

Maisons-Alfort, 22 janvier 2008

AVIS

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de préparations à base
d'isoproturon destinées au traitement du blé tendre d'hiver et de l'orge d'hiver
(QUINTIL 500 produite par la Société Financière de Pontarlier, ISOTENA produite
par la société Atena, ISOFAR produite par la société Drax Pesticides Ltd, CORYX
produite par la société Hermione et ISOSUN produite par la société Green Sun),
après inscription de la substance active à l'annexe I de la directive 91/414/CEE**

Dans le cadre de la convention-cadre relative au transfert par le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) des demandes antérieures à la date d'entrée en vigueur du décret n°2006-1177 du 22 septembre 2006, l'Afssa a examiné cinq dossiers, déposés initialement à la Direction Générale de l'Alimentation par la Société Financière de Pontarlier, Atena S.A.R.L., Drax Pesticides Ltd, Hermione et Green Sun, relatifs aux demandes d'autorisation de mise sur le marché des préparations à base d'isoproturon destinées au traitement du blé tendre d'hiver et de l'orge d'hiver (QUINTIL 500, ISOTENA, ISOFAR, CORYX et ISOSUN), après inscription de la substance active à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

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 QUINTIL 500, ISOTENA, ISOFAR, CORYX et ISOSUN à base d'isoproturon (IPU), destinées au désherbage du blé tendre d'hiver et de l'orge d'hiver.

Cet avis est fondé sur l'examen du dossier annexe III déposé pour la préparation QUINTIL 500, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE, dans le respect des bonnes pratiques agricoles (BPA) et conformément à l'avis¹ à tous les détenteurs d'autorisations de mise sur le marché pour les spécialités commerciales à base d'isoproturon.

Ces préparations disposaient d'une autorisation de mise sur le marché QUINTIL 500 [AMM n° 8800939], ISOTENA [AMM n° 9500537], ISOFAR [AMM n° 2000456], CORYX [AMM n° 9300042], ISOSUN [AMM n° 9300395]. 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 réévalués² sur la base des points finaux de la substance active.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni les 18 et 19 décembre 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

¹ Avis du Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales paru au Journal Officiel du 8 octobre 2004

² Cette évaluation tient compte du changement mineur de composition qui a fait l'objet d'un avis de l'Afssa (dossier 2007-1649).

CONSIDERANT L'IDENTITE DES PREPARATIONS

La préparation QUINTIL 500 est sous forme d'une suspension concentrée blanche et homogène contenant 500 g/L d'isoproturon (pureté minimale de 98 %) appliquée en pulvérisation. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

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 acceptables par rapport aux exigences réglementaires.

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation QUINTIL 500 ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que cette préparation n'est ni explosive, ni inflammable, ni auto-inflammable. Le pH de la formulation est de 7,33, la spontanéité de la dispersion est de 94 %, la mousse persistante est au maximum de 50 ml après 1 minute. Après stockage de la préparation pendant 2 ans sous des conditions normales (20 °C), le pH est de 7,08 et la spontanéité de la dispersion est de 95 %. La préparation a été montrée stable dans son emballage au moins 2 ans à température ambiante et sept jours à 0°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 : 0,02 mg/kg pour l'isoproturon et 0,02 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.³/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 QUINTIL 500 donnent les résultats suivants :

- DL₅₀⁴ par voie orale chez le rat supérieure à 4000 mg/kg p.c.;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat supérieure à 2000 mg/kg p.c.;
- faible effet irritant oculaire chez le lapin ;
- pas d'effet irritant cutané chez le lapin ;
- pas d'effet de sensibilisation cutanée chez le cobaye.

L'étude de toxicité par inhalation n'est pas requise compte tenu des propriétés physico-chimiques de la préparation.

³ p.c. : poids corporel

⁴ 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.

Au regard 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 les préparations contiennent 500 g/L d'isoproturon classé Xn R40⁶, le classement Xn R40 s'applique également à la préparation QUINTIL 500.

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

Estimation de l'exposition de l'opérateur

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.

Une étude d'absorption comparative *in vitro* sur peau humaine et de rat a montré que l'absorption cutanée de la substance active isoproturon dans la préparation QUINTIL 500 concentrée et diluée est respectivement de 0,7 % et de 2,8 %.

