Des-méthyl isoproturon	0,603
Préparation Herbaflex	2,933

Transfert vers les eaux souterraines

Les PECgw¹² ont été recalculées par l'Afssa à l'aide du modèle FOCUS-PELMO 3.3.2, selon les recommandations du groupe FOCUS (2000)¹³.

¹⁰ RA : Radioactivité Appliquée.

¹¹ DT50 : durée nécessaire à l'élimination de 50 % de la quantité initiale de substance.

¹² PECgw : Concentration prévisibles dans les eaux souterraines.

¹³ 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.

Pour l'usage proposé, le risque de contamination des eaux souterraines par le béflubutamide et ses métabolites UR-50604 et UR-50624 est considéré comme acceptable. Le risque de contamination des eaux souterraines par l'isoproturon et le desméthyl isoproturon est également considéré comme acceptable.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

Les PEC_{sw}¹⁴ par dérive, drainage et ruissellement pour les substances actives et leurs métabolites ont été recalculées par l'Afssa pour 4 distances de dérive de pulvérisation.

Valeurs des PEC_{sw} pour les substances actives et leur métabolites par dérive de pulvérisation

Substances	PEC _{sw} , (µg/L)			
	Dérive de pulvérisation			
	Maximale	10 m	30 m	100 m
Isoproturon	9,252	0,969	0,334	0,100
Métabolite B	2,230	0,234	0,080	0,024
Métabolite C	1,305	0,137	0,047	0,014
Béflubutamide	1,605	0,168	0,058	0,017

Le BVL a calculé les PEC_{sw}, drainage à l'aide du modèle Exposit 2.0a, utilisé en Allemagne. Le calcul proposé est spécifique à l'évaluation nationale allemande. Les PEC_{sw} par drainage sont donc recalculées conformément au scénario national français.

Valeurs des PEC_{sw} pour les substances actives par drainage

Substance	Max PEC _{sw} , drainage (µg/L)
Béflubutamide	0,128
Isoproturon	3,000

Comportement dans l'air

Le béflubutamide et l'isoproturon ne présentent pas de risque significatif de transfert vers l'atmosphère par volatilisation.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effets sur les oiseaux

L'évaluation des risques aigus, à court terme et à long terme pour les oiseaux herbivores et insectivores a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco 4145/2000. Les données du dossier européen disponibles pour les substances actives ont été utilisées.

En considérant les scénarios standards, les TER¹⁵ à long-terme sont inférieurs au seuil pour la substance active isoproturon. Le BVL a proposé une évaluation affinée en utilisant des données résidus sur plantes issues de la monographie de l'isoproturon, ainsi que des espèces insectivores représentatives du milieu. De plus, il est rappelé qu'aucune mortalité n'a été observée lors de l'étude de toxicité chronique, et que compte-tenu de l'écart entre les 2 doses les plus fortes (150 ppm et 1000 ppm) il est probable que la NOAEL¹⁶ soit supérieure à 150 ppm. Pour ces raisons, et compte-tenu du fait qu'une seule application du produit HERBAFLEX est revendiquée, les risques liés à l'exposition alimentaire directe des oiseaux sont considérés comme acceptables.

¹⁴ PEC_{sw} : Concentration prévisibles dans les eaux de surface.

¹⁵ 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.

¹⁶ NOAEL : No observed adverse effect level (dose sans effet néfaste).

Cependant, concernant la nature des résidus d'isoproturon pertinents dans les végétaux et devant faire l'objet d'une évaluation des risques, l'analyse des données du dossier européen et des dossiers de réexamen de l'isoproturon, identifie le parent et les métabolites disdesméthyl isoproturon, desméthyl isoproturon, hydroxy didesméthyl isoproturon, hydroxy monodesméthyl isoproturon et hydroxy propyl isoproturon comme majeurs dans les végétaux et devant faire l'objet d'une évaluation de risque. Ces métabolites apparaissent dans les végétaux peu de temps après traitement et sont donc susceptibles d'être consommés par les vertébrés.

