

Maisons-Alfort, le 22 juillet 2011

LE DIRECTEUR GENERAL

AVIS

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 MERLIN FLEXX, à base d'isoxaflutole et de cyprosulfamide, de la société Bayer SAS

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 notamment pour mission l'évaluation des dossiers de produits phytopharmaceutiques.

Les avis formulés par l'agence comprennent :

- *L'évaluation des risques que l'utilisation de ces produits peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement ;*
- *L'évaluation de leur efficacité et de l'absence d'effets inacceptables sur les végétaux et produits végétaux ainsi que celle de leurs autres bénéfices éventuels ;*
- *Une synthèse de ces évaluations assortie de recommandations portant notamment sur leurs conditions d'emploi.*

PRESENTATION DE LA DEMANDE

L'Agence a accusé réception d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la préparation MERLIN FLEXX, à base d'isoxaflutole et de cyprosulfamide, de la société Bayer SAS, pour laquelle, conformément à l'article L.253-4 du code rural, l'avis de l'Anses est requis.

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

Cet avis est fondé sur l'examen par l'Agence du dossier déposé pour cette préparation, en conformité avec les exigences de la directive 91/414/CEE¹ conformément aux dispositions de l'article 80 du règlement (CE) n° 1107/2009² applicable à partir du 14 juin 2011 et dont les règlements d'exécution reprennent les annexes de la directive 91/414/CEE.

SYNTHESE DE L'EVALUATION

Les données prises en compte sont celles qui ont été jugées valides, soit au niveau communautaire, soit par l'Anses. L'avis présente une synthèse des éléments scientifiques essentiels qui conduisent aux recommandations émises par l'Agence et n'a pas pour objet de retracer de façon exhaustive les travaux d'évaluation menés par l'Agence.

Les conclusions relatives à l'acceptabilité du risque dans cet avis se réfèrent aux critères indiqués dans l'annexe VI de la directive 91/414/CEE. Elles sont formulées en termes d' "acceptable" ou "inacceptable" en référence à ces critères.

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 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.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Produits phytosanitaires : substances et préparations chimiques", réuni les 27 et 28 avril et 24 et 25 mai 2011, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet l'avis suivant.

CONSIDERANT L'IDENTITE DE LA PREPARATION

La préparation MERLIN FLEXX est un herbicide se présentant sous la forme d'une suspension concentrée (SC) contenant 44 g/L d'isoxaflutole (pureté minimale de 95 %) et 44 g/L de cyprosulfamide (pureté minimale de 95,5 %), appliqué en pulvérisation. Les usages demandés (cultures et doses d'emploi annuelles) sont mentionnées à l'annexe 1.

L'isoxaflutole³ est une substance active inscrite à l'annexe I de la directive 91/414/CEE.

Le cyprosulfamide est un phytoprotecteur.

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

- **Spécifications**

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

Les spécifications du phytoprotecteur cyprosulfamide entrant dans la composition de la préparation permettent de caractériser cette substance et sont conformes aux exigences réglementaires.

- **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physiques et chimiques de la préparation MERLIN FLEXX ont été décrites et les données disponibles permettent de conclure que la préparation ne présente pas de propriétés explosive ni comburante. La préparation n'est pas hautement inflammable (point éclair supérieur à 100°C), ni auto-inflammable à température ambiante (température d'auto-inflammabilité de 630°C). Le pH d'une dilution aqueuse de la préparation à la concentration de 1 % est de 4,2 à 20°C (préparation acide).

Les études de stabilité au stockage (1 semaine à 0°C, 2 semaines à 54°C et 2 ans à température ambiante) permettent de considérer que la préparation est stable dans ces conditions dans l'emballage commercial proposé en polyéthylène haute densité (PEHD). Toutefois, il conviendra, après un stockage à température ambiante, d'agiter la préparation avant application.

Les études montrent que la mousse formée lors de la dilution aux concentrations d'usage reste dans les limites acceptables. Les résultats des tests de suspensibilité et de spontanéité de la dispersion de la substance active montrent que la préparation reste homogène et stable durant l'application dans les conditions testées.

Les caractéristiques techniques de la préparation permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées [concentrations de 0,5 % à 1,5 % (v/v)]. Les études montrent que l'emballage proposé (PEHD) est compatible avec la préparation.

- **Méthodes d'analyse**

Les méthodes de détermination de la substance active isoxaflutole et des impuretés dans la substance active technique, ainsi que la méthode d'analyse de la substance active isoxaflutole et du phytoprotecteur cyprosulfamide 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.

³ 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.

Les méthodes d'analyse pour la détermination des résidus de la substance active isoxaflutole et du phytoprotecteur cyprosulfamide dans les substrats (végétaux et produits d'origine animale) et les différents milieux (sol, eau et air) soumises au niveau européen et au niveau national, sont conformes aux exigences réglementaires. Aucune LMR n'a été fixée dans les produits d'origine animale pour la substance active isoxaflutole. Aucune méthode d'analyse n'est donc requise.

La substance active isoxaflutole 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, ainsi que ses métabolites, dans les différents milieux sont les suivantes :

Substance active	Matrices	Composés analysés	LQ
Cyprosulfamide	Céréales	Cyprosulfamide	0,01 mg/kg
	Denrées riche en eau	Cyprosulfamide	0,01 mg/kg
	Denrées d'origine animale	Cyprosulfamide	0,01 mg/kg (foie, rein, muscle et graisse) 0,005 mg/kg (lait)
Isoxaflutole	Céréales	Isoxaflutole, RPA202248 ⁴ , RPA203328 ⁵	0,01 mg/kg pour chaque substance
	Denrées riche en eau	Isoxaflutole, RPA202248, RPA203328	0,01 mg/kg pour chaque substance
	Sol	Isoxaflutole, RPA 202248, RPA 205834 ⁶ , RPA 203328	5 µg/kg pour chaque substance
	Eau de boisson Eau de surface	Isoxaflutole, RPA 202248, RPA 205834, RPA 203328	0,1 µg/L pour chaque substance 2 µg/L pour chaque substance
	Air	Isoxaflutole	2 µg/m ³

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

* LQ issue des méthodes soumises dans le cadre de ce dossier et évaluées par l'Anses.

CONSIDERANT LES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

• Isoxaflutole

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 obtenue dans une étude de toxicité de 2 ans par voie orale chez le rat et dans une étude de toxicité sur la reproduction chez le rat.

⁴ RPA 202248 : 2-cyano-3-cyclopropyl-1-(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione.

⁵ RPA 203328 : 2-aminomethylene-1-cyclopropyl-3-(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione.

⁶ RPA 205834 : Acide 2-methanesulfonyl-4-trifluoromethylbenzoïque.

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.

Dans le cadre de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE, il n'a pas été jugé nécessaire de fixer une dose de référence aiguë⁹ (ARfD) pour l'isoxaflutole.

- **Cyprosulfamide**

La DJA du cyprosulfamide, proposée par l'Etat membre rapporteur et retenue par l'Anses, est de **0,39 mg/kg p.c./j**. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste obtenue dans une étude de cancérogénèse de 2 ans par voie orale chez le rat.

Dans le cadre de l'évaluation de ce dossier, l'Etat membre rapporteur et l'Anses ont estimé qu'il n'était pas nécessaire de fixer une ARfD pour le cyprosulfamide.

Les études réalisées avec la préparation MERLIN FLEXX 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 5000 mg/kg p.c.,
- Non irritant pour les yeux chez le lapin,
- Non irritant pour la peau 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, du phytoprotecteur 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

- **Isoxaflutole**

Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur¹¹ (AOEL) de 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 obtenue dans une étude de toxicité chronique de 90 jours par voie orale chez le rat, corrigé par un facteur d'absorption orale de 60 %.

Aucune étude d'absorption cutanée n'a été réalisée avec la préparation MERLIN FLEXX.

La valeur retenue par défaut pour l'absorption percutanée de l'isoxaflutole est de **60 %** pour la préparation non diluée et pour la préparation diluée. Cette valeur est basée sur l'absorption orale de cette substance active, conformément au document guide européen sur l'absorption cutanée.

- **Cyprosulfamide**

L'AOEL du cyprosulfamide, fixé par l'Anses, est de **0,39 mg/kg p.c./j**. Il a été déterminé en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effet néfaste obtenue dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat.

Les valeurs retenues pour l'absorption percutanée du cyprosulfamide sont de **1,5 %** pour la préparation non diluée et de **1,5 %** pour la préparation diluée. Ces valeurs sont basées sur une étude comparative réalisée *in vitro* sur de la peau humaine et de la peau de rat avec une formulation comparable¹².

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 : (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.

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 Préparation contenant 225 g/L de cyprosulfamide et se présentant sous la forme d'une suspension concentrée.

Estimation de l'exposition à chaque substance des applicateurs

L'exposition systémique des applicateurs à l'isoxaflutole et au cyprosulfamide a été estimée par l'Anses à l'aide du modèle BBA (German Operator Exposure Model¹³) en considérant notamment les paramètres suivants :

- dose d'emploi : 2,25 L/ha, soit 99 g/ha d'isoxaflutole et 99 g/ha de cyprosulfamide,
- surface moyenne traitée par jour : 20 ha,
- appareillage utilisé : tracteur avec cabine, pulvérisateur à rampe (jet projeté).