En considérant les conditions d'application suivantes de la préparation QUINTIL 500, 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 : 200 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 rampe à jets projetés.

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

	% AOEL	
	POEM	BBA
sans protection	1004	198
avec gants (mélange/chargement)	878	144
avec gants (mélange/chargement et application)	176	118
avec gants (mélange/chargement et application) + vêtements de protection (application)	-	14

Ces résultats montrent que, pour le modèle POEM et le modèle BBA, l'exposition de l'opérateur est supérieure à l'AOEL (176 et 118 %) 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 (14 %) avec port de gants pendant toutes les opérations de traitement (mélange/chargement et application) et avec port de vêtements de protection pendant l'application.

Ces résultats ont été confirmés par une étude terrain, qui a montré que l'exposition des opérateurs était inférieure à l'AOEL (41 %).

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 cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérogène de catégorie 3).

⁷ sa : substance active

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 QUINTIL 500.

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 5,4 et 2,32 % de l'AOEL pour un adulte de 60 kg situé respectivement à 8 ou 10 mètres de la zone d'application. Le risque sanitaire est considéré comme acceptable.

Exposition des travailleurs

La préparation QUINTIL 500 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 du QUINTIL 500 est fondé sur les données présentées pour l'inscription de l'isoproturon à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. En complément de ces données, le dossier contient 4 nouvelles études de résidus sur blé et orge.

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. 15 essais résidus fournis dans le cadre de ce dossier ont été conduits à des doses supérieures ou égales aux bonnes pratiques agricoles proposées. Dans ces essais, aucun résidu n'a été détecté dans les grains de blé ou d'orge (< 0,02 ou < 0,05 mg/kg selon les essais), ce qui confirme la limite maximale de résidus (LMR) de 0,05 mg d'isoproturon/kg et le délai avant récolte (DAR) de 90 jours déjà fixés pour les céréales au niveau européen.

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

Rotations culturales

En raison de la faible persistance de l'isoproturon dans le sol (DT90¹⁰ = 68 jours), les études de rotation culturale ne sont pas nécessaires.

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., Streloke M., Herrmann M., Wenzelburger H.J. (1995). Studies on the spray drift of plant protection products. Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH, Berlin.

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

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. L'AJMT représente 3 % de la DJA pour l'adulte, le bambin (13-18 mois) et le nourrisson (7-12 mois). Le risque chronique pour le consommateur est considéré comme acceptable.

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.

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 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 : DT50¹² = 33 jours, valeur maximale au champ* (n=4);
- pour le desmethyl-isoproturon : DT50 = 64,5 jours, valeur maximale au laboratoire* (n=8), 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 desmethy-isoproturon.

Persistence et risque d'accumulation

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

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)

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 :

- l'isoproturon : DT50 = 12,5 jours (moyenne géométrique au laboratoire normalisée* à 20 °C et pF 2, n=14)
Kfoc¹⁵ = 104 mL/g_{OC} (médiane, n=22)
1/n¹⁶ = 0,86 (médiane, n=22)
- 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).

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 B et C de structure non identifiée 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, le drainage et le ruissellement 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*) ;

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.

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.

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

- 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.

La PECesu maximale calculée par ruissellement est de 0,46 µg/L pour l'isoproturon et de 0,06 µg/L pour le desmethyl-isoproturon.

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.

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.

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

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

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 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).

Compte tenu des usages proposés pour la préparation et des périodes d'application, l'exposition concerne les oiseaux herbivores se nourrissant de végétaux traités et les oiseaux insectivores se nourrissant d'insectes des cultures. Les calculs ont été faits selon les scénarios standard supposant un régime composé exclusivement d'aliments traités.

Pour l'usage sur céréales, correspondant à une application de 1200 g sa/ha, les rapports toxicité/exposition (TER¹⁸) calculés pour les risques aigus et court-terme sont, pour les oiseaux herbivores et insectivores, supérieurs aux valeurs seuils de l'annexe VI de la Directive 91/414/CEE fixées à 10. Les TER long terme calculés indiquent un risque potentiel pour les oiseaux herbivores et insectivores (TER < 5, valeur seuil).

