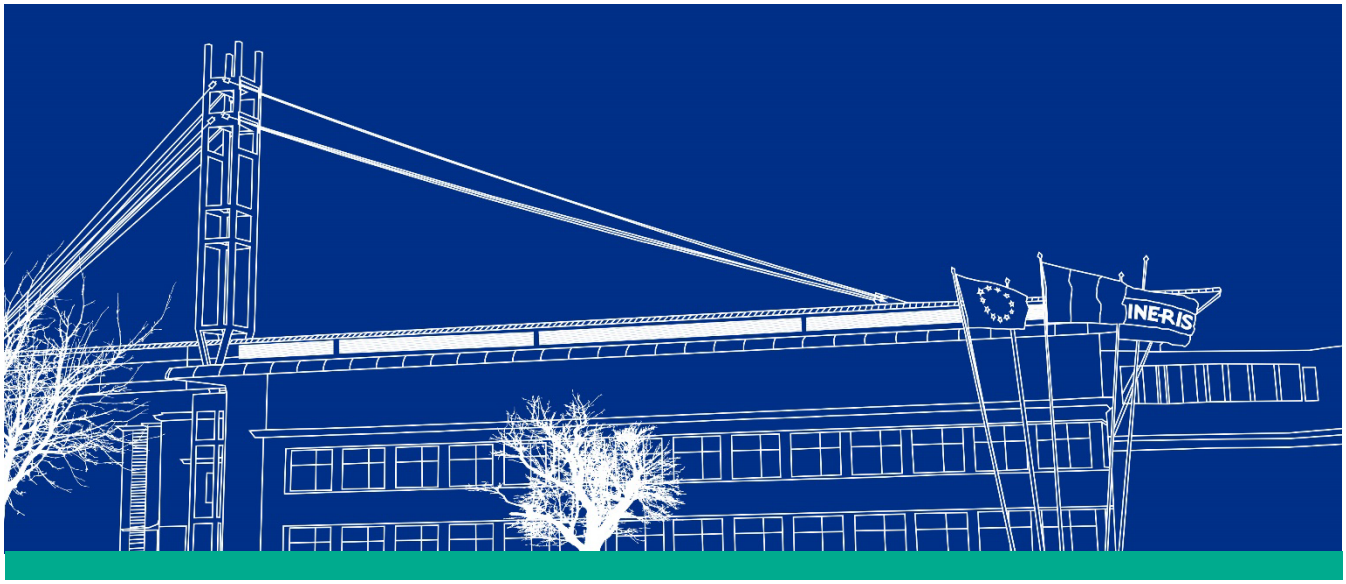
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

OFB
OFFICE FRANÇAIS DE LA BIODIVERSITÉ

INERIS
maîtriser le risque pour un développement durable



(ID Modèle = 454913)

Ineris - 208206 - 2758408 - v1.0

20/07/2026

Méthodologie Ineris pour la détermination des Valeurs Guides Environnementales (VGE) et Valeurs Guides pour la protection des objectifs écosystèmes (VGECO)

PRÉAMBULE

Ce rapport a été réalisé dans le cadre de la Convention de coopération -OFB.23.1663-relative aux connaissances des sources de contaminations et écotoxicité entre l'OFB et l'Ineris.

Le présent document a été réalisé au titre de la mission d'appui aux pouvoirs publics confiée à l'Ineris, en vertu des dispositions de l'article R131-36 du Code de l'environnement.

La responsabilité de l'Ineris ne peut pas être engagée, directement ou indirectement, du fait d'inexactitudes, d'omissions ou d'erreurs ou tous faits équivalents relatifs aux informations utilisées.

L'exactitude de ce document doit être appréciée en fonction des connaissances disponibles et objectives et, le cas échéant, de la réglementation en vigueur à la date d'établissement du document. Par conséquent, l'Ineris ne peut pas être tenu responsable en raison de l'évolution de ces éléments postérieurement à cette date. La mission ne comporte aucune obligation pour l'Ineris d'actualiser ce document après cette date.

Au vu de ses missions qui lui incombent, l'Ineris, n'est pas décideur. Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient proposés par l'Ineris dans le cadre des missions qui lui sont confiées, ont uniquement pour objectif de conseiller le décideur dans sa prise de décision. Par conséquent, la responsabilité de l'Ineris ne peut pas se substituer à celle du décideur qui est donc notamment seul responsable des interprétations qu'il pourrait réaliser sur la base de ce document. Tout destinataire du document utilisera les résultats qui y sont inclus intégralement ou sinon de manière objective. L'utilisation du document sous forme d'extraits ou de notes de synthèse s'effectuera également sous la seule et entière responsabilité de ce destinataire. Il en est de même pour toute autre modification qui y serait apportée. L'Ineris dégage également toute responsabilité pour chaque utilisation du document en dehors de l'objet de la mission.

Nom de la Direction en charge du rapport : **DIRECTION MILIEUX ET IMPACTS SUR LE VIVANT**

Rédaction : Alice JAMES

Vérification : Sandrine ANDRES

Approbation : Document approuvé le 20/07/2026 par MORIN ANNE

Correspondant OFB : Olivier PERCEVAL

Résumé

La Directive Cadre sur l'Eau (DCE, 2000/60/CE) de l'Union européenne établit un cadre harmonisé pour surveiller, évaluer la qualité et gérer des masses d'eaux superficielles et souterraines. Ce texte introduit notamment la définition de valeurs seuils pour la protection des écosystèmes aquatiques et des organismes qui en dépendent, dont l'Homme : les Normes de Qualité Environnementale, ou NQE. En France, l'Ineris applique et adapte cette méthodologie, notamment pour intégrer certaines spécificités comme la prise en compte des propriétés de perturbations endocriniennes, et ce rapport en présente les principes et modalités.

Le premier chapitre s'attache à présenter le cadre réglementaire et méthodologique de l'établissement des Valeurs Guides pour la protection des organismes aquatiques et des organismes qui en dépendent (VG_{ECO}), des Valeurs Guides Environnementales (VGE) et Concentrations Maximales Acceptables (MAC-QS).

Le second chapitre décrit les étapes clé de la méthodologie de détermination de ces valeurs guides par l'Ineris : collecte et validation des données, considérations spécifiques liées à l'activité endocrinienne et aux effets de perturbation endocrinienne, détermination des valeurs guides spécifiques pour les différents objectifs de protection (organismes aquatiques, organismes benthiques, prédateurs et prédateurs supérieurs, santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche, santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau de boisson), construction des VG_{ECO}, des VGE et MAC-QS, cas particuliers des Valeurs Guides à respecter dans les sédiments et dans les biotes.

Abstract

The Water Framework Directive (WFD, 2000/60/EC) establishes a harmonized framework for the monitoring, quality assessment, and management of surface water and groundwater bodies. Among other issues, it introduces the derivation of threshold values aimed at protecting aquatic ecosystems and the organisms that depend on them, including predators, top predators and humans: the Environmental Quality Standards (EQSs). In France, Ineris applies and further develops this methodology, notably by including specific considerations related to the endocrine-disrupting properties of some chemicals. The present report describes this methodology's underlying principles and procedures.

The first chapter presents the regulatory and methodological framework for the derivation of Guideline Values for the protection of aquatic Ecosystems and the organisms depending upon these (VG_{ECO}), Environmental Guideline Values (VGE), and Maximum Acceptable Concentrations (MAC-QS).

The second chapter details the key steps of the methodology used by Ineris to derive these guideline values, including data collection and validation, specific considerations related to endocrine activity and endocrine-disrupting effects, derivation of guideline values for the different protection objectives (aquatic organisms, benthic organisms, predators and top predators, human health with respect to the consumption of fishery products, and human health with respect to drinking water consumption), construction of VG_{ECO}s, VGEs and MAC-QSs, and the specific approaches applicable to guideline values intended for sediments and biota.

Pour citer ce document, utilisez le lien ci-après :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Méthodologie Ineris pour la détermination des Valeurs Guides Environnementales (VGE) et Valeurs Guides pour la protection des objectifs écosystèmes (VGECO), Verneuil-en-Halatte : Ineris - **208206** - v1.0, 20/07/2026.

Mots-clés :

Méthodologie ; Valeurs Guides Environnementales (VGE), Valeurs Guides pour la protection des objectifs écosystèmes (VG_{ECO}) ; Normes de Qualité Environnementale (NQE) ; Directive Cadre sur l'Eau (DCE)

Table des matières

INTRODUCTION 7

CHAPITRE 1 : CADRE REGLEMENTAIRE ET METHODOLOGIQUE 8

1. Fondements de la construction des Normes de Qualité Environnementales (NQE), Valeurs Guides Environnementales (VGE) et valeurs guides associées 8

1.1 La Directive Cadre sur l'Eau (DCE) 8

1.2 Définition des NQE, des VGE, et des valeurs guides associées aux différents objectifs de protection 8

2. Démarche appliquée à l'Ineris pour la détermination des Valeurs Guides Environnementales (VGE) et Valeurs Guides pour la protection des objectifs écosystèmes (VGECO) 11

CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE 12

1. Etapes clés de la détermination des valeurs guides spécifiques 12

2. Identification des récepteurs à risque 13

3. Collecte et validation des données 14

3.1 Sources et types de données d'écotoxicité et de toxicité 14

3.2 Evaluation des données 15

4. Détermination des valeurs guides spécifiques 17

4.1 Considérations spécifiques liées à l'activité endocrinienne et aux effets de perturbation endocrinienne 17

4.1.1 Critères et étapes pour la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des valeurs guides pour la protection des organismes aquatiques et des prédateurs qui en dépendent 17

4.1.2 Stratégie pour la considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec pois}$ 22

4.2 Valeur Guide pour la protection des organismes aquatiques exposés *via* la phase aqueuse 25

4.2.1 Détermination des AA-$QS_{fw, eco}$ et AA-$QS_{sw, eco}$ 27

4.2.2 Détermination des MAC-$QS_{fw, eco}$ et MAC-$QS_{sw, eco}$ 31

4.3 Valeur Guide pour la protection des organismes benthiques 34

4.3.1 Méthode des facteurs d'extrapolation 34

4.3.2 Conversion de la $QS_{sediment}$ entre poids humide et poids sec 35

4.4 Valeur Guide pour la protection des prédateurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire 36

4.4.1 Paramètres nécessaires au calcul de la concentration sans effets observés sur les prédateurs et prédateurs supérieurs 37

4.4.2 Choix de la matrice la plus pertinente pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire 40

4.4.3 Calcul d'une concentration de la substance dans la proie rapportée à la quantité de nourriture ingérée par le prédateur et au contenu énergétique de cette nourriture/proie 40

4.4.4 Détermination de la QS *via* la méthode des facteurs d'extrapolation 43

4.4.5 Conversion de la $QS_{biota, sec pois}$ entre la matrice biotique et l'eau 44

4.5 Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche 45

4.5.1 Conversion de la $QS_{biota, hh food}$ entre la matrice biote et l'eau 46

4.6 Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau de boisson 47
4.7 Valeurs Guides pour la protection des objectifs écosystèmes (VG_{ECO}), Valeurs Guides Environnementales (VGE) et Concentrations Maximales Acceptables (MAC-QS) 49
4.7.1 Récapitulatif des valeurs guides spécifiques 49
4.7.2 Sélection des valeurs guides à respecter dans les eaux de surface ou le biote pour la protection des objectifs environnementaux : $VG_{ECO\text{-}EAU\ DOUCE}$ et $VG_{ECO\text{-}EAU\ MARINE}$ 49
4.7.3 Sélection des valeurs guides à respecter dans les eaux de surface ou le biote pour la protection des objectifs écosystèmes et de la santé humaine ($VGE_{EAU\ DOUCE}$ et $VGE_{EAU\ MARINE}$) 50
4.7.4 Valeurs Guides à respecter dans les eaux de surface en cas de pics de pollution (MAC-$VG_{EAU\ DOUCE}$ et MAC-$VG_{EAU\ MARINE}$) 50
4.7.5 Valeurs Guides à respecter dans les sédiments ($VGE_{sediment,\ fw\ eco}$; $VGE_{sediment,\ sw\ eco}$; $VG_{ECO\text{-}sediment,\ fw\ eco}$; $VG_{ECO\text{-}sediment,\ sw\ eco}$) 50
4.7.6 Valeurs Guides à respecter dans les biotes ($VGE_{biota,\ fw\ eco}$; $VGE_{biota,\ sw\ eco}$; $VG_{ECO\text{-}biota,\ fw\ eco}$; $VG_{ECO\text{-}biota,\ sw\ eco}$) 52
4.7.7 Expression de la VGE en concentration totale dans l'eau. Cas particulier des substances organiques très hydrophobes : 52
5. BIBLIOGRAPHIE 54
6. LISTE DES ABREVIATIONS 58
7. ANNEXES 60
7.1 Catégorisations ED existantes 60
7.1.1 Catégorisation dans un cadre réglementaire 60
7.1.2 Catégorisation ED et travaux de priorisation dans tout autre cadre que réglementaire 61
7.1.3 Littérature scientifique et bases de données 62
7.2 Liste des tests recommandés par l'OCDE pour l'évaluation du potentiel ED des substances chimiques (OECD, 2018) 63

Table des illustrations

Figure 1 – Objectifs de protection couverts par la Norme de Qualité Environnementale (NQE)..... 9
Figure 2 – Etapes clés pour la détermination et l'application d'une EQS = NQE, d'après le TGD EQS (E.C., 2018), utilisées par l'Ineris pour l'établissement des VGE, VG_{eco} et des valeurs guides spécifiques qui en dépendent 12
Figure 3 – Récepteurs des écosystèmes aquatiques et organismes qui en dépendent pouvant nécessiter une évaluation des effets 13
Figure 4 – Logigramme pour le choix des valeurs guides spécifiques à déterminer pour établir la VG_{ECO} ou la VGE, adapté d'après le TGD EQS (E.C., 2018)..... 14
Figure 5 – Logigramme pour une meilleure prise en compte des propriétés de perturbation endocrine des substances chimiques lors de la détermination des $QS_{water\ eco}$ et $QS_{biota\ sec\ pois}$ dans le cadre de l'établissement des NQE (EQS) pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Chimique en France (James et al., 2023)..... 23
Figure 6 – Chaînes alimentaires simplifiées avec les différents niveaux trophiques utilisés pour la détermination de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ dans les milieux d'eau douce et d'eau marine, adapté d'après le TGD EQS (E.C., 2018)..... 36
Figure 7 – Logigramme pour la détermination de la valeur guide pour l'eau destinée à la production d'eau de boisson, $QS_{dw,\ hh}$, adapté d'après le TGD EQS (E.C., 2018). La $QS_{dw,\ hh}$ réglementaire est issue de la Directive pour la protection des eaux de boisson. L'OMS émet des recommandations de « valeurs guides ». La MPCdw, hh est une valeur seuil provisoire pour l'eau de boisson calculée sur la base des VTR disponibles. 47

Tableau 1 – Liste des acronymes et objectifs de protection correspondant à chaque valeur guide spécifique et aux valeurs guides intégratrices de plusieurs objectifs de protection 10
Tableau 2 – Espèces, genres et taxons les plus communément représentés dans les jeux de données de toxicité sur organismes aquatiques et/ou dont l'utilisation est recommandée dans les lignes directrices. Les espèces dont la police est indiquée en gras sont les plus fréquemment testées. FW : testé en eaux douces ; SW : testé en eaux marines..... 26
Tableau 3 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de l'AA-QSfw, eco. d'après le TGD EQS (E.C., 2018) 27
Tableau 4 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de l'AA-$QS_{sw,\ eco}$. d'après le TGD EQS (E.C., 2018) 28
Tableau 5 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de la MAC-$QS_{fw,\ eco}$ d'après le TGD EQS (E.C., 2018) 32
Tableau 6 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de la MAC-$QS_{sw,\ eco}$. d'après le TGD EQS (E.C., 2018) 32
Tableau 7 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de la $QS_{sediment,\ fw\ eco}$, d'après le TGD EQS (E.C., 2018) 34
Tableau 8 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de la $QS_{sediment,\ sw\ eco}$, d'après le TGD EQS (E.C., 2018) 35
Tableau 9 – Tableau des paramètres nécessaires au calcul de la concentration sans effets observés sur le prédateur supérieur, normalisée selon le contenu calorique de ses proies, donnée clé pour la détermination de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ selon la méthodologie du TGD EQS (E.C., 2018) 38
Tableau 10 – Valeurs par défaut recommandées pour les poids corporels des organismes les plus communément testés en laboratoire pour l'évaluation de la toxicité orale sur mammifères. Aucune valeur par défaut n'est disponible pour les oiseaux dans les guides consultés. Les valeurs sont exprimées en kg. « nr » : non reporté 42
Tableau 11 – Facteurs d'extrapolation (AF) appliqués aux données clé de toxicité sur oiseaux et mammifères pour la détermination de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ d'après le TGD EQS (E.C., 2018)..... 43
Tableau 12 – Valeurs de BMF par défaut pour des substances organiques, déterminées à partir du log K_{ow} ou du BCF chez le poisson d'après le TGD EQS (E.C., 2018) 44
Tableau 13 – Récapitulatif des valeurs guides spécifiques établies par l'Ineris à des fins d'évaluation de la qualité des milieux aquatiques..... 49

INTRODUCTION

Avec la Directive Cadre sur l'Eau (DCE, 2000/60/CE, E.C., 2000), l'Union Européenne s'est dotée d'un instrument législatif pour la surveillance, l'évaluation de la qualité et la gestion des masses d'eaux superficielles et souterraines. Ce texte introduit notamment la définition de valeurs seuils pour la protection des écosystèmes aquatiques et des organismes qui en dépendent, dont l'Homme : les Normes de Qualité Environnementale. La méthodologie permettant l'établissement de ces valeurs guides a été harmonisée au niveau de la Commission européenne et reprise par les Etat Membres dans le cadre de dispositifs nationaux d'évaluation de la qualité des eaux de surface. En France, l'Ineris applique cette méthodologie pour la détermination de ses valeurs guides pour la protection des écosystèmes aquatiques et des organismes qui en dépendent, et la complète pour certaines spécificités (dont la prise en compte des propriétés de perturbation endocrinienne), dans le contexte de ses missions d'appui aux pouvoirs publics, comme dans le cadre de prestations ou de programmes de recherche. Cette méthodologie est décrite dans ce rapport.

Le premier chapitre s'attache à présenter le cadre réglementaire et méthodologique de l'établissement des valeurs guides pour la protection des écosystèmes aquatiques et des organismes qui en dépendent.

Le second chapitre décrit les étapes clé de la méthodologie de détermination de ces valeurs par l'Ineris.

CHAPITRE 1 : CADRE REGLEMENTAIRE ET METHODOLOGIQUE

1. Fondements de la construction des Normes de Qualité Environnementales (NQE), Valeurs Guides Environnementales (VGE) et valeurs guides associées

1.1 La Directive Cadre sur l'Eau (DCE)

La Directive Cadre sur l'Eau (DCE, 2000/60/CE, E.C., 2000) établit un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau et a pour objectif le maintien et la restauration de la qualité des écosystèmes aquatiques. Son objectif à long terme est, entre autres, l'atteinte par les États Membres du « bon état écologique et chimique » pour tous les masses d'eaux naturelles. On parle de « bon état chimique » pour une masse d'eau lorsque les concentrations de polluants n'y excèdent pas les Normes de Qualité Environnementale (NQE), ou « *Environmental Quality Standard* » en anglais (EQS).

La DCE exige des Etats Membres qu'ils rapportent les résultats de leur évaluation de l'état chimique de leurs masses d'eaux :

- Pour les substances jugées prioritaires à l'échelle européenne, dites « **substances prioritaires** » dans le cadre de la DCE, en raison du risque significatif qu'elles présentent pour ou *via* l'environnement aquatique dans au moins 4 Etats Membres de l'Union Européenne. La liste de ces substances prioritaires est définie et régulièrement révisée au niveau communautaire. Pour ces substances prioritaires, les NQE sont fixées par la Commission Européenne dans des directives européennes dédiées (E.C., 2008 ; E.C., 2013).

- Pour les substances jugées prioritaires aux échelles nationales, dites « **polluants spécifiques de l'état écologique** » (PSEE) dans le cadre de la DCE. Elles sont définies à l'Annexe V de la DCE comme des substances « déversées en quantités significatives dans la masse d'eau » et leur liste est définie et régulièrement révisée par chaque Etat Membre concerné de l'Union Européenne. En France, la liste des PSEE et les NQE qui leur sont associées sont fixées par arrêté ministériel (en date de rédaction du présent document, c'est l'arrêté du 27/07/2018 qui s'applique, MTES, 2018 ; MEEDDM, 2010).

1.2 Définition des NQE, des VGE, et des valeurs guides associées aux différents objectifs de protection

Selon la définition 35 de l'article 2 de la DCE, une NQE (ou EQS en anglais) représente « la concentration d'un polluant ou d'un groupe de polluants dans l'eau, les sédiments ou le biote qui ne doit pas être dépassée afin de protéger la santé humaine et l'environnement ».

Les NQE sont le plus souvent définies pour une substance chimique donnée, et parfois pour des groupes d'isomères ou de congénères, ou plus largement d'une « famille » de substances.

La Commission Européenne a publié en 2011 une méthodologie pour la détermination de ces NQE pour les substances prioritaires, disponible dans le document guide technique européen pour la détermination des Normes de Qualité Environnementale ou « *Technical guidance document for deriving Environmental Quality Standards* » (E.C., 2011). Ce document a été mis à jour en 2018 (E.C., 2018), et est ci-après dénommé « TGD EQS ».

Chaque NQE (ou EQS en anglais) couvre 5 objectifs de protection vis-à-vis d'une possible contamination chimique. Ces objectifs de protection sont présentés dans la Figure 1 ci-dessous : la protection des communautés pélagiques (eau douce et eau marine), la protection des communautés benthiques (vivant sur ou dans les sédiments), la protection des prédateurs supérieurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, et enfin la protection de la santé humaine via la consommation des produits de pêche d'une part et d'eau de boisson d'autre part (TGD EQS, E.C., 2018). Une norme de qualité spécifique, ou Quality Standard en anglais (QS), est déterminée pour chacun de ces objectifs de protection dont les définitions sont explicitées dans le Tableau 1 : $QS_{water\ eco}$, $QS_{sediment}$, $QS_{biota\ sec\ pois}$, $QS_{biota\ hh}$, $QS_{dw\ hh}$.

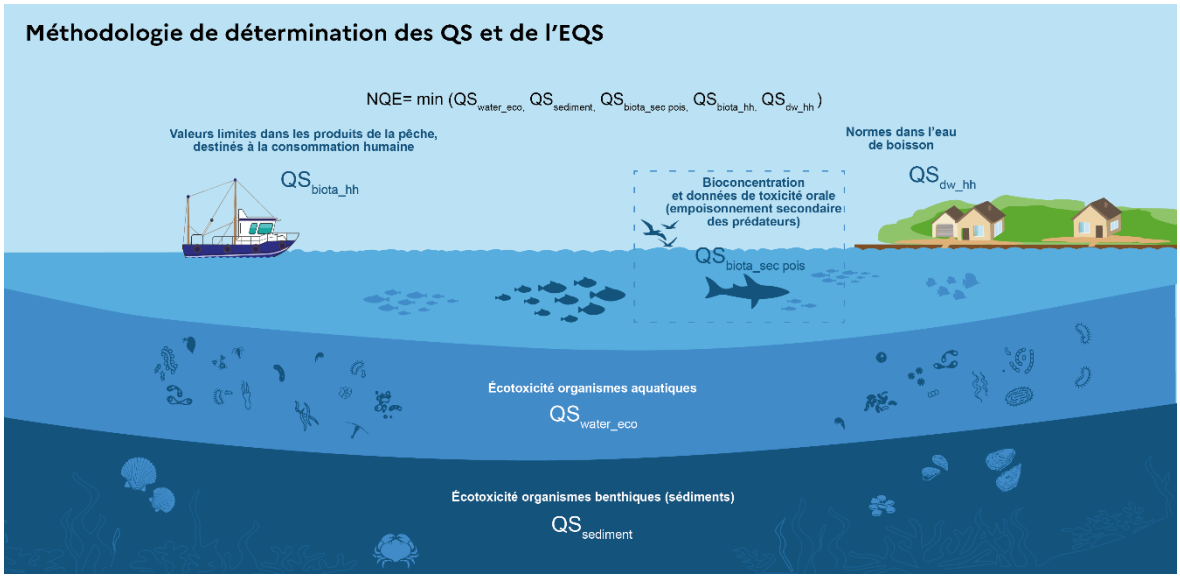


Figure 1 – Objectifs de protection couverts par la Norme de Qualité Environnementale (NQE)

Les définitions et acronymes définissant les différents types de valeurs sont listés dans le Tableau 1.

L'Ineris détermine des Valeurs Guides, sans caractère normatif, en conformité avec la méthodologie européenne dédiée à la détermination des NQE, indiquée dans le TGD EQS. Selon le contexte de la détermination de chaque valeur seuil, les objectifs de protection inclus dans la construction de celle-ci peuvent varier : objectifs de protection environnementaux uniquement et/ou incluant les objectifs de protection concernant la santé humaine.

L'Ineris détermine notamment :

- **des Valeurs Guides pour la protection des objectifs environnementaux (VG_{ECO})**, qui ne couvrent que les objectifs de protection environnementaux, c'est-à-dire les écosystèmes aquatiques, y compris benthiques, et les prédateurs et prédateurs supérieurs de ces écosystèmes.
- **des Valeurs Guides Environnementales (VGE)** qui couvrent, comme les NQE définies pour les substances prioritaires de l'état chimiques, 5 objectifs de protection : les organismes aquatiques, y compris benthiques, les prédateurs supérieurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche ainsi que de la consommation d'eau de boisson.

L'Ineris est notamment amené à déterminer :

- pour les besoins de la mise en œuvre de la DCE par le Ministère en charge l'environnement : des VG_{ECO} possiblement vouées à être désignées NQE dans des arrêtés de portée nationale pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Ecologique (PSEE).
- dans le cadre de ses autres missions : des Valeurs Guides Environnementales (VGE) couvrant les 5 objectifs de protection.