Les expositions estimées par le modèle BBA et en tenant compte des taux d'absorption cutanée retenus, exprimées en pourcentage de l'AOEL, sont les suivantes :

Equipement de protection individuelle - (EPI)	% AOEL	
	Isoxaflutole	Cyprosulfamide
Sans EPI	377	0,5
Avec port de vêtements de protection pendant toutes les phases d'utilisation et port de gants pendant la phase de mélange/ chargement	46	0,1

Ces résultats montrent que pour les usages revendiqués, l'exposition des applicateurs représente 46 % de l'AOEL de l'isoxaflutole avec port de vêtements de protection pendant toutes les phases d'utilisation et port de gants pendant la phase de mélange/ chargement et 0,5 % de l'AOEL du cyprosulfamide sans port de protection.

Au regard de ces résultats et des propriétés toxicologiques de la préparation, le risque sanitaire des applicateurs n'est considéré comme acceptable pour les usages revendiqués qu'avec port d'équipement de protection individuelle (vêtements de protection pendant toutes les phases d'utilisation du produit et gants pendant la phase de mélange/ chargement).

Il convient de noter que les vêtements de protection et les équipements de protection individuelle (EPI) doivent, pour apporter le niveau de protection pris en compte dans le modèle utilisé ci-dessus (facteurs de protection déterminés à partir des études supports du modèle BBA et utilisés dans l'estimation de l'exposition, de 95 % pour les vêtements de travail-protection et de 99 % pour les gants de type nitrile), impérativement être adaptés aux propriétés physico-chimiques du produit utilisé et aux conditions d'exposition. En tout état de cause, le port de vêtements de protection ou 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 vêtements de protection et des EPI réutilisables doivent être conformes à leur notice d'utilisation.

Estimation de l'exposition cumulée des applicateurs à la substance active et au phytoprotecteur

La méthodologie¹⁴ utilisée repose sur le calcul de quotients de risque (QR) définis pour chaque substance active comme le rapport du niveau d'exposition estimé par le modèle / valeur de référence (AOEL). Puis, la somme des quotients de risque (Σ QR) de chaque substance est effectuée pour donner un indice de risque (IR).

- Si l'IR est < 1, les risques pour l'opérateur, les personnes présentes et le travailleur sont considérés comme acceptables.
- Si l'IR est > 1, les risques pour l'opérateur, les personnes présentes et le travailleur sont considérés inacceptables.

¹³ BBA German Operator Exposure Model ; modèle allemand pour la protection des opérateurs (Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Heft 277, Berlin 1992, en allemand).

¹⁴ Une note d'information est disponible sur le site de l'Anses.

	QR de l'isoxaflutole	QR du cyprosulfamide	Indice de risque (IR)
Sans EPI	3,77	0,005	3,775
Avec gants et vêtement de protection pendant toutes les phases d'utilisation	0,46	0,001	0,461

Le quotient de risque (Σ QR) ou indice de risque (IR) pour l'isoxaflutole et le cyprosulfamide est inférieur à 1 (0,461) avec port de gants et vêtement de protection pendant toutes les phases d'utilisation de la préparation. Dans ces conditions d'utilisation, le risque cumulé pour l'applicateur est considéré comme acceptable.

Estimation de l'exposition des personnes présentes

L'exposition des personnes présentes à proximité des zones de pulvérisation estimée à partir des données EUROPOEM II¹⁵, représente 2 % de l'AOEL de l'isoxaflutole et moins de 0,1 % de l'AOEL du cyprosulfamide pour les usages revendiqués.

Le risque sanitaire pour les personnes présentes lors de l'application de la préparation est considéré comme acceptable.

Estimation de l'exposition des travailleurs

La préparation MERLIN FLEXX étant destinée au désherbage du maïs et du maïs doux à un stade de développement très précoce qui ne nécessite pas l'intervention de travailleurs après traitement, l'estimation de l'exposition du travailleur est considérée comme non nécessaire. Il n'est pas attendu d'exposition du travailleur.

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

Les données résidus fournies dans le cadre de ce dossier 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, un dossier complet de type annexe II a été fourni pour le cyprosulfamide, ainsi qu'une étude de métabolisme de l'isoxaflutole après une application effectuée en post-levée ainsi que des essais mesurant les résidus d'isoxaflutole et de cyprosulfamide dans le maïs après une application en post-levée.

Définition réglementaire du résidu

- **Isoxaflutole**

D'un point de vue réglementaire, le résidu pour la surveillance et le contrôle, est défini dans les plantes comme la somme de l'isoxaflutole et des métabolites RPA 202248 et RPA 203328, exprimés en isoxaflutole. Il n'a pas été jugé nécessaire de définir le résidu dans les produits d'origine animale.

- **Cyprosulfamide**

Il n'y a pas aujourd'hui de définition réglementaire du résidu pour cette substance qui est un agent phytoprotecteur

Limites maximales applicables aux résidus

Les limites maximales applicables aux résidus (LMR) de l'isoxaflutole sont fixées aujourd'hui par le règlement (CE) n° 149/2008¹⁶.

Le cyprosulfamide étant un agent phytoprotecteur, aucune LMR n'est définie pour cette substance au niveau européen.

¹⁵ EUROPOEM II- Bystander Working group Report.

¹⁶ Règlement (CE) n° 149/2008 de la Commission du 29 janvier 2008 modifiant le règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil pour y ajouter les annexes II, III et IV fixant les limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

Essais résidus dans les végétaux***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 et 100 g/ha de cyprosulfamide, effectuée jusqu'au stade BBCH 13, avec un délai avant récolte (DAR) de 90 jours.

- **Isoxaflutole**

14 essais, mesurant les niveaux de résidus d'isoxaflutole sur maïs, ont été évalués pour l'inscription de l'isoxaflutole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces essais ont été conduits dans le Nord de l'Europe (7 essais) et dans le Sud de l'Europe (7 essais), en respectant des BPA identiques ou moins critiques que celles revendiquées en France (1 application à la dose de 75-100 g/ha d'isoxaflutole, en pré-levée et jusqu'au stade BBCH 16).

19 essais supplémentaires ont été fournis. Ils ont été conduits dans le Nord de l'Europe (8 essais) et dans le Sud de l'Europe (11 essais) selon les BPA suivantes : 1 application à la dose de 100 g/ha d'isoxaflutole, au stade BBCH 13.

Dans ces conditions, le plus haut niveau de résidus est égal à 0,046 mg/kg dans les grains et à 0,072 mg/kg dans le fourrage.

- **Cyprosulfamide**

10 essais, mesurant les niveaux de résidus de cyprosulfamide dans le maïs, ont été fournis dans le cadre de ce dossier. Ils ont été conduits dans le Nord de l'Europe (5 essais) et dans le Sud de l'Europe (5 essais) selon les BPA suivantes : 1 application à la dose de 100 g/ha de cyprosulfamide, au stade BBCH 13. Aucun niveau de résidus supérieur à la LQ de 0,01 mg/kg n'a été mesuré lors de ces essais.

Etant donné le stade d'application revendiqué, la fixation d'un délai avant récolte n'est pas pertinente et un DAR de type F¹⁷ est proposé.

Par conséquent, l'usage proposé en France sur maïs grain et fourrage (1 application à 100 g/ha d'isoxaflutole et 100 g/ha de cyprosulfamide, jusqu'au stade BBCH 13) permettra de respecter la LMR en vigueur de 0,05* mg/kg pour l'isoxaflutole et n'aboutira à la présence d'aucun résidu quantifiable pour le cyprosulfamide.

Maïs doux

Les BPA revendiquées sur maïs doux sont : 1 application en pré-levée (jusqu'au stade BBCH 8) à la dose de 100 g/ha d'isoxaflutole et 100 g/ha de cyprosulfamide, avec un DAR de 56 jours.

- **Isoxaflutole**

5 essais, mesurant les niveaux de résidus d'isoxaflutole sur maïs doux, ont été évalués pour l'inscription de l'isoxaflutole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Ces essais ont été conduits dans le Nord de l'Europe (3 essais) et dans le Sud de l'Europe (2 essais) en respectant des BPA identiques à celles revendiquées en France (1 application à la dose de 100 g/ha d'isoxaflutole, en pré-levée).

16 essais supplémentaires ont été fournis. Ils ont été conduits sur maïs dans le Nord de l'Europe (8 essais) et dans le Sud de l'Europe (11 essais) selon les BPA suivantes : 1 application à la dose de 100 g/ha d'isoxaflutole, au stade BBCH 13 (post-levée). En termes d'exposition aux résidus, ce stade d'application est jugé plus critique que celui revendiqué (pré-levée). Les niveaux de résidus mesurés lors de ces essais dans le grain de maïs immature (stade laitieux) ont été extrapolés au maïs doux.

Dans ces conditions, le plus haut niveau de résidus est égal à 0,03 mg/kg d'isoxaflutole et inférieur à 0,01 mg/kg de cyprosulfamide dans les grains au stade immature.

¹⁷ F : Le DAR pour les usages considérés est couvert par les conditions d'application et/ou le cycle de croissance de la culture. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de proposer un DAR en jours.