En l'absence de données renseignant la toxicité potentielle des autres métabolites, leur prise en compte dans l'évaluation est tout de même possible en considérant que leur toxicité équivaut à celle du parent (hypothèse étayée par la DL50 du métabolite desméthyl isoproturon = 541 mg/kg chez le rat – seule donnée disponible), et en considérant une exposition à l'ensemble des résidus, ce qui revient à ne pas prendre en compte la dissipation du parent dans le temps. La valeur de TER issue de l'évaluation est inférieure à 1. Compte-tenu de ces incertitudes et des faibles valeurs de TER, il est donc proposé de ne pas appliquer le produit après le 31 décembre et ce, jusqu'à la fin de la période de reproduction des oiseaux.

Une évaluation du risque par empoisonnement secondaire a également été réalisée pour le béflubutamide (Log Pow > 3), laquelle indique des risques acceptables pour les oiseaux piscivores (sur la base d'une PEC_{sw} initiale de 0,00161 mg/L) et vermivores (sur la base d'une PEC_{sol} 21 jours de 0,227 mg/kg sol).

Les risques aigus liés à la consommation d'eau contaminée par la bouillie de pulvérisation, suite à la formation de flaques sur les surfaces traitées, ont été évalués par l'Afssa et sont acceptables.

Effets sur les mammifères

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. Les données du dossier européen disponibles pour les substances actives ont été utilisées.

Les TER calculés pour l'exposition à long terme sont inférieurs au seuil pour les 2 substances. Le BVL a proposé une évaluation affinée en utilisant le lièvre comme espèce représentative. De plus, il est précisé que le lièvre est une espèce qui se nourrit sur un large territoire. Ainsi, il est peu probable que le lièvre se nourrisse exclusivement dans la zone traitée. La valeur du paramètre PT¹⁷ peut donc être affinée. Pour l'isoproturon, la même valeur affinée de RUD¹⁸ que pour les oiseaux herbivores a été prise en compte.

Pour ces raisons, et compte-tenu du fait qu'une seule application du produit HERBAFLEX est revendiquée, les risques liés à l'exposition alimentaire directe des mammifères sont considérés comme acceptables.

Cependant, concernant la nature des résidus d'isoproturon pertinents dans les végétaux et devant faire l'objet d'une évaluation des risques, l'analyse des données du dossier européen et des dossiers de réexamen de l'isoproturon, identifie le parent et les métabolites disdesméthyl isoproturon, desméthyl isoproturon, hydroxy didesméthyl isoproturon, hydroxy monodesméthyl isoproturon et hydroxy propyl isoproturon comme majeurs dans les végétaux et devant faire l'objet d'une évaluation de risque. Ces métabolites apparaissent dans les végétaux peu de temps après traitement et sont donc susceptibles d'être consommés par les vertébrés.

En l'absence de données renseignant la toxicité potentielle des autres métabolites, leur prise en compte dans l'évaluation est tout de même possible en considérant que leur toxicité équivaut à celle du parent (hypothèse étayée par la DL50 du métabolite desméthyl isoproturon = 541 mg/kg chez le rat – seule donnée disponible), et en considérant une exposition à l'ensemble des résidus, ce qui revient à ne pas prendre en compte la dissipation du parent dans le temps. La valeur de TER issue de l'évaluation est inférieure à 1. Compte tenu de ces incertitudes et des

¹⁷ PT : proportion d'aliments obtenues dans la zone traitée.

¹⁸ RUD : Residus per unit dose (résidus par dose unitaire).

faibles valeurs de TER, Il est donc proposé de ne pas appliquer le produit après le 31 décembre et ce, jusqu'à la fin de la période de reproduction des mammifères.

Une évaluation du risque par empoisonnement secondaire a également été réalisée pour le béflubutamide (Log Pow > 3), laquelle indique des risques acceptables pour les mammifères piscivores (sur la base d'une PEC_{sw} initiale de 0,00161 mg/L) et vermivores (sur la base d'une PEC_{sol} de 0,227 mg/kg sol).

Les risques aigus liés à la consommation d'eau contaminée par la bouillie de pulvérisation, suite à la formation de flaques sur les surfaces traitées, ont été évalués par l'Afssa et sont acceptables.

Effets sur les organismes aquatiques

Le risque pour les organismes aquatiques a été évalué selon les recommandations du document guide Sanco/3268/2001, sur la base des données disponibles sur les substances actives. En effet, les données de toxicité du produit HERBAFLEX montrent qu'il n'est pas plus toxique que les substances actives.