Tableau 1 – Liste des acronymes et objectifs de protection correspondant à chaque valeur guide spécifique et aux valeurs guides intégratrices de plusieurs objectifs de protection

Acronyme	**Objectif de protection couvert par les valeurs guides spécifiques ou norme de qualité spécifiques (QS)**	**Type d'exposition**	**Données de toxicité sous-jacentes ($E(L)C_{50}$, NOEC)**
Objectifs de protection individuels			
$AA\text{-}QS_{fw,\ eco}$ $AA\text{-}QS_{sw,\ eco}$	Organismes aquatiques	Directe via l'eau	Producteurs primaires aquatiques, invertébrés aquatiques et poissons
$QS_{sediment,\ fw\ eco}$ $QS_{sediment,\ sw\ eco}$	Organismes benthiques	Directe via l'eau interstitielle et indirecte via l'ingestion de sédiment	Invertébrés benthiques
$QS_{biota,\ sec\ pois}$ (dans l'eau : $QS_{fw,\ sec\ pois}$ $QS_{sw,\ sec\ pois}$)	Prédateurs supérieurs des chaînes trophiques aquatiques	Indirecte *via* la consommation des maillons trophiques inférieurs (empoisonnement secondaire)	Mammifères et oiseaux excluant les données de cancérogénicité et mutagénicité
$QS_{biota,\ hh\ food}$ (dans l'eau : $QS_{fw,\ hh\ food}$ $QS_{sw,\ hh\ food}$)	Santé humaine	Indirecte *via* la consommation de produits de la pêche	Mammifères incluant les données de cancérogénicité et mutagénicité
QS_{dw_hh}	Santé humaine	(in-)Directe* *via* la consommation d'eau potable	
Valeurs seuils intégratrices de plusieurs objectifs de protection			
$VG_{eco,\ eau\ douce}$ $VG_{eco,\ eau\ douce}$	Valeur Guide pour la protection des objectifs environnementaux ou Norme de Qualité Environnementale pour les substances désignées Polluants Spécifiques de l'Etat Ecologique de la DCE et reportés dans des arrêtés de portée nationale. Seuls les objectifs de protection environnementaux sont couverts. Les VG_{eco} sont établies sur la base de valeur minimale parmi les 3 suivantes : - pour les eaux douces : $AA\text{-}QS_{fw,\ eco}$; $QS_{sediment,\ fw\ eco}$; $QS_{fw,\ sec\ pois}$ - pour les eaux côtières et de transition : $AA\text{-}QS_{sw,\ eco}$; $QS_{sediment,\ sw\ eco}$; $QS_{sw,\ sec\ pois}$		
VGE NQE (=EQS)	Valeur Guide Environnementale ou Norme de Qualité Environnementale (=Environmental Quality Standard) pour les substances prioritaires de l'état chimique de la DCE Les objectifs de protection environnementaux et pour la santé humaine sont couverts. La VGE et la NQE sont établies sur la base de valeur minimale parmi les suivantes : - pour les eaux douces : AA-QSfw, eco ; QSsediment, fw eco ; QSfw, sec pois ; QSfw, hh food ; QSdw_hh pour les eaux côtières et de transition : AA-QSsw, eco ; QSsediment, sw eco ; QSsw, sec pois ; QSsw, hh food		

* car il s'agit de l'eau potabilisable (eaux brutes destinées à la consommation humaine) et non de l'eau potable.

Afin de garantir la cohérence avec les guides techniques européens et de faciliter le partage des résultats à l'échelle européenne, la préférence a été donnée à l'utilisation des acronymes anglais pour chaque objectif de protection : $AA\text{-}QS_{fw,\ eco}$ et $AA\text{-}QS_{sw,\ eco}$; $QS_{sediment,\ fw\ eco}$ et $QS_{sediment,\ sw\ eco}$; $QS_{fw,\ sec\ pois}$ et $QS_{sw,\ sec\ pois}$; $QS_{biota,\ hh\ food}$; $QS_{dw\ hh}$

2. Démarche appliquée à l'Ineris pour la détermination des Valeurs Guides Environnementales (VGE) et Valeurs Guides pour la protection des objectifs écosystèmes (VGECO)

Dans son Annexe V, la DCE prévoit une procédure d'établissement des NQE pour les PSEE qui sont listés dans son Annexe VIII. La méthodologie pour l'élaboration de ces NQE de portée nationale n'est toutefois pas clairement définie dans l'Annexe V de la DCE, et les contours précis en sont laissés à l'appréciation des Etats Membres.

Pour déterminer ses valeurs seuils de références pour la protection des écosystèmes aquatiques et des organismes qui en dépendent, l'Ineris applique la méthodologie européenne telle que détaillée dans le TGD EQS, avec quelques spécificités :

- prise en compte, de la protection des organismes benthiques lorsque des données expérimentales de toxicité sur organismes benthiques sont disponibles (cf. section 4.3 Valeur Guide pour la protection des organismes benthiques) ;
- application de recommandations spécifiques pour la prise en compte des propriétés de perturbation endocrinienne dans la détermination des valeurs guides spécifiques pour la protection des objectifs environnementaux (cf. section 4.1 Considérations spécifiques liées à l'activité endocrinienne et aux effets de perturbation endocrinienne).

Ce document constitue une synthèse de la méthode appliquée et n'a pas pour vocation de couvrir l'exhaustivité des cas rencontrés pour la détermination des valeurs de référence pour la protection des écosystèmes aquatiques et des organismes qui en dépendent. Aussi, certaines spécificités de la méthodologie ne sont pas rapportées. Lorsque des détails supplémentaires sont nécessaires à l'évaluation, le lecteur pourra se rapporter aux références *ad hoc*, la plus fréquente étant le document guide technique européen pour la détermination des Normes de Qualité Environnementale ou « *Technical guidance document for deriving Environmental Quality Standards* » (E.C., 2018), ou « TGD EQS ».

Spécificités des métaux

Contrairement aux substances organiques dont les molécules sont complexes, les métaux ne sont ni créés ni dégradés par les processus de dégradation abiotiques (hydrolyse, photodégradation) et biotiques (ou « biodégradation ») car ils représentent des atomes dont la structure est indivisible, sauf à perdre un proton ou gagner un électron.

Leur existence naturelle, sans intervention anthropique, fait que les organismes ont appris à en réguler les flux *via* des équilibres des processus d'accumulation et d'élimination (phénomènes d'homéostasie pour certaines formes inorganiques). Certains d'entre eux sont des éléments utilisés dans les processus biologiques, leurs concentrations réduites ou leur absence provoquant des phénomènes de carence (impacts sur la croissance et la reproduction, sur la survie). C'est le cas du chrome (Cr), du cobalt (Co), du cuivre (Cu), du fer (Fe), du manganèse (Mn), du molybdène (Mo), du nickel (Ni), du sélénium (Se) et du zinc (Zn), quand antimoine (Sb), argent (Ag), arsenic (As), cadmium (Cd), étain (Sn), mercure (Hg) plomb (Pb), thallium (Tl) sont non essentiels à la vie. Tous peuvent être toxiques à des concentrations trop élevées pour les organismes.

Présents naturellement, les métaux font l'objet de cycles au travers des compartiments de l'environnement où ils font l'objet de processus de comportements chimiques complexes, les rendant plus ou moins disponibles pour les organismes vivants.

L'ensemble de ces caractéristiques rend plus complexe l'évaluation de leur toxicité et donc la détermination de valeur seuils de référence qui en découle. Pour cette raison, ils font l'objet de considérations spécifiques qui ne sont pas traitées dans ce document. Ainsi, pour le cas des métaux, le lecteur pourra se référer au document qui leur est spécifiquement dédié, à savoir le guide technique européen pour la détermination des Normes de Qualité Environnementale pour les métaux ou « *Technical guidance document for implementing Environmental Quality Standards (EQS) for metals* » (E.C., 2019), ou « TGD EQS metals ».

CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE

1. Etapes clés de la détermination des valeurs guides spécifiques

Le cadre méthodologique utilisé actuellement pour la détermination de valeurs seuils de référence pour la protection des organismes aquatiques et des organismes qui en dépendent est celui du TGD EQS (E.C., 2018). Celui-ci s'articule autour des différentes étapes nécessaires à l'obtention d'une EQS, ou NQE (Figure 2), qui doivent être conformes aux exigences de l'Annexe V de la DCE.

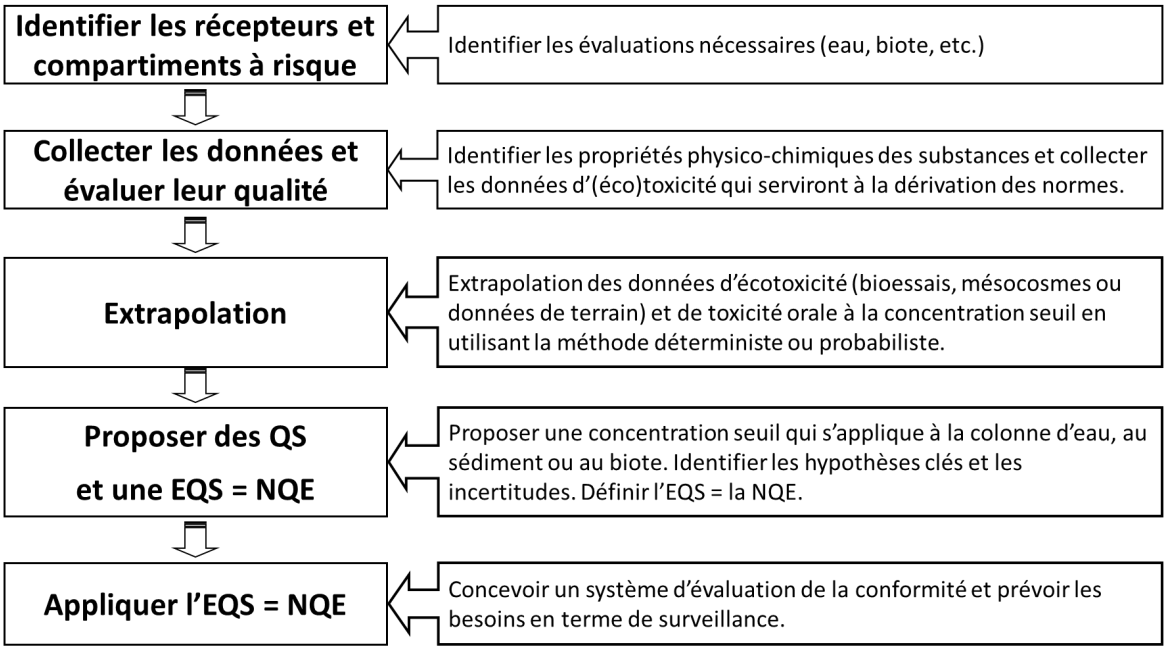


Figure 2 – Etapes clés pour la détermination et l'application d'une EQS = NQE, d'après le TGD EQS (E.C., 2018), utilisées par l'Ineris pour l'établissement des VGE, VG_{eco} et des valeurs guides spécifiques qui en dépendent

Le cadre méthodologique proposé par le TGD EQS (E.C., 2018) définit différents « objectifs de protection » que sont les communautés pélagiques (eaux douces et marines) et benthiques, les prédateurs supérieurs de ces écosystèmes (vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire) et la santé humaine (vis-à-vis de la consommation de produits issus de la pêche et l'eau de boisson) (*Figure 3*).

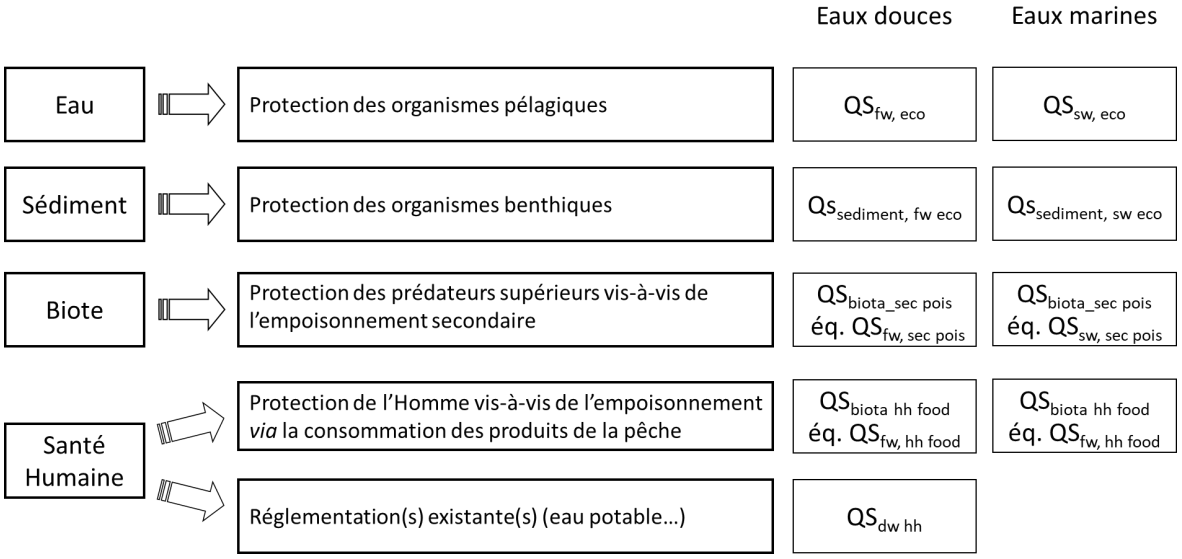


Figure 3 – Récepteurs des écosystèmes aquatiques et organismes qui en dépendent pouvant nécessiter une évaluation des effets

Une VGE est déterminée à partir des valeurs guides spécifiques calculées pour chacun des compartiments. Afin de protéger le compartiment le plus sensible, la VGE retenue sera la plus faible des valeurs guides spécifiques déterminées pour chaque compartiment.

La VGE est dérivée à la fois pour les écosystèmes aquatiques continentaux (cours d'eau et plans d'eau) ci-après dénommés « eaux douces » et pour les écosystèmes estuariens ou de transition, et côtiers dans le premier mille nautique à la côte, ci-après dénommés « eaux marines » par simplification.

Il est à noter que lorsqu'il sera question de la détermination de la VGE pour les eaux marines, la valeur guide ou norme de qualité pour l'eau destinée à la production d'eau potable (QS_{dw_hh}) ne sera pas considérée.

La VG_{eco}, elle, est déterminée à partir des valeurs guides spécifiques calculées pour chacun des objectifs de protection environnementaux.

2. Identification des récepteurs à risque

Une valeur guide spécifique (QS, de l'acronyme anglais « *Quality Standard* », pour « norme de qualité spécifique ») peut être définie pour chacun de ces objectifs de protection, tel que présenté en Figure 1 et en Figure 3. Cependant, au cours de l'évaluation, tous les compartiments récepteurs ne sont pas toujours retenus comme pertinents. Les récepteurs et compartiments à risques seront identifiés en fonction du comportement de la substance dans l'environnement (potentiel de volatilisation, potentiel hydrosoluble, potentiel d'accumulation dans les matrices vivantes et sédimentaires), c'est-à-dire de sa répartition dans les compartiments de l'environnement et de son devenir (dégradation en particulier).

De façon générale, le cheminement utilisé pour déterminer les valeurs guides spécifiques à des fins d'établissement d'une valeur guide intégrée comme la VG_{ECO} ou la VGE peut être résumé selon le schéma illustré par la Figure 4, issu du TGD EQS (E.C., 2018).

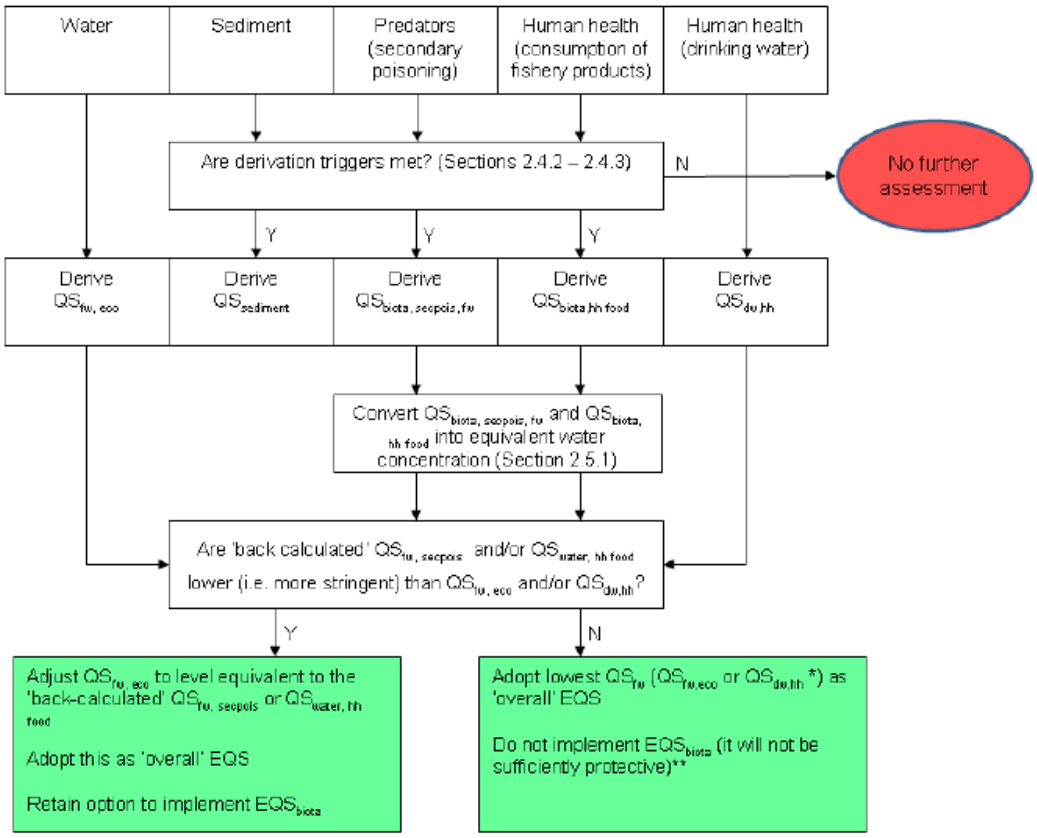


Figure 4 – Logigramme pour le choix des valeurs guides spécifiques à déterminer pour établir la VG_{ECO} ou la VGE, adapté d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Une valeur guide pour la protection des organismes vivant dans l'eau faisant partie des premiers maillons des réseaux trophiques est toujours déterminée pour pouvoir évaluer le risque de toxicité directe des molécules présentes dans l'eau vis-à-vis de ceux-ci.

Les critères permettant de juger de la nécessité de déterminer une valeur guide spécifique pour les autres objectifs de protection sont indiqués dans chaque section qui leur est dédiée ci-après : 4.3 Valeur Guide pour la protection des organismes benthiques, 4.4 Valeur Guide pour la protection des prédateurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, 4.5 Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche, 4.6 Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau de boisson.

3. Collecte et validation des données

3.1 Sources et types de données d'écotoxicité et de toxicité

Le jeu de données écotoxicologiques sur des organismes aquatiques pertinents est issu le plus souvent d'études menées en laboratoire, et parfois en mésocosmes, plus rarement sur le terrain.

Les données d'écotoxicité sur organismes aquatiques et benthiques, ainsi que les données de toxicité orale sur oiseaux et mammifères sont collectées depuis les bases de données identifiées comme pertinentes, et la littérature scientifique. En outre, des évaluations des dangers réalisées dans le cadre, par exemple, de demandes d'autorisation de mise sur le marché ou pour la détermination des valeurs seuils pour la protection des écosystèmes aquatiques dans d'autres contextes peuvent être utilisées comme source de données.

Les résultats d'écotoxicité utilisés sont principalement exprimés sous forme de concentrations sans effet observé ou NOEC (No Observed Effect Concentration), de concentrations produisant 10 % d'effets ou EC10, assimilées à la NOEC, ou encore sous forme de concentrations produisant 50 % d'effets, ou EC50. Les NOEC sont principalement rattachées à des essais chroniques, qui mesurent l'apparition d'effets sub-létaux à long terme, alors que les EC50 sont plutôt utilisées pour caractériser les effets à court terme.

Les résultats de toxicité utilisés sont exprimés soit sous forme de doses sans effet observé ou NO(A)EL (No Observed (Adverse) Effect Level), soit sous forme de concentrations sans effet observé ou NOEC (No Observed Effect Concentration), la conversion de l'un à l'autre étant possible selon le niveau de détail donné dans le rapport d'étude.

3.2 Evaluation des données

Pour les valeurs guides déterminées par l'Ineris, la validation de ces données est faite sous la responsabilité des experts écotoxicologues et toxicologues de l'Ineris en charge de la détermination de la valeur guide, sauf à pouvoir s'assurer que ces données ont déjà été évaluées par des collectifs d'experts scientifiques dans des structures reconnues pour ces évaluations. En effet, lorsque les données sont issues d'expertise collective sous l'égide d'autorités compétentes européennes (e.g., Commission Européenne, Agence Européenne des Produits Chimiques, Agence Européenne de Sécurité des Aliments) ou nationales (évaluations menées par des agences nationales ou des instituts publics mandatés par les autorités nationales compétentes), l'Ineris peut choisir de ne pas procéder à une nouvelle expertise de la donnée pour la valider.

Toutes les données collectées par ailleurs (rapports d'études, articles scientifiques) font l'objet d'une évaluation rigoureuse de leur pertinence et de leur fiabilité. Ces deux critères fondamentaux pour pouvoir établir par la suite une conclusion juste et conforme sur la substance concernée sont analysés au regard de critères consensuels d'évaluation (Klimisch *et al.*, 1997 ; Moermond *et al.*, 2016) tels que recommandé dans le TGD EQS (E.C., 2018).

L'évaluation de la validité de chaque étude se réfère au matériel et à la méthodologie employés (e.g., matériel utilisé pour réaliser le test, organismes testés, conditions environnementales, critères d'effets et concentrations d'effets ou sans effet, critères de validité de l'essai) pour la réalisation du test. L'évaluation passe souvent par la conformité à des lignes directrices nationales (AFNOR), internationales (e.g., OCDE ou ISO) et/ou aux lignes directrices de l'US-EPA lorsque le test en fait mention ou à la comparaison avec les protocoles recommandés dans ces lignes directrices. L'évaluateur s'assure également que les protocoles employés répondent autant que possible aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

La **pertinence** considère dans quelle mesure les données et/ou les tests sont appropriés pour une identification des dangers ou une caractérisation des risques particulière, alors que la **fiabilité** concerne la qualité inhérente d'un test ou d'une étude par rapport à une méthodologie standardisée, et plus généralement, la conformité par rapport aux bonnes pratiques scientifiques et expérimentales, et à la manière dont l'expérimentation et ses résultats sont décrits pour démontrer la clarté et la plausibilité des résultats.

La validation des données nécessite une bonne connaissance du comportement chimique de la substance et de son devenir dans le milieu d'essai, ainsi que des détails du protocole expérimental appliqué. L'expert en charge de la validation de la donnée s'assurera notamment de la pertinence de l'organisme testé et des conditions environnementales appliquées en cohérence avec le choix de cet organisme, ainsi que le fait que la substance est bien conservée dans le milieu ou, à défaut, que les concentrations mesurées sont rapportées relativement aux concentrations nominales.

Des instruments sont accessibles afin de réaliser les essais répondant à un besoin réglementaire et de façon normalisée, parmi lesquels les lignes directrices et normes pour les essais de substances chimiques issues par l'OCDE[1], l'AFNOR[2] et l'ISO[3]. Leur consultation permet de vérifier la pertinence des choix cités ci-dessus (organismes, conditions environnementales) et la conformité des essais à ces lignes directrices ou normes le cas échéant.

Par ailleurs, la pertinence et la fiabilité des données de toxicité sont communément évaluées selon plusieurs approches qui ont été largement décrites et discutées dans la communauté des experts en évaluation des risques (Ågerstrand *et al.*, 2011; Durda et Preziosi, 2000; ECHA, 2012c; Hobbs *et al.*, 2005; Klimisch *et al.*, 1997; Kuster *et al.*, 2009; Lynch *et al.*, 2016; Moermond *et al.*, 2016; Schneider *et al.*, 2009; Segal *et al.*, 2015).

Le premier d'entre eux, communiqué au travers d'une publication scientifique en 1997 et très utilisé en évaluation réglementaire des dangers en Europe est l'« approche systématique pour l'évaluation de la qualité des données expérimentales de toxicité et d'écotoxicité » dans un contexte d'évaluation des dangers et des risques, autrement appelé **« critères de Klimisch »** (Klimisch *et al.*, 1997). Cette approche aborde l'évaluation de la fiabilité, de la pertinence et de l'adéquation des données et précise l'étape d'évaluation de la fiabilité en définissant 4 catégories qualificatives, évaluées principalement au regard des lignes directrices standardisées de l'OCDE : donnée fiable, donnée fiable avec restrictions, donnée non fiable, donnée non évaluable. Un manque de prescriptions précises pour l'attribution des critères a été reproché à cette approche. Aussi, d'autres publications ont plus tard proposé que le schéma d'évaluation des données soit mieux encadré, notamment par l'établissement d'un score ou d'une catégorie en réponse à une liste précise de questions. Certaines abordent parfois plus spécifiquement l'évaluation des données d'écotoxicité (Durda et Preziosi, 2000 ; Hobbs *et al.*, 2005 ; Moermond *et al.*, 2016) ou de toxicité sur mammifères (Schneider *et al.*, 2009 ; Vermeire *et al.*, 2013), quand d'autres schémas portent plus spécifiquement sur certaines catégories de substances chimiques (par exemples les substances d'usage pharmaceutique : Ågerstrand *et al.*, 2011; Kuster *et al.*, 2009).

Parmi les approches disponibles les plus récentes, il en est une que le TGD EQS (E.C., 2018) recommande explicitement d'utiliser et que l'Ineris applique dans la détermination de ces VGE et VG_{eco}. Il s'agit des « *Critères pour le rapportage et l'évaluation des données d'écotoxicité* » (**« *Criteria For Reporting and Evaluating Ecotoxicity Data* », CRED**). Cette approche, a été établie par des experts évaluateurs des risques des Pays-Bas, de la Suisse et de la Suède dans l'objectif d'encadrer l'évaluation des données d'écotoxicité lors de la détermination de valeurs seuils pour l'environnement, par exemple des concentrations prédites sans effets pour l'environnement (PNEC) ou des Normes de Qualité Environnementale (Moermond *et al.*, 2016). Elle est une standardisation, variante très détaillée inspirée des critères de Klimisch. Elle permet, comme la précédente, de guider l'évaluateur sur la manière d'aborder les points clefs à vérifier dans une étude. Elle comporte 20 critères de fiabilité et 13 critères de pertinence. De ce fait, ses auteurs précisent qu'elle apporte plus de précisions, de cohérence et de transparence dans l'évaluation des données d'écotoxicité. Les critères de cette approche sont reportés précisément dans l'article de Moermond et ses collaborateurs (2016), sollicités sous forme de question (par exemple : Est-ce qu'une méthode standardisée a été suivie dans le cadre du protocole expérimental mis en œuvre ? Le test est-il réalisé selon le référentiel des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL[4]) ? La substance testée est-elle bien référencée (n°CAS) et pure ? Est-ce que le système expérimental utilisé est approprié pour tester la substance ? Les concentrations d'exposition sont-elles mesurées analytiquement dans le milieu d'essai pour s'assurer de la concentration effective d'exposition ? etc.)

Après avoir évalué l'ensemble des études selon les outils disponibles et jugés pertinents, les données sont généralement réunies de façon tabulée pour une évaluation ordonnée et transparente.

[1] https://www.oecd.org/fr/securitechimique/essais/lignesdirectricesdelocdepourlesessaisdeproduitschimiques.htm
[2] https://norminfo.afnor.org/
[3] https://www.iso.org/store.html
[4] https://www.oecd.org/fr/securitechimique/essais/bonnespratiquesdelaboratoire.htm

4. Détermination des valeurs guides spécifiques

4.1 Considérations spécifiques liées à l'activité endocrinienne et aux effets de perturbation endocrinienne

Pour répondre aux objectifs de la Directive européenne Cadre sur l'Eau, l'Etat français a mis en place plusieurs actions inscrites dans les plans Micropolluants successifs (dont celui de 2016-2021) et dans la seconde Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE2). Certaines de ces actions avaient pour but de mieux prendre en compte la perturbation endocrine (ED) des substances chimiques dans la construction des valeurs de référence, afin de mieux évaluer la qualité des masses d'eaux et apprécier les risques envers les écosystèmes et l'Homme.

