

Maisons-Alfort, le 18 octobre 2021

Conclusions de l'évaluation

relatives à une demande d'autorisation de mise sur le marché
pour le produit ISERAN,
à base de mésotrine et de clomazone
de la société SIPCAM OXON SPA

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a notamment pour missions l'évaluation ainsi que la délivrance de la décision d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

Les « conclusions de l'évaluation » portent uniquement sur l'évaluation des risques et des dangers que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ainsi que sur l'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux.
Le présent document ne constitue pas une décision.

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'un dossier, déposé par la société SIPCAM OXON SPA, relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le produit ISERAN pour un emploi par des utilisateurs professionnels.

Le produit ISERAN est un herbicide à base de 150 g/L de mésotrine¹ et de 80 g/L de clomazone² se présentant sous la forme d'une formulation mixte (ZC) de suspension de capsules (CS) et de suspension concentrée (SC), appliquée par pulvérisation. L'usage revendiqué (cultures et doses d'emploi annuelles) est mentionné en annexe 1.

Ces conclusions sont fondées sur l'examen par la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés de l'Agence du dossier déposé pour ce produit, conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 1107/2009³, de ses règlements d'application, de la réglementation nationale en vigueur et des documents guide.

Dans le cadre de la procédure d'évaluation zonale, ce produit a été examiné par les autorités italiennes [Etat Membre Rapporteur zonal] pour l'ensemble des Etats membres de la zone Sud de l'Europe. Les conclusions de l'évaluation ci-dessous se rapportent au « *Registration Report* » des autorités italiennes (en langue anglaise).

La composition du produit acceptée à l'issue de l'évaluation est présentée en annexe confidentielle.

Les données prises en compte dans l'évaluation sont celles qui ont été considérées comme valides lors de la soumission du dossier, soit au niveau européen (*Review Report* et conclusions de l'EFSA), soit par la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés. Les conclusions relatives à la conformité se

¹ Règlement d'exécution (UE) n° 2017/725 de la Commission du 24 avril 2017 renouvelant l'approbation de la substance active « mésotrine » conformément au Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant l'annexe du règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la Commission.

² Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, en ce qui concerne la liste des substances actives approuvées.

³ 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.

réfèrent aux critères indiqués dans le règlement (UE) n° 546/2011⁴. Lorsque des données complémentaires sont identifiées, celles-ci sont détaillées à la fin de la conclusion.

Après évaluation de la demande, la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés émet les conclusions suivantes.

SYNTHESE DES RESULTATS DE L'EVALUATION

En se fondant sur les principes uniformes définis dans le règlement (UE) n° 546/2011, sur les conclusions de l'évaluation européenne des substances actives, sur les données soumises par le demandeur et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés estime que :

A. Les caractéristiques physico-chimiques du produit ISERAN ont été décrites et sont considérées comme conformes.

Toutefois, en l'absence d'information sur la teneur résiduelle en diisocyanate de diphenylmethane⁵ (MDI, utilisé pour la formation des capsules) et en diaminodiphenylmethane⁶ (MDA, issu de la réaction entre le MDI et l'eau contenue dans la formulation), l'évaluation ne peut être finalisée. Concernant la mésotrine, seule les sources dont les sites de fabrication ont été évalués et validés au niveau européen pourront être utilisées dans le produit ISERAN.

Les méthodes d'analyse sont considérées comme conformes.

L'estimation de l'exposition, liée à l'utilisation du produit ISERAN, pour l'usage revendiqué est inférieure à l'AOEL⁷ de chacune des substances actives (mésotrine et clomazone) pour les opérateurs⁸, les travailleurs⁸ les personnes présentes⁸ et les résidents^{8,9}, dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

L'estimation combinée des expositions aux substances actives mésotrine et clomazone liées à l'utilisation du produit ISERAN, conduit à un IR¹⁰ inférieur à 1 pour les opérateurs, les personnes présentes et les résidents⁹, dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

⁴ Règlement (UE) n° 546/2011 de la Commission du 10 juin 2011 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques.

⁵ Classement selon le règlement (CE) n° 1272/2008 : H315 Provoque une irritation cutanée, H317 Peut provoquer une allergie cutanée, H319 Provoque une sévère irritation des yeux, H332 Nocif par inhalation, H334 Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation, H335 Peut irriter les voies respiratoires, H351 Susceptible de provoquer le cancer, H373 Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

⁶ Classement selon le règlement (CE) n° 1272/2008 : H317 Peut provoquer une allergie cutanée, H341 Susceptible d'induire des anomalies génétiques, H350 Peut provoquer le cancer, H370 Risque avéré d'effet grave pour les organes, H373 Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'exposition répétées ou d'une exposition prolongée.

