

Maisons-Alfort, le 23 Septembre 2010

AVIS

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché de
la préparation ALPA à base d'isoxaflutole,
de la société BAYER CROPS SCIENCE FRANCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (qui reprend, depuis le 1^{er} juillet 2010, les missions de l'Afssa et de l'Afsset) a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation ALPA de la société BAYER CROPS SCIENCE FRANCE, pour laquelle, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires et de l'efficacité de cette préparation est requis.

Le présent avis porte sur la préparation ALPA à base d'isoxaflutole, destinée au désherbage du maïs et du maïs doux.

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

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni les 29 et 30 juin 2010, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

CONSIDÉRANT L'IDENTITÉ DE LA PRÉPARATION

La préparation ALPA est un herbicide sous forme de suspension concentrée (SC) contenant 44 g/L d'isoxaflutole (pureté minimale de 95 %), appliqué en pulvérisation. Les usages revendiqués (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnés à l'annexe 1.

L'isoxaflutole² est une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

CONSIDÉRANT LES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET LES MÉTHODES D'ANALYSES

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

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation ALPA ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente ni propriété explosive ni comburante. Elle n'est pas inflammable (point éclair supérieur à 101 °C), ni auto-inflammable à température ambiante (température d'auto-inflammabilité de 635 °C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 4,3 (préparation acide).

Les études de stabilité au stockage (2 semaines à 54°C et 2 ans à température ambiante) montrent que la préparation est stable dans son emballage (PEHD³) dans ces conditions. Deux

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

² Directive 2003/68/CE de la Commission du 11 juillet 2003 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives trifloxystrobine, carfentrazone-éthyl, mésotrione, fenamidone et isoxaflutole.

³ PEHD : polyéthylène haute densité.

phases réversibles apparaissent dans la préparation après le stockage à température ambiante. Par conséquent, il conviendra d'agiter la préparation avant emploi.

La préparation forme de la mousse dans les limites acceptables. La mise en suspension de la préparation est spontanée et les mesures de suspensibilité de la préparation après dilution sont dans les limites acceptables.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées [concentration de 0,28 à 1,15 % (v/v)]. Les études ont montré que l'emballage (PEHD) était compatible avec la préparation.

Les méthodes de détermination de la substance active et des impuretés dans la substance active technique ainsi que la méthode d'analyse de la substance active dans la préparation sont conformes aux exigences réglementaires. La préparation ne contenant pas d'impuretés déclarées pertinentes, aucune méthode d'analyse n'est nécessaire pour la détermination des impuretés dans la préparation.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus de la substance active dans les substrats (végétaux) et les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen et dans le dossier de la préparation, sont conformes aux exigences réglementaires. Aucune limite maximale de résidus (LMR) n'ayant été fixée dans les produits d'origine animale, aucune méthode pour le dosage des résidus n'est nécessaire. La substance active n'étant pas classée toxique (T) ou très toxique (T+), aucune méthode d'analyse n'est nécessaire dans les fluides biologiques. Les limites de quantification (LQ) de la substance active et de ses métabolites dans les différents milieux sont les suivantes :

Matrice		LQ pour l'isoxaflutole	LQ pour les métabolites
Denrées végétales	Riches en eau, céréales et produits secs	0,01 mg/kg	RPA 202248 ⁴ : 0,01 mg/kg RPA 203328 ⁵ : 0,01 mg/kg
	Sol	10 µg/kg	RPA 202248 : 10 µg/kg RPA 205834 ⁶ : 10 µg/kg RPA 203328 : 10 µg/kg
Eau	Eau de surface	2 µg/L	RPA 202248 : 2 µg/L RPA 205834 : 2 µg/L RPA 203328 : 2 µg/L
	Eau de boisson	0,1 µg/L	RPA 202248 : 0,1 µg/L RPA 205834 : 0,1 µg/L RPA 203328 : 0,1 µg/L
Air		2 µg/m ³	-

La limite de quantification reportée est la plus faible s'il existe plusieurs méthodes validées pour une même matrice.

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

La dose journalière admissible⁷ (DJA) de l'**isoxaflutole**, 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.⁸/j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité de 2 ans par voie orale chez le rat ainsi que dans une étude de toxicité sur la reproduction chez le rat.

⁴ 2-cyano-3-cyclopropyl-1 -(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione.

⁵ Acide 2-methanesulfonyl-4-trifluoromethylbenzoic.

⁶ 2-aminomethylene-1 -cyclopropyl-3-(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylphenyl)-propan-1,3-dione.

⁷ La dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

⁸ p.c. : poids corporel.

La fixation d'une dose de référence aiguë⁹ (ARfD) pour l'**isoxaflutole** a été jugée comme non nécessaire dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

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

- DL₅₀¹⁰ par voie orale chez le rat, supérieure à 5000 mg/kg p.c. ;
- DL₅₀ par voie cutanée chez le rat, supérieure à 4000 mg/kg p.c. ;
- Non irritant pour la peau chez le lapin ;
- Non irritant pour les yeux chez le lapin ;
- Non sensibilisant par voie cutanée chez la souris.