A partir de 2020, des critères et étapes ont été définis pour la prise en considération du caractère ED des substances dans l'établissement des valeurs de référence pour la protection des milieux aquatiques, menant à une proposition méthodologique nouvelle, plus détaillée que celle disponible dans le TGD EQS (E.C., 2018), au travers d'un logigramme. Cette méthodologie a été publiée en 2023 (James *et al.*, 2023).

4.1.1 Critères et étapes pour la prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des valeurs guides pour la protection des organismes aquatiques et des prédateurs qui en dépendent

Le présent chapitre indique les critères et étapes identifiés par l'Ineris pour une meilleure prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des valeurs guides pour la protection des organismes aquatiques et des prédateurs qui en dépendent ($QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$, $QS_{biota, sec pois}$ et VG_{ECO}). Ces étapes s'entendent pour être appliquées lorsqu'un jeu de données suffisant est disponible pour la détermination de ces valeurs (cf. sections 4.2 Valeur Guide pour la protection des organismes aquatiques exposés *via* la phase aqueuse et Valeur Guide pour la protection des prédateurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire).

La prise en considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec pois}$ aura nécessairement pour première étape un état des lieux des connaissances sur les propriétés de perturbation endocrine de la substance, avec un recensement des données disponibles d'activité endocrine (EA) et d'effets néfastes de perturbation endocrine (ED) pour la substance.

La seconde étape consistera à étudier si la collecte des données d'EA et d'ED peut permettre d'apporter de nouvelles données, c'est-à-dire de nouvelles concentrations sans effets qui viendraient compléter le jeu de données existantes préalablement inventoriées lors de l'établissement des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec pois}$ selon la méthodologie indiquée dans le TGD EQS (E.C., 2018). En effet, les données déjà collectées lors de l'établissement des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec pois}$ sont plus généralement des EC_{50}, EC_{10} et NOEC correspondant à des effets dits « apicaux », c'est-à-dire des effets caractérisés par des réponses « phénotypiques » ou « observables » à l'échelle de l'individu (Krewski *et al.*, 2011). Par conséquent, l'évaluation du caractère ED au travers de l'application du guide européen d'identification des perturbateurs endocriniens, ou EDCs (ECHA/EFSA, 2018) apporte fréquemment des données supplémentaires, souvent de nature différente (pas toujours d' EC_{50}, EC_{10} ou NOEC), à celles existantes. Le jeu de données sous-jacent à l'établissement de la QS peut s'en trouver alors modifié, soit que les données supplémentaires démontrent une toxicité de la substance plus importante que celle préalablement établie (EC_{10} ou NOEC inférieures à celles préalablement inventoriées), soit que les données supplémentaires en modifient les caractéristiques avec par exemple, la représentativité de nouveaux types d'effets, de nouveaux taxons ou de nouvelles espèces ou des durées d'exposition différentes, ces deux cas de figure pouvant être concomitants. Cette seconde étape peut donc consister en l'identification de données d'EC_{50}, EC_{10} ou NOEC plus faibles, et donc modifier ainsi la donnée critique sur laquelle se base la $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ ou $QS_{biota, sec pois}$.

Enfin, la troisième étape impliquera que les situations potentielles citées ci-avant peuvent avoir pour conséquence une modification du facteur d'extrapolation, puisque celui-ci est dépendant du jeu de données sous-jacent à la détermination des valeurs seuils.

Ces trois étapes sont détaillées dans les sous-chapitres ci-après.

4.1.1.1 Connaissances sur le potentiel ED de la substance

4.1.1.1.1 Types de données disponibles sur l'activité endocrine et le potentiel de perturbation endocrine de la substance

Les EDCs constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique et environnementale pour lesquels les initiatives de priorisation, d'évaluation et de réglementation se multiplient. Ces initiatives s'accompagnent de rapports d'évaluation et bases de données de types variés. En effet, les résultats de ces évaluations et la teneur de ces bases de données sont très dépendants de l'objectif poursuivi (par exemple, prioriser ou identifier des EDCs, améliorer la connaissance sur les EDCs (élaboration de bases de données de toxicité, approfondissement de modes d'action spécifiques), soutenir les évaluations des risques réglementaires). Ces objectifs conditionnent souvent la liste des substances candidates à la priorisation (entrée « milieu », entrée « usages », entrée « mode d'action », etc.). Dans les nombreux cas où l'objectif poursuivi est la priorisation, les critères définis pour celle-ci sont également très variables, et ceci selon le contexte, réglementaire ou non, dans lequel ils s'insèrent. Par exemple, certains exercices de priorisation tiennent compte de critères de danger uniquement, quand d'autres considèrent à la fois des critères de danger et d'exposition, traduisant ainsi plutôt un score de risque. La pondération de ces critères est aussi variable selon les contextes.

Parmi les initiatives recensées, deux grands types de travaux peuvent être identifiés :

- les travaux correspondant à des « évaluations-expertise » des propriétés EA et ED de substances (ou éventuellement groupes de substances) consistant dans la plupart des cas en une analyse individuelle de la littérature scientifique passant par une évaluation approfondie de données de danger (toxicité sur l'homme, sur les mammifères, les oiseaux et les organismes aquatiques). Ces travaux rendent compte du danger ED intrinsèque des substances sans tenir compte de leur probabilité d'occurrence dans le milieu. C'est le cas des listes du site internet edlists.org (DK-EPA, 2021). Ces travaux sont en général rapportés sous forme de documents synthétisant les données d'EA et d'ED.

- les travaux de « priorisation » de substances, dont les listes candidates sont en général conséquentes, consistant en des croisements plus ou moins automatisés de listes de critères de priorisation par substance, ou parfois de listes de substances priorisées déjà existantes poursuivant elles-mêmes des objectifs distincts. Les critères d'inclusion dans ces listes intègrent la plupart du temps des propriétés de dangers, mais elles sont très fréquemment agrégées à des propriétés d'occurrence ou des informations sur les usages et tonnages, par exemple. La pondération entre ces informations est également variée.
  C'est le cas de nombreux travaux pour la priorisation des EDCs, par exemple des travaux de la Commission Européenne dans le cadre de sa stratégie sur les perturbateurs endocriniens menée depuis 1999 (E.C., 2007 ; Petersen *et al.*, 2007) ou de la base de données DEDuCT (Karthikeyan *et al.*, 2020; Karthikeyan *et al.*, 2019), mais aussi les travaux de priorisation plus récents de l'ANSES (Anses, 2021). Ces travaux sont en général rapportés sous forme de bases de données d'EA et d'ED.

Aucune des initiatives n'est donc réellement comparable, comme le démontre très bien l'état de l'art réalisé en 2021 par l'ANSES sur le sujet dans son rapport intitulé « Elaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. » (Anses, 2021). Compte tenu de cet état de l'art récent, et du fait que l'inventaire de ces initiatives est amené à évoluer en tout état de cause très rapidement, l'objectif de ce chapitre n'est pas de dresser une liste exhaustive de ces initiatives pour l'identification des EDCs, ni d'en faire la comparaison, mais de décrire les catégories et critères associés que l'Ineris a choisi de retenir dans le cadre de sa démarche de prise en considération des propriétés ED dans la détermination des $QS_{fw,\ eco}$, $QS_{sw,\ eco}$ et $QS_{biota,\ sec\ pois}$. Cette démarche est illustrée ci-après par quelques exemples de sources d'informations jugées pertinentes. Des informations plus détaillées sont disponibles en Annexe 7.1.

4.1.1.1.2 Catégorisations ED existantes

4.1.1.1.2.1 Catégorisation dans un cadre réglementaire

Les dossiers d'évaluation existants en cours ou ayant fait l'objet d'une évaluation des propriétés ED de la substance, et plus particulièrement les dossiers réglementaires au niveau communautaire ou les dossiers d'évaluation produits par les agences nationales d'expertise (évaluations d'instituts et d'agences missionnés en appui aux autorités publiques) sont issus d'une expertise collective jugée approfondie, fiable, et consensuelle. Pour cette raison, ils sont prospectés en priorité lors de cette première étape consistant à faire le point sur les données d'EA et d'ED.

La première source d'information fondamentale est donc le site internet « edlists.org » qui regroupe les conclusions issues de ces dossiers d'évaluation existants dans une seule et même base de données. La base de données accessible compile ces informations sur l'identification des substances en tant qu'EDCs et les organise en trois listes dont deux relatives aux évaluations communautaires :

- Liste I regroupant les substances identifiées ED au niveau EU : expertise collective jugée approfondie et robuste. L'identification d'un EDC au niveau communautaire ayant nécessairement un retentissement fort, sans comparaison possible avec tout autre niveau d'identification au niveau communautaire, cette Liste I issue de « edlists.org » sera l'unique source d'information permettant de considérer la substance comme EDC en amont de l'évaluation faite par l'expert en charge de la détermination de la NQE (EQS).
- Liste II regroupant les substances actuellement en cours d'évaluation ED au niveau EU.
- Liste III : substances identifiées comme EDC au niveau national dans l'un des Etats Membres participants (BE, DK, FR, NL, SE, SP), mais non reconnue comme telle au niveau EU.Les dossiers existants ayant fait l'objet d'une évaluation des propriétés ED de la substance au niveau national doivent aussi être considérés, compte tenu du fait que celles-ci sont issues d'une expertise collective jugée approfondie et fiable. Pour autant, celle-ci ne peut être considérée comme consensuelle au niveau communautaire et leur impact n'est donc pas nécessairement directement réglementaire. Par ailleurs, l'absence d'évaluation commune entre Etats Membres – à ce stade – peut laisser part à une incertitude sur l'issue de l'évaluation.

4.1.1.1.2.2 Catégorisation ED et travaux de priorisation dans tout autre cadre que réglementaire

Une seconde source d'information est constituée des initiatives de type « **priorisation** » recensant des **substances priorisées** pour leurs propriétés ED ou EA dans des contextes divers :

- Substances priorisées par la Commission Européenne dans le cadre de sa stratégie de priorisation des EDCs jusqu'en 2007.
- « Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profiles », base de données publiée dans une revue scientifique à comité de lecture et dont les résultats sont également disponibles en ligne (DEDuCT[5]).
- Substances priorisées par l'ANSES en 2021 (Anses, 2021 ; IPCP, 2017a; IPCP, 2017b; IPCP, 2017c). La base de données DEDuCT est à la base de la priorisation menée par l'ANSES en 2021 qui est par ailleurs typiquement un travail de type « intermédiaire » combinant données d'évaluation de danger et données de priorisation. Les catégories I, II et III proposées par l'ANSES correspondent aux catégories I et II, III et IV de DEDuCT, respectivement.

De nombreuses autres initiatives d'évaluation et d'identification des EDCs sont listées dans le rapport de l'ANSES relatif à l'identification d'EDCs (Anses, 2021) ainsi que dans un précédent état de l'art sur les EDCs publié par le Programme Environnement des Nations-Unies (UNEP) dans un ensemble de 3 rapports de son Panel International d'experts sur la Pollution Chimique (International Panel on Chemical Pollution, IPCP ; IPCP, 2017a; IPCP, 2017b; IPCP, 2017c). L'expert pourra y faire référence à tout moment pour sa collecte d'information dans le cadre de son évaluation du potentiel PE.

L'ensemble de ces sources permet d'inventorier des substances pour leur propriétés ED avec des niveaux de robustesse très disparate, compte tenu de la diversité des objectifs et méthodes auxquels elles font appel. L'évaluation de ces informations nécessite donc un travail d'expertise.

---

5 DEDuCT : https://cb.imsc.res.in/deduct/

4.1.1.1.2.3 Littérature scientifique et bases de données

Une dernière source d'information est constituée de l'ensemble des travaux scientifiques (bases de données et publications) concernant l'étude de l'activité endocrine et de la perturbation endocrine des substances chimiques qui ne sont pas issus de catégorisations, ni d'exercices de priorisation de substances.

Comme pour les données issues des travaux de priorisation, ces sources d'information permettent d'inventorier des substances pour leur propriétés ED avec des niveaux de robustesse très disparates. L'évaluation de ces informations nécessite donc un travail d'expertise.

4.1.1.1.3 Vérification de la suffisance des données ED sur la base des sources précitées

L'étape précédente aura permis d'évaluer si certaines substances ont été identifiées comme EDCs dans un cadre réglementaire communautaire (EU) ou s'il existe des suspicions de perturbation endocrine pour cette substance sur la base des données et catégorisations déjà disponibles.

La prochaine étape implique de considérer, pour toute substance qui ne serait pas identifiée comme EDC au niveau réglementaire EU, si les données disponibles collectées sont suffisantes pour prendre en compte les propriétés ED de la substance dans la détermination des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec\ pois}$.

Cette étape peut typiquement, mais pas nécessairement consister en la mise en application du guide d'identification des perturbateurs endocriniens (ECHA/EFSA, 2018). La stratégie correspondante pourra être appliquée strictement (revue systématique) ou selon un travail moins approfondi tenant compte des ressources disponibles. Dans tous les cas, cette évaluation du potentiel ED de la substance doit correspondre à une approche de type « poids de la preuve » (Weight of Evidence, WoE).

L'étape de collecte des données EA et ED et d'évaluation du potentiel ED d'une substance pour laquelle seules des données de la littérature sont disponibles (pas de catégorisation proposée dans aucun contexte, ni réglementaire, ni de priorisation) nécessite *a minima* d'avoir recherché si des données sont disponibles parmi les tests pertinents pour l'évaluation du potentiel ED des substances chimiques. Une liste de ces tests, issue du Document Guide 150 relatif aux « Tests Standardisés pour l'Evaluation du potentiel PE des Substances chimiques » (OECD, 2018), en est donnée dans l'Annexe 7.2. Pour autant, cette liste ne constitue pas une batterie d'essais, ni nécessaire, ni suffisante, à collecter pour mener à bien l'étude.

4.1.1.2 Analyse et intégration des données d'EA et d'ED dans le jeu de données de toxicité pour la détermination de la NQE (EQS)

Cette étape correspond à l'intégration des données d'EA et d'ED recueillies en plus des données d'effets apicaux conventionnellement collectés, dont la liste est définie dans le TGD EQS, afin de prendre en compte les propriétés de perturbation endocrine dans le jeu de données qui servira à la détermination des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec\ pois}$.

Elle nécessite de considérer séparément les substances identifiées comme EDC dans un cadre réglementaire EU des autres substances.

<u>Cas d'une substance identifiée comme EDC au niveau réglementaire EU</u>

Les informations disponibles impliquent que la substance a subi une évaluation approfondie des données disponibles ayant mené à la conclusion qu'elle est une substance dont les propriétés de perturbation endocrinienne sont avérées. Il est donc considéré par défaut qu'elle dispose d'un jeu de données suffisant pour mener à cette conclusion et d'un certain nombre de NOEC ou EC_{10} relatives à des effets qui peuvent être reliés à un mécanisme d'action endocrinien. Pour autant, ces données ne couvrent pas systématiquement toutes les préoccupations relatives aux propriétés ED de la substance et l'évaluateur doit questionner la complétude du jeu de données au regard de ces propriétés.

Les questionnements auxquels l'évaluateur devra trouver des réponses peuvent être résumés ainsi :

- Tous les effets néfastes ED identifiés lors de l'évaluation réglementaire et ayant permis sont identification en tant qu'EDC sont-ils associés, dans le jeu de données de toxicité, à une NOEC ou une EC_{10} disponible ?
- Ces NOEC et EC_{10} disponibles couvrent-elles l'ensemble des mécanismes d'action endocriniens identifiés ou suspectés lors de l'évaluation réglementaire (i.e. a minima EATS) ?
- Combien de NOEC ou EC_{10} induits par des mécanismes d'action endocrinien sont disponibles et suffisamment représentatifs ?

Les réponses à ces questions permettront d'évaluer l'incertitude pour choisir un facteur d'extrapolation (AF) adapté. Cette liste de questions révèle un choix pragmatique de critères simples et susceptibles d'être disponibles parmi les données existantes. Pour autant, elle ne doit pas éluder la possibilité pour l'évaluateur de considérer un certain nombre de questionnements spécifiques des perturbations endocriniennes telles que celles préalablement citées (pertinence des données fenêtres d'exposition et stades sensibles, effets transgénérationnels, NMDRs).

Cas des substances pour lesquelles il existe des suspicions ou présomptions de perturbation endocrine

Ces substances n'ont pas nécessairement subi une évaluation approfondie des données disponibles et ne disposent pas nécessairement d'un jeu de données suffisant pour mener à bien une étude de leurs propriétés ED. C'est donc la première question qui se pose à la suite de l'évaluation des connaissances disponibles sur la substance. Il est fréquent de collecter des informations relatives à des propriétés ED d'une substance sans qu'aucune NOEC ou EC_{10} reliée à ces propriétés soit disponible. L'absence de telles données augmente l'incertitude sur l'évaluation.

Lorsque des NOEC ou EC_{10} relatives à des effets qui peuvent être reliés à un mécanisme d'action endocrinien sont disponibles, les mêmes questions doivent être posées que précédemment pour les substances identifiées comme EDC quant à la complétude du jeu de données au regard des propriétés ED de la substance (cf. ci-dessus).

Les réponses à ces questions permettront d'évaluer l'incertitude pour choisir le facteur d'extrapolation (AF) adapté. Par ailleurs, il est considéré qu'une réponse positive à ces questions alors que la substance est seulement « présumée » EDC suffit à confirmer le caractère ED de la substance pour l'étape suivante de dimensionnement du facteur d'extrapolation.

4.1.1.3 Impact potentiel des données EA et ED sur le facteur d'extrapolation pour la détermination des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec pois}$

L'identification d'une substance comme EDC relève d'une préoccupation significative prise en considération par plusieurs contextes réglementaires européens (PPPR, BPR et REACH). La particularité de cette préoccupation, une fois démontrée, est qu'elle induit le bannissement ou la substitution de la substance sur le marché européen. Cette préoccupation est notamment induite par l'apparition d'effets dits « aux faibles doses » pour lesquels une prise en considération complète est impossible du fait de la fréquente non-linéarité des effets (relations doses-réponse non monotones, NMDR (EFSA, 2021)), ainsi que du fait des possibles effets transgénérationnels, délais d'apparition de certains effets et de la problématique des fenêtres d'exposition. Aussi, lorsque la substance est avérée comme étant un EDC, cette préoccupation justifie-t-elle l'application d'un facteur additionnel d'extrapolation par rapport au facteur d'extrapolation conventionnel de 10 appliqué sur la plus faible de, idéalement, 3 NOEC ou EC_{10}, pour les organismes aquatiques (des $QS_{fw, eco}$ et $QS_{sw, eco}$) et de 3 sur la plus faible des NOAEL disponibles pour les oiseaux et mammifères ($QS_{biota\ sec\ pois}$).

L'Ineris propose que ce facteur additionnel d'extrapolation des effets ED soit fixé à un minimum de 5 pour une substance identifiée comme EDC et à un minimum de 2 pour une substance dont les propriétés ED sont seulement suspectées ou présumées. Néanmoins, la valeur de ce facteur d'extrapolation additionnel à partir de ce minimum de 5 ou 2 est ensuite entièrement dépendante du jugement d'expert s'appliquant sur le jeu des données disponibles précédemment réunies et analysées.

Ce facteur additionnel d'extrapolation a été discuté au sein du groupe d'experts européens sur les EQS (EQS Multilateral) et son application est questionnée pour les substances identifiées comme perturbateurs endocriniens. Pour autant, l'Ineris a choisi d'appliquer ce facteur, pour les raisons citées ci-dessus relative aux difficultés d'établissement de valeurs seuils (difficultés de prise en considération complète des effets), dans l'attente que cette incertitude puisse être réduite par l'évolution des connaissances et l'acquisition de nouvelles données.

En outre, l'incertitude résiduelle liée à des lacunes dans le jeu de données (par exemple données jugées manquantes sur les mécanismes d'action ou minimum de 3 $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ non atteint) est pris en compte avec un autre facteur additionnel : le facteur additionnel d'incertitude, qui traduit la plus grande complexité à collecter un jeu de données suffisantes dans le cas des données de toxicité liée à la perturbation endocrine. Une situation typique traduisant cette incertitude correspond aux cas où des effets néfastes de la substance sont démontrés et attribués à un mécanisme d'action endocrinien bien décrit, mais aucune $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ n'est disponible et les données d'effets apicaux ne permettent pas d'affirmer que la préoccupation liée aux effets néfastes évoqués est prise en considération.

L'Ineris propose que ce facteur additionnel d'incertitude soit fixé à 2. La valeur de ce facteur additionnel d'incertitude à partir de ce minimum de 2 est ensuite entièrement dépendante du jugement d'expert s'appliquant sur le jeu des données disponibles précédemment réunies et analysées.

4.1.2 Stratégie pour la considération des propriétés de perturbation endocrine dans la détermination des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec pois}$

Sur la base des démarches décrites ci-dessus, un logigramme a été créé pour guider l'évaluateur dans son travail de détermination des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec pois}$ en tenant compte des propriétés de perturbation endocrine. Ce logigramme est proposé en Figure 5, suivi d'un certain nombre de notes permettant de clarifier chacune des étapes.

La mise en œuvre de ce logigramme suppose que le jeu de données minimum requis, hors données ED, pour la détermination des $QS_{fw, eco}$, $QS_{sw, eco}$ et $QS_{biota, sec pois}$, est disponible, c'est-à-dire que :

- au moins 3 EC50 sont disponibles, préférentiellement 3 NOEC ou EC_{10}, pour la détermination de la $QS_{fw, eco}$ et de la $QS_{sw, eco}$, afin de protéger les organismes aquatiques ;
- au moins une donnée chronique par voie orale est disponible pour les mammifères ou les oiseaux pour la détermination de la $QS_{biota sec pois}$ afin de protéger les prédateurs supérieurs de l'empoisonnement secondaire quand cette voie de contamination est jugée pertinente à étudier.

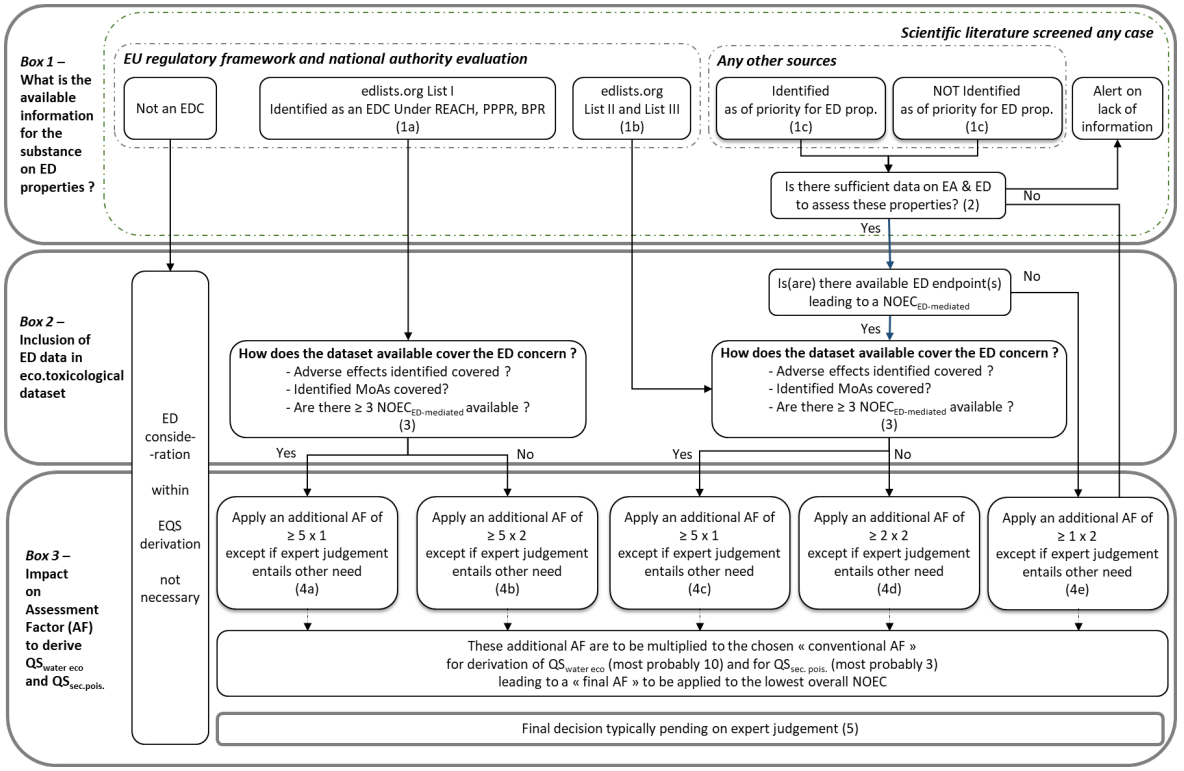


Figure 5 – Logigramme pour une meilleure prise en compte des propriétés de perturbation endocrine des substances chimiques lors de la détermination des $QS_{water\ eco}$ et $QS_{biota\ sec\ pois}$ dans le cadre de l'établissement des NQE (EQS) pour les Polluants Spécifiques de l'Etat Chimique en France (James et al., 2023)

Notes de contextes du logigramme (Figure 5) :

The implementation of this flow chart involves that enough toxicity data is available to derive an EQS (enough aquatic toxicity data available to derive $QS_{water\ eco}$ (at least 3 EC50, preferably 3 NOEC or EC10) and enough oral mammalian and bird data available to derive $QS_{biota\ sec\ pois}$ and $QS_{biota\ hh}$) excluding consideration on availabililty of endocrine disrupting (ED) related toxicity data.

Box 1 – "Available information for my substance on ED properties"

(1a) Substances evaluation may originate from several EU regulatory framework (PPPR, BPR, REACH). Substances « identified as an EDC » are restricted to edlist.org Lists I = « Substances that have undergone an evaluation of endocrine disrupting properties, as regulated in the EU in PPPR, BPR or REACH, and which are identified as endocrine disruptors » (edlists.org)

(1b) Substances evaluation may originate from several EU regulatory framework (PPPR, BPR, REACH) for which dossiers are not concluded. Screen edlists.org Lists II = « Substances under evaluation for endocrine disruption under an EU legislation ». Substances evaluation may also originate from EU Member States national authority evaluations. Screen edlists.org List III = « Substances considered, by the evaluating National Authority, to have endocrine disrupting properties ».

(1c) Lists of prioritisation for ED properties/concern may originate from a high number of sources and corresponding evaluations or priorisation processes. Here are some examples : E.C. Commission Staff working documents Cat 1 («Presumed EDC») and Cat 2 (« Suspected EDC »), ANSES Cat I (« Presumed EDC ») and Cat II or III (« Suspected EDC »), etc. For an exhaustive list of the international, EU, national initiatives, and any other initiatives to prioritise EDCs, at the date of the present report, see ANSES report (ANSES, 2021b).