⁷ AOEL : (Acceptable Operator Exposure Level ou niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur) est la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé.

⁸ Règlement (UE) n° 284/2013 de la Commission du 1er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

⁹ L'estimation de l'exposition intègre une distance de 3 mètres à partir de la rampe de pulvérisation (EFSA Journal 2014;12(10):3874).

¹⁰ Indice de Risque qui estime le risque cumulé de l'ensemble des substances actives présentes dans le produit. Il est donc égal à la somme des Quotients de Risques QR (Σ QR) spécifiques à chaque substance active prise indépendamment.

Les niveaux de résidus mesurés et la distribution des résultats indiquent que, dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous, l'usage mais n'entraîne pas de dépassement des LMR¹¹ en vigueur.

Compte tenu des niveaux de résidus de clomazone susceptibles d'être retrouvés dans les cultures à cycle court, une mesure de gestion est proposée.

Dans le cadre de l'évaluation européenne, la fixation d'une dose de référence aiguë¹² n'a pas été jugée nécessaire pour la clomazone. Les niveaux estimés des expositions aiguë et chronique du consommateur, liés à l'utilisation des substances actives contenues dans le produit ISERAN, sont inférieurs à la dose de référence aiguë de la mésotrione et à la dose journalière admissible¹³ de chacune des substances actives.

Concernant le métabolite AMBA inclus provisoirement dans la définition du résidu¹⁴ dans les denrées destinées à l'alimentation animale, les données confirmatives¹⁵ ont permis de conclure à l'absence de potentiel génotoxique de ce métabolite.

Les niveaux estimés du métabolite AMBA dans les denrées d'origine animale n'étant pas significatifs, aucune donnée supplémentaire n'est requise dans le cadre du produit ISERAN.

Les concentrations estimées dans les eaux souterraines en substance active et ses métabolites, liées à l'utilisation du produit ISERAN, sont inférieures aux valeurs seuils définies dans le Règlement (UE) n° 546/2011 et le document guide SANCO/221/2000¹⁶.

Les niveaux d'exposition estimés pour les espèces non-cibles, terrestres et aquatiques, liés à l'utilisation du produit ISERAN, sont inférieurs aux valeurs de toxicité de référence pour chaque groupe d'organismes, dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

B. Le niveau d'efficacité du produit ISERAN appliqué en prélevée ou en post-levée précoce est considéré comme satisfaisant pour lutter contre les dicotylédones pour l'usage revendiqué.

Le niveau de sélectivité du produit ISERAN est considéré comme acceptable pour l'usage revendiqué sur maïs. Compte tenu de l'absence de données de sélectivité sur sorgho, un risque de phytotoxicité ne peut être exclu. L'évaluation du niveau de sélectivité du produit ISERAN ne peut être finalisée pour cette culture.

Les risques d'impact négatif sur le rendement, la qualité et la multiplication sont considérés comme acceptables sur maïs.

Concernant le risque de phytotoxicité sur les lignées de maïs destinées à la production de semences, il appartient à l'agriculteur multiplicateur, avant toute utilisation du produit ISERAN, de consulter le semencier concerné ou de respecter les préconisations du prestataire de production concerné.

¹¹ La limite maximale applicable aux résidus (LMR) est la concentration maximale du résidu d'un pesticide autorisée dans ou sur des denrées alimentaires ou aliments pour animaux, fixée conformément au règlement (CE) n° 396/2005, sur la base des bonnes pratiques agricoles et de l'exposition la plus faible possible permettant de protéger tous les consommateurs vulnérables.

¹² La dose de référence aiguë (ARfD) d'une substance chimique est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

¹³ La dose journalière admissible (DJA) d'une substance 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).

¹⁴ EFSA (European Food Safety Authority), 2016. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mesotrione. EFSA Journal 2016;14(3):4419, 103 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4419.

¹⁵ EFSA (European Food Safety Authority), 2018. Technical report on the outcome of the consultation with Member States, the applicant and EFSA on the pesticide risk assessment for mesotrione in light of confirmatory data. EFSA supporting publication 2018:EN-1527. 22pp. doi:10.2903/sp.efsa.2018.EN-1527.

¹⁶ Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council directive 91/414/EEC. SANCO/221/2000-rev10-final, 25 February 2003.

Le risque d'impact négatif sur les cultures suivantes est considéré comme acceptable. Néanmoins, une attention particulière devra être portée sur les conditions d'installation des cultures suivantes et des cultures de remplacement.

Le risque d'impact négatif sur les cultures adjacentes est considéré comme acceptable.

Le risque d'apparition ou de développement de résistance vis-à-vis de la mésotrione et de la clomazone ne nécessite pas de surveillance pour l'usage revendiqué.