La classification de la préparation, déterminée au regard de ces résultats expérimentaux, de la classification de la substance active 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'opérateur¹¹ (AOEL) pour l'**isoxaflutole**, fixé dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, est de **0,02 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste observé obtenue dans une étude de toxicité de 90 jours par voie orale chez le rat, corrigé par l'absorption orale de 60 %.

Aucune étude d'absorption cutanée n'a été fournie avec la préparation. La valeur retenue par défaut pour l'absorption cutanée de l'**isoxaflutole** est de 60 % par défaut pour la préparation non diluée et la préparation diluée, basée sur l'absorption orale de la substance active.

Estimation de l'exposition des applicateurs

L'exposition systémique des applicateurs a été estimée à l'aide du modèle BBA (German Operator Exposure Model), en tenant compte du taux d'absorption cutanée retenu et en considérant les conditions d'application suivantes de la préparation ALPA. L'exposition estimée par ce modèle, exprimée en pourcentage d'AOEL, est la suivante :

Usage	Dose d'emploi maximum	Surface de traitement	Equipement	% AOEL
Maïs	2,25 L/ha, soit 99 g/ha d' isoxaflutole	20 ha/j	Pulvérisateur à rampe	377 % (sans EPI ¹²) 46 % (avec port de gants et vêtement de protection pendant le mélange/chargement)

Ces résultats montrent que, pour les usages sur maïs et maïs doux, l'exposition des applicateurs avec port de gants et de vêtements de protection pendant le mélange/chargement représente 46 % de l'AOEL de l'**isoxaflutole**.

Au regard de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, le risque sanitaire des applicateurs est considéré comme acceptable avec port de gants et de vêtements de protection pendant le mélange/chargement pour l'ensemble des usages revendiqués.

⁹ La dose de référence aiguë (ARfD) d'un produit chimique est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² EPI : Equipement de protection individuelle.

Il convient de noter que les équipements de protection individuelle (EPI) doivent impérativement être adaptés aux propriétés physico-chimiques du produit utilisé et aux conditions d'exposition et que, afin de garantir une efficacité, ils doivent être associés 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.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'estimation de l'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation est réalisée à partir du modèle EUROPOEM II¹³ pour une dose d'isoxaflutole maximale de 99 g sa¹⁴/ha. L'exposition estimée correspond à 2,70 % de l'AOEL de l'isoxaflutole pour un adulte de 60 kg situé à 7 mètres de l'application. Le risque sanitaire pour les personnes présentes est considéré comme acceptable pour les usages revendiqués.

Estimation de l'exposition des travailleurs

La préparation ALPA étant destinée au désherbage du maïs à un stade de développement très précoce ne nécessitant pas l'intervention de travailleurs après traitement, l'estimation de l'exposition des travailleurs est considérée comme non nécessaire.

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

Les données résidus fournies dans le cadre de ce dossier d'examen de la nouvelle préparation ALPA sont les mêmes que celles soumises pour l'inscription de l'isoxaflutole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. En complément de ces données, le dossier contient 9 études de résidus sur maïs.

Définition du résidu

Des études de métabolisme dans le maïs ainsi que chez l'animal, des études de procédés de transformation des produits végétaux et des études de résidus dans les cultures suivantes ont été réalisées pour l'inscription de l'isoxaflutole à l'annexe I. Ces études ont permis de définir le résidu dans les plantes comme la somme de l'isoxaflutole et des métabolites RPA 202248 et RPA 203328 exprimée en isoxaflutole pour la surveillance et le contrôle et pour l'évaluation du risque pour le consommateur. La définition du résidu dans les produits d'origine animale n'a pas été jugée nécessaire.

Essais résidus

● **Maïs grain et maïs fourrage**

Les bonnes pratiques agricoles (BPA) revendiquées sur maïs sont : 1 application à la dose de 100 g /ha d'isoxaflutole effectuée en pré-émergence, délai avant récolte (DAR) de 90 jours.

32 essais résidus sur maïs, évalués lors de l'inscription de l'isoxaflutole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, ont été fournis. Ils ont été conduits dans le Nord de l'Europe (15 essais) et dans le Sud de l'Europe (17 essais) en respectant des BPA identiques ou plus critiques que celles revendiquées en France (1 application à la dose de 75-100 à 300 g/ha d'isoxaflutole, en pré-émergence et jusqu'au stade BBCH 16 avec un DAR F¹⁵).

24 essais supplémentaires ont été fournis. Ils ont été conduits dans le Nord de l'Europe (9 essais) et dans le Sud de l'Europe (15 essais) selon les BPA suivantes : 1 application à la dose de 100 g/ha d'isoxaflutole, en pré-émergence et jusqu'au stade BBCH 16 avec un DAR F.