Information may also be available in the scientific literature for substances NOT identified in any list of priority for ED properties. The attached list of OECD CF Level 2, 3, 4 or 5 tests (*) is indicative and neither necessary, nor sufficient. It is indicative of tests results relating to ED toxicity showing mechanistic information on endocrine activity and/or endocrine adverse effects.

(2) This step typically includes possible implementation of ECHA/EFSA Guidance on identification of EDCs (ECHA/EFSA, 2008). The corresponding methodology may be applied strictly (systematic review) or according to a less in-depth work depending on time and resources allocated to the EQS derivation. In anycase, it corresponds to a Weight of Evidence approach to try to identify ED. This step requires at least to check compliance with the list of most relevant tests while raising ED concern (*)

Box 2 – "Impact on eco.toxicological dataset"

(3) This step is preparatory to the choice of the Assessment Factor (AF) and refers to the need to be able to assess if the existing key $NOEC_{non\text{-}ED}$ or key $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ (**) and the whole toxicity dataset in general cover the adverse effects and relates to the relevant ED MoAs through the available endpoint(s). More generally, it aims at assessing whether the dataset available for EQS derivation is deemed to cover the ED concern. This may be performed via answering a list of questions, e.g:

- *"Are the adverse effects identified covered ?"*
- *"Are the MoAs identified covered?" (relevant MoAs cover any endocrine disrupting modalities including non-EATS modalities (E: Estrogenic, A: androgenic, T: Thyroidal and S: Steroidogenic)*
- *"How many $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ are available in the dataset ?" "Are there 3 or more $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ available ?" (***)*

(**) Key NOEC = lowest relevant and reliable NOEC value from which the QS is derived ; (***) This number of 3 data is in general a minimum used in experimentation to evaluate data variability. It does not refer to a minimum number of one NOEC per trophic level. It may be relevant to gather several $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ for one trophic level or species and to collect no $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ where it is deemed not relevant to (case of primary producers, e.g. algae).

Box 3 – "Impact on Assessment Factor (AF) to derive $QS_{water\ eco}$"

The identification of a substance as an EDC is a high-level concern which is considered by many EU regulations (PPPR, BPR or REACH) which implies the substance to be banned or substituted on the market. This ED concern is implied by the occurrence of effects at very low doses for which complete consideration is not possible because of the non-linearity of these (Non-Monotonous Dose Response, NMDR). This ED concern justifies the application of an additional assessment factor (AF_{add}) to account for extrapolation of ED, except if expert judgement entails other need (cf. note (5) below). To this aim, a minimal AF_{add} of 5 is proposed for a substance "identified as an EDC" and a minimal AF_{add} of 2 is proposed for a substance "presumed" or "suspected" to be an EDC.

The residual uncertainty in the dataset implied by a lack of data (e.g. on MoA, or when less than 3 $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ are available) is accounted for by an additional AF of 2. Typical example is if adverse effects are observed and attributed to ED MoA with no associated $NOEC_{ED\text{-}mediated}$ while other apical toxicity data are not available to cover these effects in the dataset underlying the QS.

(4a) & (4c) AF_{add} = 5 x 1 : Cases where ED concern is identified and the residual uncertainty for adequately protecting the environment via a threshold based on the available dataset is low.

(4b) AF_{add} = 5 x 2 : Cases where the substance is identified as an EDC in an EU regulatory framework but with significant residual uncertainty in the available dataset to adequately protect the environment.

(4d) ED concern is not demonstrated but only presumed or suspected, and dataset do not cover all adverse effects and/or MoA suspected in Box 1.

(4e) ED concern is not demonstrated but only presumed or suspected, and dataset is not sufficient for the ED evaluation to be led.

(5) It is worth noting that final decision on AF is typically pending on expert judgement and should be duely justified. Recommendations may be further specified, if possible, while pursuing the methodological work on this topic.

4.2 Valeur Guide pour la protection des organismes aquatiques exposés *via* la phase aqueuse

Le calcul d'une valeur guide pour la protection des organismes vivant dans l'eau est obligatoire pour toutes les substances.

Cette valeur guide est basée sur un jeu de données générées lors de la réalisation d'essais d'écotoxicité, menés sur des organismes aquatiques représentatifs des écosystèmes correspondants, lors d'études menées en laboratoire, et parfois en mésocosmes, plus rarement sur le terrain. La collecte et la validation des données s'effectue selon la démarche explicitée dans le présent document en section 3. Collecte et validation des données.

Cette valeur guide est déterminée pour les organismes d'eau douce et les organismes marins.

Selon le TGD EQS (E.C., 2018), la sensibilité des espèces marines à la toxicité des substances organiques peut être considérée comme équivalente à celles des espèces d'eaux douces, à moins qu'une différence statistiquement significative de sensibilité ne soit démontrée. Dans la plupart des cas, l'hypothèse d'une absence de différence ne peut être vérifiée, car les jeux de données disponibles sur les espèces marines ne sont pas suffisants pour permettre une comparaison statistique des jeux de données d'eaux douces et marines. Si l'hypothèse d'une absence de différence est vérifiée, ou ne peut l'être, les valeurs de toxicité pour les eaux douces et marines sont combinées par défaut pour le calcul de la norme. Dans le cas contraire, lorsqu'une différence statistiquement significative est démontrée, les deux jeux de données doivent être distingués. Les données d'eaux douces sont alors utilisées pour la détermination de la valeur guide pour la protection des organismes d'eaux douces et les données d'eaux marines sont utilisées pour la détermination de la valeur guide pour la protection des organismes d'eaux marines.

A contrario, les données de toxicité des métaux en eaux douces et en eaux marines sont dissociées *a priori*. En effet, les différences de toxicité observées entre les espèces dulçaquicoles et marines sont considérées imputables à des variations de spéciation et de biodisponibilité des métaux, ainsi qu'à des différences en matière d'osmorégulation. Ainsi, les jeux de données d'eaux douces et d'eaux marines ne doivent être regroupés que lorsqu'aucune différence de sensibilité avérée n'est constatée.

Dans tous les cas, les taxons utilisés dans ces tests doivent couvrir *a minima* trois niveaux trophiques représentant : des producteurs primaires, des consommateurs primaires parmi des espèces d'invertébrés et des consommateurs secondaires parmi des espèces de poissons. Les taxons et genres les plus fréquemment représentés dans les jeux de données sont présentés ci-après dans le Tableau 2.

Tableau 2 – Espèces, genres et taxons les plus communément représentés dans les jeux de données de toxicité sur organismes aquatiques et/ou dont l'utilisation est recommandée dans les lignes directrices. Les espèces dont la police est indiquée en gras sont les plus fréquemment testées. FW : testé en eaux douces ; SW : testé en eaux marines

Niveau trophique	**Taxon**	***Genres espèces d'eaux douces***	***Genres espèces d'eaux marines***
Producteurs primaires	Cyano--bactéries	*Anabaena flos-aquae* (FW) *Synechococcus leopoliensis* (FW)	
	Algues vertes	***Raphidocelis subcapitata**** **(FW)** *Desmodesmus sp.* (FW)	
	Diatomées	*Navicula pelliculosa* (FW)	*Skeletonema costatum* (SW)
	Plantes aquatiques	*Lemna sp.* (FW) *Myriophyllum sp* (FW)	
Consommateurs primaires	Mollusques	*Dresseina polymorpha* (FW) *Potamopyrgus antipodarum* (FW)	*Crassostrea sp.* (SW) *Mytilus edulis* (SW)
	Crustacés	***Daphnia sp.* (FW)** *Ceriodaphnia dubia* (FW)	*Artemia salina* (SW) ***Daphnia sp.* (FW)** *Ceriodaphnia dubia* (FW)
	Insectes	*Chironomus sp.* (FW)	*Chironomus sp.* (FW)
Consommateurs secondaires	Poissons	*Cyprinus carpio* (FW) ***Danio rerio* (FW)** *Gasterosteus aculeatus* (FW ; SW) *Lepomis macrochirus* (FW) *Oncorhynchus sp.* (FW ; SW) *Oryzias latipes* (FW) *Poecilia reticulata* (FW) ***Pimephales promelas* (FW)**	*Cyprinodon variegatus* (SW) *Dicentrarchus labrax* (SW) *Gasterosteus aculeatus* (FW ; SW) *Oncorhynchus sp.* (FW ; SW) *Pagrus major* (SW)
	Amphibiens	*Xenopus laevis* (FW) *Rana sp.* (FW)	

*****anciennement nommée *Selenastrum capricornutum*, puis *Pseudokirchneriella subcapitata*.

Sur la base des résultats d'écotoxicité à court terme et long terme obtenus sur ces organismes aquatiques (LC_{50}, EC_{50}, NOEC EC_{10}), deux types de valeur seuil sont déterminés pour la protection des organismes dulçaquicoles et pour les organismes marins vis-à-vis d'une toxicité directe :

- Les AA-QS (« Annual Average Quality Standard »), valeurs seuils à comparer à une concentration moyenne annuelle dans l'eau, les sédiments ou le biote, pour protéger les organismes aquatiques des expositions prolongées directement *via* l'eau :
  - $AA\text{-}QS_{fw,\ eco}$
  - $AA\text{-}QS_{sw,\ eco}$

  Ces AA-QS seront considérées pour la détermination de la VGE ou de la QSeco.

- Les MAC-QS (« Maximum Acceptable Concentration-Quality Standard »), valeurs seuils à comparer à des pics de concentration et/ou des rejets intermittents d'une substance, destinées à protéger les organismes des effets à court terme correspondant par exemple à des rejets saisonniers ou accidentels.

4.2.1 Détermination des AA-$QS_{fw, eco}$ et AA-$QS_{sw, eco}$

Cette section décrit la méthodologie pour la détermination des valeurs guides destinées à protéger les organismes de la colonne d'eau (eaux douces et marines) d'une possible exposition prolongée à une substance.

Ces normes sont calculées conformément aux recommandations du TGD EQS (E.C., 2018). Cette détermination peut se faire suivant deux méthodes : la méthode des facteurs d'extrapolation, ou la méthode par extrapolation statistique.

4.2.1.1 Méthode des facteurs d'extrapolation

La méthode des facteurs d'extrapolation consiste à calculer l'AA-$QS_{fw, eco}$ et l'AA-$QS_{sw, eco}$ en divisant la plus faible valeur d'écotoxicité ($EC_{10,}$ NOEC ou EC_{50}) valide par un facteur d'extrapolation (AF, *Assessment Factor*). La valeur du facteur d'extrapolation dépend de la nature et de la quantité des données valides. La nature des données se réfère aux types d'essais (exposition aiguës ou chroniques) et à la représentativité des taxons testés.

4.2.1.1.1 Détermination de l'AA-$QS_{fw, eco}$

Les règles détaillées pour le choix des facteurs d'extrapolation en fonction du jeu de données disponible pour la dérivation de l'AA-$QS_{fw, eco}$ sont données dans le Tableau 3, page 40 du TGD EQS (E.C., 2018), et reproduit dans le *Tableau 3* ci-dessous.

Tableau 3 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de l'AA-QSfw, eco. d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Jeu de données disponible	AF
Une donnée court terme pour 3 niveaux trophiques (EC_{50} ou LC_{50})	1000[(a)]
Une donnée long terme (NOEC ou EC_{10}) poissons ou daphnies	100[(b)]
Deux données long terme (NOEC ou EC_{10}) pour deux niveaux trophiques (poissons et/ou daphnies et/ou algues)	50[(c)]
Trois données long terme (NOEC ou EC_{10}) pour trois niveaux trophiques (poissons, daphnies et algues)	10[(d)]
Méthode statistique lorsque le jeu de données disponibles est important (SSD : *Species Sensitivity Distribution method*)	5-1 (attribué au cas par cas)

[(a)] L'utilisation d'un facteur de 1000 sur les données de toxicité à court terme est un facteur protecteur et conservateur et est conçu pour garantir que les substances pouvant causer des effets indésirables sont identifiés. Il suppose que les incertitudes mentionnées ci-dessus apportent une contribution significative à l'incertitude générale. Pour certaines substances données, il est possible qu'une des composantes de l'incertitude soit plus importante qu'une autre. Dans ce cas là, il peut être nécessaire de modifier le facteur. Cette variation peut conduire à une augmentation ou diminution de ce facteur en fonction des informations disponibles. Un facteur inférieur à 100 ne doit pas être utilisé pour calculer une AA-QS_{water_eco} à partir de données de toxicité court terme.

[(b)] Un facteur de 100 est appliqué à une seule donnée long terme (EC_{10} ou NOEC) (poisson ou daphnie) si ce résultat est généré pour le niveau trophique présentant la plus faible $L(E)C_{50}$ pour les essais court terme. Si le seul résultat long terme disponible vient d'une espèce (organisme standard ou non standard) qui ne génère pas la plus basse $L(E)C_{50}$ pour les essais court terme, appliqué un facteur d'extrapolation de 100 n'est pas considéré comme protecteur pour les autres espèces plus sensibles. Ainsi, l'évaluation des risques est basée sur les données court terme et un facteur d'extrapolation de 1000 est appliqué. Cependant la QS obtenue à partir des données court terme ne peut pas être supérieure à la QS basée sur les données long terme disponibles.

Un facteur d'extrapolation de 100 peut aussi être appliqué à la plus faible des deux données long terme couvrant deux niveaux trophiques lorsque ces résultats ne sont pas générés à partir de ceux montrant la plus $L(E)C_{50}$ des essais court terme. Cela ne s'applique pas dans le cas où l'espèce la plus sensible a une valeur de $L(E)C_{50}$ plus faible que la plus faible valeur des essais long terme. Dans ce cas, la QS peut être dérivée en utilisant un facteur d'extrapolation de 100 à la plus faible donnée des essais court terme.

[(c)] Un facteur d'extrapolation de 50 est appliqué à la plus faible des deux données long terme couvrant deux niveaux trophiques lorsque les résultats générés couvrent le niveau présentant la plus faible donnée des essais court terme. Ce facteur est également appliqué à la plus faible des trois données long terme couvrant trois niveaux trophiques lorsque les résultats ne sont pas générés à partir du niveau trophique présentant la plus faible donnée des essais court terme.

Cela ne s'applique pas dans le cas où l'espèce la plus sensible a une valeur court terme inférieure à la plus faible des données long terme. Dans ces cas là, la QS est dérivée en utilisant un facteur d'extrapolation de 100 à la plus faible des données des essais court terme.

(d) Un facteur d'extrapolation de 10 est normalement utilisé lorsque des données long terme sont disponibles pour au moins trois espèces pour les trois niveaux trophiques (poissons, daphnies et algues ou un organisme non standard à la place d'un organisme standard).

En examinant les essais sur la toxicité à long terme, l'AA-QS_{water_eco} devrait être calculée à partir de la plus faible donnée long terme disponible. L'extrapolation à l'écosystème peut être faite avec beaucoup plus de confiance, et donc une réduction du facteur d'évaluation de 10 est possible. Cependant, ceci est suffisant seulement si les espèces testées peuvent être considérées comme le groupe le plus sensible.

4.2.1.1.2 Détermination de l'AA-$QS_{sw, eco}$

Le TGD EQS (E.C., 2018) recommande que le facteur d'extrapolation appliqué pour le calcul de la valeur guide en milieu marin prenne en compte le fait que la diversité des espèces marines est plus importante qu'en eau douce, ce qui peut conduire à la sous-représentation de certains taxons dans le jeu de données utilisé, et donc à une extrapolation plus grande sur la base d'un jeu de données de laboratoire qui ne peut être absolument représentatif de l'environnement. Un facteur d'extrapolation additionnel de 10 est donc préconisé par rapport aux facteurs d'extrapolation communément utilisés pour la dérivation des normes d'eau douce. Ce facteur d'extrapolation peut être réduit si des données d'écotoxicité sont disponibles pour des groupes taxonomiques marins non déjà représentés dans le jeu de données d'eau douce et présentant des modes de vie et/ou d'alimentation différents des espèces déjà présentes dans le jeu de données (par exemple les mollusques filtreurs si ceux-ci ne sont pas déjà représentés par des moules d'eau douce dans le jeu de données, ou les échinodermes qui sont des taxons spécifiques du milieu marin).

Les règles détaillées pour le choix des facteurs d'extrapolation en fonction du jeu de données pour la dérivation de l'AA-$QS_{sw, eco}$ sont données dans Tableau 4, page 49 du TGD EQS (E.C., 2018), et reproduit dans le *Tableau 4* ci-dessous.

Tableau 4 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de l'AA-$QS_{sw, eco}$. d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Jeu de données disponible	AF
Plus faible donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour 3 taxons représentatifs d'eau douce ou marine (poissons, crustacés et algues) représentant 3 niveaux trophiques	10 000[(a)]
Plus faible donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour 3 taxons représentatifs d'eau douce ou marine (poissons, crustacés et algues) représentant 3 niveaux trophiques **plus** 2 taxons marins additionnels (mollusques, échinodermes…)	1000[(b)]
Une donnée long terme (NOEC ou EC_{10}) (à partir d'études sur la reproduction des crustacés d'eau douce ou marine ou sur la croissance des poissons)	
Deux données long terme (NOEC ou EC_{10}) d'eau douce ou marine représentant 2 niveaux trophiques (poissons et/ou crustacées et/ou algues)	500[(c)]
Plus faible donnée long terme (NOEC ou EC_{10}) pour 3 espèces d'eau douce ou marine (normalement poissons et/ou crustacés et/ou algues) représentant 3 niveaux trophiques	100[(d)]
Deux données long terme (NOEC ou EC_{10}) d'eau douce ou marine représentant 2 niveaux trophiques (poissons et/ou crustacé et/ou algues) **plus** une donnée long terme d'un taxon marin additionnel (échinodermes, mollusques…)	50
Plus faible donnée long terme (NOEC ou EC_{10}) pour 3 espèces d'eau douce ou marine (normalement poissons et/ou crustacés et/ou algues) représentant 3 niveaux trophiques **plus** deux données long terme de taxons marins additionnels (échinodermes, mollusques…)	10[(e)]

(a) L'utilisation d'un facteur de 10 000 sur des données de toxicité court terme est un facteur conservateur et protecteur et est conçu pour garantir que les substances pouvant causer des effets indésirables sont identifiés. Il suppose que les incertitudes mentionnées ci-dessus apportent une contribution significative à l'incertitude générale. Pour certaines substances données, il est possible qu'une des composantes de l'incertitude soit plus importante qu'une autre. Dans ce cas là, il peut être nécessaire de modifier le facteur. Cette variation peut conduire à une augmentation ou diminution de ce facteur en fonction des informations disponibles. La variation de ce facteur d'extrapolation peut inclure un ou plusieurs de ces éléments :

- les preuves obtenues à partir d'éléments structurellement similaires peuvent démontrer qu'augmenter ou réduire le facteur d'extrapolation peut être nécessaire,
- En raison de leur structure, le mode d'action de certaines substances peut être connu comme étant non spécifique. Un facteur plus faible, peut donc être envisagé. De même si le mode d'action connu est spécifique, cela peut conduire à un facteur plus élevé,
- la disponibilité des données à partir d'une grande variété d'espèces couvrent les groupes taxonomiques présents dans au moins trois niveaux trophiques. Dans ce cas le facteur peut seulement être réduit lorsque plusieurs données sont disponibles pour le groupe taxonomique le plus sensible (à savoir le groupe présentant une toxicité aiguë de plus de 10 fois plus faible que pour les autres groupes).

(b) Un facteur d'extrapolation de 1000 est appliqué lorsque des données pour une large sélection d'espèces sont disponibles pour les groupes taxonomiques additionnels (tels que mollusques ou échinodermes) autres que ceux représentés par les algues, crustacés et poissons et si ces données sont disponibles pour deux groupes taxonomiques additionnels représentatifs des espèces marines.

Un facteur d'extrapolation de 1000 est appliqué à un résultat long terme (eau douce ou marine, crustacés ou poissons) si ce résultat est généré pour le groupe taxonomique présentant la plus faible $L(E)C_{50}$ dans les essais court terme pour les algues, crustacés ou poissons.

Si le seul résultat à long terme disponible est d'une espèce qui n'a pas la plus basse $L(E)C_{50}$ dans les essais à court terme, le facteur d'évaluation de 1000 n'est pas considéré comme protecteur pour les autres espèces plus sensibles. Ainsi, l'évaluation des risques est fondée sur les données à court terme avec l'application d'un facteur d'évaluation de 10.000.

Un facteur de 1000 peut également être appliqué à la plus faible des deux données long terme couvrant deux niveaux trophiques (eau douce ou marine, algues et/ou crustacés et/ou poissons) lorsque ces résultats ne sont pas générés par les espèces présentant la plus faible $L(E)C_{50}$ des essais à cour terme.

Cela ne devrait pas s'appliquer dans les cas où les espèces les plus sensibles ont une valeur de $L(E)C_{50}$ inférieure à la valeur la plus faible des essais long terme. Dans ce cas, l'$AA\text{-}QS_{marine_eco}$ pourrait être obtenue en appliquant un facteur d'évaluation de 1000 à la plus basse $L(E)C_{50}$ des essais à court terme.

(c) Un facteur d'extrapolation de 500 est appliqué à la plus faible des deux données long terme couvrant deux niveau trophiques (eau douce ou marine, algue et/ou crustacé et/ou poisson) quand ces résultats générés couvrent les niveaux trophiques possédant la plus faible $L(E)C_{50}$ des tests court terme avec ces espèces. Il peut être envisagé de baisser le facteur d'extrapolation dans les cas suivants :

- s'il est possible de déterminer que le groupe taxonomique non testé est moins sensible que les deux groupes testés, alors un facteur d'extrapolation de 100 peut être appliqué,
- un facteur d'évaluation réduit (à 100 si seulement un essai à court terme, à 50 si deux essais à court terme sont disponibles pour des espèces marines) appliqué à la plus faible donnée court terme à partir de seulement deux espèces peut être approprié lorsque :
    - des tests court terme pour les espèces additionnelles représentant les groupes taxonomiques marins (par exemple mollusques ou échinodermes) ont été effectués et ne représentent pas les groupes les plus sensibles, et,
    - il a été déterminé avec une forte probabilité que les résultats long terme générés ne seront pas plus faibles que ceux déjà obtenus. Ceci est particulièrement important pour les substances n'ayant pas un potentiel de bioaccumulation.

(d) Le facteur d'extrapolation de 100 peut être réduit au minimum à 10 pour les situations suivantes :

- des tests court terme pour les espèces additionnelles représentant des groupes taxonomiques marins (par exemple, mollusques ou échinodermes) ont été effectués et indiquent que ces espèces ne sont pas les plus sensibles, et il a été démontré avec une forte probabilité que les résultats long terme générés pour ces espèces ne sont pas plus faibles que ceux déjà obtenus,
- des tests à court terme sur des groupes taxonomiques marins (par exemple, mollusques ou échinodermes) ont indiqué qu'un de ces groupes est le plus sensible et un test long terme a été effectué pour ce groupe. Cette mesure ne s'appliquera que lorsqu'il sera déterminé avec une forte probabilité que d'autres résultats à long terme générés à partir d'autres taxons ne seront pas inférieurs aux résultats à long terme déjà disponibles.

(e) Un facteur de 10 ne peut être diminué sur la base d'études en laboratoire seulement. Il peut être autorisé s'il est justifié par les données mésocosme ou sur le terrain.

Pour la détermination de l'$AA\text{-}QS_{fw,\ eco}$ et l'$AA\text{-}QS_{sw,\ eco}$, on obtient le calcul suivant :

$$\mathbf{AA\text{-}QS_{fw,\ eco}\ [\mu g/L] = min\ (EC_{10}\ ou\ NOEC\ valides)\ /\ AF}$$

$$\mathbf{AA\text{-}QS_{sw,\ eco}\ [\mu g/L] = min\ (EC_{10}\ ou\ NOEC\ valides)\ /\ AF}$$

Lorsque parmi les données de toxicité chroniques des EC_{10} sont disponibles, celles-ci seront préférées aux valeurs de NOEC pour le calcul de l'AA-QS.

Il est également possible que la plus faible valeur de toxicité chronique soit une LOEC. Dans ce cas-là, la NOEC peut être assimilée à LOEC/2 si moins de 20 % d'effet sont observés dans l'étude correspondante à la LOEC, pour l'unique ou la plus faible concentration d'exposition utilisée. Si les effets dépassent 20 %, la LOEC ne peut pas être utilisée et ce sera la seconde valeur chronique ou la donnée aigüe la plus faible qui sera utilisée pour le calcul de l'AA-QS.

4.2.1.2 Méthode par extrapolation statistique

Cette méthode est utilisée si le jeu de données chroniques est suffisant, en termes de nombre de données et de représentativité des espèces, pour permettre l'établissement d'une distribution de sensibilité des espèces (SSD, pour « *Species Sensitivity Distribution* »).

Deux hypothèses sous-tendent l'utilisation de cette méthode (OCDE, 1992) :

- la distribution de la sensibilité des espèces suit une fonction de distribution théorique connue,
- le groupe d'espèces testées en laboratoire est un échantillon aléatoire de cette distribution.

Pour pouvoir établir une SSD, il est nécessaire de disposer, dans le jeu de données disponibles, d'au moins 10 données de toxicité à long terme (de préférence 15 données), couvrant ***a minima*** les 8 groupes taxonomiques cités :

- une algue,
- une plante supérieure aquatique,
- un crustacé (e.g., copépodes, ostracodes, amphipodes),
- un poisson
- une famille dans un *phylum* autre que celui des cordés et des arthropodes (rotifères, annélides, mollusque, etc),
- une autre famille du *phylum* des cordés (e.g., poisson, amphibien),
- un insecte,
- une famille dans n'importe quel ordre d'insectes ou n'importe quel *phylum* non encore représenté ci-dessus.

Lorsque les données sont suffisantes pour l'établissement de la SSD, sa construction nécessite que les données de toxicité une fois log-transformées soient ajustées à une fonction de distribution.

La SSD ainsi réalisée permet d'obtenir une concentration au-delà de laquelle seulement 5 % des organismes sont susceptibles d'être affectés. Cette concentration est nommée HC5, pour « *Hazardous Concentration for 5% of the species »* en anglais.

La méthode d'extrapolation statistique consiste alors en le calcul suivant :

$$AA\text{-}QS = \frac{HC5}{AF}$$

Avec :

- HC5 : 5e percentile de la distribution de la sensibilité des espèces (valeur protégeant 95 % des individus),
- AF : Facteur d'extrapolation entre 1 et 5

Le facteur d'extrapolation AF de 5 est utilisé par défaut, mais il peut être réduit lorsque des éléments permettent d'atténuer l'incertitude résiduelle autour de la détermination de la HC5. Les points suivants doivent être pris en compte *a minima* pour dimensionner ce facteur d'extrapolation (ECHA, 2008, cité dans E.C., 2018) :

- la qualité globale de la base de données et les paramètres couverts, par exemple, si toutes les données sont générées à partir de « vraies » études chroniques (par exemple, couvrant tous les stades jugés sensibles de la vie) ;
- la diversité et la représentativité des groupes taxonomiques couverts par le jeu de données, ainsi que l'équilibre entre les différentes formes de vie, stratégies alimentaires et niveaux trophiques des organismes représentés ;
- les connaissances sur le mode d'action présumé de la substance (en couvrant également les exposition long-terme), la justification pouvant éventuellement faire référence à des substances structurellement similaires dont le mode d'action est connu ;
- les incertitudes statistiques autour de l'estimation de la HC5, reflétée par exemple par la qualité de l'ajustement ou l'étendue de l'intervalle de confiance autour du 5ème centile et prise en compte de différents niveaux ;
- les comparaisons entre études de terrain et résultats d'études réalisées en mésocosmes, lorsqu'elles sont disponibles, et les HC5 et les études en mésocosme ou sur le terrain pour évaluer le niveau de concordance entre le laboratoire et les éléments de preuve d'effets obtenus sur le terrain.