Pour l'isoproturon, la PNEC¹⁹ est basée sur une étude de toxicité aiguë avec *N. pelliculosa*. (CE50²⁰ = 13 µg/L, facteur de sécurité de 10 conformément à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE) et est de 1,3 µg/L.

Pour le béflubutamide, la PNEC est basée sur une étude de toxicité aiguë avec *P. subcapitata*. (CE50 = 4,45 µg/L, facteur de sécurité de 10 conformément à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE) et est de 0,445 µg/L.

Cependant, deux métabolites majeurs de l'isoproturon (B et C) issus de la photolyse, dont la toxicité n'est pas connue, n'ont pas été pris en compte par le BVL. Des applications étant possibles au printemps, le risque lié à ces métabolites doit être évalué. Les deux métabolites ont été considérés par défaut comme 10 fois plus toxiques que l'isoproturon et donc évalués en se fondant sur une PNEC de 0,13 µg/L.

La comparaison des PNEC avec les PEC calculées consécutivement à une dérive de pulvérisation indique qu'une zone non traitée de 20 mètres par rapport aux points d'eau en vue de protéger les organismes aquatiques est nécessaire pour l'ensemble des usages revendiqués.

Les risques pour les organismes aquatiques sont donc considérés comme acceptables.

Effets sur les abeilles

Le dossier comprend des essais de toxicité aiguë 48 h par contact et par voie orale réalisés avec les substances actives et avec la préparation HERBAFLEX. Ces études indiquent que le produit n'est pas plus toxique que les substances.

Les quotients de risque (HQ) calculés pour ces deux voies d'exposition et l'usage revendiqué sont inférieurs à la valeur seuil de 50 proposée par l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

Le risque pour les abeilles est considéré comme acceptable.

Effets sur les arthropodes non cibles autres que les abeilles

Le dossier comprend des essais en laboratoire conduits avec la préparation HERBAFLEX sur les deux espèces standards *Aphidius rhopalosiphii* et *Typhlodromus pyri*. Ces études indiquent que le produit n'a pas d'effet (ou < 30 %) sur la mortalité, le parasitisme et la fertilité à la dose de 3 L de préparation par hectare. D'autres études conduites sur *Chrysoperla carnea* et *Poecilus cupreus* à la dose de 6 L de préparation par hectare n'ont pas montré d'effets > 30 %.

Le risque pour les arthropodes non cibles est considéré comme acceptable.

¹⁹ PNEC : concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

²⁰ CE50 : concentration entraînant 50% d'effets.

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 à partir des résultats d'essais de toxicité aiguë et sur la reproduction avec les 2 substances actives et la préparation HERBAFLEX. Les TER aigus et à long terme calculés conformément à la directive 91/414/CEE, sont supérieurs aux valeurs seuils de 10 pour les risques aigus et de 5 pour le risque à long terme.

Une étude en champ avec plusieurs espèces de vers de terre ne montre aucun effet significatif à une dose supérieure à celle revendiquée.

Les risques pour les vers de terre et autres macro-organismes non-cibles du sol sont considérés comme acceptables pour l'ensemble des usages revendiqués.

Effets sur les microorganismes non cibles du sol

Le risque a été évalué à partir des données sur les substances actives. Les études montrent qu'il n'y a pas d'effet > 25 % sur la respiration ou la transformation du sol jusqu'à 3 kg isoproturon/ha (4 mg/kg sol) et 600 g béflubutamide/ha (0,8 mg/kg sol). Ces valeurs sont supérieures aux valeurs de PECsol (1,333 mg/kg sol et 0,227 mg/kg sol) calculées. Comme pour les vers de terre, la toxicité des métabolites est couverte par l'étude.

Le risque pour les microorganismes du sol est donc considéré comme acceptable.

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

Des données sont disponibles sur les substances actives et sur le produit HERBAFLEX. La betterave est l'espèce la plus sensible à la préparation, avec une $DE50^{21} = 0,06$ L de préparation par hectare.

Sachant que la dose revendiquée pour les céréales est de 2 L de préparation par hectare, en tenant compte de la dérive de pulvérisation à 5 mètres, le TER est supérieur au seuil. Le risque pour les autres organismes non cibles est donc acceptable avec le respect du zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

L'isoproturon appartient à la famille des urées substituées. Il s'agit d'un herbicide de pré- et de post-levée des adventices, qui est absorbé par les racines et les feuilles. Il agit par inhibition de la photosynthèse.