Le plus haut niveau de résidus est égal à 0,047 mg/kg dans les grains et à 0,074 mg/kg dans le fourrage.

¹³ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

¹⁴ sa : substance active.

¹⁵ F : Le DAR pour les usages considérés est couvert par les conditions d'application et/ou le cycle de croissance de la culture (> 120 jours). Par conséquent, il n'est pas nécessaire de proposer un DAR en jours.

Les niveaux de résidus mesurés dans le maïs grain et fourrage et la distribution des résultats confirment que les BPA proposées sur maïs grain et fourrage permettent de respecter la limite maximale de résidus (LMR) en vigueur.

Par conséquent, l'usage sur maïs grain et fourrage (1 application à 100 g sa/ha d'isoxaflutole du post-semis jusqu'au stade pré-émergence et un DAR F) est acceptable et permettra de respecter la LMR européenne en vigueur.

- **Maïs doux**

Les BPA revendiquées sur maïs doux sont : 1 application à la dose de 50 g/ha d'isoxaflutole, DAR de 70 jours.

Le plus haut niveau de résidus est égal à 0,033 mg/kg dans les grains au stade immature.

Les niveaux de résidus mesurés dans le maïs doux et la distribution des résultats confirment que les BPA proposées sur maïs doux permettent de respecter la LMR en vigueur.

Par conséquent, l'usage sur maïs doux (1 application à 50 g sa/ha d'isoxaflutole du post-semis jusqu'au stade pré-émergence et un DAR F) est acceptable et permettra de respecter la LMR européenne en vigueur.

Alimentation animale

Les études d'alimentation animale réalisées lors de l'inscription de l'isoxaflutole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE n'ont pas conduit à définir de LMR dans les produits d'origine animale.

Rotations culturales

Les études de rotations culturales réalisées dans le cadre de l'inscription de l'isoxaflutole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE sont suffisantes pour conclure que l'utilisation de la préparation ALPA n'aboutira pas à la présence de résidus dans les cultures suivantes.

Effets des transformations industrielles et des préparations domestiques

En raison du faible niveau de résidus 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

La fixation d'une dose de référence aiguë n'a pas été jugée nécessaire pour la substance active isoxaflutole. L'évaluation du risque aigu pour le consommateur n'est pas nécessaire.

Au regard des données évaluées dans le cadre de ce dossier, le risque chronique est acceptable pour le consommateur français et européen.

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'isoxaflutole, 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 de l'isoxaflutole avec la préparation ALPA et pour les usages considérés.

Devenir et comportement dans le sol

Voies de dégradation dans le sol

En conditions contrôlées aérobies, l'isoxaflutole est principalement dissipé par hydrolyse conduisant à la formation du métabolite RPA 202248 (représentant 95 % de la RA¹⁶ après une semaine). Le RPA 202248 est ensuite majoritairement dégradé en RPA 203328 (représentant

¹⁶ RA : radioactivité appliquée.

au maximum 90 % de la RA après 91-120 jours d'incubation). La minéralisation en CO₂ est faible (moins de 1 % de la RA après 100 jours d'incubation) et la formation de résidus non-extractibles est également faible (9 % de la RA après 120 jours).

Le comportement de l'isoxaflutole en conditions anaérobies n'est pas renseigné. Cependant, cette étude n'est pas jugée nécessaire au vu des usages revendiqués.

L'isoxaflutole n'est pas photosensible.

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

Les PEC_{sol} ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)¹⁷ et en considérant notamment les paramètres suivants pour l'isoxaflutole et ses métabolites :

- Pour l'isoxaflutole : DT₅₀¹⁸ = 2,4 jours, valeur maximale au champ non-normalisée, cinétique SFO¹⁹, n=4 ;
- Pour le métabolite RPA 202248 : DT₅₀ = 15,1 jours, valeur maximale au champ non-normalisée, cinétique SFO, n=4, pourcentage maximal mesuré de 95 % de la RA au laboratoire ;
- Pour le métabolite RPA 203328 : DT₅₀ = 76,3 jours, valeur maximale au champ non-normalisée, cinétique SFO, n=4, pourcentage maximal mesuré de 90 % de la RA au laboratoire.

Les PEC_{sol} maximales calculées pour les usages revendiqués sont de 0,132 mg/kg_{SOL} pour l'isoxaflutole, 0,125 mg/kg_{SOL} pour le métabolite RPA 202248 et 0,088 mg/kg_{SOL} pour le métabolite RPA 203328.

Persistance et risque d'accumulation

L'isoxaflutole et ses deux principaux métabolites dans le sol ne sont pas considérés comme persistants au champ au sens de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE.