4.2.2 Détermination des MAC-QS$_{fw, eco}$ et MAC-QS$_{sw, eco}$

Cette section décrit la méthodologie pour la détermination des Concentrations Maximales Acceptables destinées à protéger les organismes de la colonne d'eau (eaux douces et marines) de possibles effets dus à des fortes concentrations de courtes durées.

Ces normes sont calculées conformément aux recommandations du TGD EQS (E.C., 2018). Cette détermination peut se faire suivant deux méthodes : la méthode des facteurs d'extrapolation, ou la méthode par extrapolation statistique.

Cette valeur seuil ne concerne que les organismes aquatiques de la colonne d'eau, car l'exposition d'autres récepteurs (organismes benthiques, prédateurs supérieurs, Homme) est liée à des expositions prolongées suite à une accumulation dans les compartiments vecteurs correspondants (sédiments, biotes).

4.2.2.1 Méthode des facteurs d'extrapolation

La méthode des facteurs d'extrapolation consiste à calculer la MAC-QS$_{fw, eco}$ et le MAC-QS$_{sw, eco}$ en divisant la plus faible valeur d'écotoxicité aiguë (EC_{50} ou LC_{50}) valide par un facteur d'extrapolation (AF, *Assessment Factor*) approprié. La valeur du facteur d'extrapolation dépend de la nature et de la quantité des données valides. La nature des données se réfère au panel d'espèces testées (représentativité des différents taxons), à la variabilité des résultats et à ce que l'on connaît du mode d'action de la substance.

4.2.2.1.1 Détermination d'une MAC-QS$_{fw, eco}$

Les règles détaillées pour le choix des facteurs d'extrapolation en fonction du jeu de données disponible pour la dérivation de la MAC-QS$_{fw, eco}$ sont données dans le Tableau 5, page 53 du TGD EQS (E.C., 2018), et reproduit dans le *Tableau 5* du présent document guide.

Pour la détermination de la MAC-QS$_{fw, eco}$, le calcul suivant est utilisé :

MAC-QS$_{fw, eco}$ [µg/L] = min (EC_{50} ou LC_{50} valides) / AF

Tableau 5 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de la MAC-QS$_{fw, eco}$ d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Jeu de données disponible	Informations supplémentaires	AF
Base de données incomplète (< 3 données de toxicité aigüe disponibles)	La MAC-QS n'est pas dérivée	
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour chaque niveau trophique (poissons, crustacés et algues)	-	100
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour chaque niveau trophique (poissons, crustacés et algues)	Les données de toxicité aigües pour les différentes espèces n'ont pas un écart-type supérieur à 3	10
	Le mode d'action du toxique est connu et les espèces représentatives de la plupart des groupes taxonomiques sensibles figurent dans l'ensemble des données	

4.2.2.1.2 Détermination d'une MAC-QS$_{sw, eco}$

Les règles détaillées pour le choix des facteurs d'extrapolation en fonction du jeu de données disponible pour la dérivation de la MAC-QS$_{sw, eco}$ sont données dans le Tableau 6, page 55 du TGD EQS (E.C., 2018), et reproduit dans le *Tableau 6* du présent document guide.

Tableau 6 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de la MAC-QS$_{sw, eco}$. d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Jeu de données disponible	Informations supplémentaires	AF
Base de données incomplète (moins de 3 données de toxicité aigüe disponibles)	La MAC-QS n'est pas dérivée	
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour chaque niveau trophique (poissons, crustacés et algues)	-	1000
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour chaque niveau trophique (poissons, crustacés et algues) **plus** une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour un taxon marin additionnel spécifique	-	500
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour chaque niveau trophique (poissons, crustacés et algues)	Les données de toxicité aigües pour les différentes espèces n'ont pas un écart-type supérieur à 3	100
	Le mode d'action du toxique est connu et les espèces représentatives de la plupart des groupes taxonomiques sensibles figurent dans l'ensemble des données	
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour chaque niveau trophique (poissons, crustacés et algues) **plus** au moins deux données court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour des taxons marins additionnels spécifiques	-	
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour chaque niveau trophique (poissons, crustacés et algues) **plus** une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour un taxon marin additionnel spécifique	Les données de toxicité aigües pour les différentes espèces n'ont pas un écart-type supérieur à 3	50
	Le mode d'action du toxique est connu et les espèces représentatives de la plupart des groupes taxonomiques sensibles figurent dans l'ensemble des données	
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour chaque niveau trophique (poissons, crustacés et algues) **plus** au moins deux données court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour des taxons marins additionnels spécifiques	Les données de toxicité aigües pour les différentes espèces n'ont pas un écart-type supérieur à 3	10
	le mode d'action du toxique est connu et les espèces représentatives de la plupart des groupes taxonomiques sensibles figurent dans l'ensemble des données	

Pour la détermination de la MAC-QS$_{sw, eco}$, le calcul suivant est utilisé :

MAC-QS$_{sw, eco}$ [µg/L] = min (EC_{50} ou LC_{50} valides) / AF

4.2.2.1.3 Relation entre AA-QS et MAC-QS

Alors que la détermination des AA-QS se base autant que possible sur des données de toxicité chronique, la MAC-QS repose toujours sur des données aiguës. Lorsque les données sont rares ou que le rapport entre les données aiguës et les données chroniques sans effet (ratio aigu/chronique) est faible, la MAC-QS estimée peut parfois être plus stricte que l'AA-QS. Il est également possible que les effets observés lors d'études chroniques soient initiés dès le premier contact avec la substance d'essai plutôt qu'à l'exposition prolongée elle-même. Dans ce cas, la MAC-QS et l'AA-QS peuvent être similaires.

Lorsque la MAC-QS est inférieure l'AA-QS, une analyse plus approfondie doit être présentée dans laquelle les causes possibles de cette situation sont discutées. Lorsque les données critiques aiguës et chroniques pour la détermination de l'AA-QS se rapportent à la même espèce, et que la L/EC50 aiguë est inférieure à l'EC10 ou la NOEC issue d'un test chronique, les données doivent être réévaluées et justifiées. Il se peut aussi que la raison de cette situation soit une NOEC issue d'un jeu de données avec un pouvoir discriminant insuffisant, dans ce cas, l'AA-QS doit être déterminée sur la base de l'EC10 recalculée sur la base d'une analyse statistique, plutôt que sur la base de la NOEC.

Étant donné que les effets observés lors d'expositions chroniques se produisent généralement à des concentrations inférieures à celles d'expositions aiguës, les valeurs de MAC-QS inférieures aux AA-QS n'ont guère de sens sur le plan toxicologique.

Par conséquent, selon le TGD EQS (E.C., 2018), pour les eaux douces comme pour les eaux marines, lorsque le calcul de la MAC-QS conduit à une valeur plus faible que celle de l'AA-QS, la MAC-QS est fixée à une valeur égale à celle de l'AA-QS.

4.2.2.2 Méthode par extrapolation statistique

Cette méthode est utilisée si le jeu de données aiguës est suffisant, en termes de nombre de données et de représentativité des espèces, pour permettre l'établissement d'une distribution de sensibilité des espèces (SSD, pour « *Species Sensitivity Distribution* »).

Pour pouvoir établir une SSD avec des données aiguës, il est nécessaire de disposer, dans le jeu de données disponibles, d'au moins 10 données de toxicité à court terme (de préférence 15 données), couvrant ***a minima*** les 8 groupes taxonomiques cités dans la section dédiée à l'utilisation de la même méthode pour la détermination des AA-$QS_{fw, eco}$ et AA-$QS_{sw, eco}$.

La même démarche et les mêmes règles s'appliquent que pour la détermination des AA-$QS_{fw, eco}$ et AA-$QS_{fw, eco}$, sauf pour le dimensionnement du facteur d'extrapolation qui divise la HC5.

Pour la détermination de la MAC-$QS_{fw, eco}$, l'AF à utiliser par défaut sur le HC5 est de 10.

Pour la détermination de la MAC-$QS_{sw, eco}$, lorsque les jeux de données d'eaux douces et marines sont combinées, la détermination de la MAC-$QS_{sw, eco}$ nécessite un facteur d'extrapolation supplémentaire de 10 pour prendre en considération l'incertitude résiduelle due à la plus grande biodiversité en milieu marin, ce qui mène à un AF global de 100 par défaut diviseur de la HC5. Comme pour la détermination de l'AA-$QS_{sw, eco}$, lorsqu'un ou deux groupe(s) taxonomique(s) spécifique(s) du milieu marin est(sont) présent(s) dans le jeu de données, l'AF supplémentaire de 10 peut être réduit à 5, respectivement 10.

Lorsque les jeux de données d'eaux douces et marines ne sont pas combinés parce qu'une différence statistiquement significative entre les deux a pu être démontrée, les MAQ-QS sont chacune calculée sur la base de leurs EC50 respectives (HC5 issue d'une SSD basée sur les EC50 eau douce pour la MAC-$QS_{fw, eco}$ et HC5 issue d'une SSD basée sur les EC50 eau marine pour la MAC-$QS_{sw, eco}$) et l'AF supplémentaire de 10 n'est pas jugé nécessaire pour le calcul de la MAC-$QS_{sw, eco}$ sur la base de la HC5 *ad hoc*.

4.3 Valeur Guide pour la protection des organismes benthiques

La prise en compte de la protection des organismes benthiques passe par le calcul d'une valeur guide pour le sédiment.

La méthodologie de détermination des valeurs guides pour la protection des organismes benthiques, ou $QS_{sediment}$, est disponible dans le TGD EQS (E.C., 2018). Elle préconise la détermination de cette $QS_{sediment}$ lorsque les données disponibles pour la substance remplissent l'une au moins des conditions ci-dessous :

1. le log K_{OW} de la substance est supérieur ou égal à 3 ;
2. le log K_{OC} de la substance est supérieur ou égal à 3 ;
3. il existe des preuves de l'accumulation de la substance dans les sédiments ;
4. il existe des preuves d'une toxicité importante de la substance sur les organismes benthiques.

La détermination d'une valeur guide pour le sédiment est notamment pertinente pour les substances hydrophobes ou les métaux.

4.3.1 Méthode des facteurs d'extrapolation

Lorsque des données de toxicité sur organismes benthiques sont disponibles, la méthode des facteurs d'extrapolation est utilisée pour la détermination des $QS_{sediment}$. Sur le même principe que pour la détermination de l'AA-QS, une recherche bibliographique est réalisée afin de collecter tous les résultats de tests réalisés sur les organismes benthiques.

Les données le plus souvent disponibles proviennent d'essais effectués sur des insectes vivant leur stade larvaire dans le sédiment, avant émergence dans la phase aqueuse et envol. L'espèce modèle la plus communément utilisée est *Chiromonus riparius*.

Les données pertinentes dans ce cas sont celles issues d'essais écotoxicologiques avec contamination par incorporation de la substance directement dans le sédiment.

Cette valeur guide est à la fois calculée pour les sédiments d'eau douce ($QS_{sediment, fw\ eco}$) et pour les sédiments marins ($QS_{sediment, sw\ eco}$). Le calcul se fait à partir de la plus faible donnée pertinente et valide à laquelle on applique un facteur d'extrapolation.

4.3.1.1 Détermination de la $QS_{sediment, fw\ eco}$

Les détails sur le choix du facteur sont disponibles dans le Tableau 11, page 101 du TGD EQS (E.C., 2018), et reproduit dans le *Tableau 7* ci-dessous.

Tableau 7 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de la $QS_{sediment, fw\ eco}$, d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Jeu de données disponibles	AF
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50})	1000
Une donnée long terme (NOEC ou EC_{10})	100
Deux données long terme (NOEC ou EC_{10}) pour des espèces présentant différents régimes alimentaires et différents modes de vie	50
Trois données long terme (NOEC ou EC_{10}) pour des espèces présentant différents régimes alimentaires et différents modes de vie	10

Pour la détermination de la $QS_{sediment, fw\ eco}$, le calcul suivant est utilisé :

$$\mathbf{QS_{sediment, fw\ eco}\ [\mu g/kg] = min\ (données\ valides)\ /\ AF}$$

4.3.1.2 Détermination de la $QS_{sediment, sw\ eco}$

Les détails sur le choix du facteur sont disponibles dans le Tableau 13, page 110 du TGD EQS (E.C., 2018), et reproduit dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 – Facteurs d'extrapolation (AF) pour la détermination de la $QS_{sediment, sw\ eco}$, d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Jeu de données disponibles	AF
Une donnée court terme (EC_{50} ou LC_{50}) pour des essais d'eau douce ou marins	10000
Deux données court terme (EC_{50} ou LC_{50}) incluant au minimum un essai marin sur un organisme d'un taxon sensible	1000
Une donnée long terme (NOEC ou EC_{10}) pour les sediments d'eau douce	
Deux données long terme (NOEC ou EC_{10}) pour les sediments d'eau douce avec des espèces présentant des modes de vie et d'alimentation différents	500
Une donnée long terme (NOEC ou EC_{10}) pour les sediments d'eau douce et une pour les sediments marins avec des espèces présentant des modes de vie et d'alimentation différents	100
Trois données long terme (NOEC ou EC_{10}) pour les sediments avec des espèces présentant des modes de vie et d'alimentation différents	50
Trois données long terme (NOEC ou EC_{10}) avec des espèces présentant des modes de vie et d'alimentation différents et incluant au minimum deux essais pour des espèces marines	10

Pour la détermination de la $QS_{sediment, sw\ eco}$, les calculs suivants sont utilisés :

$$\mathbf{QS_{sediment,\ sw\ eco}\ [\mu g/kg] = min\ (données\ valides)\ /\ AF}$$

4.3.2 Conversion de la $QS_{sediment}$ entre poids humide et poids sec

La valeur guide pour le sédiment peut être exprimée en poids sec ou en poids humide. Un facteur de conversion peut être utilisé pour convertir une $QS_{sediment}$ en poids sec lorsqu'elle est initialement exprimée en poids humide, et inversement.

Le facteur de conversion utilisé est le suivant :

$$\frac{\mathbf{RHO_{sed}}}{\mathbf{Fsolid_{sed} * RHO_{solide}}} = \frac{\mathbf{1300}}{\mathbf{500}} = \mathbf{2,6}, \text{ soit } \frac{\mathbf{QS_{sed\ poid\ sec}}}{\mathbf{QS_{sed\ poids\ humide}}} = \mathbf{2,6}$$

Avec :

$Fsolid_{sed}$: fraction volumique en solide dans les sédiments en [m^3_{solide}/m^3_{sed}]. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le TGD EQS (E.C., 2018) est utilisée : 0,2 m^3/m^3.

RHO_{solide} : masse volumique de la partie sèche en [kg_{solide}/m^3_{solide}]. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le TGD EQS (E.C., 2018) est utilisée : 2500 kg/m^3,

RHO_{sed} : masse volumique des sédiments en [kg_{sed}/m^3_{sed}]. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le TGD EQS (E.C., 2018) est utilisée : 1300 kg/m^3.

4.4 Valeur Guide pour la protection des prédateurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire

Lorsqu'une substance peut entraîner une toxicité indirecte, il est nécessaire de calculer une valeur guide dans le biote afin d'assurer une certaine protection à différents niveaux de la chaîne trophique :

- protection des prédateurs et grands prédateurs, ou « prédateurs supérieurs » (grand poissons marins prédateurs, oiseaux et mammifères se nourrissant de proies aquatiques) contre les risques d'empoisonnement dus à l'ingestion de leurs proies (dit « empoisonnement secondaire »).
- protection des organismes benthiques aussi exposés à un empoisonnement secondaire. La valeur guide obtenue pour la protection des mammifères et des oiseaux est considérée suffisamment protectrice pour ces organismes benthiques.

L'établissement de cette valeur guide, ou $QS_{biota,\ sec\ pois}$, concerne donc l'empoisonnement secondaire qui se fait *via* un transfert par la chaîne alimentaire. L'empoisonnement secondaire prend alors en compte les effets toxiques aux niveaux les plus élevés de la chaîne alimentaire, résultant de l'ingestion d'organismes aquatiques (poissons, invertébrés vivant dans la colonne d'eau ou les sédiments) contaminés à des niveaux trophiques inférieurs. De façon générale, l'établissement de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ est basé sur une chaîne alimentaire simplifiée et suppose que toutes les espèces, à un certain niveau trophique, contiennent des concentrations similaires de contaminants (toutefois, si une évaluation spécifique au site est nécessaire, cette hypothèse peut être plus détaillée). Cette chaîne alimentaire simplifiée avec les différents niveaux trophiques peut être résumée telle que dans la Figure 6.

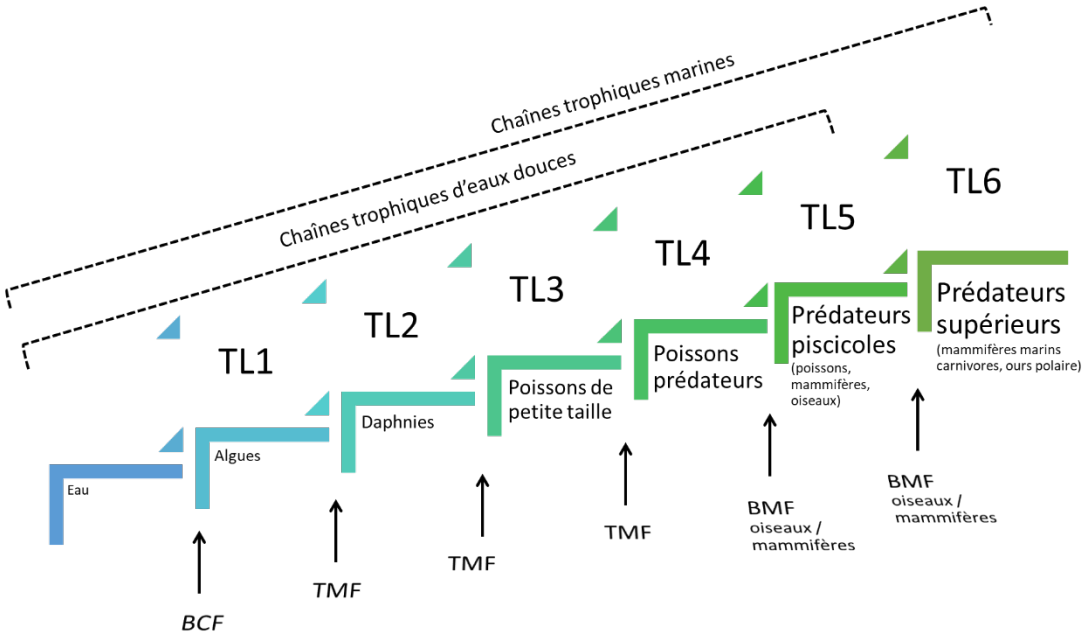


Figure 6 – Chaînes alimentaires simplifiées avec les différents niveaux trophiques utilisés pour la détermination de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ dans les milieux d'eau douce et d'eau marine, adapté d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Les paramètres limites permettant d'identifier la nécessité de déterminer une évaluation de l'empoisonnement secondaire pour une substance sont basés sur ceux régis par le règlement 1907/2006/EC (REACH, E.C., 2006). Les paramètres limites pour la détermination de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ sont dominés par le potentiel de bioaccumulation de la substance dans les chaînes trophiques, en conjonction avec des propriétés de danger. Ainsi, la méthodologie de détermination des valeurs guides pour la protection des prédateurs supérieurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, ou $QS_{biota,\ sec\ pois}$, disponible dans le TGD EQS (E.C., 2018) préconise la détermination de cette $QS_{biota,\ sec\ pois}$ lorsque les données disponibles pour la substance remplissent l'une au moins des conditions ci-après :

1. BMF mesuré > 1 ou un BCF ≥ 100
2. log KOW ≥ 3
3. il existe des preuves tangibles d'un potentiel de bioaccumulation de la substance sans preuve tangible de dissipation rapide de la substance du milieu aqueux (dégradation rapide dans l'environnement aquatique) ni condition d'exclusion pour cause d'encombrement stérique (fort poids moléculaire)
4. il existe des preuves tangibles d'un potentiel toxique élevé pour les mammifères ou les oiseaux (hors cancérogénicité pour ce qui concerne l'empoisonnement secondaire des prédateurs supérieurs.

La méthodologie de détermination des valeurs guides pour la protection des prédateurs supérieurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, ou $QS_{biota,\ sec\ pois}$ disponible dans le TGD EQS (E.C., 2018) préconise une démarche en trois étapes :

1. Choix de la matrice la plus pertinente pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire. Cette évaluation est fonction, notamment, des potentialités de bioamplification ou de biodilution des substances.
2. Calcul d'une concentration de la substance dans la proie rapportée à la quantité de nourriture ingérée par le prédateur et au contenu énergétique de cette nourriture/proie, selon l'hypothèse de départ que certains aliments (certaines proies) sont plus riches en énergie que d'autres et que cela a une influence sur la quantité de nourriture ingérée par le prédateur, et donc sur la quantité de substance absorbée par ce même prédateur, encore autrement dit sur le niveau d'exposition du prédateur à la substance chimique considérée.
3. Détermination de la QS via la méthode des facteurs d'extrapolation (AF) en appliquant l'AF sur la concentration de la substance dans la proie précédemment calculée.

Ces trois étapes sont décrites en détails dans le TGD EQS (E.C., 2018).

4.4.1 Paramètres nécessaires au calcul de la concentration sans effets observés sur les prédateurs et prédateurs supérieurs

Un certain nombre de paramètres est nécessaire au calcul de la concentration sans effet observé sur les prédateurs et prédateurs supérieurs. Ceux-ci sont listés et définis dans le Tableau 9.

Tableau 9 – Tableau des paramètres nécessaires au calcul de la concentration sans effets observés sur le prédateur supérieur, normalisée selon le contenu calorique de ses proies, donnée clé pour la détermination de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ selon la méthodologie du TGD EQS (E.C., 2018)

Nom du paramètre (anglais)	Unité	Définition et mode de calcul
Critical food item		« Proie critique » : Matrice biologique (proie) parmi les niveaux inférieurs des réseaux trophiques en-deçà des prédateurs et prédateurs supérieurs détenant la plus grande concentration en substance, normalisée par rapport au contenu énergétique, et pour une concentration dans l'eau donnée. Les oiseaux ou mammifères se nourrissant de ces proies sont ainsi exposés *via* leur régime alimentaire aux plus fortes concentrations, et donc au plus fort risque d'empoisonnement secondaire. Typiquement, pour les chaînes trophiques aquatiques : - dans le cas de substances sujettes à bioamplification : poisson de niveau trophique 4 - dans le cas de substances sujettes à biodilution : moules
Critical (tested) species		« Espèce critique (testée) » : Espèce, parmi celles testées en laboratoire, présentant les doses journalières les plus faibles, c'est-à-dire pour laquelle la substance est la plus toxique
Duration		Durée du test de l'espèce critique
Type of study		Type d'étude menée sur l'espèce critique (aigu, chronique, reproduction)
Endpoint		Effet critique observé correspondant à la dose critique retenue journalière
NOAEL	[mg.kg-1.d^{-1}]	Dose critique journalière retenue (NOAEL valide pertinente la plus faible)
Body Weight = bw	[g]	Poids corporel moyen de l'espèce critique testée, qui peut être obtenu dans le rapport d'étude ou, s'il n'y est pas disponible, extrait de tableaux de valeurs par défaut recommandées dans les guides méthodologiques (Tableau 10)
Daily Energy Expenditure (DEE) log DEE	[kJ/d]	« Dépense Energétique Journalière », c'est-à-dire l'énergie journalière requise par le prédateur, *via* l'alimentation, dans des conditions de terrain. - pour les mammifères euthériens [a] (hors espèces marines) : log DEE [kJ/d] = 0.8136 + 0.7149 * log bw [g] - pour les oiseaux (passereaux) : log DEE [kJ/d] = 1.032 + 0.6760 * log bw [g]
$C_{energy\ normalized}$	[mg/kJ]	« Concentration dans la proie critique identifiée normalisée selon son contenu calorique et son taux d'humidité » [b] $C_{energy\ normalized}$ [mg/kJ] = NOAEL*(bw / DEE)

<table>
<tr><th>Nom du paramètre (anglais)</th><th>Unité</th><th>Définition et mode de calcul</th></tr>
<tr><td>Energy Content ; Moisture fraction</td><td>[kJ/g_{dw}] ; [%]</td><td>Contenu énergétique des proies ; Fraction humide des proies
Les valeurs par défaut indiquées dans le TGD EQS sont les suivantes :
<table><tr><th>Food item</th><th>Energy Content [kJ/g dw]</th><th>Moisture fraction [%]</th></tr><tr><td>Bivalves</td><td>19</td><td>92</td></tr><tr><td>Poissons</td><td>21</td><td>74</td></tr><tr><td>Oiseaux et Mammifères</td><td>23</td><td>68</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>$C_{food\ item}$ (= $NOEC_{oral}$)</td><td>[mg.kg-1 diet ww]</td><td>« Concentration sans effets observés sur le prédateur supérieur normalisée selon le contenu calorique de ses proies »
$C_{food\ item}$ [mg/kg_{ww}] = $C_{energy\ normalized}$ [mg/kJ] * energy $content_{food\ item,\ dw}$ * (1-$moisture\ fraction_{food\ item}$)
= $C_{energy\ normalized}$ [mg/kJ] * energy $content_{food\ item,\ ww}$</td></tr>
</table>

[aa] Mammifères placentaires

[b] Cette méthode est référencée dans le TGD-EQS comme la méthode A, qui est utilisée dans les cas où la dose (NOAEL) est une donnée disponible, mais qu'aucun détail n'est disponible sur le contenu énergétique effectif de la nourriture fournie aux animaux exposés. Cette méthode A permet de tenir compte aussi bien que possible du contenu énergétique de l'alimentation et du taux de prise des prédateurs en conditions naturelles, sur la base de données par défaut définies empiriquement (Crocker et al., 2002 = DEFRA). Dans le cas où seule la concentration dans la nourriture (NOEC) est disponible, une autre méthode (méthode B) est indiquée. Dans les faits, il est très rare de rencontrer des études où seule la NOEC est disponible sans la NOAEL, et ceci est d'autant plus vrai pour les études plus récentes. Aussi, nous avons choisi de ne pas présenter ici la méthode B.

4.4.2 Choix de la matrice la plus pertinente pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire

La matrice la plus pertinente (« *Critical food item* » en anglais) pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire est celle qui, pour une concentration donnée de la substance dans l'eau, représentera la proie potentielle qui contient la concentration de substance normalisée en contenu énergétique la plus élevée.