- **Cyprosulfamide**

10 essais, mesurant les niveaux de résidus dans le maïs doux, ont été fournis dans le cadre de ce dossier. Ils ont été conduits dans le Nord de l'Europe (5 essais) et dans le Sud de l'Europe (5 essais) selon les BPA suivantes : 1 application à la dose de 100 g/ha de cyprosulfamide, au stade BBCH 13. Aucun niveau de résidus supérieur à la LQ de 0,01 mg/kg n'a été mesuré lors de ces essais.

Etant donné le stade d'application revendiqué, la fixation d'un délai avant récolte n'est pas pertinente et un DAR de type F est proposé.

Les niveaux de résidus, mesurés dans le maïs doux, et la distribution des résultats confirment que les BPA, proposées sur maïs doux (1 application à 100 g/ha d'isoxaflutole et 100 g/ha de cyprosulfamide, jusqu'au stade BBCH 08), permettent de respecter la LMR en vigueur de 0,05 mg/kg pour l'isoxaflutole et n'aboutira à la présence d'aucun résidu quantifiable pour le cyprosulfamide.

Essais résidus dans les cultures de rotation ou de remplacement

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, et celles fournies pour le cyprosulfamide dans le cadre de ce dossier, sont suffisantes pour conclure que l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX n'aboutira pas à la présence de résidus dans les cultures de rotation.

Essais résidus dans les denrées d'origine animale

Les études d'alimentation animale ne sont pas nécessaires, car l'apport journalier maximal théorique, pour les animaux d'élevage, montre que le niveau de substance active ingéré ne dépasse pas 0,1 mg/kg de matière sèche par jour, pour le cyprosulfamide et pour l'isoxaflutole.

Effets résidus dans les produits transformés

En raison du faible niveau de résidus dans les denrées susceptibles d'être consommées par l'homme, pour l'isoxaflutole et pour le cyprosulfamide, aucune étude sur les effets des transformations industrielles et des préparations domestiques sur la nature et le niveau des résidus n'est pas nécessaire.

Evaluation du risque pour le consommateur

- **Définition du résidu**

- **Isoxaflutole**

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 de rotation, ont été réalisées pour l'inscription de l'isoxaflutole à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. En complément, une étude de métabolisme après une application d'isoxaflutole en post-levée sur maïs a été fournie. Ces études ont permis de définir le résidu dans les plantes comme la somme de l'isoxaflutole et du métabolite RPA 202248, exprimé en isoxaflutole pour l'évaluation du risque pour le consommateur. Il n'a pas été jugé nécessaire de définir le résidu dans les produits d'origine animale.

- **Cyprosulfamide**

Des études du métabolisme du cyprosulfamide dans le maïs (pour des applications en pré et en post-levée), ainsi que chez l'animal (chèvre allaitante et poule pondeuse), et des études de résidus dans les cultures de rotation, ont été fournies dans le cadre de ce dossier. Ces études ont permis de définir le résidu, dans les plantes et les animaux, comme le cyprosulfamide pour l'évaluation du risque pour le consommateur.

- **Exposition du consommateur**

Le niveau d'exposition des différents groupes de consommateurs européens a été estimé en utilisant le modèle PRIMo Rev 2-0 (Pesticide Residue Intake Model) développé par l'EFSA.

La fixation d'une dose de référence aiguë n'a été jugée nécessaire ni pour l'isoxaflutole ni pour le cyprosulfamide. L'évaluation du risque aigu pour le consommateur n'est donc pas nécessaire. Au regard des données évaluées dans le cadre de ce dossier, le risque chronique pour le consommateur est acceptable.

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

Conformément aux exigences de la directive 91/414/CEE relatives au dossier annexe III, les données relatives au devenir et au comportement dans l'environnement concernent la substance active et ses produits de dégradation. Les données ci-dessous relatives à l'isoxaflutole ont été générées dans le cadre de son évaluation européenne en vue de son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE. Elles correspondent aux valeurs de référence utilisées comme données d'entrée des 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 cette substance active avec la préparation MERLIN FLEXX pour les usages revendiqués.

Les données ci-dessous relatives au cyprosulfamide ont également été générées dans le cadre du projet de rapport d'évaluation européen.

Devenir et comportement dans le sol**Voies de dégradation dans le sol**

- **Isoxaflutole**

En conditions contrôlées aérobies, l'isoxaflutole est principalement dissipé par hydrolyse conduisant à la formation du métabolite RPA 202248 (représentant 95 % de la RA¹⁸ après une semaine). Le métabolite RPA 202248 est ensuite majoritairement dégradé en RPA 203328 (représentant 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 % après 120 jours).

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

L'isoxaflutole n'est pas photosensible.

- **Cyprosulfamide**¹⁹

En conditions contrôlées aérobies, le cyprosulfamide est principalement dégradé par déméthylation, clivage du cyclopropylamine et clivage de la liaison sulfonamide en :

- AE 0893016²⁰, qui atteint un maximum de 13 % de la RA après 7 jours d'incubation,
- AE 0852999²¹, qui atteint un maximum de 30,3 % de la RA après 14 jours d'incubation,
- AE 0467398²², qui atteint un maximum de 28,4 % de la RA après 30 jours d'incubation,
- AE 1448796²³, qui atteint un maximum de 6,6 % de la RA après 14 jours d'incubation,
- AE 2300015²⁴.

La minéralisation est importante, elle représente un maximum de 62 % de la RA pour le marquage sulfonylbenzamide et jusqu'à 56 % de la RA pour le marquage méthoxybenzoyle après 120 jours d'incubation à 20 ° C. Les résidus liés au sol atteignent un maximum de 38 % de la RA au cours de l'incubation.

La photolyse n'est pas une voie de dégradation majeure dans le sol.

Dans des conditions anaérobies, le cyprosulfamide se dégrade en quatre métabolites majeurs :

- AE 0893016, 0001789 AE-descyclopropylamino, qui atteint 21 % de la RA après 21 jours,
- AE 0852999, 0001789 AE-cyclopropyl-sulfamoylbenzamide, qui atteint 15 % de la RA après 7 jours,

¹⁸ RA : radioactivité appliquée.

¹⁹ Cyprosulfamide = AE 0001789.

²⁰ AE 0001789-descyclopropylamino.

²¹ AE 0001789-cyclopropyl-sulfamoylbenzamide.

²² AE 0001789-sulfamoylbenzoic acid.

²³ AE0001789-desmethyl.

²⁴ Cyprosulfamine.

- AE 0467398, 0001789 AE acide-sulfamoylbenzoïque, qui atteint 53 % de la RA à la fin de la phase anaérobie (180 jours),
- AE 0171385, AE acide salicylique-0001789, qui est détecté seulement dans des conditions anaérobies à un maximum de 18 % de la RA après 118 jours.

La minéralisation représente un maximum de 14 % de la RA après 180 jours. Les résidus non-extractibles représentent 22 % de la RA.

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

Les PECsol ont été calculées selon les recommandations du groupe FOCUS (1997)²⁵ et en considérant notamment les paramètres suivants pour l'isoxaflutole, le cyprosulfamide et leurs métabolites :

- pour l'isoxaflutole : $DT_{50}^{26} = 2,4$ jours, valeur maximale au champ, cinétique SFO²⁷, n=4,
- pour le métabolite RPA 202248 : pourcentage maximal de 95 % de la RA mesuré au laboratoire,
- pour le métabolite RPA 203328 : pourcentage maximal de 90 % de la RA mesuré au laboratoire,
- pour le cyprosulfamide : $DT_{50} = 9,9$ jours, valeur maximale au laboratoire, cinétique SFO, n=8,
- pour le métabolite AE 0852999 : pourcentage maximal de 30,3 % de la RA mesuré au laboratoire,
- pour le métabolite AE 0893016 : pourcentage maximal de 13 % de la RA mesuré au laboratoire,
- pour le métabolite AE 0467398 : pourcentage maximal de 28,4 % de la RA mesuré au laboratoire.

Les PECsol maximales calculées pour les usages revendiqués sont de

- pour l'isoxaflutole : 0,132 mg/kg_{SOL},
- pour le métabolite RPA 202248 : 0,125 mg/kg_{SOL},
- pour le métabolite RPA 203328 : 0,088 mg/kg_{SOL},
- pour le cyprosulfamide : 0,132 mg/kg_{SOL},
- pour le métabolite AE 0893016 : 0,0154 mg/kg_{SOL},
- pour le métabolite AE0852999 : 0,0257 mg/kg_{SOL},
- pour le métabolite AE 0467398 : 0,0201 mg/kg_{SOL}.

Persistance et risque d'accumulation

L'isoxaflutole, le cyprosulfamide et leurs 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 McCall²⁸, l'isoxaflutole est considéré comme très mobile. Les métabolites RPA 202248 et RPA 203328 sont considérés comme extrêmement mobiles.

Le cyprosulfamide, et ses métabolites AE 1448796, AE 0893016, AE 0852999 et AE 0467398 sont considérés comme extrêmement mobiles.

Concentrations prévisibles dans les eaux souterraines (PECgw)

Les risques de transfert de l'isoxaflutole, du cyprosulfamide et de leurs métabolites majeurs dans le 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)²⁹, et à partir des paramètres d'entrée suivants :

²⁵ FOCUS (1997) Soil persistence models and EU registration, Doc. 7617/VI/96, 29.2.97.