Une évaluation affinée des risques a été réalisée sur la base de concentrations résiduelles plus réalistes dans les végétaux et dans les insectes. Dans le cas des végétaux, les valeurs mesurées de résidus atteignent environ 50 % de la valeur par défaut du document guide (76 mg/kg) et la dissipation de l'isoproturon mesurée dans les végétaux est environ deux fois plus rapide qu'estimée par le document guide (DT50 = 5 jours). Dans ce cas, pour les oiseaux herbivores, le TER long-terme est de 2,17.

Dans le cas des oiseaux insectivores, l'exposition dans ces cultures portant plus sur les gros insectes, une valeur de RUD¹⁹ de 5,1 mg/kg a été utilisée. Dans ce cas, le TER long terme est 2,51.

Bien que ces TER restent inférieurs à la valeur seuil de 5, on peut considérer que la marge de sécurité est suffisante dans la mesure où la période d'application est limitée à une période se situant en dehors de la période de reproduction des oiseaux et où la substance n'est appliquée qu'une fois et est peu persistante.

Cependant, plusieurs métabolites de l'isoproturon se forment dans les végétaux dont le desméthyl-isoproturon. De plus, ce métabolite est majeur dans le sol. 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

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 RUD : résidus par dose unitaire (residue value per unit dose)

Les risques de contamination des oiseaux par l'eau de boisson ont également été évalués et sont acceptables.

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. 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).

Compte tenu des usages proposés pour la préparation et des périodes d'application, l'exposition concerne les mammifères herbivores se nourrissant de végétaux traités. Cette évaluation couvre le cas des mammifères insectivores, dont la prise alimentaire est inférieure de moitié. Les calculs ont été faits selon les scénarios standard supposant un régime composé exclusivement d'aliments traités.

Pour l'usage sur céréales, correspondant à une application de 1200 g sa/ha, les TER aigus et long terme sont inférieurs aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE fixées à 10 pour le risque aigu et à 5 pour le risque long terme.

Une évaluation affinée de l'exposition des herbivores a donc été réalisée. Elle porte sur des valeurs mesurées de résidus dans les végétaux et sur la prise en compte de la dissipation mesurée de l'isoproturon dans les végétaux (DT50 = 5 jours). Dans ce cas, le TER aigu est supérieur à 10, indiquant des risques aigus acceptables, mais le TER long-terme (0,53) reste inférieur à la valeur seuil de 5.

De plus, 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 reste inférieur à la valeur seuil de 5 (0,08 pour le campagnol et 0,39 pour le lièvre). 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

Les risques de contamination des mammifères par l'eau de boisson ont également été évalués et sont acceptables.

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 estimée pour l'isoproturon à 1,3 µg sa/L, établie à partir de la CE50²⁰ de l'étude de toxicité sur la croissance des algues pour *Navicula pelliculosa*, à laquelle un facteur de sécurité de 10 a été appliqué.

²⁰ CE50 : concentration d'une substance produisant 50% d'effet sur les algues

Dans le cadre de ce dossier, une étude complémentaire a été fournie permettant d'évaluer la distribution de la sensibilité d'espèces algales, de laquelle une HC5²¹ a été déduite. Cette HC5 est valide et peut être utilisée pour estimer le seuil sans effet pour les algues, avec un facteur de sécurité de 2 choisi pour tenir compte du fait qu'il s'agit d'une distribution de concentrations ayant 50 % d'effets. Utilisée avec un facteur de sécurité de 2, cette donnée conduit à une PNEC de 1,86 µg/L, qui reste protectrice de la sensibilité d'autres groupes d'organismes aquatiques (plantes, invertébrés et poissons).

La toxicité de la préparation a fait l'objet d'études évaluées au niveau européen. Deux nouvelles études portant sur *Oncorhynchus mykiss* et *Daphnia magna* ont été soumises dans le cadre de ce dossier. Ces études n'indiquent pas d'augmentation de la toxicité de la substance active dans cette préparation. L'évaluation est donc réalisée sur la base des données sur la substance active.

Cependant, 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 en considérant, dans une première approche et comme le suggère le document Sanco 3268/2002, une toxicité par défaut 10 fois supérieure à celle du parent (PNEC = 0,186 µg/L) et en comparant cette PNEC aux concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PECesu) pour ces deux composés.

Les rapports PEC/PNEC²² étant supérieurs à 1 avec une dérive de pulvérisation à 10 mètres et inférieurs à 1 avec une dérive à 30 mètres, afin de protéger les organismes aquatiques, il convient de respecter une zone non traitée de 20 mètres par rapport aux points d'eau.