L'identification de la matrice la plus pertinente est fonction, notamment, des potentialités de bioamplification ou de biodilution des substances. Sauf à démontrer la biodilution ou la bioamplification de la substance, la matrice pertinente choisie par défaut pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire dans l'environnement aquatique est le poisson de niveau trophique 4.

La méthodologie de détermination des $QS_{biota,\ sec\ pois}$ varie selon que la substance est sujette à biodilution, sujette à bioamplification, ou seulement sujette à bioconcentration et bioaccumulation. Sa mise en œuvre peut être plus ou moins complexe selon les cas. Le présent document décrit les étapes clé de la méthodologie de détermination des valeurs guides pour la protection des écosystèmes aquatiques et des organismes qui en dépendent, sans rentrer dans tous les détails de celle-ci ni le traitement des cas particuliers. Aussi, le cas complexe des substances sujettes à biodilution ou à bioamplification n'est pas spécifiquement traité ici.

Pour plus de détails concernant les recommandations de calcul pour ces situations, le lecteur pourra se référer au TGD EQS (E.C., 2018) dans sa version la plus complète.

4.4.3 Calcul d'une concentration de la substance dans la proie rapportée à la quantité de nourriture ingérée par le prédateur et au contenu énergétique de cette nourriture/proie

La détermination de cette $QS_{biota,\ sec\ pois}$ permet de traiter la toxicité chronique qu'une substance peut induire chez un prédateur. Il s'agit donc d'évaluer la toxicité chronique de la substance par la voie d'exposition orale uniquement, mais aussi les effets toxicologiques pertinents susceptibles d'avoir un effet sur les populations d'espèces et donc l'écosystème (particulièrement des effets sur la reproduction, sur la croissance des populations, etc). Pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire, les effets cancérogènes et mutagènes ne sont pas pris en compte ; sauf s'ils ont un impact sur la reproduction ou la croissance des populations. Ainsi, les données retenues se basent sur des données de toxicité orale chez les mammifères et les oiseaux, principalement rapportées sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), plus forte dose testée sans effet néfaste observé, ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*), plus faible dose testée induisant un effet néfaste observé, et exprimés en quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé et par jour.

Conformément aux recommandations du TGD EQS (E.C., 2018), une concentration dans la proie critique identifiée, normalisée selon son contenu calorique et son taux d'humidité, peut être calculée sur la base de la NOAEL critique parmi les valeurs disponibles.

La **concentration de la substance ramenée au contenu énergétique de la proie** est abrégée **« $C_{energy\ normalized}$ »** et exprimée en mg/kJ. Elle peut être calculée selon l'équation suivante :

$$C_{energy\ normalized}\ [mg/kJ] = NOAEL * \frac{bw}{DEE}$$

Avec :

NOAEL : Dose critique journalière retenue parmi les essais sur oiseaux et mammifères pertinents et fiables. Contrairement à l'évaluation des effets pour la santé humaine, les effets de type cancérigènes ne sont pas pris en compte car il est considéré qu'un effet cancérogène sur une proie n'affecte pas la pérennité de l'espèce de ses prédateurs.

bw : Poids corporel moyen de l'espèce critique testée, exprimée en g. Celui-ci peut être obtenu dans le rapport d'étude. S'il n'y est pas disponible, en l'absence d'une valeur générique proposée par le TGD EQS (E.C., 2018), des valeurs par défaut sont recommandées dans certains guides méthodologiques pour les mammifères (Brown *et al.*, 1997; ECHA, 2012a; ECHA, 2012b; ECHA, 2017; EFSA, 2009; FDA, 2005).

DEE : « Daily Energy Expenditure » ou « Dépense Energétique Journalière », exprimée en kJ/j. C'est l'énergie journalière requise par le prédateur, via l'alimentation, dans des conditions de terrain. Pour les mammifères euthériens (hors espèces marines), log DEE [kJ/d] = 0.8136 + 0.7149 * log bw [g]. Pour les oiseaux (passereaux), log DEE [kJ/d] = 1.032 + 0.6760 * log bw [g]. A défaut d'information contradictoire, on utilisera la formule recommandée pour les mammifères euthériens.

Choix des poids corporels

Comme indiqué dans le Tableau 9, le calcul de la concentration sans effet observé sur le prédateur, normalisée selon le contenu calorique de ses proies, donnée clé pour la détermination de la QSbiota_sec pois selon la méthodologie mise à jour pour la DCE (E.C., 2018), nécessite notamment de connaître le poids corporel de l'espèce testée.

Dans l'idéal, il s'agit de procéder au calcul avec le poids corporel des animaux indiqués dans l'étude clé concernée, mais cette donnée n'est pas toujours disponible dans les rapports d'études. Le cas échéant, des valeurs par défaut peuvent être utilisées, mais aucune recommandation n'est faite à ce sujet dans le TGD-EQS.

Aussi, l'Ineris a recensé l'ensemble des valeurs par défaut recommandées pour les poids corporels des organismes les plus communément testés en laboratoire pour l'évaluation de la toxicité orale sur mammifères dans les guides d'évaluation des risques (sections concernant les dangers pour les prédateurs supérieurs ou pour la santé humaine). Aucune valeur par défaut n'est disponible pour les oiseaux dans les guides consultés. Ces valeurs sont indiquées dans le Tableau 10.

Tableau 10 – Valeurs par défaut recommandées pour les poids corporels des organismes les plus communément testés en laboratoire pour l'évaluation de la toxicité orale sur mammifères. Aucune valeur par défaut n'est disponible pour les oiseaux dans les guides consultés. Les valeurs sont exprimées en kg. « nr » : non reporté

Valeurs par défaut de poids corporel (bw) exprimées en kg									
Species	Sex	ECHA, 2012 R.8-3	ECHA, 2012 R.8-17	ECHA, 2017 R.7.12-16	EFSA, 2009 5.1	FDA, 2005	Brown et al., 1997	Sex	Species
Rat	Male	0,25	0,5	0,5	nr	0,15	0,25	Male	Rat
	Female		0,35					Female	
Mouse	Male	0,03	0,03	0,022	0,0217	0,02	0,025	Male	Mouse
	Female		0,025					Female	
Hamster	Male	0,11	0,125	0,15	nr	0,08	0,0947 - 0,135	Male	Hamster
	Female		0,11				0,1095 - 0,153	Female	
Guinea pig	Male	0,8	nr	nr	nr	0,4	1,054	Male	Guinea pig
	Female		nr	nr	nr		1,027	Female	
Rabbit	Male	2	nr	2,33	nr	1,8	2,78	Male	Rabbit
	Female		nr		nr		2,54	Female	
Dog	Male	18	nr	12	nr	10	10,5	Male	Dog
	Female		nr		nr		9,5	Female	

ECHA, 2012 : Guide technique REACh R8 pour la caractérisation de la relation dose-réponse pour la santé humaine. Ces paramètres sont fournis dans des tableaux recensant des paramètres allométriques pour l'extrapolation de doses des mammifères vers l'Homme, pages 24 et 64.

ECHA, 2017 : Guide technique REACh R7c pour la description et l'utilisation des endpoints spécifiques, dans une section relative aux paramètres toxicocinétiques. Ces paramètres sont fournis dans un tableau recensant des paramètres allométriques utilisés dans les modèles cinétiques basés sur la physiologie (PBK), page 223.

EFSA, 2009 : Guide technique pour l'évaluation du risque pour les oiseaux et mammifères, dans le cadre des évaluations de risque pour la mise sur le marché des pesticides.

FDA,2005 : Guide de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux pour l'estimation des dose maximales acceptables lors d'essais cliniques. Ces paramètres sont fournis en annexe dans un tableau recensant des paramètres pour l'extrapolation de doses des mammifères vers l'Homme, page 19.

Brown et al., 1997 : Publication scientifique relative aux paramètres physiologiques pour les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie, dont beaucoup de valeurs sont directement reprises en page 223 du guide technique REACh R7c, mais pas les valeurs de poids corporel. A noter notamment l'absence de reprise en guidance REACH R7c des valeurs pour les cochons d'inde, les lapins et les chiens, et une grande divergence sur les données pour les rats.

Les références bibliographiques exactes de ces guides sont dans le chapitre dédié : 5. BIBLIOGRAPHIE.

Une fois calculée la concentration de la substance ramenée au contenu énergétique de la proie, celle-ci doit être rapportée à la quantité de nourriture ingérée par le prédateur

La **concentration de la substance rapportée au contenu énergétique de cette nourriture/proie et à la quantité de nourriture ingérée par le prédateur** est abrégée **« $C_{food\ item}$ »** et exprimée en mg/kg bw/j. Elle peut être calculée selon l'équation suivante :

$C_{food\ item}$ [mg/kg bw/j] = $C_{energy\ normalized}$ [mg/kJ] * Energy Content [kJ/g dw] * (1 – Moisture fraction [%])

Avec :

Energy Content [kJ/g dw] : contenu énergétique de la matrice la plus pertinente pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire. Pour le poisson, elle est de 21,0 kJ/g dw.

Moisture fraction [%] : taux d'humidité de la matrice la plus pertinente pour l'évaluation de l'empoisonnement secondaire. Pour le poisson, elle est de 0,737 (soit 73,7 % d'humidité).

Comme indiqué en introduction de cette section, ces équations ne sont pas valables pour les substances qui sont susceptibles de bioamplification. Dans ce cas, se rapporter à la méthodologie complète disponible dans le TGD EQS (E.C., 2018).

4.4.4 Détermination de la QS *via* la méthode des facteurs d'extrapolation

Conformément au TGD EQS (E.C., 2018), la valeur guide pour l'empoisonnement secondaire est calculée selon la méthode des facteurs d'extrapolation. Elle est donc obtenue en divisant la valeur de $C_{food\ item}$ par un facteur d'extrapolation à ajuster selon deux paramètres. En effet, l'application de l'AF se fait en deux temps, en tenant compte d'une part de l'extrapolation liée à la durée du test ($AF_{exposure\ duration}$ compris entre 3 et 100 selon les cas) et l'application de l'AF tenant compte de l'incertitude liée à la variabilité interspécifique ($AF_{protection\ level}$ de 3).

Les valeurs recommandées pour ces facteurs d'extrapolation sont données dans les tableaux 9 page 88 et 10 page 89 du TGD EQS (E.C., 2018) reporté ci-dessous dans le *Tableau 11*.

Tableau 11 – Facteurs d'extrapolation (AF) appliqués aux données clé de toxicité sur oiseaux et mammifères pour la détermination de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Raison de l'AF	**TOX_{oral} ou $NOEC_{oral}$**	**Durée du test**	**AF**
$AF_{duration}$ – Extrapolation sur la durée du test de la donnée clé utilisée (1 – 100)	$LC_{50\ oral,\ birds}$	5 jours	100
	$NOEC_{oral,\ mammals}$	28 jours	10
	$NOEC_{oral,\ mammals}$	90 jours ou repro [a]	3
	$NOEC_{oral,\ mammals\ or\ birds}$	Chronique	1
$AF_{protection\ level}$ – Incertitude liée à la variabilité interspécifique (10)	Plus faible NOEC	Chronique [b]	10
	HC5 [c] des NOEC	Chronique	1 – 5

[a] Les études sur mammifères (e.g. rats, souris ou lapins) consistent en une exposition des individus durant 10 jours ou plus pendant la période de gestation (étude de tératogénicité telles que celles correspondant par exemple à la ligne directrice OCDE 414: Prenatal Development Toxicity Study) correspondent à l'application d'un facteur d'extrapolation de 3. En effet, même si celles-ci correspondent à des durées d'exposition courtes, la substance est administrée pendant une phase critique du développement embryonnaire, et l'utilisation de ces données représentent donc un cas conservateur.

[b] Même si l'extrapolation d'une $QS_{biota,\ sec\ pois}$ depuis une donnée aiguë de toxicité sur oiseaux est acceptée, elle n'est pas recommandée et l'incertitude liée à son calcul devra être explicitée par l'évaluateur

[c] Sous réserve d'un jeu de données suffisant, HC5 issue de la SSD établie sur la base de l'ensemble des données chroniques

L'équation extraite du TGD EQS (E.C., 2018) est utilisée pour calculer la $QS_{biota,\ sec\ pois}$:

$$\mathbf{QS_{biota,\ sec\ pois}\ [\mu g/kg_{biota}]} = C_{food\ item}\ \mathbf{[\mu g/kg_{diet\ wet\ weight}]} / \mathbf{(AF_{exposure\ duration} * AF_{protection\ level})}$$

4.4.5 Conversion de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ entre la matrice biotique et l'eau

La $QS_{biota,\ sec\ pois}$ est dans un premier temps exprimée en termes de quantité de substance par unité de masse de l'individu. Dans un second temps, elle peut être ramenée à une concentration dans les eaux douces ou marines, notamment à des fins de comparaison entre valeurs guides.

Pour l'eau douce, la formule suivante est utilisée :

$$\mathbf{QS_{fw,\ sec\ pois}\ [\mu g/L]} = \frac{\mathbf{QS_{biota,\ sec\ pois}\ [\mu g/kg_{biota}]}}{\mathbf{BCF\ [L/kg_{biota}] * BMF_1}}$$

Pour le milieu marin (eaux côtières et de transition), la formule suivante est utilisée :

$$\mathbf{QS_{sw,\ sec\ pois}\ [\mu g/L]} = \frac{\mathbf{QS_{biota_sec\ pois}\ [\mu g/kg_{biota}]}}{\mathbf{BCF\ [L/kg_{biota}] * BMF_1 * BMF_2}}$$

Avec :

BCF : facteur de bioconcentration,

BMF_1 : facteur de biomagnification,

BMF_2 : facteur de biomagnification additionnel pour les organismes marins.

Le facteur de bioconcentration (BCF) représente le ratio à l'équilibre entre la concentration dans le biote et la concentration dans l'eau. Le facteur de biomagnification (BMF) représente le ratio à l'équilibre entre la concentration dans l'organisme du prédateur et la concentration dans sa proie.

Des valeurs de BCF sont couramment reportées dans la littérature et la valeur retenue pour le calcul est celle mesurée chez les poissons. En absence de valeurs mesurées pour le BMF, celles-ci peuvent être estimées à partir du BCF ou du log K_{OW} selon le tableau 4.6 du TGD EQS (E.C., 2018), tels que reporté dans le *Tableau 12*.

Tableau 12 – Valeurs de BMF par défaut pour des substances organiques, déterminées à partir du log K_{ow} ou du BCF chez le poisson d'après le TGD EQS (E.C., 2018)

Log K_{ow}	**BCF (poisson)**	**BMF_1**	**BMF_2**
< 4,5	< 2000	1	1
4,5 - 5 inclus	2000 – 5000	2	2
5 – 8 inclus	> 5000	10	10
> 8 – 9 inclus	2000 – 5000	3	3
> 9	< 2000	1	1

Il est utile de connaître la démarche et ses limites pour permettre la conversion de toute concentration dans l'eau en concentration dans le biote lorsqu'un suivi de la substance est recommandé dans le biote, nécessitant une valeur guide correspondante

Cette conversion de la $QS_{biota,\ sec\ pois}$ en $QS_{fw,\ sec\ pois}$ et $QS_{sw,\ sec\ pois}$ suppose que la substance présente dans l'eau peut se bioaccumuler dans le biote et que la concentration dans le biote peut se déduire de la concentration dans l'eau. Le calcul proposé ci-dessus permet donc d'obtenir la concentration à ne pas dépasser dans l'eau afin de respecter la valeur de la QS pour l'empoisonnement secondaire déterminée dans le biote.

Ce calcul fait donc l'hypothèse qu'un équilibre a été atteint entre l'eau et le biote, ce qui n'est pas le cas dans les conditions naturelles. Par ailleurs, ce calcul, repose sur un des facteurs de bioaccumulation et de bioamplification parmi ceux disponibles, alors que ceux-ci peuvent en réalité varier de façon importante non seulement entre les espèces considérées, mais également selon la concentration de la substance dans le milieu, et ainsi que selon la localisation géographique.

4.5 Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche

Lorsqu'une substance peut entraîner une toxicité indirecte, il est jugé nécessaire de calculer une valeur guide dans les biotes aquatiques afin d'assurer une certaine protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de ces organismes.

Comme pour l'empoisonnement secondaire, les paramètres limites permettant d'identifier la nécessité de déterminer une évaluation de l'empoisonnement secondaire pour une substance sont basés sur ceux régis par le règlement 1907/2006/EC (REACH, E.C., 2006). En revanche, les paramètres limites pour la détermination de la $QS_{biota,\ hh\ food}$ sont dominés par les seules propriétés de danger de la substance. Ainsi, la méthodologie de détermination des valeurs guides pour la protection de la santé humaine *via* la consommation des produits de la pêche, ou $QS_{biota,\ hh\ food}$, disponible dans le TGD EQS (E.C., 2018), préconise la détermination de cette $QS_{biota,\ hh\ food}$ lorsque les données disponibles pour la substance remplissent l'une au moins des conditions ci-dessous :

- la substance est avérée ou suspectée cancérogène,
- la substance est avérée ou suspectée mutagène / génotoxique,
- la substance est avérée ou suspectée reprotoxique,
- la substance peut présenter des risques de dommages irréversibles,
- la substance présente un potentiel de bioaccumulation combiné à un danger de dommage sévère sur la santé après exposition prolongée ou est nocive ou toxique ou mortelle en cas d'ingestion.

Pour prendre en compte les effets indirects sur la santé humaine il est nécessaire de disposer de valeurs toxicologiques de référence (VTR). Les VTR sont des indices toxicologiques de référence qui permettent de qualifier ou de quantifier les risques pour la santé humaine liés à une exposition aigüe, continue ou répétée dans le temps. Il existe des VTR avec ou sans seuil et chaque VTR est valable pour un type d'effet sanitaire, une durée et une voie d'exposition donnée. Ces VTR peuvent être établies par des instances nationales ou internationales comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et par des structures nationales reconnues telles que l'Agence Américaine de Protection de l'Environnement (US-EPA), l'Agence Américaine sur les Substances Chimiques (ATSDR), Santé Canada ou encore l'Agence de Santé Publique des Pays-Bas (RIVM).

Pour les valeurs guides déterminées par l'Ineris, le choix ou la détermination de ces VTR est faite sous la responsabilité des experts toxicologues de l'Ineris. Pour ce faire, l'Ineris a rédigé un document précisant la méthodologie suivie pour le choix et la détermination des VTR (INERIS, 2016[6]).

[6] https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-16-156196-11306a-1494926651.pdf

Pour l'évaluation des effets sur la santé humaine *via* la consommation de produits de la pêche, seuls les résultats sur mammifères sont considérés comme pertinents, et compte tenu du mode d'exposition envisagé, seuls les essais usant d'exposition par voie orale (*via* l'alimentation ou le gavage) sont exploités. Les résultats de toxicité sont généralement exprimés sous forme de NOAEL ou LOAEL, exprimés en quantité de substance administrée par unité de masse corporelle et par jour.

En revanche, contrairement à l'évaluation des effets pour les prédateurs supérieurs, les effets de type cancérogènes ou mutagènes doivent être pris en compte en plus des effets reprotoxiques ou systémiques. Les résultats des études en toxicologie peuvent faire état d'effets à seuil ou d'effets sans seuil (en particulier pour certains cancérogènes et mutagènes). Dans ce dernier cas, il n'est pas possible de déterminer une concentration sans effet, car il existe toujours une probabilité d'effet même aux faibles doses. Il est alors généralement proposé une concentration correspondant à un excès de risque de cancer ou de mutation de 10^{-6} (c'est-à-dire une probabilité d'obtenir un effet sur une personne parmi un million).

La valeur guide pour la santé humaine est calculée de la façon suivante, selon le TGD EQS (E.C., 2018) :

$$QS_{biota,\ hh\ food}\ [\mu g/kg_{biota}] = \frac{0{,}2 * VTR\ [\mu g/kg_{corporel}/j] * 70\ [kg_{corporel}]}{0{,}115\ [kg_{biota}/j]}$$

Ce calcul tient compte de :

- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour,
- une consommation moyenne de produits de la pêche (poissons, mollusques, crustacés) égale à 115 g par jour,
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- un facteur correctif de 20 % (soit 0,2) : la VTR donnée ne tient compte en effet que d'une exposition par voie orale, et pour la consommation de produits de la pêche uniquement. Mais la contamination peut aussi se faire par la consommation d'autres sources de nourriture, par la consommation d'eau, et d'autres voies d'exposition sont possibles (inhalation ou contact cutané). Le facteur correctif de 20 % (soit 0,2) permet de rendre l'objectif de qualité plus sévère d'un facteur 20 afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles,

Lorsque le jeu de donnée est insuffisant et que des incertitudes persistent sur la bonne prise en compte des effets les plus néfastes (effets de perturbation endocrinienne, effets cancérogènes et/ou mutagènes et/ou reprotoxiques), un facteur supplémentaire peut être ajouté.

Il est utile de connaître la démarche et ses limites, et de noter que ce calcul peut être inadapté dans certains cas pour couvrir les risques pour les individus plus sensibles ou plus vulnérables (masse corporelle plus faible, forte consommation de produits de la pêche, voies d'exposition individuelles particulières). Le facteur correctif de 20 % n'est donné que par défaut, mais la contribution des différentes voies d'exposition varie selon les propriétés de la substance (et en particulier sa distribution entre les différents compartiments de l'environnement), ainsi que selon les populations considérées (travailleurs exposés, exposition pour les consommateurs/utilisateurs, exposition via l'environnement uniquement).

4.5.1 Conversion de la $QS_{biota,\ hh\ food}$ entre la matrice biote et l'eau

La $QS_{biota,\ hh\ food}$ est dans un premier temps exprimée en termes de quantité de substance par unité de masse du produit de la pêche consommé. Dans un second temps, elle peut être ramenée à une concentration dans les eaux douces ou marines, notamment à des fins de comparaison entre valeurs guides.

Comme pour l'empoisonnement secondaire, la concentration correspondante dans l'eau (douce et marine) peut être estimée en tenant compte de la bioaccumulation et de la bioamplification de la substance.

Pour l'eau douce, la formule suivante est utilisée :

$$QS_{fw,\ hh\ food}\ [\mu g/L] = \frac{QS_{biota,\ hh\ food}\ [\mu g/kg_{biota}]}{BCF\ [L/kg_{biota}] * BMF_1}$$

Pour le milieu marin (eaux côtières et de transition), la formule suivante est utilisée :

$$QS_{sw,\ hh\ food}\ [\mu g/L] = \frac{QS_{biota,\ hh\ food}\ [\mu g/kg_{biota}]}{BCF\ [L/kg_{biota}] * BMF_1 * BMF_2}$$

4.6 Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau de boisson

Lorsqu'une substance peut être atteindre l'eau de boisson, il est jugé nécessaire de calculer une valeur guide dans l'eau brute, afin d'assurer la protection de la santé humaine vis-à-vis de sa consommation.

Pour certaines substances des normes de qualité réglementaires pour l'eau de boisson sont données dans la Directive (EU) 2020/2184 (E.C., 2020). L'OMS recommande également des valeurs guides pour un certain nombre de substances qui, *via* l'eau de boisson vont avoir des effets néfastes sur la santé humaine[7]. Les valeurs réglementaires de la Directive (EU) 2020/2184 doivent être privilégiées par rapport aux valeurs de l'OMS qui ne sont que des recommandations. Il faut signaler que les normes données dans la Directive (EU) 2020/2184 ne sont pas nécessairement établies sur la base de critères toxicologiques (par exemple les normes pour les pesticides ont été établies par rapport à la limite de quantification analytique de l'époque pour ce type de substance, soit 0,1 µg/L pour chaque substance, la norme à comparer à la concentration en pesticides totaux étant fixée à 0,5 µg/L).

Ces valeurs réglementaires, si elles sont disponibles, sont alors comparées à la valeur guide pour l'eau destinée à la production d'eau de boisson calculée selon la méthode proposée dans le TGD EQS (E.C., 2018).

De manière générale, selon le TGD EQS (E.C., 2018), la dérivation d'une valeur guide pour l'eau de boisson peut être schématisée selon la description faite en Figure 7.

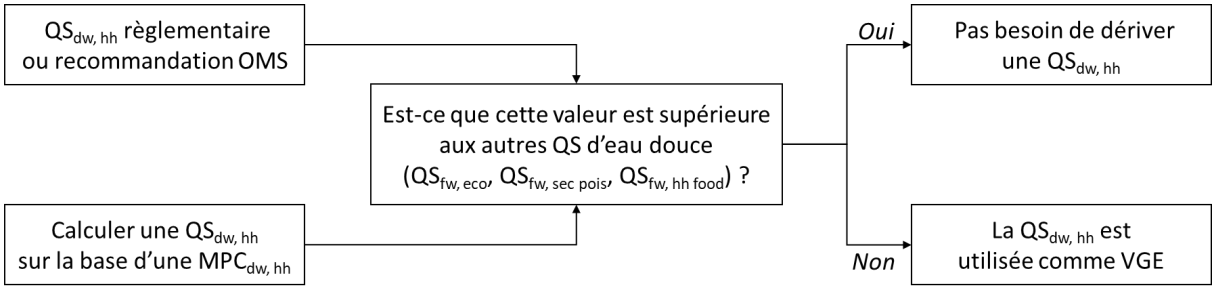


Figure 7 – Logigramme pour la détermination de la valeur guide pour l'eau destinée à la production d'eau de boisson, $QS_{dw,\ hh}$, adapté d'après le TGD EQS (E.C., 2018). La $QS_{dw,\ hh}$ réglementaire est issue de la Directive pour la protection des eaux de boisson. L'OMS émet des recommandations de « valeurs guides ». La MPCdw, hh est une valeur seuil provisoire pour l'eau de boisson calculée sur la base des VTR disponibles.

[7] https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064

Selon le TGD EQS (E.C., 2018), lorsque qu'une norme de qualité à valeur réglementaire pour l'eau de boisson est disponible, c'est celle-ci qui est choisie comme valeur guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau de boisson (les données réglementaires de la Directive (EU) 2020/2184, anciennement Directive 98/8/EC (E.C., 1998) étant, comme indiqué ci-dessus, privilégiées par rapport à celles de l'OMS).

Afin d'être protecteur, et compte tenu du biais introduit par la norme de qualité proposée pour les pesticides, l'Ineris a fait le choix de toujours calculer une valeur seuil provisoire pour l'eau de boisson ($MPC_{dw, hh}$) qui est calculée de la manière suivante (E.C., 2018) :

$$MPC_{dw_hh}\ [\mu g/L] = \frac{0{,}2 * VTR\ [\mu g/kg_{corporel}/j] * 70\ [kg_{corporel}]}{2\ [L/j]}$$

Ce calcul tient compte de :

- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose admissible par jour,
- une consommation d'eau moyenne de 2 L par jour,
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- un facteur correctif de 20 % (soit 0,2) afin de tenir compte des autres sources de contamination possibles,

Lorsque le jeu de donnée est insuffisant et que des incertitudes persistent sur la bonne prise en compte des effets les plus néfastes (effets de perturbation endocrinienne, effets cancérogènes et/ou mutagènes et/ou reprotoxiques), un facteur supplémentaire peut être ajouté.