²⁶ DT50 : Durée nécessaire à la dégradation de 50 % de la quantité initiale de la substance.

²⁷ SFO : déterminée selon une cinétique de 1^{er} ordre simple (Simple First Order).

²⁸ 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.

²⁹ 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.

Molécules	DT ₅₀ (jours)	Kfoc ³⁰ (mL/g _{oc})	1/n ³¹	ffm ³²
Isoxaflutole	0,6 jour (moyenne géométrique des valeurs au champ, normalisée à 20°C et pF=2, cinétique SFO, n=4)	79,8 mL/g _{oc} (valeur moyenne, n=4)	1/n = 0,935 (valeur moyenne, n=4)	/
RPA 202248	9,8 jours (moyenne géométrique des valeurs au champ, normalisée à 20°C et pF=2, cinétique SFO, n=4)	Kfoc = 46,4 mL/g _{oc} (valeur moyenne, n=8)	1/n = 0,867 (valeur moyenne, n=8)	1 à partir du parent
RPA 203328	22,8 jours (moyenne géométrique des valeurs au champ, normalisée à 20°C et pF=2, cinétique SFO, n=4)	0,70 mL/g _{oc} (valeur moyenne, n=5)	0,79 (valeur moyenne, n=5)	1 à partir du RPA 202248
Cyprosulfamide	6,3 jours (médiane des valeurs au laboratoire, normalisée à 20°C et pF = 2, cinétique SFO, n=8)	7,9 mL/g _{oc} (valeur conservatrice, Kfoc dépendant du pH)	0,84 (valeur associée au Kfoc)	/
AE 1448796	43,6 jours (médiane des valeurs au laboratoire, normalisée à 20°C et pF = 2, cinétique SFO, n=8)	46,9 mL/g _{oc} (valeur conservatrice, Kfoc dépendant du pH)	0,92 (valeur associée au Kfoc)	0,061 à partir du parent
AE 0893016	4,75 jours (médiane des valeurs au laboratoire, normalisée à 20°C et pF = 2, cinétique SFO, n=6)	1,34 mL/g _{oc} (valeur conservatrice, Kfoc dépendant du pH)	0,394 (valeur associée au Kfoc)	0,303 à partir du parent
AE 0852999	23,9 jours (moyenne géométrique des valeurs au laboratoire, normalisée à 20°C et pF = 2, cinétique SFO, n=3)	25,2 mL/g _{oc} (valeur médiane, n=5)	0,86 (valeur médiane, n=5)	0,287 à partir du parent et 1,00 à partir du métabolite AE 1448796
AE 0467398	39,8 jours (valeur maximale au laboratoire, normalisée à 20°C et pF = 2, cinétique SFO, n=2)	2,3 mL/g _{oc} (valeur médiane, n=5)	1,0 (valeur médiane, n=5)	0,651 à partir du métabolite AE 0852999 et 1,00 à partir du métabolite AE 0893016
AE 2300015	0,12 jour (moyenne géométrique des valeurs au laboratoire, normalisée à 20°C et pF = 2, cinétique SFO, n=3)	0	/	1 à partir du parent (modélisation séparée)

- Isoxaflutole**

Dans le cas des usages revendiqués pour la préparation MERLIN FLEXX, les PECgw calculées pour l'isoxaflutole et le métabolite RPA 202248 sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens et des conditions testés. Les PECgw 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

³⁰ Kfoc : coefficient d'adsorption par unité de masse de carbone organique utilisé dans l'équation de Freundlich.

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

³² ffm : fraction de formation cinétique.

3,728 µg/L). Cependant, la non-pertinence toxicologique du métabolite RPA 203328 au sens du document guide européen Sanco/221/2000³³ a été démontrée.

- **Cyprosulfamide**

Dans le cas des usages revendiqués pour la préparation MERLIN FLEXX, les PEC_{gw} calculées pour le cyprosulfamide et les métabolites AE 0852999, AE 0893016 et AE 2300015 sont inférieures à la valeur réglementaire de 0,1 µg/L pour l'ensemble des scénarios européens et des conditions testés. La PEC_{gw} du métabolite AE 1448796 est égale à 0,1 µg/L pour le scénario Piacenza. Les PEC_{gw} calculées pour le métabolite AE 0467398 sont supérieures à 0,75 µg/L pour l'ensemble des scénarios (de 0,75 à 4,5 µg/L). Cependant, la non-pertinence toxicologique des métabolites AE 1448796 et AE 0467398 au sens du document guide européen Sanco/221/2000 a été démontrée.

En conséquence, les risques de contamination des eaux souterraines liés à la préparation MERLIN FLEXX sont considérés comme acceptables pour les usages revendiqués.

Devenir et comportement dans les eaux de surface

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

- **Isoxaflutole**

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 étant plus rapide, 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 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 (moins de 1 % de la RA après 100 jours d'incubation) et la formation de résidus non-extractibles dans les sédiments représente jusqu'à 23 % après 100 jours d'incubation.

L'isoxaflutole n'est pas facilement biodégradable.

- **Cyprosulfamide**

Le cyprosulfamide est stable à l'hydrolyse.

Le cyprosulfamide est sensible à la photolyse. Les métabolites majeurs formés sont les suivants :

- AE 0854787, qui atteint un maximum 30,6 % de la RA après 48 heures,
- AE 2158927, qui atteint un maximum 55,7 % de la RA après 48 heures.

La minéralisation est faible et ne dépasse pas 3 % de la RA à la fin de l'exposition à la lumière.

En système eau-sédiment à l'obscurité, le cyprosulfamide est dégradé en 3 métabolites majeurs :

- AE 0893016, qui atteint un maximum de 11,0 % de la RA dans l'eau après 104 jours d'incubation et 6,2 % de la RA dans les sédiments après 132 jours d'incubation (fin de l'étude),
- AE 0852999, qui atteint un maximum de 18,3 % de la RA dans l'eau après 132 jours d'incubation et 5,7 % de la RA dans les sédiments après 132 jours d'incubation,

³³ 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.

- AE 1448796, qui atteint un maximum de 8,9 % de la RA dans l'eau et 8,1 % de la RA dans les sédiments après 132 jours d'incubation.

La minéralisation représente un maximum de 20 % de la RA à la fin de l'étude. Les résidus non-extractibles atteignent un maximum de 25 % de la RA.

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

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

- pour l'isoxaflutole : DT₅₀eau = 0,57 jour, valeur maximale dans la colonne d'eau, cinétique SFO, n=2,
- pour le métabolite RPA 202248 : pourcentage maximum de formation de 63,87 % de la RA dans l'eau,
- pour le métabolite RPA 205834: pourcentage maximum de formation de 20,44 % de la RA dans l'eau,
- pour le cyprosulfamide : DT₅₀eau = 94,3 jours, valeur maximale dans la colonne d'eau, n=2,
- pour le métabolite AE 0893016 : pourcentage maximum de formation de 11,0 % de la RA dans l'eau,
- pour le métabolite AE 0852999 : pourcentage maximum de formation de 18,3 % de la RA dans l'eau,
- pour le métabolite AE 0854787 : pourcentage maximum de formation de 30,6 % de la RA dans l'eau,
- pour le métabolite AE 2158927 : pourcentage maximum de formation de 55,7 % de la RA dans l'eau.

Valeurs de PEC_{sw} par dérive de pulvérisation pour l'isoxaflutole, le cyprosulfamide et leurs métabolites

Composé	PEC _{sw} (µg/L) - Voie d'entrée - Dérive		
	Forte (10 m)	Moyenne (30 m)	Faible (100 m)
Isoxaflutole	0,095	0,033	0,009
RPA 202248	0,061	0,021	0,006
RPA 205834	0,019	0,006	0,002
Cyprosulfamide	0,095	0,033	0,009
AE 0893016	0,009	0,003	0,001
AE 0852999	0,011	0,004	0,001
AE 0854787	0,012	0,004	0,001
AE 2158927	0,048	0,017	0,005

Comportement dans l'air

• **Isoxaflutole**

La pression de vapeur de l'isoxaflutole à 20°C est de 1.10^{-6} Pa, indiquant un potentiel de volatilisation très faible. De plus, la DT₅₀ de l'isoxaflutole dans l'air est de 34 heures, indiquant que le transport sur de longues distances du composé est très peu probable (FOCUS AIR, 2008³⁴).

• **Cyprosulfamide**

La pression de vapeur du cyprosulfamide à 20°C est de $5,7.10^{-9}$ Pa, indiquant un potentiel de volatilisation très faible. De plus, la DT₅₀ du cyprosulfamide dans l'air est de 4 heures, indiquant que le transport sur de longues distances du composé est très peu probable (FOCUS AIR, 2008).

³⁴ 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.

CONSIDERANT LES DONNEES D'ECOTOXICITE**Effets sur les oiseaux****Risques aigus, à court-terme et à long-terme pour des oiseaux**

L'évaluation des risques aigus, à court-terme et à long-terme pour les oiseaux a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, sur la base des données de toxicité de la substance active et du phytoprotecteur issues de leurs dossiers européens :

- **Isoxaflutole**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2150 mg/kg p.c. (études de toxicité aiguë chez le colin de Virginie et le canard colvert) ;
- pour une exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 930,4 mg/kg p.c./j (étude de toxicité par voie alimentaire chez le colin de Virginie) ;
- pour l'exposition à long-terme, la NOEL³⁵ basée sur la reproduction n'est pas nécessaire du fait de l'application sur sol nu et de la non persistance de la substance.