Transfert vers les eaux souterraines

Adsorption et mobilité

Selon la classification de McCall²⁰, l'isoxaflutole et le métabolite RPA 202248 sont considérés comme très mobiles, le métabolite RPA 203328 est considéré comme extrêmement mobile.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECgw)

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

- pour l'isoxaflutole : DT₅₀ = 0,6 jour (moyenne géométrique des valeurs au champ, normalisée à 20°C et pF=2, cinétique SFO, n=4), K_{foc}²¹ = 79,8 mL/g_{OC} (moyenne, n=4), 1/n²² = 0,935 (moyenne, n=4) ;
- pour le métabolite RPA 202248 : DT₅₀ = 9,8 jours (moyenne géométrique des valeurs au champ, normalisée à 20°C et pF=2, cinétique SFO, n=4), K_{foc} = 46,4 mL/g_{OC} (moyenne, n=8), 1/n = 0,867 (moyenne, n=8), fraction de formation cinétique = 1 à partir du parent ;
- pour le métabolite RPA 203328 : DT₅₀ = 22,8 jours (moyenne géométrique des valeurs au champ, normalisée à 20°C et pF=2, cinétique SFO, n=4), K_{oc}²³ = 0,70 mL/g_{OC} (moyenne, n=5), 1/n = 0,79 (moyenne, n=5), fraction de formation cinétique = 1 à partir du métabolite RPA 202248.

Dans le cas des usages revendiqués pour la préparation ALPA, les PEC_{gw} calculées pour l'isoxaflutole et le métabolite RPA 202248 sont inférieures à la valeur réglementaire de

¹⁷ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

¹⁸ DT₅₀ : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de la substance.

¹⁹ SFO : déterminée selon une cinétique de 1er ordre simple (Simple First Order).

²⁰ 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.

²¹ K_{foc} : coefficient d'adsorption par unité de masse de carbone organique utilisé dans l'équation de Freundlich.

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

²³ K_{oc} : coefficient de partage sol-solution par unité de masse de carbone organique.

0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens et des conditions testées. Les PEC_{gw} calculées pour le métabolite RPA 203328 sont supérieures à 0,75 µg/L pour 6 scénarios européens sur 8 pertinents pour les usages revendiqués (de 0,116 à 3,728 µg/L). Cependant, le métabolite RPA 203328 est considéré comme non pertinent au sens du document guide européen Sanco/221/2000²⁴.

Les risques de contamination des eaux souterraines, liés à l'utilisation de la préparation ALPA, sont considérés comme acceptables.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

L'isoxaflutole est rapidement dégradé par hydrolyse à tous les pH testés. Cette dégradation conduit à la formation du métabolite RPA 202248.

L'isoxaflutole est sensible à la photolyse. Cependant, cette voie de dégradation ne devrait pas être majoritaire dans les systèmes aquatiques. En effet, l'hydrolyse est plus rapide, ainsi elle sera majoritaire par rapport à la photolyse.

En système eau-sédiment, à l'obscurité, l'isoxaflutole est rapidement hydrolysé et forme le métabolite RPA 202248 (52-64 % de la RA dans la phase aqueuse après 1-2 jours d'incubation). Le métabolite RPA 202248 est ensuite dégradé en métabolite RPA 205834 (15-20 % de la RA dans la phase aqueuse après 2-7 jours d'incubation) et adsorbé sur les sédiments (maximum de 39 % de la RA dans les sédiments après 62 jours d'incubation). Le métabolite RPA 205834 est également adsorbé et formé dans les sédiments (maximum de 14 % de la RA dans les sédiments après 14 jours d'incubation). La minéralisation est faible (< 1 % de la RA après 100 jours d'incubation) et la formation de résidus non-extractibles dans les sédiments représente jusqu'à 23 % de la RA après 100 jours d'incubation.

Vitesse de dissipation et concentrations prévisibles dans les eaux de surface (PEC_{sw}) et les sédiments (PEC_{sed})

Les PEC_{sw} et les PEC_{sed} résultant de la dérive de pulvérisation ont été calculées en considérant notamment les paramètres suivants :

- pour l'isoxaflutole : DT₅₀ eau = DT₅₀ sédiment = DT₅₀ système total = 0,57 jour ;
- pour le métabolite RPA 202248 : DT₅₀ système total = 477,5 jours, pourcentage maximum de formation de 28,88 % de la RA dans les sédiments, pourcentage maximum de formation de 63,87 % de la RA dans la phase aqueuse ;
- pour le métabolite RPA 205837 : DT₅₀ système total = 74,5 jours, pourcentage maximum de formation de 13,59 % de la RA dans les sédiments, pourcentage maximum de formation de 20,44 % de la RA dans la phase aqueuse ;

Les PEC_{sw} et PEC_{sed} pour l'isoxaflutole et ses métabolites sont présentées dans le tableau suivant :

Voie d'entrée		Isoxaflutole	RPA 202248	RPA 205834
PEC _{sw} (µg/L)	Forte (10 m)	0,048	0,061	0,019
	Moyenne (30 m)	0,016	0,021	0,006
	Faible (100 m)	0,005	0,0063	0,002
PEC _{sed} (µg/kg)	Forte (10 m)	-	0,178	0,019
	Moyenne (30 m)	-	0,061	0,006
	Faible (100 m)	-	0,018	0,002

L'isoxaflutole est considéré comme non facilement biodégradable.