Un risque lié au drainage a été identifié pour l'isoproturon, le rapport PEC/PNEC étant supérieur à 1. Afin de protéger les organismes aquatiques, il convient de ne pas appliquer cette préparation sur sols drainés.

L'évaluation de risque dû au ruissellement montre un risque acceptable pour l'isoproturon comme pour le métabolite desmethyl isoproturon.

Compte tenu de ces évaluations, la préparation QUINTIL 500 est considérée comme très toxique pour les organismes aquatiques, pouvant 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. Trois nouvelles études de toxicité aiguë par voie orale et par contact confirme que la préparation QUINTIL 500 est faiblement toxique pour les abeilles (DL50 par voie orale et contact > 100 µg/abeille).

Pour l'usage sur blé et orge, correspondant à une application de 1200 g sa/ha, les quotients de risques (HQ) pour l'exposition par contact et par voie orale sont inférieurs à la valeur seuil de 50 proposée par l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, au-delà de laquelle une évaluation approfondie du risque est requise. Les risques liés à l'utilisation du QUINTIL 500 sur céréales sont acceptables pour les abeilles.

Effets sur les autres arthropodes non cibles

Le risque pour les autres arthropodes non visés a été évalué selon les recommandations des documents guides Sanco/10329/2002 et Escort 2. La toxicité de la préparation a fait l'objet d'études examinées dans le dossier européen et porte sur deux espèces en plus des deux espèces standard dont la sensibilité à l'isoproturon a été testée avec une préparation de

²¹ HC5 (hazard concentration) : concentration susceptible d'affecter 5% des espèces testées (valeur déterminée par calcul statistique)

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

composition similaire et dont les résultats peuvent être extrapolés au QUINTIL 500. Aucun effet significatif n'a été observé jusqu'à 2500 g sa/ha.

L'ensemble des données disponibles sur la substance active et la préparation QUINTIL 500 permet de conclure à des risques acceptables pour les arthropodes non visés exposés à la dose recommandée au champ (1200 g sa/ha).

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 a été évalué selon les recommandations du document guide Sanco/10329/2002. La substance ne présente pas de toxicité aiguë pour le ver de terre (DL50 chez *E. fetida* > 5000 mg/kg sol). La toxicité de la préparation a fait l'objet d'études évaluées dans le dossier européen de la substance active.

Pour l'usage sur blé et orge, correspondant à une application de 1200 g sa/ha, le TER aigu est très supérieur au seuil de 10 proposé par l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Compte tenu de la marge de sécurité observée pour le risque aigu (TER > 1000) et du nombre d'applications proposées (< 3 par an), une évaluation des risques long terme n'est pas requise.

Par ailleurs, les risques liés à la formation du métabolite desméthyl-isoproturon ont pu être évalués. Une étude de toxicité aiguë a permis d'estimer la DL50 à 90 mg/kg sol, le TER qui en résulte est de 573,2, supérieur à la valeur seuil de 10 de la Directive 91/414/CEE.

Ces évaluations permettent de considérer que les risques liés à l'utilisation du QUINTIL 500 sur céréales sont acceptables pour les vers de terre et autres macro-organismes non-cibles du sol.

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

La toxicité de la préparation a fait l'objet d'essais examinés dans le cadre de l'évaluation communautaire de l'isoproturon. 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 cette préparation sur céréales sont donc acceptables.

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

En raison de l'absence de données, le risque pour la flore non cible n'a pas été évalué. Aussi, le risque pour la flore non cible est considéré comme acceptable uniquement en respectant une zone non traitée de 20 mètres en bordure d'une aire non cultivée.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

Les données fournies initialement dans le cadre de ce dossier de réexamen ne permettaient pas d'évaluer l'efficacité de cette préparation. Le nouveau dossier biologique soumis a fait l'objet de l'évaluation présentée ci-dessous.

Essais efficacité

57 essais d'efficacité ont été fournis mais la présentation des résultats n'a pas permis leur exploitation. Les résultats de 11 de ces essais ont été regroupés par année et par pays mais aucune interprétation n'a été fournie. En ce qui concerne les 46 autres essais, aucun regroupement n'a été réalisé et les moyennes de chaque essai sont présentées sans qu'aucune analyse ne soit conduite. Le tableau de synthèse demandé de sensibilité des adventices à l'herbicide n'a pas été fourni.