La dose d'utilisation de l'isoproturon en France était de 1800 g sa/ha. Elle a été réduite à 1200 g sa/ha/an par un avis paru au Journal officiel du 18 février 2004. Cette réduction de dose s'accompagne de recommandations réservant notamment l'utilisation de l'isoproturon à la lutte contre *Alopecurus myosuroides*, *Apera spica-venti* et *Poa annua*.

Le béflubutamide appartient à la famille des phénoxybutamides. Il est principalement absorbé par voie racinaire, et de manière secondaire par voie foliaire. Il agit par inhibition de la biosynthèse des caroténoïdes. Le béflubutamide est, de même que l'isoproturon, un herbicide de pré- et de post-levée des adventices.

Essais d'efficacité

L'évaluation de l'efficacité présentée dans le rapport d'évaluation du BVL s'appuie sur 21 essais pour des applications d'automne et sur 26 essais pour des applications de printemps. Ceux-ci ont été réalisés principalement en Allemagne, en France et en Grande Bretagne. Les résultats fournis ont été jugés suffisants pour démontrer l'intérêt de la préparation pour le contrôle, à l'automne ou au printemps, d'adventices majeures telles que la folle avoine, la capselle bourse à pasteur, le lamier pourpre, les matricaires, le mouron des oiseaux et la pensée des champs.

²¹ DE50 : dose produisant 50 % d'effet.

Le nombre d'essais disponibles pour certaines adventices est faible mais, dans le rapport d'évaluation, seul le nombre d'essais sur pâturin annuel a été jugé insuffisant pour conclure. Il est toutefois à préciser que le BVL disposait, outre les essais d'efficacité fournis, des connaissances acquises au cours des deux années d'utilisation du produit.

Le dossier de comparabilité présente une synthèse de 54 essais d'efficacité et 11 essais de phytotoxicité, réalisés en Allemagne et en France, qui ont été présentés dans le dossier biologique. Celui-ci démontre que la préparation a eu un comportement similaire dans les essais allemands et français, que ce soit en terme d'efficacité et de sélectivité. Le pétitionnaire a, par ailleurs, joint une étude comparative des conditions agro-climatiques entre les deux pays, montrant qu'il était possible d'extrapoler les conclusions établies par l'évaluation conduite par le BVL du fait de la similarité de la flore et des pratiques agricoles, et de conditions climatiques plus défavorables pour la préparation en Allemagne, par comparaison à la France.

Essais de phytotoxicité

La sélectivité de la préparation vis-à-vis des cultures traitées a été jugée acceptable, au regard des résultats de 85 essais d'efficacité, de 6 essais de phytotoxicité et des connaissances acquises quant à la sélectivité de l'isoproturon.

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

Les mesures de rendement et l'expérience pratique ont montré des risques de diminution du rendement sur seigle. En revanche, dans le rapport d'évaluation du BVL, aucun commentaire n'est fait concernant les effets de la préparation sur les procédés de transformation, ni sur la germination. Ces effets ont cependant pu être évalués à partir des essais de panification fournis dans le dossier biologique soumis en France en 2005 et les essais de malterie brasserie fournis en compléments d'information. Ces études permettent de conclure à l'absence d'effet négatif sur les procédés de panification et de maltage-brassage ainsi que sur la capacité de germination des céréales.

Résistance

Le rapport d'évaluation du BVL conclut à un risque de résistance élevé vis-à-vis des graminées, du fait de l'existence de cas de résistance à l'isoproturon en Allemagne au sein de populations d'agrostis jouet du vent et de vulpin, ainsi que sur la nécessité de conduire une étude de sensibilité de différentes populations de ces deux adventices.

Le risque est jugé plus faible en ce qui concerne les dicotylédones car les possibilités d'alternance avec des produits ayant d'autres modes d'action sont plus nombreuses et aucun cas de résistance n'a été rapporté pour ces adventices.

Au regard de cette évaluation, le risque est jugé plus faible en France, aucune résistance n'ayant jusqu'alors été identifiée. Toutefois, un suivi post-autorisation des résistances chez les graminées cibles est considéré comme nécessaire en France, de même qu'en Allemagne.

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

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation HERBAFLEX ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées.