²⁴ Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council directive 91/414/EEC. Sanco/221/2000-rev4, 25 February 2003.

Comportement dans l'air

Le potentiel de volatilisation de l'isoxaflutole est faible (pression de vapeur = 10^{-6} Pa à 20°C). De plus, et du fait de sa DT₅₀ dans l'air inférieure à 2 jours (DT₅₀ = 34 heures), le potentiel de transport de l'isoxaflutole sur de longues distances est considéré comme négligeable (FOCUS AIR, 2008)²⁵.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE

Effet sur les oiseaux

Les risques pour les oiseaux ont été évalués sur la base des données du rapport d'évaluation européen pour l'isoxaflutole et selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000. Les valeurs de toxicité retenues pour l'évaluation des risques sont :

- pour une exposition aiguë, la DL₅₀ supérieure à 2150 mg/kg p.c., issue d'une étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie ;
- pour une exposition à court-terme, la DL₅₀ supérieure à 930,4 mg/kg p.c./j, issue d'une étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie ;

L'étude de toxicité pour la reproduction n'a pas été requise car les usages revendiqués concernent des applications limitées aux sols nus et une substance active non persistante.

En raison de l'application en pré-émergence sur sol nu et selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, les risques ont été évalués en première approche pour les oiseaux insectivores, ainsi que, du fait du caractère systémique de l'isoxaflutole, pour les oiseaux herbivores. Pour les usages revendiqués sur maïs et maïs doux, les rapports toxicité/exposition (TER²⁶) étant supérieurs à la valeur seuil de 10 proposée à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, les risques aigus et à court-terme sont acceptables.

scénarios	Oiseaux	TER aigu (valeur seuil = 10)	TER court-terme (valeur seuil = 10)
Cultures à feuilles alimentaires	Herbivores	> 328,45	> 309,10
	Insectivores	> 401,57	> 311,17

L'isoxaflutole étant rapidement métabolisé en métabolites RPA 202248 et RPA 203328 dans les plantes, une évaluation des risques pour les oiseaux herbivores a été réalisée. Les valeurs de toxicité retenues pour l'évaluation des risques sont :

- Pour le **métabolite RPA 202248**
 - pour une exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 1684,5 mg/kg p.c./j, issue d'une étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie ;
 - pour une exposition chronique, sur une NOEL²⁷ supérieure ou égale à 44,4 mg/kg p.c./j, issue d'une étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie ;
- Pour le **métabolite RPA 203328**
 - pour une exposition à court-terme sur la DL₅₀ supérieure à 2626 mg/kg p.c./j, issue d'une étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie.

L'évaluation des risques en première approche permet de conclure à des risques à court-terme et à long-terme acceptables pour les oiseaux herbivores.

scénarios	Oiseaux	TER court-terme (valeur seuil = 10)	TER long-terme (valeur seuil = 5)
Cultures à feuilles alimentaires	Herbivores	RPA 202248 : > 559,6 RPA 203328 : > 872,42	RPA 202248 : = 27,92

²⁵ FOCUS AIR (2008). Pesticides in Air : considerations for exposure assessment. Report of the FOCUS working group on pesticides in air, EC document reference SANCO/10553/2006 rev 2 June 2008. 327pp.

²⁶ 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/CE en deçà duquel la marge de sécurité n'est pas considérée comme suffisante pour que le risque soit acceptable.

²⁷ NOEL : No observed effect level (dose sans effet observé).

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

L'isoxaflutole et ses métabolites ayant un faible potentiel de bioaccumulation ($\log \text{Pow}^{28} < 3$), les risques d'empoisonnement secondaire des oiseaux piscivores et vermivores sont considérés comme négligeables.

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

L'évaluation des risques aigus liés à la consommation d'eau de boisson dans les flaques permet de conclure à des risques acceptables.

Effet sur les mammifères

Les risques pour les mammifères ont été évalués sur la base des données du rapport d'évaluation européen pour l'isoxaflutole et selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000. Les valeurs de toxicité retenues pour l'évaluation des risques sont :

- pour une exposition aiguë, la DL_{50} supérieure à 5000 mg/kg p.c., issue d'une étude de toxicité aiguë chez le rat ;
- pour une exposition chronique, sur une dose sans effet (NOEL) égale à 2 mg/kg p.c./j, issue d'une étude de toxicité chronique chez le rat .