L'eau de boisson est obtenue à partir de l'eau brute du milieu après traitement pour la rendre potable. La fraction éliminée lors du traitement dépend de la technologie utilisée ainsi que des propriétés de la substance. La valeur guide dans l'eau brute est alors calculée de la manière suivante :

$$QS_{dw, hh}\ [\mu g/L] = \frac{MPC_{dw, hh}\ [\mu g/L]}{1 - \text{fraction éliminée}}$$

En l'absence d'information, on considèrera que la fraction éliminée est nulle et le critère pour l'eau de boisson s'appliquera alors à l'eau brute du milieu. Par ailleurs, on rappellera que ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif et peut s'avérer inadéquat pour certaines populations et certaines substances (le calcul utilisé pour la dérivation de la QS_{dw_hh} ne prend pas en compte les caractères organoleptiques (odorat, couleur…) de la substance). Cependant, si la $QS_{dw, hh}$ calculée est déterminante, la fraction éliminée des substances concernées sera recherchée.

La $QS_{dw, hh}$ dérivée à partir du calcul précédent est choisie par l'Ineris comme valeur guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau de boisson lorsqu'aucune norme réglementaire n'est disponible pour la substance traitée, ou si cette valeur guide calculée se trouve être inférieure à la norme règlementaire.

4.7 Valeurs Guides pour la protection des objectifs écosystèmes (VG_{ECO}), Valeurs Guides Environnementales (VGE) et Concentrations Maximales Acceptables (MAC-QS)

4.7.1 Récapitulatif des valeurs guides spécifiques

Les valeurs guides spécifiques déterminées sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 – Récapitulatif des valeurs guides spécifiques établies par l'Ineris à des fins d'évaluation de la qualité des milieux aquatiques

		Valeur	Unité
Valeur guides spécifiques pour les objectifs de protection individuels à long terme (moyennes annuelles)			
Organismes aquatiques des eaux douces	$AA\text{-}QS_{fw,\ eco}$		µg/L
Organismes aquatiques des eaux côtières et de transition	$AA\text{-}QS_{sw,\ eco}$		µg/L
Prédateurs et prédateurs supérieurs	$QS_{biota,\ sec\ pois}$		$\mu g/kg_{biota}$
- valeur correspondante dans les eaux douces	$QS_{fw,\ sec\ pois}$		µg/L
- valeur correspondante des eaux côtières et de transition	$QS_{sw,\ sec\ pois}$		
Santé humaine *via* la consommation de produits de la pêche	$QS_{biota,\ hh\ food}$		$\mu g/kg_{biota}$
- valeur correspondante dans les eaux douces	$QS_{fw,\ hh\ food}$		µg/L
- valeur correspondante des eaux côtières et de transition	$QS_{sw,\ hh\ food}$		
Santé humaine *via* l'eau destinée à l'eau de boisson	$QS_{dw,\ hh}$		µg/L

		Valeur	Unité
Concentrations Maximum Acceptables			
- dans les eaux douces	$MAC\text{-}QS_{fw,\ eco}$		µg/L
- dans les eaux côtières et de transition	$MAC\text{-}QS_{sw,\ eco}$		µg/L

4.7.2 Sélection des valeurs guides à respecter dans les eaux de surface ou le biote pour la protection des objectifs environnementaux : $VG_{ECO\text{-}EAU\ DOUCE}$ et $VG_{ECO\text{-}EAU\ MARINE}$

Une fois les valeurs guides « spécifiques » (QS) estimées, une Valeur Guide à respecter dans les eaux de surface ou le biote pour la protection des objectifs environnementaux (VG_{ECO}) est déterminée à partir de ces dernières, pour les écosystèmes aquatiques continentaux et marins. Les valeurs obtenues pour la dérivation de la MAC-QS ne sont pas prises en compte lors de la détermination de la VG_{ECO} qui représente une valeur seuil de protection vis-à-vis des potentiels effets à long terme des rejets de substances chimiques.

Les $VG_{ECO\text{-}EAU\ DOUCE}$ et $VG_{ECO\text{-}EAU\ MARINE}$ sont définies à partir de la valeur la plus protectrice parmi les compartiments environnementaux étudiés, c'est-à-dire excluant les objectifs liés à la protection de la santé humaine.

$VGE_{ECO\text{-}EAU\ DOUCE} = \min(AA\text{-}QS_{fw,\ eco}, QS_{sediment,\ fw,\ eco}, QS_{fw,\ sec\ pois})$

$VGE_{ECO\text{-}EAU\ MARINE} = \min(AA\text{-}QS_{sw,\ eco}, QS_{sediment,\ sw,\ eco}, QS_{sw,\ sec\ pois})$

Leur usage est recommandé pour toute évaluation de la qualité des masses d'eau portant sur l'état écologique uniquement, par exemple pour les substances dont le statut réglementaire est lié à l'évaluation de l'état écologique de la Directive Cadre sur l'Eau (PSEE[8], SPAS[9]).

[8] PSEE : Polluants Spécifiques de l'Etat Ecologique (Arrêté 25/1/10)

[9] SPAS : Substances Pertinentes A Surveiller (Arrêté 25/1/10)

4.7.3 Sélection des valeurs guides à respecter dans les eaux de surface ou le biote pour la protection des objectifs écosystèmes et de la santé humaine ($VGE_{EAU\ DOUCE}$ et $VGE_{EAU\ MARINE}$)

Sur la base des valeurs guides « spécifiques » (QS) précédemment définies, une Valeur Guide Environnementale (VGE) peut également être déterminée pour les écosystèmes aquatiques continentaux et marins. Pour les mêmes raisons que pour les VG_{ECO}, les valeurs obtenues pour la dérivation de la MAC-QS ne sont pas prises en compte lors de la détermination de la VGE qui représente une valeur seuil de protection vis-à-vis des potentiels effets à long terme des rejets de substances chimiques.

Afin de protéger le compartiment le plus sensible, le principe de précaution est appliqué : la VGE est déterminée comme la plus faible des valeurs guides « spécifiques », qui correspond à la plus protectrice parmi tous les compartiments étudiés. Une exception s'applique lorsque la voie d'exposition liée à l'eau destinée à la consommation humaine conduit à la valeur la plus basse, mais que la masse d'eau n'est pas désignée comme source d'eau potable. Cela peut être le cas de certaines masses d'eau douce, et c'est le cas par défaut pour toutes les masses d'eau marine.

Par conséquent, les VGE sont ainsi calculées :

$VGE_{EAU\ DOUCE}$ = min ($AA\text{-}QS_{fw,\ eco}$, $QS_{sediment,\ fw,\ eco}$, $QS_{fw,\ sec\ pois}$, $QS_{fw,\ hh\ food}$, $QS_{dw,\ hh}$)

$VGE_{EAU\ MARINE}$ = min ($AA\text{-}QS_{sw,\ eco}$, $QS_{sediment,\ sw,\ eco}$, $QS_{sw,\ sec\ pois}$, $QS_{sw,\ hh\ food}$)

Par ailleurs, selon le TGD EQS (E.C., 2018), un suivi spécifique des compartiments biote et sédiments peut être mis en œuvre, en eaux douces et marines, s'il est jugé pertinent, c'est-à-dire lorsque le log K_{OW} est supérieur ou égal à 3 pour le biote et/ou lorsque le log K_{OC} est supérieur ou égal à 3 pour le sédiment.

4.7.4 Valeurs Guides à respecter dans les eaux de surface en cas de pics de pollution ($MAC\text{-}VG_{EAU\ DOUCE}$ et $MAC\text{-}VG_{EAU\ MARINE}$)

Les MAC-VG est définie comme la valeur guide basée sur la protection des organismes aquatiques lors d'exposition à courts termes à des concentrations élevées de la substance.

Leur usage est recommandé pour toute évaluation de la qualité des masses d'eau contaminées ponctuellement, par exemple lors d'un épisode de pollution accidentel.

Elles sont la transcription directe des valeurs obtenues par le calcul des $MAC\text{-}QS_{fw,\ eco}$ et $MAC\text{-}QS_{fw,\ eco}$.

4.7.5 Valeurs Guides à respecter dans les sédiments ($VGE_{sediment,\ fw\ eco}$; $VGE_{sediment,\ sw\ eco}$; $VG_{ECO\text{-}sediment,\ fw\ eco}$; $VG_{ECO\text{-}sediment,\ sw\ eco}$)

Cette valeur guide peut revêtir plusieurs rôles, tels que :

- l'évaluation de la qualité des milieux lorsque les propriétés physico-chimiques de la substance le justifient et qu'un suivi des concentrations dans les sédiments est disponible ;
- l'identification des tendances en terme de la qualité environnementale (Article 4 de la Directive 2000/60/CE (C.E., 2000) ;
- l'identification de sites soumis à un risque de détérioration chimique.

Les critères décrits par le TGD EQS (E.C., 2018) impliquent d'utiliser les valeurs de Koc et de Kow pour déterminer si la mise en œuvre d'une valeur guide à respecter dans les sédiments est pertinente.

Ces critères pour justifier de la nécessité de déterminer les $VGE_{sediment,\ fw\ eco}$ et $VGE_{sediment,\ sw\ eco}$ ou les $VG_{ECO\text{-}sediment,\ fw\ eco}$ et $VG_{ECO\text{-}sediment,\ sw\ eco}$ sont les mêmes que ceux énoncés en section « 4.3 Valeur Guide pour la protection des organismes benthiques ».

Lorsqu'un suivi dans le sédiment est justifié, la VGE ou la VG_{ECO} sera convertie dans le sédiment par le biais de la méthode de l'équilibre de partage.

La méthode de l'équilibre de partage permet la conversion des concentrations de substance entre la matrice sédimentaire et la phase aqueuse par l'intermédiaire d'un certain nombre de coefficients de partition en supposant l'équilibre thermodynamique.

Il est utile de connaître la démarche et ses limites pour permettre la conversion de toute concentration dans l'eau en concentration dans le sédiment lorsqu'un suivi de la substance est recommandé dans la matrice sédimentaire, nécessitant une valeur guide correspondante.

La méthode de l'équilibre de partage suppose que :

- la fraction de substance adsorbée sur les particules sédimentaires et la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle du sédiment sont en équilibre thermodynamique,
- la sensibilité intrinsèque des organismes benthiques aux toxiques est équivalente à celle des organismes vivant dans la colonne d'eau. Ainsi, la valeur guide de la colonne d'eau peut être utilisée pour définir la concentration à ne pas dépasser dans l'eau interstitielle ;
- la fraction de substance adsorbée sur les particules sédimentaires n'est pas biodisponible pour les organismes et seule la fraction de substance dissoute dans l'eau interstitielle est susceptible d'impacter les organismes.

Selon ces postulats, les $VG_{ECO\text{-}EAU\ DOUCE}$ et $VG_{ECO\text{-}EAU\ MARINE}$, les $VGE_{EAU\ DOUCE}$ et $VGE_{EAU\ MARINE}$, peuvent être calculées en concentrations équivalentes dans les sédiments selon les équations suivantes, indiquées pages 102 à 104 du TGD EQS (E.C., 2018) :

$$QS_{sediment,\ fw,\ wet\ weight}\ [\mu g/kg] = \frac{K_{sed\text{-}eau}}{RHO_{sed}} * VG\ [\mu g/L] * 1000$$

$$QS_{sediment,\ sw,\ wet\ weight}\ [\mu g/kg] = \frac{K_{sed\text{-}eau}}{RHO_{sed}} * VG\ [\mu g/L] * 1000$$

Avec (pour les deux équations) :

$K_{sed\text{-}eau}$: coefficient de partage sédiment/eau en m^3/m^3. En l'absence d'une valeur exacte, les valeurs génériques proposées par le TGD EQS (E.C., 2018) sont utilisées. Le coefficient est alors calculé selon la formule suivante : $K_{sed\text{-}eau}$ $[m^3/m^3] = F_{water\text{-}sed} + (F_{solid\text{-}sed} * ((F_{OC\text{-}sed} * K_{OC}) = 0.8 + 0.025 * Koc$,

RHO_{sed} : masse volumique des sédiments en $[kg_{sed}/m^3_{sed}]$. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le TGD EQS (E.C., 2018) est utilisée : 1300 kg/m^3,

$VG_{fw,\ eco}$: valeur guide pour la protection des organismes vivant dans la phase aqueuse en eaux douces ($VG_{ECO\text{-}EAU\ DOUCE}$ et $VGE_{EAU\ DOUCE}$),

$VG_{sw,\ eco}$: valeur guide pour la protection des organismes vivant dans la phase aqueuse en eaux marines ($VG_{ECO\text{-}EAU\ MARINE}$ et $VGE_{EAU\ MARINE}$).

Le Koc, valeur traduisant l'affinité de la substance pour le carbone organique, varie selon les caractéristiques physico-chimiques et de granulométrie du sédiment, ainsi que des conditions environnementales. Si les tests standardisés permettent de travailler dans des conditions contrôlées, il n'en reste pas moins qu'il existe autant de Koc pour une substance qu'il existe de sédiments. Pour une même substance, il est donc possible de trouver dans la littérature une gamme de valeurs pour le Koc selon les caractéristiques des sédiments testés. Dans ce cas, un coefficient de partage sédiment/eau ($K_{sed\text{-}eau}$) peut être calculé pour chaque valeur limite de l'étendue des Koc (Koc min et Koc max). La valeur finale retenue pour les valeurs guides du sédiment correspond généralement à la plus faible valeur de la gamme.

Il faut rappeler que les incertitudes liées à l'application du modèle de l'équilibre de partage sont importantes. Les sédiments naturels peuvent avoir des propriétés très variables en termes de composition (nature et quantité de matières organiques, composition minéralogique), de granulométrie, de conditions physico-chimiques, de conditions dynamiques (taux de déposition/taux de remise en suspension). Par ailleurs ces propriétés peuvent évoluer dans le temps en fonction notamment des conditions climatiques et de la morphologie de la masse d'eau. Si bien que le partage entre la fraction de substance adsorbée et la fraction de substance dissoute peut être extrêmement variable d'un sédiment à un autre et l'hypothèse d'un équilibre entre ces deux fractions peut ne pas être très réaliste pour des conditions naturelles.

Par ailleurs, certains organismes benthiques peuvent ingérer les particules sédimentaires, et donc être contaminés par la fraction de substance adsorbée sur ces particules, ce qui n'est pas pris en compte lors de l'application de la méthode de l'équilibre de partage.

C'est pour cette raison que dans le cas où la méthode de l'équilibre de partage est utilisée, un facteur additionnel de 10 sera pris en compte lors de la conversion des valeurs de valeurs guides entre phase aqueuse et matrice sédimentaire, dans les cas où le log K_{ow} de la substance étudiée est supérieur à 5.

4.7.6 Valeurs Guides à respecter dans les biotes ($VGE_{biota, fw eco}$; $VGE_{biota, sw eco}$; $VG_{ECO-biota, fw eco}$; $VG_{ECO-biota, sw eco}$)

Les critères décrits par le TGD EQS (E.C., 2018) impliquent d'utiliser les valeurs de BCF ou de Kow pour déterminer si la mise en œuvre d'une valeur guide pour le biote est nécessaire.

Ces critères sont les mêmes que ceux énoncés en section « 4.4 Valeur Guide pour la protection des prédateurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire » pour justifier de la nécessité de déterminer les $VGE_{biota, fw eco}$ et $VGE_{biota, sw eco}$ ou les $VG_{ECO-biota, fw eco}$ et $VG_{ECO-biota, sw eco}$.

Lorsqu'un suivi dans le biote est justifié (notamment lorsque le BCF est supérieur à 100 ou log K_{OW} de la substance est supérieur à 3), la VGE ou la VG_{ECO}, si elle n'est pas basée sur la $QS_{biota, sec pois}$, sera convertie dans le biote par le biais de la même méthode de calcul que celle présentée en section « 4.4.5 Conversion de la $QS_{biota, sec pois}$ entre la matrice biotique et l'eau ». Cette équation est alors inversée pour exprimer en équivalent dans le biote une valeur par ailleurs calculée dans l'eau, quelle que soit la QS dont elle est issue initialement.

4.7.7 Expression de la VGE en concentration totale dans l'eau. Cas particulier des substances organiques très hydrophobes :

Certaines substances organiques peuvent présenter la particularité d'être extrêmement hydrophobes, c'est le cas notamment de celles possédant un log K_{p-susp} supérieur à 4, ou un log K_{ow} supérieur à 6. Ces substances sont alors plus susceptibles de s'adsorber sur les matières en suspension que d'être dissoutes librement dans la colonne d'eau.

Les QS utilisées pour la détermination des VGE et VG_{ECO} sont calculées à partir de données d'essais effectués en laboratoire, dans des milieux pauvres en MES, et peuvent être assimilées à des concentrations dissoutes. Dans les eaux naturelles, la fraction de matières en suspension peut être relativement importante ce qui, dans le cas des substances extrêmement hydrophobes, creuse un écart entre les concentrations totales (c'est-à-dire la quantité de substance en solution, plus la partie adsorbée dans la matière en suspension) et les concentrations dissoutes. Pour ces substances, les VGE et VG_{ECO} peuvent être exprimées en concentration totale dans l'eau ($QS_{fw, total}$ et $QS_{sw, total}$), pour l'eau douce et l'eau marine.

Le passage d'une VGE ou VG_{ECO} exprimée en termes de concentration dissoute ($VGE_{EAU DOUCE, diss}$; $VG_{ECO-EAU DOUCE, diss}$; $VGE_{EAU MARINE, diss}$; $VG_{ECO-EAU MARINE, diss}$) à une VGE ou VG_{ECO} exprimée en termes de concentration totale ($VGE_{EAU DOUCE, total}$; $VG_{ECO-EAU DOUCE, total}$; $VGE_{EAU MARINE, total}$; $VG_{ECO-EAU MARINE, total}$) se fait selon les recommandations du TGD EQS (E.C., 2018).

Pour l'eau douce, la formule suivante est utilisée :

$$\mathbf{VGE_{EAU\ DOUCE,\ total} = VGE_{EAU\ DOUCE,\ diss} * (1 + K_{p\text{-}susp}) * C_{SPM} * 10^{-6}}$$

$$\mathbf{VG_{ECO\text{-}EAU\ DOUCE,\ total} = VG_{ECO\text{-}EAU\ DOUCE,\ diss} * (1 + K_{p\text{-}susp}) * C_{SPM} * 10^{-6}}$$

Pour le milieu marin (eaux côtières et de transition), la formule suivante est utilisée :

$$\mathbf{VGE_{EAU\ MARINE,\ total} = VGE_{EAU\ MARINE,\ diss} * (1 + K_{p\text{-}susp}) * C_{SPM_marine} * 10^{-6}}$$

$$\mathbf{VG_{ECO\text{-}EAU\ MARINE,\ total} = VG_{ECO\text{-}EAU\ MARINE,\ diss} * (1 + K_{p\text{-}susp}) * C_{SPM_marine} * 10^{-6}}$$

Avec, pour les deux équations :

$K_{p\text{-}susp}$: coefficient de partage de la matière en suspension (L/kg). En absence d'une valeur exacte, les valeurs génériques proposées par le TGD EQS (E.C., 2018) sont utilisées. Le coefficient est alors calculé selon la formule suivante : Koc * foc_{susp} (foc_{susp} étant la teneur en carbone organique dans la matière en suspension, la valeur générique utilisée est celle proposée par le TGD EQS (E.C., 2018) : foc_{susp} = 0,1 kg_{oc}/kg_{solide}^{-1}),

$C_{SPM,\ fw}$: concentration de matière en suspension dans l'eau douce (mg/L). En absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le TGD EQS (E.C., 2018) est utilisée : $C_{SPM,\ fw}$ = 15 mg/L,

$C_{SPM,\ sw}$: concentration de matière en suspension dans l'eau marine (mg/L). En absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le TGD EQS (E.C., 2018) est utilisée : $C_{SPM,\ sw}$ = 3 mg/L,

10^{-6} : facteur de conversion permettant de passer du mg au kg.

5. BIBLIOGRAPHIE

Ågerstrand M., Küster A., Bachmann J., Breitholtz M., Ebert I., Rechenberg B. et Rudén C. (2011). "Reporting and evaluation criteria as means towards a transparent use of ecotoxicity data for environmental risk assessment of pharmaceuticals." Environmental Pollution **159**(10): 2487-2492.

Anses (2021). Élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. - Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle (saisine 2019-SA-0179). Anses, Maisons-Alfort. Avril 2021. https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens. p.79 + Annexes.

Brown R.P., Delp M.D., Lindstedt S.L., Rhomberg L.R. et Beliles R.P. (1997). "Physiological Parameter Values for Physiologically Based Pharmacokinetic Models." Toxicology and Industrial Health **13**(4): 407-484.

C.E. (2000). Directive 2000/60/CE du Parlement Européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau, JO L 327 du 22.12.2000**:** 1-86.

Denver R.J., Hopkins P.M., McCormick S.D., Propper C.R., Riddiford L., Sower S.A. et Wingfield J.C. (2009). "Comparative endocrinology in the 21st century." Integrative and Comparative Biology **49**(4): 339-348.

DK-EPA. (Accession 2021, Dernière mise à jour Septembre 2021). "Endocrine Disruptor Lists.", https://edlists.org/.

Durda J.L. et Preziosi D.V. (2000). "Data Quality Evaluation of Toxicological Studies Used to Derive Ecotoxicological Benchmarks." Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal **6**(5): 747-765.

E.C. (1998). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption, OJ L 330, 5.12.1998**:** 32-54.

E.C. (2000). Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy, OJ L 327, 22.12.2000**:** 1-82.

E.C. (2006). Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC.**:** 1-849.

E.C. (2007). "Community Strategy for Endocrine Disruptors - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife", SEC (2007) 1635. Third progress report on the implementation of the Strategy during the period 2004-2006.".

E.C. (2008). Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on environmental quality standards in the field of water policy, amending and subsequently repealing Council Directives 82/176/EEC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC and amending Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council, OJ L 348, 24.12.2008**:** 84-97.

E.C. (2011). Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Guidance Document No. 27 for the Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Technical Report. http://circa.europa.eu/Public/irc/env/wfd/library?l=/framework_directive/guidance_documents/tgd-eqs_cis-wfd/_EN_1.0_&a=d. p.126+Annexes.

E.C. (2013). Directive 2013/39/EC of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy, OJ L 226, 24.8.2013**:** 1-17.

E.C. (2018). Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards - Guidance Document No. 27 - Updated version 2018. Document endorsed by EU Water Directors at their meeting in Sofia on 11-12 June 2018. https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d5b2b9b9-32fb-11e8-b5fe-01aa75ed71a1. p.134+Appendices.

E.C. (2019). Technical Guidance for implementing Environmental Quality Standards (EQS) for metals - Consideration of metal bioavailability and natural background concentrations in assessing compliance - Guidance Document No. 38 - Document endorsed by EU Water Directors at their meeting in Helsinki on 26-27 November 2019 https://circabc.europa.eu/sd/a/a705289f-7001-4c7d-ac7c-1cf8140e2117/Guidance%20No%2038%20-%20Technical%20guidance%20for%20EQS%20for%20metals.pdf. p.97+Appendices.

E.C. (2020). Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption (recast). OJ L 435, 23.12.2020.

ECHA (2008). Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. European Chemicals Agency. May 2008. p.65.

ECHA (2012a). Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2011. Reference: ECHA-2010-G-19-EN. Table R. 8-3 Allometric scaling factors for different species as compared to humans, page 24. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland. November 2011.

ECHA (2012b). Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2011. Reference: ECHA-2010-G-19-EN. Table R.8.17 Default values for dose calculations i.e. standard lifespan, body weights, food and water intake and inhalation volume (based on Gold et al., 1984 and Paulussen et al., 1998), APPENDIX R. 8-2 Bioavailability, route-to-route extrapolation and allometric scaling - Examples to illustrate how to obtain consistent results, page 64. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland. November 2011.

ECHA (2012c). How to report robust study summaries. Practical Guide 3 - Version 2.0 European Chemicals Agency, Helsinki, Finland. November 2012. https://echa.europa.eu/documents/10162/13643/pg_report_robust_study_summaries_en.pdf/1e8302c3-98b7-4a50-aa22-f6f02ca54352.

ECHA (2017). Chapter R.7c: Endpoint specific guidance. Version 3.0, June 2017. Reference: ECHA-17-G-11-EN. Table R.7.12—16 Organ volumes, plasma flow used in PBK-models, page 223. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland. June 2017.

ECHA. (Accession Dernière mise à jour). "Évaluation des substances - plan d'action continu communautaire (CoRAP)." https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/name/-/ecNumber/-/casNumber/-/lec_submitter/-/cse_public_lifecycle/Not+started/haz_detailed_concern/-/.

ECHA/EFSA (2018). "Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009." EFSA Journal **16**((6) : 5311): 135.

EFSA (2009). "Guidance Document on Risk Assessment for Birds & Mammals on request from EFSA." EFSA Journal **7**(12).

EFSA (2021). "Outcome of the public consultation on the draft EFSA Opinion on the impact of non-monotonic dose responses on EFSA´s human health risk assessments." EFSA Supporting Publications **18**(10): 6878E.

FDA (2005). Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, MD, U.S.A. July 2005. https://www.fda.gov/media/72309/download. p.27.

Hobbs D.A., Warne M.S.J., Markich S.J. et Hobbs D.A. (2005). "Evaluation of criteria used to assess the quality of aquatic toxicity data." Integrated Environmental Assessment and Management **1**(3): 174-180.

INERIS (2016). Choix de valeurs toxicologiques de référence (VTR). Méthode appliquée par l'INERIS. Première édition - décembre 2016. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, Verneuil-en-Halatte https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/drc-16-156196-11306a-1494926651.pdf. p.66.

IPCP (2017a). Overview Report I: Worldwide initiatives to identify endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs. July, 2017. Prepared by The International Panel on Chemical Pollution (IPCP). https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25633/EDC_report1.pdf?sequence=1&isAllowed=y. p.34.

IPCP (2017b). Overview Report II: An overview of current scientific knowledge on the life cycles, environmental exposures, and environmental effects of select endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs, July 2017. Prepared by: The International Panel on Chemical Pollution (IPCP). https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25634/edc_report2.pdf?sequence=1&isAllowed=y. p.205+Annex.

IPCP (2017c). Overview Report III: Existing national, regional, and global regulatory frameworks addressing Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs), July 2017. Prepared by: The International Panel on Chemical Pollution (IPCP). https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/25636/edc_report3.pdf?sequence=1&isAllowed=y. p.49+Annex.

James A., Kroll A. et Minier C. (2023). "Towards a better consideration of endocrine disruption within the technical guidance for deriving environmental quality standards." Regulatory Toxicology and Pharmacology **143**: 105457.

Karthikeyan B.S., Ravichandran J., Aparna S.R. et Samal A. (2020). "DEDuCT 2.0: An updated knowledgebase and an exploration of the current regulations and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals." Chemosphere: 128898.

Karthikeyan B.S., Ravichandran J., Mohanraj K., Vivek-Ananth R.P. et Samal A. (2019). "A curated knowledgebase on endocrine disrupting chemicals and their biological systems-level perturbations." Science of the Total Environment **692**: 281-296.

Klimisch H.J., Andreae M. et Tillmann U. (1997). "A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data." Regulatory Toxicology and Pharmacology **25**: 1-5.