Les données, telles que présentées, sont jugées non conformes aux exigences de la directive 91/414/CEE puisqu'elles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du produit pour chacune des adventices en fonction de différents facteurs environnementaux (niveau d'infestation, stade d'application des adventices lors de l'application, type de sol, etc...).

Essais phytotoxicité

Sur les 28 essais de phytotoxicité annoncés, seuls 9 essais sont jugés valides. La synthèse fournie ne permet pas de faire la distinction entre les notations de phytotoxicité réalisées dans les essais de phytotoxicité et celles réalisées dans les essais d'efficacité. Toutefois, les données provenant des 9 essais valides (7 sur blé tendre d'hiver et 2 sur orge d'hiver) permettent de conclure que l'utilisation du produit n'induit pas de risque nouveau pour les cultures traitées, connaissant les risques phytotoxiques de l'isoproturon liés à certaines conditions édaphiques et climatiques et sur certaines variétés .

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

Les quelques données sur le rendement figurant dans 5 des 9 essais de phytotoxicité permettent de considérer qu'un traitement des blés et orges à un stade précoce de développement n'aura pas d'effet sur le rendement. Toutefois, aucune des données complémentaires demandées n'a été fournie.

Effets secondaires non recherchés

Aucune donnée n'a été fournie.

Résistance

Les éléments bibliographiques fournis n'ont pas conduit à une analyse de risque de résistance des adventices vis-à-vis de l'isoproturon. Aucune proposition de stratégie de gestion des risques de résistances n'est faite.

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

- A.** Les propriétés physiques et chimiques de la préparation QUINTIL 500 et de ses identiques : ISOTENA, ISOFAR, CORYX et ISOSUN ont été décrites pour permettre une évaluation des risques finalisée.

Les risques liés à l'utilisation de la préparation QUINTIL 500 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 QUINTIL 500 et de ses identiques pour les usages demandés sont considérés comme acceptables.

- B.** L'ensemble des données biologiques présentées, en dépit du grand nombre d'essais d'efficacité transmis, n'ont pas permis d'évaluer l'efficacité de la préparation QUINTIL 500 sur les adventices du blé tendre et de l'orge d'hiver et de démontrer l'intérêt du produit.

Les effets sur la qualité, le rendement et les effets secondaires non intentionnels n'ont pu être évalués, aucune donnée n'ayant été fournie.

Concernant la survenue et le développement potentiel de résistance, des informations bibliographiques sur les facteurs de risque de résistance sont mentionnés sans engagement de mettre en place des mesures de gestion.

Classification des préparations QUINTIL 500, ISOTENA, ISOFAR, CORYX et ISOSUN , phrases de risque et conseils de prudence :

Xn, Carc. Cat. 3 R40

N, R50/53

S36/37 S46 S60 S61

- Xn : Nocif
N : Dangereux pour l'environnement
- R40 : Effet cancérigène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérigènes 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 et des vêtements de protection pendant toutes les phases de mélange, chargement et traitement.
- 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 20 m par rapport aux points d'eau".
- SPe3 : "Pour protéger les plantes non-cibles, respecter une zone non traitée de 20 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".
- **Limites maximales de résidus** : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne²³ ;
- **Délai avant récolte (DAR)** : 90 jours.

En conséquence, considérant que les données biologiques présentées ne permettent pas d'évaluer l'intérêt agronomique de ces préparations, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un **avis défavorable** pour l'autorisation de mise sur le marché des préparations QUINTIL 500, ISOTENA, ISO FAR, CORYX et ISOSUN.

Pascale BRIAND

²³ 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 demandés pour les préparations soumises à la réévaluation
 QUINTIL 500 [AMM n° 8800939], ISOTENA [AMM n° 9500537], ISOFAR [AMM n° 2000456],
 CORYX [AMM n° 9300042], ISOSUN [AMM n° 9300395]

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	Stade d'application (stade de croissance et saison)
15105912 Blé tendre d'hiver * désherbage	2,4 L/ha (1200 g sa/ha)	1	BBCH 12-29 (automne-printemps)
15105913 Orge d'hiver * désherbage	2,4 L/ha (1200 g sa/ha)	1	BBCH 12-29 (automne-printemps)