Du fait de l'application en pré-émergence sur sol nu et selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, les risques ont été évalués pour les mammifères insectivores, ainsi que, du fait du caractère systémique de l'isoxaflutole, pour les mammifères herbivores. Pour les usages revendiqués sur maïs et maïs doux, les TER étant supérieurs à la valeur seuil de 10, les risques aigus sont acceptables selon les scénarios standard. Les risques à long-terme sont également acceptables pour les mammifères insectivores. En revanche, des risques à long-terme ne peuvent être exclus en première approche pour les mammifères herbivores.

scénarios	Mammifères	TER aigu (valeur seuil = 10)	TER long-terme (valeur seuil = 5)
Céréales	Insectivores	5747	6,25
Cultures à feuilles alimentaires	Herbivores	2075	3,39

Une évaluation affinée a été réalisée, fondée sur le fait que la substance est rapidement métabolisée dans les organismes en métabolites dont la toxicité potentielle est couverte par les essais disponibles, ainsi que sur le fait que le régime alimentaire n'intègre en première approche aucun affinement des paramètres de choix des zones de ressource alimentaire. Sur cette base, la marge de sécurité estimée pour des mammifères exposés dans les aires traitées est jugée suffisante et les risques à long-terme pour les mammifères herbivores sont acceptables.

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

L'isoxaflutole et ses métabolites ayant un faible potentiel de bioaccumulation ($\log \text{Pow} < 3$), les risques d'empoisonnement secondaire des mammifères piscivores et vermivores sont considérés comme négligeables.

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

L'évaluation des risques aigus liés à la consommation d'eau de boisson dans les flaques permet de conclure à des risques acceptables.

Effet sur les organismes aquatiques

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués sur la base des données du rapport d'évaluation européen de l'isoxaflutole et selon les recommandations du document guide européen Sanco/3268/2001. Des essais de toxicité sur algues et plantes aquatiques avec la préparation ont été soumis. La préparation ALPA est très toxique pour les organismes aquatiques.

²⁸ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

La PNEC²⁹ de l'isoxaflutole est de 0,25 µg/L (CE₅₀³⁰ *Lemna gibba* de 2,5 µg/L, facteur de sécurité de 10). Les métabolites RPA 202248, RPA 203328 et RPA 205834 ne sont pas plus toxiques que le composé parent. Aussi, l'évaluation est-elle basée sur la substance active.

Pour les usages revendiqués, la comparaison des PNEC avec les PEC calculées pour la dérive de pulvérisation montre que les risques pour les organismes aquatiques sont acceptables avec le respect d'une zone non traitée de 5 mètres en bordure des points d'eau pour la préparation la préparation ALPA. Les risques via une contamination par drainage ne sont pas pertinents compte tenu de la période d'application de la préparation ALPA.

Effet sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués sur la base des données du rapport d'évaluation européen de l'isoxaflutole, ainsi que d'un essai soumis pour la préparation ALPA. Les valeurs de quotients de risque (HQ) par voie orale et par contact sont toutes inférieures à la valeur seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Les risques pour les abeilles sont donc acceptables.

Effet sur les arthropodes autres que les abeilles

L'évaluation des risques pour les arthropodes non-cibles autres que les abeilles est basée sur les résultats d'essais en laboratoire réalisés avec la préparation ALPA sur les deux espèces standard, *Aphidius rhopalosiphi* et *Typhlodromus pyri*. Les valeurs de HQ en champ et hors champ ont été calculées conformément au guide Escort 2 et sont inférieures à la valeur seuil de 2. Les risques en champ et hors champ pour les arthropodes non-cibles autres que les abeilles sont acceptables.

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

Des essais de toxicité aiguë et chronique vis-à-vis des vers de terre sont disponibles pour la substance active et ses métabolites. Ces données sont issues du rapport d'évaluation européen de l'isoxaflutole et de nouvelles études soumises pour les métabolites RPA 202248 (aigu) et RPA 203328 (chronique).

Les risques aigus et à long-terme pour les vers de terre ont été évalués en se fondant sur les données relatives à la substance active et à ses métabolites. Les valeurs de TER étant supérieures aux valeurs seuils de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques pour les vers de terre et autres macro-organismes non-cibles du sol, liés à la préparation ALPA, sont acceptables pour les usages revendiqués.

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des effets inférieurs au seuil de 25 % ont été observés sur la minéralisation de l'azote et du carbone dans le sol, suite à l'apport d'isoxaflutole ou du métabolite RPA 203328 à des doses supérieures aux valeurs de PEC dans le sol après l'application de la préparation ALPA. Aucun effet néfaste sur les microorganismes non-cibles du sol n'est donc attendu suite à l'application de la préparation ALPA pour les usages sur maïs et maïs doux.

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

Les risques pour les plantes non-cibles ont été évalués sur la base des nouvelles études fournies pour la préparation ALPA. Les valeurs de TER sont supérieures aux valeurs seuil de l'annexe VI de la directive 91/414/CEE lorsque l'on considère la dérive de pulvérisation. Les risques hors champ sont donc acceptables sous réserve du respect d'une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente.