Le risque pour les opérateurs, liée à l'utilisation de la préparation HERBAFLEX, est considérée comme acceptable dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Le risque pour les personnes présentes et des travailleurs est considéré comme acceptable.

Les risques pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation HERBAFLEX pour les usages sur blé d'hiver, orge d'hiver, seigle et triticales sont considérés comme acceptables.

Les nouveaux calculs réalisés par l'Afssa ne sont pas de nature à modifier les conclusions proposées par l'Allemagne. En conséquence, les risques pour l'environnement liés à

l'utilisation de la préparation HERBAFLEX pour les usages revendiqués sont considérés comme acceptables.

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

- B.** En excluant les zones méditerranéennes, les conditions d'utilisation de la préparation HERBAFLEX en Allemagne et en France sont comparables. Ainsi, les conclusions de l'évaluation du BVL peuvent être extrapolées à la France. Il conviendra de mettre en place un programme de surveillance d'apparition et de développement des résistances chez les graminées cibles.

Classification²² de la préparation HERBAFLEX phrases de risque et conseils de prudence :
Xn, carc. Cat.3 R40
N, R50/53
S36/37 S60 S61

Xn : Nocif
 N : Dangereux pour l'environnement

R40 : Effet cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérogène 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

Conditions d'emploi

- Porter des gants, des chaussures de sécurité et un vêtement de protection pendant toutes les phases d'utilisation du produit.
- Délai de rentrée : 6 heures.
- SP1 : Ne pas polluer l'eau avec le produit ou son emballage. [Ne pas nettoyer le matériel d'application près des eaux de surface. /Eviter la contamination via les systèmes d'évacuation des eaux à partir des cours de ferme ou des routes.]
- SPe 2 : Pour protéger les organismes aquatiques, ne pas appliquer ce produit en période de drainage.
- SPe 3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 20 mètres par rapport aux points d'eau.
- SPe 3 : Pour protéger les plantes non cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente.
- SPe7 : Pour protéger les oiseaux, restreindre l'application au désherbage d'automne.
- SPe7 : Pour protéger les mammifères, restreindre l'application au désherbage d'automne. Limites maximales de résidus : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²³.
- Stage d'application maximum : au plus tard au stade BBCH 29 des céréales à paille.
- Ne pas stocker à une température supérieure à 35°C.

²² 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.

²³ 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.

Etiquette

- Du fait de l'insuffisance de données d'efficacité sur ces adventices, le pâturin annuel, le pâturin commun, les renoncules, le séneçon, le bleuet et les géraniums ne doivent pas figurer sur l'étiquette parmi les adventices contrôlées par la préparation HERBAFLEX.
- Mentionner le risque de diminution du rendement sur seigle.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis **favorable** pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation HERBAFLEX pour l'ensemble des usages revendiqués.

Pascale BRIAND

Mots-clés : HERBAFLEX, herbicide, béflubutamide, isoproturon, SC, blé tendre d'hiver, orge d'hiver, seigle d'hiver, triticale, PMUT

Annexe 1

Liste des usages autorisés en Allemagne et revendiqués en France
pour la préparation HERBAFLEX

Substances actives	Composition de la préparation (SA pure)	Dose de substance active
Béflubutamide	86,92 g/L	170 g sa/ha/an
Isoproturon	501 g/L	1000 g sa/ha/an

Usages	Dose d'emploi (substance active)	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte (jours)
15105912 blé tendre d'hiver * désherbage	2 L/ha (1000 g isoproturon/ha/an 170 g béflubutamide/ha/an)	1	-
15105913 orge d'hiver * désherbage			
15105915 seigle d'hiver * désherbage			
15105934 triticale * désherbage			

Annexe 2

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

Usages	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications	Délai avant récolte	Proposition d'avis
15105912 blé tendre d'hiver * désherbage	2 L/ha	1 Jusqu'au stade BBCH29	-	Favorable pour les applications d'automne
15105913 orge d'hiver * désherbage	2 L/ha	1 Jusqu'au stade BBCH29	-	Favorable pour les applications d'automne
15105915 seigle d'hiver * désherbage	2 L/ha	1 Jusqu'au stade BBCH29	-	Favorable pour les applications d'automne
15105934 triticale * désherbage	2 L/ha	1 Jusqu'au stade BBCH29	-	Favorable pour les applications d'automne