- **Cyprosulfamide**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le colin de Virginie) ;
- pour une exposition à court-terme, sur la DL₅₀ supérieure à 1068 mg/kg p.c./j (étude de toxicité par voie alimentaire chez le canard colvert) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la NOEL de 104 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction chez le colin de Virginie).

Du fait de l'application en post-levée jusqu'au stade BBCH 13 et selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, les risques ont été évalués en 1^{ère} approche pour les oiseaux insectivores, ainsi que pour les oiseaux herbivores dans le cas de l'isoxaflutole du fait de son caractère systémique.

L'isoxaflutole étant rapidement métabolisé en RPA 202248 et RPA 203328 dans les plantes, une évaluation des risques à court-terme et à long-terme pour les oiseaux herbivores a été réalisée, sur la base des données de toxicité suivantes :

- pour le métabolite RPA 202248 : DL₅₀ court-terme supérieure à 1684,5 mg/kg p.c./j et NOEL reproduction supérieure ou égale à 44,4 mg/kg p.c./j ;
- pour le métabolite RPA 203328 : DL₅₀ court-terme supérieure à 2626 mg/kg p.c./j.

Les rapports toxicité/exposition (TER³⁶) ont été calculés, pour la substance active et le phytoprotecteur, conformément à la directive 91/414/CEE, et comparés aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour le risque aigu et à court-terme et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

Les TER aigu, court-terme et long-terme, calculés en première approche, en prenant en compte des niveaux de résidus standard dans les végétaux et dans les insectes pour la substance active et le phytoprotecteur étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus, à court-terme et à long-terme sont acceptables pour les oiseaux herbivores et insectivores pour les usages revendiqués.

³⁵ NOEL : No observed effect level (dose sans effet).

³⁶ 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.

	Oiseaux	Usage	TER	Seuil d'acceptabilité du risque
Isoxaflutole				
Exposition aiguë	Herbivores	Maïs	>328	10
	Insectivores	Maïs	>401	
Exposition à court-terme	Herbivores	Maïs	>309	10
	Insectivores	Maïs	>311	
Métabolite RPA 202248				
Exposition à court-terme	Herbivores	Maïs	>559	10
	Insectivores	Maïs	>564	
Exposition à long-terme	Herbivores	Maïs	28	5
	Insectivores	Maïs	14,8	
Métabolite RPA 203328				
Exposition à court-terme	Herbivores	Maïs	>872	10
	Insectivores	Maïs	>879	
Cyprosulfamide				
Exposition aiguë	Herbivores	Maïs	>305	10
	Insectivores	Maïs	>373	
Exposition à court-terme	Herbivores	Maïs	>316	10
	Insectivores	Maïs	>319	
Exposition à long-terme	Herbivores	Maïs	65	5
	Insectivores	Maïs	34	

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

L'isoxaflutole, ses métabolites et le cyprosulfamide n'ayant pas de potentiel de bioaccumulation ($\log Pow^{37}$ inférieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire par consommation de vers de terre et de poissons sont considérés comme négligeables.

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

Les risques d'empoisonnement des oiseaux via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués pour la substance active isoxaflutole et le cyprosulfamide et sont considérés comme acceptables (isoxaflutole : TER = 65926, cyprosulfamide : TER = 13988).

Effets sur les mammifères

Risques aigus et à long-terme pour les mammifères

L'évaluation des risques aigus et à long-terme pour les mammifères a été réalisée selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, sur la base des données de toxicité de la substance active et du phytoprotecteur issues de leurs dossiers européens :

- **Isoxaflutole**

- pour une exposition aiguë, sur la DL_{50} supérieure à 5000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la NOEL de 2 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).

³⁷ Log Pow : Logarithme décimal du coefficient de partage octanol/eau.

- **Cyprosulfamide**

- pour une exposition aiguë, sur la DL₅₀ supérieure à 2000 mg/kg p.c. (étude de toxicité aiguë chez le rat) ;
- pour une exposition à long-terme, sur la NOAEL³⁸ de 173 mg/kg p.c./j (étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le rat).

Du fait de l'application en post-levée jusqu'au stade BBCH 13 et selon les recommandations du document guide européen Sanco/4145/2000, les risques ont été évalués en 1^{ère} approche pour les mammifères insectivores, herbivores et vermivores.

Les TER ont été calculés, pour la substance active et le phytoprotecteur, conformément à la directive 91/414/CEE, et comparés aux valeurs seuils proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, de 10 pour le risque aigu et de 5 pour le risque à long-terme, pour la dose de préparation et les usages revendiqués.

Les TER aigu et long-terme, calculés en première approche, en prenant en compte des niveaux de résidus standard dans les végétaux et dans les insectes pour la substance active et le phytoprotecteur étant supérieurs aux valeurs seuils, les risques aigus et à long-terme pour les mammifères insectivores, ainsi que les risques aigus pour les mammifères herbivores sont acceptables pour les usages revendiqués.

Une évaluation affinée a été nécessaire pour les risques à long-terme pour les mammifères herbivores exposés à l'isoxaflutole. L'isoxaflutole est rapidement métabolisé en RPA 202248 et RPA 203328 (métabolites non pertinents d'un point de vue toxicologique) dans les plantes. L'exposition à l'isoxaflutole est donc plus courte que celle considérée dans l'évaluation en première approche. De plus, des valeurs de résidus d'isoxaflutole et du métabolite RPA 202248 mesurées en champ ont été utilisées pour affiner les risques à long-terme. Le TER long-terme affiné pour l'isoxaflutole pour les mammifères herbivores étant supérieurs à la valeur seuil, les risques à long-terme sont considérés acceptables.

	Mammifères	Usage	TER	TER affiné	Seuil d'acceptabilité du risque
Isoxaflutole					
Exposition aiguë	Herbivores	Maïs	2073	-	10
	Insectivores	Maïs	5726	-	
Exposition à long-terme	Herbivores	Maïs	3,42	15,22	5
	Insectivores	Maïs	6,29	-	
Cyprosulfamide					
Exposition aiguë	Herbivores	Maïs	>829	-	10
	Insectivores	Maïs	>2290	-	
Exposition à long-terme	Herbivores	Maïs	296	-	5
	Insectivores	Maïs	543	-	

Risques d'empoisonnement secondaire liés à la bioaccumulation

L'isoxaflutole, ses métabolites et le cyprosulfamide n'ayant pas de potentiel de bioaccumulation (log Pow inférieur à 3), les risques d'empoisonnement secondaire par consommation de vers de terre et de poissons sont considérés comme négligeables.

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

Les risques d'empoisonnement des mammifères via l'eau de boisson contaminée lors de la pulvérisation ont été évalués pour la substance active isoxaflutole et le cyprosulfamide et sont considérés comme acceptables (isoxaflutole : TER > 200 000, cyprosulfamide : TER = 26809).

³⁸ NOAEL : No observed adverse effect level (dose sans effet néfaste observé).

Effets sur les organismes aquatiques

Les risques pour les organismes aquatiques ont été évalués sur la base des données du dossier européen de la substance active isoxaflutole, de ses métabolites et du phytoprotecteur cyprosulfamide. De plus, des données de toxicité de la préparation MERLIN FLEXX sont disponibles pour les poissons, les daphnies, les algues et les plantes aquatiques. Ces données n'indiquent pas une toxicité de la préparation plus élevée que la toxicité attendue à partir des données sur les substances actives. De plus, des données sur les métabolites de l'isoxaflutole (RPA 202248 et RPA 203328) montrent qu'ils ne sont pas plus toxiques que le composé parent. L'évaluation des risques est donc basée sur les PNEC³⁹ de la substance active isoxaflutole et du phytoprotecteur cyprosulfamide et sur les recommandations du document guide européen Sanco/3268/2001.

La PNEC de l'isoxaflutole est basée sur la CE₅₀⁴⁰ de 2,5 µg/L issue d'une étude des effets aigus chez les plantes aquatiques, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 10 (PNEC isoxaflutole = 0,25 µg/L).

La nouvelle PNEC du cyprosulfamide est basée sur la NOEC⁴¹ de 0,17 mg/L issue d'une étude des effets chroniques chez *Mysidopsis bahia*, à laquelle est appliqué un facteur de sécurité de 10 (PNEC cyprosulfamide = 17 µg/L).

Ces PNEC ont été comparées aux valeurs de PEC calculées pour prendre en compte la dérive de pulvérisation de la substance active et du phytoprotecteur. Ces comparaisons permettent de conclure que les risques pour les organismes aquatiques sont acceptables sous réserve du respect d'une zone non traitée de 5 mètres en bordure des points d'eau pour les usages revendiqués (isoxaflutole : PNEC > PEC forte estimée à 0,095 µg/L ; cyprosulfamide : PNEC > PEC forte estimée à 0,0095 µg/L).

Compte tenu des usages revendiqués pour la préparation MERLIN FLEXX, les transferts par drainage pour la substance active et le phytoprotecteur sont considérés comme négligeables. Ainsi, les risques liés à cette voie de transfert sont acceptables.