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

L'isoxaflutole est une substance active appartenant à la famille chimique des isoxazoles. Elle est principalement absorbée par les racines, et agit comme inhibiteur de la synthèse des caroténoïdes. Le site d'action biochimique se situe au niveau du 4-p-hydroxyphényl pyruvate

²⁹ PNEC : concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

³⁰ CE₅₀ : concentration entraînant 50 % d'effets.

dioxygénase (4-HPPD). L'inhibition dans les méristèmes de cette enzyme clé dans la biosynthèse de la plastoquinone a un effet indirect sur la synthèse des caroténoïdes. Cette inhibition entraîne une destruction de la chlorophylle et se traduit par un blanchiment caractéristique des tissus. L'isoxaflutole permet de contrôler en pré-levée les adventices majeures du maïs.

Essais préliminaires

Dans la mesure où les doses d'emploi revendiquées pour la préparation ALPA sont identiques aux doses déjà autorisées pour l'isoxaflutole sur maïs et maïs doux pour la préparation MERLIN³¹, aucun essai préliminaire n'a été fourni.

Essais d'efficacité

17 essais sur maïs ont permis d'évaluer le niveau d'efficacité de la préparation ALPA sur les dicotylédones et les graminées présentes. La préparation ALPA agit rapidement sur les adventices traitées. Cette efficacité persiste même au-delà de 70 jours après traitement. L'efficacité observée sur le maïs peut être extrapolée au maïs doux. La préparation ALPA présente des résultats d'efficacité comparables à ceux obtenus avec la préparation de référence (MERLIN) et la préparation de référence CEB³². Les essais de valeur pratique transmis ont confirmé les tendances observées.

En conséquence, pour les usages revendiqués, le niveau d'efficacité de la préparation ALPA est considéré comme satisfaisant.

Essais de phytotoxicité

11 essais de sélectivité (4 sur maïs grain, 2 sur maïs fourrage et 5 sur maïs doux), tous jugés valides, ont été fournis. La phytotoxicité est acceptable sur les maïs grain et fourrage, car elle ne persiste pas et n'influe pas sur la biomasse. La préparation ALPA n'a pas causé de symptômes de phytotoxicité sur la plupart des essais sur maïs doux, et le seul essai marqué présentait également des attaques d'oscinies. Le niveau de phytotoxicité de la préparation ALPA est similaire voire inférieure à celui des préparations de référence. Aucune sensibilité variétale particulière n'a été mise en évidence après les applications de la préparation.

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

● **Impact sur le rendement**

L'impact sur le rendement a été étudié dans 9 des 11 essais de sélectivité. Aucun impact négatif de la préparation ALPA n'a été observé sur les rendements de maïs par rapport au témoin non traité.

● **Impact sur la qualité**

L'humidité du grain récolté, les teneurs en matière sèche (protéine, amidon cellulose et matière grasse) ont été mesurées dans 4 essais de sélectivité sur maïs grain. La préparation ALPA ne cause aucune incidence sur la composition en matière sèche du maïs grain récolté. Les lots traités sont équivalents à ceux des parcelles témoins.

● **Impact sur les procédés de transformation**

Aucune donnée n'a été transmise, le pétitionnaire estimant que la préparation ALPA n'est pas concernée par les procédés de transformation pour l'homme. En pratiques culturales, une autre préparation autorisée à base d'isoxaflutole ne fait pas l'objet de restriction sur le maïs ensilage (destiné aux animaux). Par conséquent, la préparation ALPA ne devrait pas entraîner d'impact négatif sur l'ensilage.

Effets secondaires non recherchés

● **Impact sur les végétaux ou produits végétaux traités à utiliser à des fins de multiplication (production de semences ou production de plants)**

Aucune donnée n'a été transmise, le pétitionnaire mentionnant sur l'étiquette que la préparation ALPA n'est pas à appliquer sur le maïs destiné à la production de semences.

³¹ Préparation sous forme de granulés dispersables contenant 750 g/kg d'isoxaflutole.

³² CEB : Commission des essais biologiques.

Toutefois, la préparation de référence (MERLIN) est utilisée par les multiplicateurs de semences pour le désherbage du maïs porte-graines. Il conviendra aux utilisateurs de s'assurer de l'absence d'impact de la préparation sur le maïs porte-graines préalablement à l'utilisation de la préparation ALPA.

- **Impact sur les cultures de remplacement et les cultures suivantes**

4 essais sur des cultures de remplacement ont été implantés après une application de la préparation ALPA. Les résultats de cette étude montrent que des cultures de maïs grain, de maïs fourrage et de maïs doux pourront être réinstallées avec ou sans labour. En revanche, la culture de ray-grass et de pomme de terre nécessiterait au préalable un labour et toutes les autres cultures devraient être déconseillées en raison du risque de phytotoxicité supérieure à 5 % dès la dose de 2,25 L/ha de préparation.