Krewski D., Westphal M., Al-Zoughool M., Croteau M.C. et Andersen M.E. (2011). "New Directions in Toxicity Testing." Annual Review of Public Health **32**(1): 161-178.

Kuster A., Bachmann J., Brandt U., Ebert I., Hickmann S., Klein-Goedicke J., Maack G., Schmitz S., Thumm E. et Rechenberg B. (2009). "Regulatory demands on data quality for the environmental risk assessment of pharmaceuticals." Regul Toxicol Pharmacol **55**(3): 276-80.

Le Roith D., Shiloach J., Roth J. et Lesniak M.A. (1980). "Evolutionary origins of vertebrate hormones: substances similar to mammalian insulins are native to unicellular eukaryotes." Proceedings of the National Academy of Sciences **77**(10): 6184-6188.

Lynch H.N., Goodman J.E., Tabony J.A. et Rhomberg L.R. (2016). "Systematic comparison of study quality criteria." Regul Toxicol Pharmacol **76**: 187-98.

MEEDDM (2010). Arrêté du 25 janvier 2010 relatif aux méthodes et critères d'évaluation de l'état écologique, de l'état chimique et du potentiel écologique des eaux de surface pris en application des articles R. 212-10, R. 212-11 et R. 212-18 du code de l'environnement. Texte promulgué par le Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement Durable et de la Mer, en charge des technologies vertes et des négociations sur le climat (MEEDDM, Paris). Journal Officiel de la République Française. **NOR : DEVO1001032A:** 120.

Moermond C.T., Kase R., Korkaric M. et Ågerstrand M. (2016). "CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data." Environmental Toxicology and Chemistry **35**(5): 1297-1309.

MTES (2018). Arrêté du 27 juillet 2018 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 relatif aux méthodes et critères d'évaluation de l'état écologique, de l'état chimique et du potentiel écologique des eaux de surface pris en application des articles R. 212-10, R. 212-11 et R. 212-18 du code de l'environnement. Texte promulgué par le Ministère de la Transition Ecologique et Solidaire (MTES, Paris). Journal Officiel de la République Française. **NOR : TREL1819388A:** 112.

MTES/MSS (2019). Deuxième Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE2) (2019-2022) - Plan d'Actions. Ministère de la Transition Ecologique et Solidaire / Ministère de la Santé et des Solidarités p.60.

OCDE (1992). Report of the OECD Workshop on the extrapolation of laboratory aquatic toxicity data on the real environment. OCDE Environment Monography, N°59. OCDE, Paris http://www.oecd.org/dataoecd/30/48/34528236.pdf. p.1 - 45.

OECD (2018). Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, OECD Series on Testing and Assessment, OECD Publishing, Paris. https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264304741-en. p.688.

Petersen G., Rasmussen D. et Gustavson K. (2007). Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. Report ENV.D.4/ETU/2005/0028r. DHI water & environment, ENV.D.4/ETU/2005/0028r. 2007.06.04. p.252.

Schneider K., Schwarz M., Burkholder I., Kopp-Schneider A., Edler L., Kinsner-Ovaskainen A., Hartung T. et Hoffmann S. (2009). ""ToxRTool", a new tool to assess the reliability of toxicological data." Toxicology Letters **189**(2): 138-144.

Segal D., Makris S.L., Kraft A.D., Bale A.S., Fox J., Gilbert M., Bergfelt D.R., Raffaele K.C., Blain R.B., Fedak K.M., Selgrade M.K. et Crofton K.M. (2015). "Evaluation of the ToxRTool's ability to rate the reliability of toxicological data for human health hazard assessments." Regul Toxicol Pharmacol **72**(1): 94-101.

Vermeire T., Aldenberg T., Buist H., Escher S., Mangelsdorf I., Pauné E., Rorije E. et Kroese D. (2013). "OSIRIS, a quest for proof of principle for integrated testing strategies of chemicals for four human health endpoints." Regulatory Toxicology and Pharmacology **67**(2): 136-145.

6. LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations

Abréviations et Acronymes	Signification
$AA\text{-}QS_{fw, eco}$	Concentration Moyenne Annuelle à ne pas dépasser dans l'eau pour la protection des organismes d'eau douce (hors prédateurs)
$AA\text{-}QS_{sw, eco}$	Concentration Moyenne Annuelle à ne pas dépasser dans l'eau pour la protection des organismes marins (hors prédateurs)
AF	*Assessment Factor* = Facteur d'extrapolation
AFNOR	Agence Française de Normalisation
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
AOP	Adverse Outcome Pathway
BCF	Facteur de Bioconcentration
BMF_1	Facteur de Bioamplification
BMF_2	Facteur de Bioamplification additionnel pour les organismes marins
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
C.E.	Commission Européenne
$C_{spm, fw}$	Concentration de matière en suspension dans l'eau douce
$C_{spm, sw}$	Concentration de matière en suspension dans l'eau marine
DCE	Directive Cadre sur l'Eau
EA	Endocrine Activity
EATS	Estrogen Androgen Thyroid Steroidogenic
EC	*European Commission* = Commission Européenne
EC_{10}	Concentration produisant 10 % d'effets sur les individus utilisés dans un essai de toxicité
EC_{50}	Concentration produisant 50 % d'effets sur les individus utilisés dans un essai de toxicité
ECHA	European Chemicals Agency
ED	Endocrine Distruption
EDSP	Endocrine Disruptor Screening Program
EFSA	European Food Safety Agency
EQS	*Environmental Quality Standard* = Norme de Qualité Environnementale (NQE)
$F_{sécurité}$	Facteur de sécurité supplémentaire prenant en compte les effets cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques et perturbateurs endocriniens
Foc_{susp}	Teneur en carbone organique dans la matière en suspension
$Fsolid_{sed}$	Fraction volumique en solide dans les sédiments
HC5	*Hazardous Concentration for 5% of the species*
Ineris	Institut National de l'Environnement et des Risques
ISO	International Organization for Standardization
K_{oc}	Coefficient d'adsorption normalisée au taux de carbone organique
$K_{p\text{-}susp}$	Coefficient de partage de la matière en suspension
$K_{sed\text{-}eau}$	Coefficient de partage sédiment/eau
LOAEL	*Lowest Observable Adverse Effect Level*
LC_{50}	Concentration létale pour 50 % des individus utilisés dans un essai de toxicité
LOEC	*Lowest Observed Effect Concentration* = Concentration la plus faible testée à laquelle on observe des effets statistiquement significatifs par rapport aux témoins
Log K_{ow}	Logarithme du coefficient de partage octanol/eau
$MAC\text{-}QS_{fw, eco}$	Concentration Maximale Acceptable pour les organismes d'eau douce

MAC-$QS_{sw, eco}$	Concentration Maximale Acceptable pour les organismes marins
$MPC_{dw, hh}$	*Provisional Drinking Water Standard*
NMDR	*Non Monotonic Dose Response* = Relation dose-réponse non monotone
NOAEL	*No Observed Adverse Effect Level* = Dose la plus forte testée à laquelle on n'observe pas d'effet statistiquement significatif par rapport aux témoins
NOEC	*No Observed Effect Concentration* = Concentration la plus forte testée à laquelle on n'observe pas d'effet statistiquement significatif par rapport aux témoins
NQE	Norme de Qualité Environnementale
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PSEE	Polluant Spécifique de l'Etat Ecologique
QS	*Quality Standard* =Norme de Qualité (NQ)
$QS_{biota, hh food}$	Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche, exprimée dans le biote
$QS_{biota, sec pois}$	Valeur Guide pour la protection des prédateurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, exprimée dans le biote
$QS_{dw, hh}$	Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation d'eau de boisson
$QS_{fw, hh food}$	Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche, exprimée dans l'eau douce
$QS_{fw, sec pois}$	Valeur Guide pour la protection des prédateurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, exprimée dans l'eau douce
$QS_{fw, total}$	Valeur Guide pour l'eau douce exprimée en termes de concentration totale
$QS_{sediment, fw eco}$	Valeur Guide pour le sédiment d'eau douce
$QS_{sediment, sw eco}$	Valeur Guide pour le sédiment marin
$QS_{sw, hh food}$	Valeur Guide pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche, exprimée dans l'eau marine
$QS_{sw, sec pois}$	Valeur Guide pour la protection des prédateurs vis-à-vis de l'empoisonnement secondaire, exprimée dans l'eau marine
$QS_{sw, total}$	Valeur Guide pour l'eau marine exprimée en termes de concentration totale
REACH	*Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals*
RHO_{sed}	Masse volumique des sédiments
RHO_{solid}	Masse volumique de la partie sèche
RIVM	*National Institute for Public Health and the Environment*
SSD	*Species Sensitivity Distribution method*
SNPE	Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens
TGD EQS	*Technical Guidance Document for deriving Environmental Quality Standards* = Document Guide Technique européen pour la Détermination des Normes de Qualité Environnementale (E.C., 2018)
US-EPA	*United States Environmental Protection Agency*
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

7. ANNEXES

7.1 Catégorisations ED existantes

7.1.1 Catégorisation dans un cadre réglementaire

Les **dossiers d'évaluation existants en cours ou ayant fait l'objet d'une évaluation des propriétés ED de la substance, et plus particulièrement les dossiers réglementaires au niveau communautaire ou les dossiers d'évaluation produits par les agences nationales d'expertise** (évaluations d'instituts et d'agences missionnés en appui aux autorités publiques) sont issus d'une expertise collective jugée approfondie, fiable, et consensuelle. Pour cette raison, ils sont prospectés en priorité lors de cette première étape consistant à faire le point sur les données d'EA et d'ED.

Une **première source d'information fondamentale** sera donc le site internet « **edlists.org** » puisqu'il regroupe les conclusions issues de ces dossiers d'évaluation existants dans une seule et même base de données. L'objectif de ce site, dont six Etats Membres de l'Union Européenne (UE) sont à l'initiative (Belgique, Danemark, Espagne, France, Pays-Bas et Suède) est d'informer sur le statut ED des substances ou l'état d'avancement des évaluations en cours relatives à ces propriétés dans l'UE, afin d'améliorer la connaissance sur les EDCs mais aussi la transparence sur les évaluations, leur cohérence et leur homogénéité au sein de l'UE. La base de données accessible compile ces informations sur l'identification des substances en tant qu'EDCs et les organise en trois listes dont deux relatives aux évaluations communautaires :

- Liste I : substances identifiées ED au niveau EU.

L'évaluation de ces substances pour leur propriété de perturbation endocrine a fait l'objet d'une expertise collective jugée approfondie, fiable, et consensuelle ayant conclue à les identifier comme « perturbateur endocrinien ».

L'identification d'un EDC au niveau communautaire ayant nécessairement un retentissement fort, sans comparaison possible avec tout autre niveau d'identification au niveau communautaire, cette Liste I issue de « edlists.org » sera l'unique source d'information permettant de considérer la substance comme EDC en amont de l'évaluation faite par l'expert en charge de la détermination de la NQE (EQS).

- Liste II : substances actuellement en cours d'évaluation ED au niveau EU.

Ces substances font l'objet d'une expertise collective pour leur propriété de perturbation endocrine qui n'a pas encore été conclue. D'autres listes de substances, dont certaines sont en cours d'évaluation pour leurs propriétés ED, correspondant au même niveau d'évaluation réglementaire et qui auraient pu également être investiguées comme la liste des substances du Plan d'Action Continu Communautaire de l'ECHA (CoRAP10, ECHA, 2021), sont normalement incluses dans la liste II de la base de données « edlists.org » au fur et à mesure de ses mises à jour. Elles ne sont donc pas à investiguer séparément car incluses dans cette liste II.

- Liste III : substances identifiées comme EDC au niveau national dans l'un des Etats Membres participants (BE, DK, FR, NL, SE, SP), mais non reconnue comme telle au niveau EU.

[10] CoRAP : https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/name/-/ecNumber/-/casNumber/-/lec_submitter/-/cse_public_lifecycle/Not+started/haz_detailed_concern/-/

Les dossiers existants ayant fait l'objet d'une évaluation des propriétés ED de la substance au niveau national doivent aussi être considérés, compte tenu du fait que celles-ci sont issues d'une expertise collective jugée approfondie et fiable. Pour autant, celle-ci ne peut être considérée comme consensuelle au niveau communautaire et leur impact n'est donc pas nécessairement directement réglementaire. Par ailleurs, l'absence d'évaluation commune entre Etats Membres – à ce stade – peut laisser part à une incertitude sur l'issue de l'évaluation. Cette liste inclut des évaluations réalisées par des instituts et agences missionnés en appui aux autorités publiques, par exemple comme celles du Danish Centre on Endocrine Disrupters pour le Danemark, ou comme celles de l'Anses pour la France. En effet, dans le cadre de son implication dans la mise en œuvre de la seconde Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (MTES/MSS, 2019), l'Anses s'est vue confiée l'évaluation de 10 de substances par an (6 substances chimiques dans le cadre de Reach et de 3 substances biocides et phytopharmaceutique). Ces évaluations, menées par l'Anses et ses collectifs d'experts (Groupe de travail thématique sur les Perturbateurs Endocriniens (GT PE) rattaché au CES "Substances chimiques visées par les règlements REACh et CLP").

7.1.2 Catégorisation ED et travaux de priorisation dans tout autre cadre que réglementaire

Une seconde source d'information est constituée des initiatives de type « **priorisation** » recensant des **substances priorisées** pour leurs propriétés ED ou EA dans des contextes divers :

- Substances priorisées par la Commission Européenne dans le cadre de sa stratégie de priorisation des EDCs jusqu'en 2007. Les résultats de cette priorisation, basée sur une investigation large des données de toxicité disponibles à l'époque, sont accessibles dans des documents datés de 2007 ((E.C., 2007 ; Petersen *et al.*, 2007)). Les substances y sont catégorisées pour la santé humaine, pour la faune sauvage, et selon une agrégation des deux, avec les résultats suivants possibles :
    - Catégorie 1 : substances dont le potentiel ED est démontré (données in vivo, effets adverses démontrés)
    - Catégorie 2 : substances dont le potentiel ED est suspecté (données in vitro, EA, lien avec un ED MoA non démontré).
    - Catégories 3a et 3b : substances ne pouvant être priorisée pour leur potentiel ED (3a : données disponibles mais non conclusives ; 3b : données insuffisantes).

- « Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profiles », base de données publiée dans une revue scientifique à comité de lecture et dont les résultats sont également disponibles en ligne (DEDuCT[11]). L'objectif de ce travail était d'identifier des EDCs pertinents pour leurs effets potentiels sur la santé humaine. Cette base de données compile les EDCs potentiels sur la base de preuves ED identifiées par le biais de l'analyse manuelle de données de toxicité humaine et pour les rongeurs, issues de la littérature scientifique. La première version (version 1.0, publiée en Avril 2019, Karthikeyan *et al.*, 2019) a permis l'identification de 686 EDCs potentiels, sur la base de preuves d'effets induits par des modalités ED au travers de l'analyse de 1796 articles de recherche. La version actuelle de DEDuCT (version 2.0, publiée en Octobre 2020 (Karthikeyan *et al.*, 2020) en date de rédaction de ce rapport, a permis l'identification de 792 EDC potentiels, sur la base de preuves d'effets induits par des modalités ED dans 2218 articles au travers de l'analyse de 19800 articles scientifiques.

- Une limite forte de cette base de données est qu'elle porte exclusivement sur la compilation de données de toxicité sur les mammifères rongeurs et l'Homme. Bien que la toxicité des EDCs doive être considérée de façon holistique et malgré la transversalité taxonomique des données de toxicité liées à la perturbation endocrine, il est à noter que les perturbations endocrines de la faune sauvage hors rongeurs n'ont donc pas été spécifiquement prise en compte dans le cadre de cette initiative.
    - Catégorie I : les effets ED *in vivo* chez l'Homme

[11] DEDuCT : https://cb.imsc.res.in/deduct/

    - Catégorie II : effets ED in vivo chez des rongeurs et *in vitro* dans des expériences utilisant des cellules humaines
    - Catégorie III : effets ED uniquement *in vivo* chez les rongeurs et données manquantes sur le mode d'action
    - Catégorie IV : effets ED *in vitro* sur des cellules humaines uniquement et données manquantes sur l'effet néfaste associé.
- Substances priorisées par l'ANSES en 2021 (Anses, 2021 ; IPCP, 2017a; IPCP, 2017b; IPCP, 2017c). La base de données DEDuCT est à la base de la priorisation menée par l'ANSES en 2021 qui est par ailleurs typiquement un travail de type « intermédiaire » combinant données d'évaluation de danger et données de priorisation. Les catégories I, II et III proposées par l'ANSES correspondent aux catégories I et II, III et IV de DEDuCT, respectivement.

De nombreuses autres initiatives d'évaluation et d'identification des EDCs sont listées dans le rapport de l'ANSES relatif à l'identification d'EDCs (Anses, 2021) ainsi que dans un précédent état de l'art sur les EDCs publié par le Programme Environnement des Nations-Unies (UNEP) dans un ensemble de 3 rapports de son Panel International d'experts sur la Pollution Chimique (International Panel on Chemical Pollution, IPCP ; IPCP, 2017a; IPCP, 2017b; IPCP, 2017c). L'expert pourra y faire référence à tout moment pour sa collecte d'information dans le cadre de son évaluation du potentiel PE.

L'ensemble de ces sources permet d'inventorier des substances pour leur propriétés ED avec des niveaux de robustesse très disparate, compte tenu de la diversité des objectifs et méthodes auxquels elles font appel. L'évaluation de ces informations nécessite donc un travail d'expertise.

7.1.3 Littérature scientifique et bases de données

Une dernière source d'information est constituée de l'ensemble des travaux scientifiques concernant l'étude de l'activité endocrine et de la perturbation endocrine des substances chimiques qui ne sont pas issus de catégorisations, ni d'exercices de **priorisation de substances**. Ces travaux se composent de :

- Toutes les bases de données de toxicité relative à des propriétés EA et ED, figées à un instant donné, ou en ligne et régulièrement mise à jour. Ces bases de données très nombreuses et variées, sont citées dans le rapport de l'Anses (Anses, 2021).
- Toutes les données de la littérature scientifique (publications scientifiques dans des revues et revues à comité de lecture)

Comme pour les données issues des travaux de priorisation, ces sources d'information permettent d'inventorier des substances pour leur propriétés ED avec des niveaux de robustesse très disparates. L'évaluation de ces informations nécessite donc un travail d'expertise.

7.2 Liste des tests recommandés par l'OCDE pour l'évaluation du potentiel ED des substances chimiques (OECD, 2018)

L'étape de collecte des données d'EA et d'ED et d'évaluation du potentiel ED d'une substance pour laquelle seules des données de la littérature sont disponibles (pas de catégorisation proposée dans aucun contexte, ni réglementaire, ni de priorisation) nécessite *a minima* d'avoir recherché si des données sont disponibles parmi les tests pertinents pour l'évaluation du potentiel ED des substances chimiques. Une liste de ces tests, issue du Document Guide 150 relatif aux « Tests Standardisés pour l'Evaluation du potentiel PE des Substances chimiques » (OECD, 2018), en est donnée dans le Tableau ci-après.

Pour autant, cette liste ne constitue pas une batterie d'essais, ni nécessaire, ni suffisante, à collecter pour mener à bien l'étude.

Liste des tests recommandés par l'OCDE pour l'évaluation du potentiel ED des substances chimiques (OECD, 2018) et fournie ici à titre indicatif

OECD CF Level / Assay type	Tested organisms	Assays title and reference
Level 5 (a)(b) In vivo assays providing more comprehensive data on adverse effects on endocrine-relevant endpoints over more extensive parts of the life cycle of the organism	Invertebrates	– Sediment water chironomid life cycle toxicity test (OECD TG 233) (d)
		– *Daphnia* multigeneration test for assessment of EDCs (draft OECD TG) (d)
	Fish	– Fish life cycle toxicity test (FLCTT) (US EPA TG OPPTS 850.1500)
		– Medaka extended one-generation reproduction test (MEOGRT) (OECD TG 240)
		– Zebrafish extended one-generation reproduction test (ZEOGRT) (draft OECD TG)
	Birds	– Avian two-generation toxicity test in the Japanese quail (ATGT) (US EPA TG OCSPP 890.2100/740-C-15-003)
	Mammals	– Extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS) (OECD TG 443) (e)
		– Two-generation reproduction toxicity study (OECD TG 416, most recent update)
Level 4 (a) (b) In vivo assays providing data on adverse effects on endocrine-relevant endpoints	Invertebrates	– New guidance document on harpacticoid copepod development and reproduction test with Amphiascus (OECD GD 201) (b)
		– *Potamopyrgus antipodarum* reproduction test (OECD TG 242) (d)
		– *Lymnaea stagnalis* reproduction test (OECD TG 243) (d)
		– Chironomid toxicity test (OECD TG 218-219) (d)
		– *Daphnia magna* reproduction test (with male induction) (OECD TG 211) (d)
		– Sediment water *Lumbriculus* toxicity test using spiked sediment (OECD TG 225) (d)
	Fish	– Fish sexual development test (FSDT) (OECD TG 234)
		– Fish early life stage (FELS) toxicity test (OECD TG 210)
	Amphibians	– Larval amphibian growth and development assay (LAGDA) (OECD TG 241)
	Birds	– Avian reproduction assay (OECD TG 206)
	Mammals	– Repeated dose 28-day study (OECD TG 407)
		– Repeated dose 90-day study (OECD TG 408)
		– Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal male rats (PP male assay) (US EPA TG OPPTS 890.1500)
		– Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal female rats (PP female assay) (US EPA TG OPPTS 890.1450)
		– Prenatal developmental toxicity study (OECD TG 414)
		– Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies (OECD TG 451-453)

OECD CF Level / Assay type	Tested organisms	Assays title and reference
		– Reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421)
		– Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422)
		– Developmental neurotoxicity study (OECD TG 426)
		– Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study (OECD TG 410)
		– Subchronic dermal toxicity: 90-day study (OECD TG 411)
		– 28-day (subacute) inhalation toxicity study (OECD TG 412)
		– Subchronic inhalation toxicity: 90-day study (OECD TG 413)
		– Repeated dose 90-day oral toxicity study in non-rodents (OECD TG 409)
Level 3 (a) (c) In vivo assays providing data about selected endocrine mechanism(s)/ pathway(s)	Invertebrates	– Short-term juvenile hormone activity screening assay using *Daphnia magna* (draft OECD TG)
	Fish	– Fish short-term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229) (b)
		– 21-day fish assay (OECD TG 230)
		– Androgenised female stickleback screen (AFSS) (OECD GD 148)
		– EASZY Assay. Detection of Substances Acting through Estrogen Receptors using Transgenic cyp19a1b GFP Zebrafish Embryos (OECD TG 150)
		– Juvenile medaka anti-androgen screening assay (JMASA) (draft OECD GD)
		– Rapid androgen disruption adverse outcome reporter (RADAR) assay (draft OECD TG)
	Amphibians	– Amphibian metamorphosis assay (AMA) (OECD TG 231)
		– *Xenopus* embryonic thyroid signalling assay (XETA) (draft OECD TG)
	Mammals	– Uterotrophic Assay (OECD TG 440)
		– Hershberger assay (OECD TG 441)

(a) selon les lignes directrices ou protocoles proposés, le fait que la substance interagisse avec le système hormonal dans ces tests de niveau 3 à 5 du cadre conceptuel de l'OCDE pour l'évaluation de la perturbation endocrine des substances ne signifie pas nécessairement que l'utilisation de la substance provoquera des effets néfastes dans les systèmes humains ou écologiques ;

(b) certains critères d'effets peuvent être sensibles à plus d'un mécanisme d'action toxique et peuvent être dûs à un mécanisme d'action non endocrinien ;

(c) Certains essais peuvent également fournir des preuves d'effets néfastes ;

(d) A ce jour, à l'exception du test de screening sur l'activité de l'hormone juvénile chez Daphnia magna*, ces tests sur invertébrés incluent seulement des effets apicaux capables de répondre à des substances ayant une activité endocrine et des substances n'ayant pas d'activité endocrine. Ceux de ces tests qui sont "OECD CF Level 4" sont généralement des tests menés sur une partie du cycle de vie des organismes seulement, alors que ceux qui sont "OECD CF Level 5" sont des menés sur la totalité du cycle de vie de l'organisme ou même sur plusieurs cycles de vie ;*

(e) Le test EOGRTS (OECD TG 443) est toujours préférable pour la détection de la perturbation endocrinienne car il fournit une évaluation d'un nombre significatif de critères de toxicité relative à la perturbation endocrinienne pour les juvéniles et les adultes F1, critères d'effets qui ne sont pas inclus dans le test sur 2 génération (OECD TG 416) adopté en 2001.

Cette liste des tests standardisés recommandés par l'OCDE regroupe les taxons qu'il est pertinent d'investiguer dans le cadre d'une approche holistique d'évaluation de la toxicité telle que recommandée pour la toxicité liée à la perturbation endocrine. En effet, selon les recommandations du guide d'identification des perturbateurs endocriniens (ECHA/EFSA, 2018), les preuves doivent être recueillies sur tous les taxons. En partant du principe qu'il existe une bonne conservation du fonctionnement du système endocrinien entre les taxons, notamment chez les vertébrés (Denver *et al.*, 2009; Le Roith *et al.*, 1980), les preuves recueillies sur chacun des taxons peuvent potentiellement servir à l'analyse des autres taxons.

Cette liste comprend donc des tests menés sur les organismes aquatiques (invertébrés, poissons et amphibiens) sensibles à ces propriétés toxiques et traditionnellement investigués pour la détermination de $QS_{fw\ eco}$ et $QS_{sw,\ eco}$. Il est à noter qu'à l'exception du test de screening sur l'activité de l'hormone juvénile chez *Daphnia magna*, tous les tests sur invertébrés portent sur des effets apicaux uniquement, capables de répondre à la fois à des substances ayant une activité endocrine et des substances n'ayant pas d'activité endocrine. Ainsi, ils sont considérés comme des tests indicateurs du potentiel reprotoxique des substances, mais ne peuvent permettre seuls la démonstration d'un potentiel de perturbation endocrine. Ils ont pourtant été indiqués dans cette liste car pouvant fournir des éléments d'information valables et être utilisés dans une approche de type « poids de la preuve » (WoE) pour l'évaluation des propriétés ED de la substance, tout comme d'autres essais sur invertébrés non standardisés et reconnus par l'OCDE. Il est enfin à noter que cette liste contient également des tests menés sur des mammifères et oiseaux, qui pourront servir à la détermination de la valeur seuil permettant de protéger les prédateurs supérieurs contre un empoisonnement secondaire ($QS_{biota\ sec\ pois}$) nécessaire à la détermination des VG_{ECO} et VGE. Les données ED recueillies sur les mammifères et oiseaux pourront servir l'évaluation du potentiel ED de la substance et être intégrées dans la démarche menant au choix du facteur d'extrapolation tel que décrit ci-après. De manière plus générale, il convient d'utiliser toute donnée pertinente et de qualité dans un contexte d'évidence de perturbations.

Institut national de l'environnement industriel et des risques
Parc technologique Alata • BP 2 • F-60550 Verneuil-en-Halatte
03 44 55 66 77 • ineris@ineris.fr • www.ineris.fr

INERIS

maîtriser le risque
pour un développement durable