Effets sur les abeilles

Les risques pour les abeilles ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002. L'évaluation des risques pour les abeilles est basée sur les données de toxicité aiguë par voie orale et par contact de la préparation MERLIN FLEXX, de la substance active isoxaflutole (DL₅₀ contact supérieure à 100 µg sa⁴²/abeille et DL₅₀ orale égale à 168 µg sa/abeille) et du phytoprotecteur cyprosulfamide (DL₅₀ contact supérieure à 100 µg sa/abeille et DL₅₀ orale supérieure à 101,4 µg sa/abeille). Conformément aux termes de l'arrêté du 6 septembre 1994 portant application du décret n° 94-359 du 5 mai 1994 relatif au contrôle des produits phytopharmaceutiques, les quotients de risque (HQ⁴³_O et HQ_C) ont été calculés pour la dose revendiquée.

Les valeurs de HQ par contact et par voie orale étant inférieures à la valeur seuil de 50 proposée à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE (HQ par contact et par voie orale < 2 pour la préparation), les risques pour les abeilles sont acceptables.

Effets sur les autres arthropodes non-cibles

L'évaluation des risques pour les arthropodes non-cibles est basée sur des tests de laboratoire sur support inerte réalisés avec la préparation MERLIN FLEXX sur les deux espèces standard (*Aphidius rhopalosiphi* et *Typhlodromus pyri*). Les valeurs de HQ en champ sont inférieures à la valeur seuil de 2, issue du document guide Escort 2, pour les usages sur maïs et maïs doux (HQ <1 pour *A. rhopalosiphi* et *T. pyri*). Les risques en champ pour les arthropodes non-cibles sont donc acceptables pour les usages revendiqués.

³⁹ PNEC concentration sans effet prévisible dans l'environnement.

⁴⁰ CE50 : concentration entraînant 50 % d'effets.

⁴¹ NOEC : No observed effect concentration (concentration sans effet).

⁴² sa : substance active.

⁴³ QH (HQ) : Hazard quotient (quotient de risque).

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

Les risques pour les vers de terre et les autres macro-organismes du sol ont été évalués selon les recommandations du document guide européen Sanco/10329/2002, sur la base des informations disponibles sur la substance active isoxaflutole, le phytoprotecteur cyprosulfamide, leurs métabolites et la préparation MERLIN FLEXX.

Les TER pour la substance active, le phytoprotecteur et leurs métabolites calculés en première approche étant supérieurs aux valeurs seuils (10 pour le risque aigu et 5 pour le risque à long-terme) proposées à l'annexe VI de la directive 91/414/CEE, les risques aigus et à long-terme sont acceptables pour les usages revendiqués.

	TER aigu	TER long-terme
Isoxaflutole	> 7575	-
RPA 203328	> 11363	11363
RPA 202248	> 8000	-
cyprosulfamide	> 7575	33
AE 0852999	> 38910	-
AE 0467398	> 49751	-
AE 0893016	> 64935	-

Effets sur les microorganismes non-cibles du sol

Des essais de toxicité sur la respiration du sol et sur la minéralisation de l'azote de la substance active isoxaflutole, du phytoprotecteur cyprosulfamide, de leurs métabolites et de la préparation MERLIN FLEXX sont disponibles. Les résultats de ces essais ne montrent pas d'effet significatif sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol à des doses supérieures aux PEC maximales. Aucun effet néfaste sur la minéralisation de l'azote et du carbone du sol n'est donc attendu suite à l'application de la préparation MERLIN FLEXX pour les usages revendiqués.

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

Des essais de toxicité de la préparation MERLIN FLEXX sur la levée des plantules (sur 10 espèces) et la vigueur végétative (sur 11 espèces) en conditions de laboratoire ont été soumis dans le cadre de ce dossier.

Les résultats indiquent que les espèces les plus sensibles sont la betterave et le tournesol.

La comparaison des ER_{50}^{44} basées sur les effets sur la germination avec les doses correspondant à la dérive de pulvérisation permet de conclure à des risques acceptables pour les plantes non-cibles sous réserve du respect d'une zone non traitée de 5 mètres en bordure d'une aire non cultivée adjacente ($ER_{50} > 5$ fois la PEC forte = 6,58 mL/ha).

CONSIDERANT LES DONNEES BIOLOGIQUES

La préparation MERLIN FLEXX est un herbicide utilisable en pré et post-levée précoce du maïs et en pré-levée du maïs doux. Il a une action anti-graminées et anti-dicotylédones.

- **Isoxaflutole**

L'isoxaflutole appartient à la famille des isoxazoles et au groupe HRAC⁴⁵ F2. C'est un inhibiteur de la synthèse des caroténoïdes (pigments protecteurs des chlorophylles). Le lieu d'activité de l'herbicide est le chloroplaste. Il entraîne une rupture des systèmes membranaires par oxydation et un blanchiment des tissus atteints. Il inhibe plus particulièrement l'enzyme 4-HPPD (4-hydroxy-phényl-pyruvate-dioxygénase). Il est principalement absorbé par voie racinaire et possède des propriétés systémiques.

⁴⁴ ER_{50} : "Median emergence rate" : Taux d'émergence à 50 %.

⁴⁵ HRAC : Herbicide Resistance Action Committee.

- **Cyprosulfamide**

Le cyprosulfamide est une nouvelle substance utilisée en tant que phytoprotecteur pour le désherbage du maïs et maïs doux. Il n'a pas d'activité intrinsèquement herbicide. L'effet est assuré par sa capacité à modifier l'expression de certains gènes du maïs codant pour des enzymes de dégradation (Glutathion S-transférase, Glucosyltransférases, Monooxygénases...). La sélectivité de l'herbicide par rapport à la culture est assurée par une métabolisation rapide de la matière active. L'effet du cyprosulfamide est, dans l'état actuel des connaissances, spécifique du maïs.

9 préparations à base d'isoxaflutole, dont 4 en association, sont actuellement autorisées en France pour le désherbage du maïs et du maïs doux. La présence du phytoprotecteur dans la préparation MERLIN FLEXX améliorerait la sélectivité de l'isoxaflutole en application de post-levée précoce et apporterait donc de la souplesse à l'utilisateur en élargissant sa fenêtre d'application. Il permettrait également d'augmenter la dose d'isoxaflutole sur maïs doux.

Essais préliminaires

La dose revendiquée en isoxaflutole (99 g sa/ha) est basée sur la dose autorisée actuellement pour la préparation MERLIN⁴⁶ sur maïs (99,75 g sa/ha) et sur maïs doux (50,25 g sa/ha).

Des études préliminaires en plein champ ont été réalisées en 2002 (10 essais) et 2003 (4 essais) afin d'étudier le ratio en isoxaflutole et cyprosulfamide. Les ratios (isoxaflutole : cyprosulfamide) étudiés ont été les suivants : 4:1, 2:1, 1:1, 1:2, 3:2. L'isoxaflutole a été appliqué à 100 ou 200 g sa/ha.

Le ratio 1:1 a présenté un très bon niveau de sélectivité et semble être le meilleur compromis entre le niveau de sélectivité et la dose de cyprosulfamide.

Essais d'efficacité

65 essais d'efficacité sur maïs, dont 36 avec des applications en pré-levée et 29 avec des applications en post-levée, ont permis d'évaluer le niveau d'efficacité de la préparation MERLIN FLEXX sur certaines adventices graminées ou dicotylédones et sont considérés comme valides. Ces essais ont été réalisés en France.

Pour les applications en pré-levée du maïs, la préparation MERLIN FLEXX appliquée une fois aux doses de 1,7 et 2,25 L/ha a été comparée à 4 préparations de référence appliquées également en pré-levée : une première à base de 250 g/L de diméthénamide-p et 250 g/L de pendiméthaline appliquée à 4 L/ha, une deuxième à base de 500 g/L d'acétonifène et 75 g/L d'isoxaflutole appliquée à 1 L/ha, une troisième à base de 720 g/L de diméthénamide-p appliquée à 1,4 L/ha et une quatrième (MERLIN) à base de 75 % d'isoxaflutole appliquée à 0,33 kg/ha.

Pour les applications en post-levée du maïs, la préparation MERLIN FLEXX appliquée une fois aux doses de 1,7 et 2,25 L/ha a été comparée à 3 préparations de référence : une première à base de 39,6 g/L de mésotrione et 400,6 g/L de S-métolachlore appliquée à 3,75 L/ha en post-levée, une deuxième à base de 300 g/L de sulcotrione appliquée à 1,5 L/ha en post-levée, une troisième (MERLIN) à base de 75 % d'isoxaflutole appliquée à 0,33 kg/ha en pré-levée.

Un effet dose a été mis en évidence sur sétaire glauque, sétaire verticillée, mercuriale annuelle et renouée persicaire, pour les applications de pré-levée du maïs, et sur digitale sanguine, pour les applications de post-levée du maïs.

Pour les applications de pré-levée, la préparation MERLIN FLEXX s'est montrée, selon les adventices testées, d'un niveau d'efficacité globalement :

- similaire à celui de la préparation de référence MERLIN et à celui de la préparation à base d'acétonifène et d'isoxaflutole,
- similaire ou supérieur à celui de la préparation de référence à base de diméthénamide-p,
- similaire, supérieur ou inférieur à celui de la préparation de référence à base de diméthénamide-p et de pendiméthaline.