Le dossier toxicologique mentionne que la préparation ALPA est entièrement dégradée dans le sol au cours du printemps. Il est donc possible de réaliser tout type de cultures suivantes dans le cadre de l'assolement.

- **Impact sur les cultures adjacentes**

Aucun essai n'a été mis en place. Toutefois, aucune incidence n'a été répertoriée avec les préparations contenant la substance active isoxaflutole. De plus, cette substance active n'est pas volatile. Le pétitionnaire préconise toutefois le respect du traitement en absence de vent pour éviter tout risque de dérive.

Résistance

Les informations fournies ont permis de montrer que le niveau de risque d'apparition ou de développement de résistance peut être considéré comme faible. L'isoxaflutole appartient au groupe F2 de la classification HRAC³³. En Europe, aucune résistance au groupe F2 comprenant les familles des isoxazoles (isoxaflutole), tricétones (sulcotrione) et callistémones (mésotrione) n'a été répertoriée sur monocotylédone ou dicotylédone.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que :

- A.** Les caractéristiques physico-chimiques de la préparation ALPA ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Les méthodes d'analyses sont considérées comme acceptables.

Les risques pour les applicateurs, liés à l'utilisation de la préparation ALPA, sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous. Les risques pour les travailleurs et les personnes présentes sont considérés comme acceptables.

Les risques pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation ALPA sont considérés comme acceptables. Les usages sur maïs et maïs doux sont acceptables.

Les risques pour l'environnement liés à l'utilisation de la préparation ALPA, notamment les risques de contamination des eaux souterraines, pour les usages revendiqués sont considérés comme acceptables.

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

- B.** Le niveau d'efficacité et de sélectivité de la préparation ALPA est considéré comme acceptable pour la lutte contre les principales adventices dans les cultures de maïs aux doses d'emploi revendiquées. Il conviendra aux utilisateurs de s'assurer de l'absence

³³ HRAC : Herbicide Resistance Action Committee (Comité d'action contre la résistance des herbicides). Les substances appartenant au groupe F2 de la classification HRAC sont des inhibiteurs de la 4-HydroxyPhényl-Pyruvate-Dioxygénase (4-HPPD).

d'impact de la préparation sur le maïs porte-graines préalablement à l'utilisation de la préparation ALPA.

Le risque d'apparition de résistance lié à l'utilisation de la préparation ALPA est considéré comme faible.

En conséquence, considérant l'ensemble des données disponibles, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis **favorable** pour l'autorisation de mise sur le marché de la préparation ALPA pour les usages sur maïs et maïs doux (annexe 2), dans les conditions d'emploi et d'étiquetage mentionnées ci-dessous.

Classification de l'isoxaflutole : Xn, Repr. Cat. 3 R63 ; N, R50/53 (règlement (CE) n° 1272/2008)

Classification³⁴ de la préparation ALPA, phrases de risque et conseils de prudence:

N, R50/53

S60 S61

N : Dangereux pour l'environnement

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

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 un vêtement de protection pendant le mélange/chargement de la préparation.
- 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].
- SPe3 : Pour protéger les organismes aquatiques, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport aux points d'eau.
- SPe3 : Pour protéger les plantes non-cibles, respecter une zone non traitée de 5 mètres par rapport à la zone non cultivée adjacente.
- Limites maximales de résidus (LMR) : Se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne³⁵.
- Délai avant récolte (DAR): F pour le maïs grain, le maïs fourrage et le maïs doux.
- Agiter avant emploi.

Marc MORTUREUX

Mots-clés : ALPA, herbicide, isoxaflutole, SC, maïs, maïs doux, PAMM.

³⁴ 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.

³⁵ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

Annexe 1

Usages revendiqués pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation ALPA

Substance	Composition de la préparation	Dose de substance active
Isoxaflutole	44 g/L	50,3 à 99 g sa/ha/application

Usages	Dose d'emploi (dose de substance active)	Nombre d'applications maximum	Stade d'application	Délai avant récolte (en jours)
15555901 Maïs*Désherbage	2,25 L/ha (99 g sa/ha)	1	Post-semis pré-levée	90
16665901 Maïs doux*Désherbage	1,15 L/ha (50,6 g sa/ha)	1	Post-semis pré-levée	70

Annexe 2

Usages proposés pour une autorisation de mise sur le marché de la préparation ALPA

Usages	Dose d'emploi (dose de substance active)	Nombre d'applications maximum	Stade d'application	Délai avant récolte	Proposition d'avis
15555901 Maïs*Désherbage	2,25 L/ha (99 g sa/ha)	1	Post-semis pré-levée	F ³⁶	Favorable
16665901 Maïs doux* Désherbage	1,15 L/ha (50,6 g sa/ha)	1	Post-semis pré-levée	F	Favorable

³⁶ F : Le DAR pour les usages considérés est couvert par les conditions d'application et/ou le cycle de croissance de la culture (> 120 jours). Par conséquent, il n'est pas nécessaire de proposer un DAR en jours.