CONCLUSIONS

En résumé, la conformité ou l'absence de conformité aux principes uniformes définis dans le règlement (UE) n° 546/2011 est indiquée, usage par usage et sous réserve des conditions d'emploi décrites ci-après, dans le tableau suivant.

I. Résultats de l'évaluation pour les usages revendiqués par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché du produit ISERAN

Usage (a)	Dose maximale d'emploi du produit	Nombre maximal d'applications (c)	Intervalle entre applications	Stade d'application	Délai avant récolte (DAR ¹⁷)	Conclusion (b)
15555901 Maïs*Désherbage <i>Portée d'usage : maïs, millet, moha, miscanthus</i>	1 L/ha	1	-	BBCH ¹⁸ 00-13 mars - avril	F	Non finalisée (absence d'information sur la teneur résiduelle en MDI/MDA sous forme libre, EPI (d))
15555901 Maïs*Désherbage <i>Portée d'usage : Sorgho</i>	1 L/ha	1	-	BBCH 00-13 mars - avril	F	Non finalisée (absence d'information sur la teneur résiduelle en MDI/MDA sous forme libre, sélectivité, EPI (d))

Les lignes grises dans le tableau signalent que l'évaluation conduit à identifier un risque ou que l'efficacité biologique n'a pas été démontrée ou bien qu'il n'a pas été possible de conclure avec les éléments disponibles. Dans la colonne « conclusion », est signalé le domaine de l'évaluation concerné.

(a) Arrêté du 12 avril 2021 relatif à la mise en œuvre du catalogue national des usages phytopharmaceutiques visés dans les décisions d'autorisation de mise sur le marché et de permis de commerce parallèle des produits phytopharmaceutiques et des adjutants, JORF du 21 avril 2021.

(b) La conformité fait référence aux principes uniformes définis dans le règlement (UE) n° 546/2011. Sauf mention explicite, cette conformité porte sur la culture de référence définie dans le catalogue. La compatibilité des LMR des cultures rattachées par le catalogue a été vérifiée. L'évaluation est non finalisée en l'absence ou par manque de données satisfaisant les critères d'évaluation.

(c) Nombre d'applications pour un cycle cultural par an ou à une fréquence indiquée dans les conditions d'emploi et par parcelle.

(d) EPI : équipement de protection individuelle ; Certaines normes ayant pu évoluer, il est de la responsabilité du demandeur de procéder à l'actualisation des références.

¹⁷ Le délai avant récolte (DAR) est le délai minimal autorisé entre le dernier traitement et la récolte d'une culture ; ce délai peut être défini soit en jours, soit par le stade de développement de la culture lors de la dernière application (on parle alors de DAR F).

¹⁸ BBCH : code universel décimal permettant d'identifier le stade de développement des cultures.

II. Classification du produit ISERAN

Classification selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ¹⁹	
Catégorie	Code H
En l'absence d'information justifiant l'absence de MDI et de MDA sous forme libre dans le produit, la classification pour la santé humaine du produit ISERAN ne peut être établie	
Danger aigu pour le milieu aquatique, catégorie 1	H400 Très toxique pour les organismes aquatiques.
Danger chronique pour le milieu aquatique, catégorie 1	H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
Pour les phrases P se référer à la réglementation en vigueur	

Cette classification est à prendre en compte pour l'étiquetage du produit ainsi que pour tout document d'information sur le produit.

La classification des substances actives est rappelée en annexe 2.

III. Conditions d'emploi

Les conditions d'emploi précisées ci-dessous sont issues de l'évaluation et de mesures de prévention, pour chaque section du dossier pour laquelle l'usage revendiqué pourrait ainsi être considéré comme conforme. Il convient de les reprendre et/ou de les adapter au regard des usages qui seront effectivement accordés.

- Pour l'opérateur²⁰, dans le cadre d'une application avec un pulvérisateur à rampe, porter :
 - pendant le mélange/chargement
 - Gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN 16523-1+A1 (type A) ;
 - EPI²¹ vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1²² ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus l'EPI vestimentaire précité ;
 - pendant l'application
 - Si application avec tracteur avec cabine*
 - EPI vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1²² ;
 - Gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN ISO 374-2 (types A, B ou C) à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation. Dans ce cas, les gants ne doivent être portés qu'à l'extérieur de la cabine et doivent être stockés après utilisation à l'extérieur de la cabine ;
 - Si application avec tracteur sans cabine*
 - EPI vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1²² ;
 - Gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN ISO 374-2 (types A, B ou C) à usage unique, dans le cas d'une intervention sur le matériel pendant la phase de pulvérisation ;
 - pendant le nettoyage du matériel de pulvérisation
 - Gants en nitrile certifiés NF EN ISO 374-1/A1 et NF EN 16523-1+A1 (type A) ;
 - EPI vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1²² ;
 - EPI partiel (blouse ou tablier à manches longues) de catégorie III et de type PB (3) à porter par-dessus l'EPI vestimentaire précité.