⁴⁶ AMM n° 9600541, contenant 750 g/kg d'isoxaflutole et se présentant sous la forme de granulés dispersables.

Pour les applications de post-levée, la préparation MERLIN FLEXX s'est montrée, selon les adventices testées, d'un niveau d'efficacité globalement :

- similaire, parfois inférieur, à celui de la préparation de référence MERLIN,
- similaire, supérieur ou inférieur à celui de la préparation de référence à base de mésotrione et de S-métolachlore et à celui de la préparation à base de sulcotrione.

En fonction du type d'application en pré ou post-levée, la préparation MERLIN FLEXX s'est révélée :

- très efficace (> 95 %) sur capselle bourse à pasteur (pré-levée), chénopode blanc (pré-levée et post-levée), datura (pré-levée), digitale sanguine (pré-levée), renouée à feuille de patience (post-levée), sétaire verticillée (pré-levée), morelle noire (pré et post-levée),
- efficace (85-94 %) sur panic pied de coc (pré et post-levée), renouée persicaire (post-levée), sétaire verte (post-levée), mouron des oiseaux (post-levée),
- moyennement efficace (70-84 %) sur amarante (post-levée), digitale sanguine (post-levée), renouée persicaire (pré-levée), sétaire glauque (pré-levée), sétaire verticillée (post-levée), sétaire verte (pré-levée),
- peu efficace (50-69 %) sur mercuriale annuelle (pré et post-levée),
- inefficace (< 50 %) sur vulpin des champs (pré-levée), pâturin annuel (post-levée), renouée des oiseaux (pré et post-levée), renouée faux liseron (pré et post-levée).

Les résultats d'efficacité observés en pré-levée du maïs peuvent être extrapolés au maïs doux.

Essais de phytotoxicité

26 essais de sélectivité sur maïs (dont 12 avec des applications en pré-levée et 14 avec des applications en post-levée) et 6 essais de sélectivité sur maïs doux (applications de pré-levée uniquement) ont permis d'évaluer le niveau de sélectivité de la préparation MERLIN FLEXX. 3 essais de sensibilité variétale ont également permis d'évaluer la sélectivité de la préparation MERLIN FLEXX sur 30 variétés de maïs. Ces essais ont été réalisés en France. Ils sont considérés comme valides.

● *Essais en pré-levée sur maïs*

Dans les 12 essais en pré-levée du maïs, la préparation MERLIN FLEXX appliquée une fois aux doses de 2,25 et 4,5 L/ha a été comparée à 3 préparations de référence : une première à base de 250 g/L de diméthénamide-p et 250 g/L de pendiméthaline appliquée à 4 et 8 L/ha, une deuxième à base de 500 g/L d'acétochlorure et 75 g/L d'isoxaflutole appliquée à 1 et 2 L/ha et une troisième (MERLIN) à base de 75 % d'isoxaflutole appliquée à 0,133 et 0,266 kg/ha.

Dans 10 des 12 essais en pré-levée, aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé dans le cas de la préparation MERLIN FLEXX aux doses simple et double, alors que des symptômes de phytotoxicité inacceptables ont été observés pour la préparation MERLIN dans 2 de ces 10 essais. Dans les 2 autres essais, les symptômes relevés pour la préparation MERLIN FLEXX ont été négligeables et d'un niveau similaire, voire inférieur, à celui des préparations de référence.

● *Essais en post-levée sur maïs*

Dans les 14 essais en post-levée du maïs, la préparation MERLIN FLEXX appliquée une fois aux doses de 2,25 et 4,5 L/ha a été comparée à 3 préparations de référence : une première à base de 400 g/L d'acétochlorure appliquée à 5 et 10 L/ha, une deuxième à base de 300 g/L de sulcotrione appliquée à 1,5 et 3 L/ha et une troisième (MERLIN) à base de 75 % d'isoxaflutole appliquée à 0,133 et 0,266 kg/ha en pré-levée.

Dans 8 des 14 essais en post-levée, aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé dans le cas de la préparation MERLIN FLEXX aux doses simple et double. Dans 4 autres essais, les symptômes relevés pour la préparation MERLIN FLEXX ont été négligeables et d'un niveau similaire, voire inférieur, aux préparations de référence. Dans les 2 derniers essais, la préparation MERLIN FLEXX a entraîné des symptômes à la limite de l'acceptabilité (13 % à la dose simple et 11 à 18 % à la dose double), mais ces symptômes se sont montrés d'un niveau similaire à ceux relevés pour la préparation de référence à base de sulcotrione.

- **Essais de sensibilité variétale sur maïs**

Dans les essais de sensibilité variétale, la préparation MERLIN FLEXX appliquée une fois aux doses de 2,25 et 4,5 L/ha a été comparée à une préparation de référence à base de 300 g/L de sulcotrione appliquée à 1,5 et 3 L/ha.

Dans 2 essais sur 3, le niveau de phytotoxicité observé pour la préparation MERLIN FLEXX n'a jamais dépassé 8 % à dose simple et à la dose double. Les symptômes observés ont été dans tous les cas passagers et avaient disparu 1 mois après le traitement. Ils ont été d'un niveau inférieur à ceux relevés pour la préparation référence. Dans le 3^{ème} essai, le niveau de phytotoxicité observé pour la préparation MERLIN FLEXX était un peu plus élevé : 13 % à la dose simple et 18 % à la dose double. Les symptômes observés ont été dans tous les cas passagers et avaient disparu 1 mois après le traitement. Ils ont été d'un niveau inférieur à ceux relevés pour la préparation de référence.

Ces essais n'ont pas mis en évidence de sensibilité variétale particulière.

- **Essais en pré-levée sur maïs doux**

Dans les essais en pré-levée sur maïs doux, la préparation MERLIN FLEXX appliquée une fois aux doses de 2,25 et 4,5 L/ha a été comparée à 3 préparations de référence : une première à base de 500 g/L d'acétonifène et de 75 g/L d'isoxaflutole appliquée à 0,5 et 1 L/ha, une deuxième à base 450 g/L de bénoxachlore et 915 g/L de S-métolachlore appliquée à 2,1 et 4,2 L/ha et une troisième (MERLIN) à base de 75 % d'isoxaflutole appliquée à 0,067 et 0,134 kg/ha .

Dans 4 des 6 essais en pré-levée, aucun symptôme de phytotoxicité n'a été observé dans le cas de la préparation MERLIN FLEXX aux doses simple et double. Dans le cinquième essai, les symptômes relevés pour la préparation MERLIN FLEXX ont été d'un niveau acceptable (8 % à la dose simple et 16 % à la dose double) et similaire à celui des préparations de référence. Dans le sixième essai, les symptômes relevés pour la préparation MERLIN FLEXX étaient passagers et d'un niveau acceptable à la dose simple (9,5 %). A la dose double, le niveau de phytotoxicité relevé était moins acceptable (28 %) et plus élevé que celui de la préparation référence, mais inférieur à celui de la préparation MERLIN (64 %). Ces symptômes avaient diminué à un niveau acceptable à la notation suivante.

Compte tenu de ces résultats, le risque de phytotoxicité lié à l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX à 2,25 L/ha sur maïs et maïs doux est considéré comme acceptable. L'intérêt du phytoprotecteur cyprosulfamide est vérifié.

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

- **Effets sur la qualité des plantes traitées**

L'impact sur la composition du grain de maïs récolté a été étudié dans 4 essais de sélectivité en pré-levée et dans 4 essais de sélectivité en post-levée. Les paramètres mesurés ont été le taux de protéines, le taux d'amidon, le taux de cellulose et le taux de matières grasses. Les mesures ont été faites pour la simple dose.

Aucune différence sur ces paramètres n'a pu être mise en évidence pour la préparation MERLIN FLEXX par rapport aux préparations de référence.

Compte tenu de ces résultats, le risque d'impact sur la qualité du grain récolté suite à l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX à la dose de 2,25 L/ha sur maïs et maïs doux est considéré comme acceptable.

- **Effets sur les produits transformés**

L'impact sur la composition du grain de maïs ensilage a été étudié dans 2 essais de sélectivité en pré-levée et dans 3 essais de sélectivité en post-levée. Huit paramètres ont été mesurés dont le taux d'amidon, le taux de cellulose, le taux de matières azotées. Les mesures ont été faites pour la simple dose.

Aucune différence sur ces paramètres n'a pu être mise en évidence pour la préparation MERLIN FLEXX par rapport aux préparations de référence.

Compte tenu de ces résultats, le risque d'impact sur la qualité du maïs ensilage suite à l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX à la dose de 2,25 L/ha sur maïs est considéré comme acceptable.

- **Effets sur le rendement**

Des mesures de rendement (en grains dans 7 essais et en matière sèche dans 3 essais) et du nombre d'épis par hectare ont été réalisées dans 10 essais de sélectivité en pré-levée du maïs. Aucune différence significative sur le rendement et le nombre d'épis par hectare n'a pu être mise en évidence pour la préparation MERLIN FLEXX par rapport aux préparations de référence et au témoin non traité.

Des mesures de rendement (en grains dans 8 essais et en matière sèche dans 4 essais) et du nombre d'épis par hectare ont été réalisées dans 12 essais de sélectivité en post-levée du maïs. Aucune différence significative sur le rendement et le nombre d'épis par hectare n'a pu être mise en évidence pour la préparation MERLIN FLEXX par rapport aux préparations de référence et au témoin non traité.

Des mesures de rendement en matière fraîche ont également été réalisées dans les 6 essais en pré-levée du maïs doux. Aucune différence significative sur le rendement n'a pu être mise en évidence pour la préparation MERLIN FLEXX par rapport aux préparations de référence et au témoin non traité.

Compte tenu de ces résultats, le risque d'impact sur le rendement suite à l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX à la dose de 2,25 L/ha sur maïs et maïs doux est considéré comme acceptable.

Effets secondaires non recherchés

- **Effets sur les cultures de rotation**

6 essais ont permis d'évaluer l'impact pour certaines cultures entrant dans la rotation avec le maïs, en fonction du travail du sol.

Les résultats ont montré, qu'après un maïs désherbé avec la préparation MERLIN FLEXX appliquée à 2,25 L/ha, il est possible d'implanter, dans le cadre de la rotation, les cultures suivantes : blé, orge, haricot, pois protéagineux de printemps, lin de printemps, tournesol, betterave, pomme de terre, soja, maïs, maïs doux et sorgho.

Ces recommandations figurent sur l'étiquette.

- **Effets sur les cultures de remplacement**

10 essais ont permis d'évaluer l'impact pour certaines cultures de remplacement, en fonction du travail du sol.

Les résultats ont montré, qu'après un maïs désherbé avec la préparation MERLIN FLEXX appliquée à 2,25 L/ha, il est possible d'implanter, en cas d'accident cultural, les cultures de remplacement suivantes :

- avec ou sans labour, de la moutarde, du colza (avec un délai de 2,5 mois entre l'application et le nouveau semis),
- avec labour, du ray-grass, de la luzerne (avec un délai de 2,5 mois).

Il n'est pas possible de semer du sorgho, du tournesol, des haricots verts et du soja.

Ces recommandations figurent sur l'étiquette.

- **Effets sur les cultures adjacentes**

4 essais ont permis d'évaluer l'impact pour certaines cultures adjacentes (pomme de terre, tournesol et betterave).

Les résultats ont montré que le tournesol et la betterave peuvent être sensibles aux embruns de pulvérisation de la préparation MERLIN FLEXX appliquée à 2,25 L/ha et que les symptômes peuvent être importants jusqu'à 5 mètres. Dans le cas de la pomme de terre, les

symptômes observés entre 1 et 3 mètres sont d'un niveau acceptable. Ces recommandations figurent sur l'étiquette.

Compte tenu des connaissances acquises sur les effets de l'isoxaflutole, il n'est pas attendu d'impact particulier sur les céréales.

- **Effets sur les cultures destinées à la production de semences**

Compte tenu du stade d'application en pré-levée et post-levée précoce, aucun impact n'est attendu sur la germination des semences récoltées issues de maïs traité avec la préparation MERLIN FLEXX.

Le pétitionnaire déconseille l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX sur les lignées de maïs destinées à la production de semences, en raison d'un risque de phytotoxicité. Toutefois, compte tenu du nombre de géniteurs utilisés dans la création variétale du maïs et de la sensibilité très variable de ces lignées, il n'est pas possible *a priori* de tester la sélectivité d'un nouveau produit sur tous les géniteurs et d'assurer une absence totale de risque. Il serait donc souhaitable de consulter le semencier concerné avant toute utilisation de la préparation MERLIN FLEXX dans ce cadre.

Résistance

Compte tenu de l'absence de cas de résistance à l'isoxaflutole ou aux substances actives de même mode d'action en Europe et du faible nombre d'applications revendiquées, le risque de développement ou d'apparition d'adventices résistantes à l'isoxaflutole suite à l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX est considéré comme faible. Par ailleurs, une grande diversité de produits à modes d'action différents est disponible pour désherber le maïs et les stratégies d'association ou d'alternance pour limiter le risque de résistance sont applicables.

CONCLUSIONS

En se fondant sur les critères d'acceptabilité du risque définis dans la directive 91/414/CEE, sur les conclusions de l'évaluation communautaire de la substance active, sur les données soumises par le pétitionnaire et évaluées dans le cadre de cette demande, ainsi que sur l'ensemble des éléments dont elle a eu connaissance, 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 MERLIN FLEXX ont été décrites. Elles permettent de s'assurer de la sécurité de son utilisation dans les conditions d'emploi préconisées. Toutefois, il conviendra d'agiter la préparation après un stockage à température ambiante. Les méthodes d'analyse nécessaires ont été fournies et validées.

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

Les risques chroniques pour le consommateur liés à l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX pour les usages revendiqués sont considérés comme acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

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

Les risques pour les organismes terrestres et aquatiques sont acceptables dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous.

- B.** Les données fournies ont montré que le niveau d'efficacité de la préparation MERLIN FLEXX est satisfaisant pour le désherbage du maïs et du maïs doux.

Le risque de phytotoxicité lié à l'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX sur maïs et maïs doux est considéré comme acceptable. L'intérêt du phytoprotecteur cyprosulfamide est vérifié. L'utilisation de la préparation MERLIN FLEXX ne devrait pas entraîner d'effets inacceptables sur la qualité des plantes traitées, les produits transformés et le rendement. Dès lors que les recommandations d'emploi sont respectées, la préparation MERLIN FLEXX ne devrait pas entraîner d'effets néfastes sur les cultures de rotation, les cultures de remplacement et les cultures adjacentes. En raison d'un possible risque de phytotoxicité, il convient de consulter le semencier concerné avant toute utilisation de la préparation MERLIN FLEXX sur les lignées de maïs destinées à la production de semences.

Le risque de développement ou d'apparition d'adventices résistantes à l'isoxaflutole 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 MERLIN FLEXX pour tous les usages revendiqués dans les conditions d'emploi précisées ci-dessous et en annexe 2.

Classification de la substance active et du phytoprotecteur

Substance active	Référence	Ancienne classification	Nouvelle classification	
			Catégorie	Code H
Isoxaflutole	Règlement (CE) n° 1272/2008 ⁴⁷	Xn, Repr. Cat. 3 R63 N, R50/53	Toxicité pour la reproduction, catégorie 2 Dangers pour le milieu aquatique – Danger aigu, catégorie 1 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 1	H361d Susceptible de nuire au fœtus H400 Très toxique pour les organismes aquatiques H410 Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
Cyprosulfamide	Proposition Anses	Xn, Carc. Cat. 3 R40 R52/53	Cancérogénicité, catégorie 2 Dangers pour le milieu aquatique – Danger chronique, catégorie 3	H351 Susceptible de provoquer le cancer H412 Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Classification⁴⁸ de la préparation MERLIN FLEXX, phrases de risque et conseils de prudence :

Xn, Carc. Cat. 3 R40
N, R50/53
S60 S61

⁴⁷ 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.

⁴⁸ 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.

Xn	:	Nocif
N	:	Dangereux pour l'environnement
R40	:	Effet cancérogène suspecté. Preuves insuffisantes (cancérogènes de catégorie 3).
R50/53	:	Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique
S60	:	Éliminer le produit et son récipient comme un produit dangereux
S61	:	Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité

Conditions d'emploi

- Porter des vêtements de protection pendant les différentes phases d'utilisation de la préparation et des gants pendant la phase de mélange/ chargement.
- 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. /Éviter 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 : se reporter aux LMR définies au niveau de l'Union européenne⁴⁹ pour l'isoxaflutole. Pour le cyprosulfamide, une LMR de 0,01 mg/kg est fixée dans le maïs et dans le maïs doux.
- Délais d'emploi avant récolte : DAR F pour le maïs et le maïs doux (application au plus tard au stade BBCH 13 sur maïs et au stade BBCH 8 pour le maïs doux).
- Après stockage à température ambiante, agiter la préparation avant l'application.

Marc MORTUREUX

Mots-clés : MERLIN FLEXX, herbicide, isoxaflutole, cyprosulfamide, SC, PAMM, maïs, maïs doux

⁴⁹ 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 MERLIN FLEXX

Substances	Composition de la préparation	Dose de substance active
Isoxaflutole	44 g/L (4,23 % poids/poids)	99 g/ha
Cyprosulfamide	44 g/L (4,23 % poids/poids)	99 g/ha

Usages	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications	Stade d'application	Délai avant récolte
<u>15555901</u> Maïs * désherbage	2,25 L/ha (99 g/ha + 99 g/ha)	1	Post-semis, pré-levée et post-levée précoce (stades BBCH 0 à 13)	90 jours (grain et fourrage)
<u>16665901</u> Maïs doux * désherbage	2,25 L/ha (99 g/ha + 99 g/ha)	1	Pré-levée (stades BBCH 0 à 8)	56 jours

Annexe 2

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

Usages	Dose d'emploi	Nombre maximum d'applications	Stade d'application	Délai avant récolte	Avis
<u>15555901</u> Maïs * désherbage	2,25 L/ha (99 g/ha + 99 g/ha)	1	Post-semis, pré- levée et post-levée précoce (stades BBCH 0 à 13)	DAR F	Favorable
<u>16665901</u> Maïs doux * désherbage	2,25 L/ha (99 g/ha + 99 g/ha)	1	Pré-levée (stades BBCH 0 à 8)	DAR F	Favorable