¹⁹ 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.

²⁰ Sur la base de l'estimation des expositions et des mesures de prévention des risques proposées par le demandeur et vérifiées par l'Anses. Certaines normes ayant pu évoluer, il est de la responsabilité du demandeur de procéder à l'actualisation des références.

²¹ EPI : équipement de protection individuelle

²² Les informations sont insuffisantes pour s'assurer de la performance de l'EPI pour ce type de formulation (ZC). A. Shaw *et al.* (2018).

- **Pour le travailleur²³,** amené à entrer dans la culture après traitement, porter un EPI vestimentaire conforme à la norme NF EN ISO 27065/A1²².
- **Délai de rentrée²⁴ :**
 - En l'absence de classification pour la santé humaine, le délai de rentrée ne peut être établi.
- **SP 1** : 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 3** : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée²⁵ de 5 mètres²⁶ en bordure des points d'eau pour l'usage maïs sur les sols ayant un pH_{H2O} ≥ 7,9.
- **SPe 3** : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 20 mètres²⁶ comportant un dispositif végétalisé permanent non traité d'une largeur de 5 mètres en bordure des points d'eau pour l'usage maïs sur les sols ayant un pH_{H2O} < 7,9.
- **SP 3** : Pour protéger les plantes non cibles, respecter une zone non traitée de 20 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente pour l'usage maïs.
- **Limites maximales de résidus** : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²⁷.
- **Délai(s) avant récolte :**
 - Maïs : F – la dernière application doit être effectuée au plus tard au stade BBCH 13.
- **Autres conditions d'emploi :**
 - En cas d'échec cultural, ne pas planter de culture à cycle de croissance court dans une parcelle traitée moins de 90 jours après une utilisation de clomazone.

Recommandations de la Direction d'Evaluation des Produits Réglementés pour réduire les expositions

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

Il convient au demandeur de se conformer aux normes en vigueur applicables aux EPI.

En tout état de cause, le port 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 EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Commentaires sur les préconisations agronomiques

Il conviendrait d'indiquer que la sélectivité sur sorgho ne peut être garantie et que des symptômes de phytotoxicité peuvent apparaître.

²³ Sur la base de l'estimation des expositions et des mesures de prévention des risques proposées par le demandeur et vérifiées par l'Anses. Certaines normes ayant pu évoluer, il est de la responsabilité du demandeur de procéder à l'actualisation des références.

²⁴ Le délai de rentrée est la durée pendant laquelle il est interdit aux personnes de pénétrer sur ou dans les lieux où a été appliqué un produit.

²⁵ Une zone non traitée (ZNT) est une zone caractérisée par sa largeur en bordure d'un point d'eau et ne pouvant recevoir aucune application directe.

²⁶ En cohérence avec l'arrêté du 4 mai 2017 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits phytopharmaceutiques et de leurs adjuvants visés à l'article L. 253-1 du code rural et de la pêche maritime, modifié par l'arrêté du 27 décembre 2019.

²⁷ 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 (JOUE 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.

Emballages

- Bouteille en PEHD²⁸ (500 mL, 1 L)
- Bidon en PEHD (5 L, 10 L, 20 L)

²⁸ PEHD: polyéthylène haute densité

Annexe 1

**Usage revendiqué par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché
du produit ISERAN**

Substances actives	Composition du produit	Doses maximales de substance active
Mésotrione	150 g/L	150 g sa/ha
Clomazone	80 g/L	80 g sa/ha

Usage	Dose d'emploi du produit	Nombre d'applications	Intervalle entre applications	Stade d'application	Délai avant récolte (DAR)
15555901 Mais*Désherbage	1 L/ha	1	-	BBCH 00-13 Mars - Avril	-

Annexe 2

Classification des substances actives

Substance (Référence)	Classification selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ²⁹	
	Catégorie	Code H
Mésotrine (Reg. (CE) n° 1272/2008)	Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition répétée, catégorie 2	H373 Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
	Toxicité pour la reproduction, catégorie 2(d)	H361d Susceptible de nuire au foetus
	Danger aigu pour le milieu aquatique, catégorie 1	H400 Très toxique pour les organismes aquatiques.
	Danger chronique pour le milieu aquatique, catégorie 1	H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
Clomazone (Reg. (CE) n° 1272/2008)	Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4	H302 Nocif en cas d'ingestion
	Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4	H332 Nocif par inhalation
	Danger aigu pour le milieu aquatique, catégorie 1	H400 Très toxique pour les organismes aquatiques.
	Danger chronique pour le milieu aquatique, catégorie 1	H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

²⁹ 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.