

VALEUR GUIDE ENVIRONNEMENTALE

EAU DOUCE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $VGE_{EAU-DOUCE} = 4. 10^{-3} \mu\text{g/L}$

fondée sur la proposition de norme de qualité pour la protection des organismes de la colonne d'eau

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-DOUCE} = 3,5. 10^{-2} \mu\text{g/L}$

EAU MARINE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $VGE_{EAU-MARINE} = 4. 10^{-4} \mu\text{g/L}$

fondée sur la proposition de norme de qualité pour la protection des organismes de la colonne d'eau

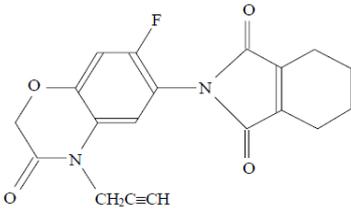
Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-MARINE} = 3,5. 10^{-3} \mu\text{g/L}$

VALEURS GUIDES POUR LE SEDIMENT

Avec un Koc moyen de 889 L/kg et un log Kow de 2,55, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le document guide européen (E.C., 2011).

La flumioxazine est un herbicide de la famille des N-phenylides utilisée pour lutter contre les mauvaises herbes dans les cultures de vignobles, poiriers, pommiers, etc. Son application induit l'inhibition de protoporphyrinogène oxydase conduisant à l'accumulation de porphyrine dans la plante. La porphyrine cause la peroxydation des membranes provoquant la destruction des cellules.

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Flumioxazine
Autres dénominations/synonymes	Flumioxazin 2-[7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2H-1,4-benzoxazine-6-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione. N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide
Numéro CAS	103361-09-7
Formule moléculaire	C ₉ H ₁₅ FN ₂ O ₄
Code SMILES	O=C3\C4=C(/C(=O)N3c2c(F)cc1OCC(=O)N(c1c2)CC#C)CCCC4
Structure moléculaire	 <p>The chemical structure of Flumioxazine consists of a 1,4-benzoxazine ring system. The benzene ring is substituted with a fluorine atom at the 7-position and a 4,5,6,7-tetrahydro-1H-isoindole-1,3-dione ring at the 2-position. The nitrogen atom of the isoindole ring is further substituted with a prop-2-ynyl group (CH₂C≡CH). The benzoxazine ring also has a carbonyl group at the 3-position and a prop-2-ynyl group at the 4-position.</p>

EVALUATIONS EXISTANTES ET INFORMATIONS REGLEMENTAIRES

Evaluations existantes	<p><u>E.C., 2002 et EFSA, 2013</u> : rapport européen d'évaluation des risques de la substance active flumioxazine dans le cadre de son inclusion à l'annexe 1 de la directive 91/414/CEE.</p> <p><u>Santé Canada, 2010</u> : flumioxazin : evaluation report : ERC2010-05</p> <p><u>US EPA, 2012</u> : Flumioxazin. Human Health Risk Assessment for the Proposed Uses on artichoke, Cabbage, Olive, Pomegranate, and Prickly Pear Cactus</p>
Phrases de risque et classification	<p><i>Annexe VI Règlement (CE) No 1272/2008 (C.E., 2008)</i></p> <p>H360D : peu nuire à la fertilité ou au fœtus</p> <p>H400 : très toxique pour les organismes aquatiques</p> <p>H410 : très toxique pour les organismes aquatiques. Entraîne des effets néfastes à long terme.</p>
Effets endocriniens	<p>Le nom de la substance n'est pas cité dans la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens (E.C., 2004) ni dans le rapport d'étude de la DG ENV sur la mise à jour de la liste prioritaire des perturbateurs endocriniens à faible tonnage (Petersen <i>et al.</i>, 2007).</p>
Critères PBT / POP	<p>La substance n'est pas citée dans les listes PBT/vPvB¹ (C.E., 2006) ou POP² (PNUE, 2001).</p>
Normes de qualité existantes	<p>0,1 µg/l correspondant à la norme de qualité pour l'eau destinée à la production d'eau potable (C.E., 1998)</p>
Mesure de restriction	-
Substance(s) associée(s)	- Métabolite : THPA, APF, 482-HA, 482-PHO, PHO-HA, SAT-482-HA-2

¹ Les PBT sont des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques et les vPvB sont des substances très persistantes et très bioaccumulables. Les critères utilisés pour la classification des PBT sont ceux fixés par l'Annexe XIII du règlement n° 1907/2006 (REACH).

² Les Polluants Organiques Persistants (POP) sont des substances persistantes (aux dégradations biotiques et abiotiques), fortement liposolubles (et donc fortement bioaccumulables), et volatiles (et peuvent donc être transportées sur de longues distances et être retrouvée de façon ubiquitaire dans l'environnement). Les critères utilisés pour la classification POP sont ceux fixés par l'Annexe 5 de la Convention de Stockholm placée sous l'égide du PNUE (Programme des Nations Unies pour l'Environnement).

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

	Valeurs	Source
Poids moléculaire [g/mol]	354,33	E.C, 2002
Hydrosolubilité [mg/L]	1,79 à 25°C	E.C, 2002
Pression de vapeur [Pa]	$3,2 \cdot 10^{-3}$ à 22°C	E.C, 2002
Constante de Henry [Pa.m ³ /mol]	$6,36 \cdot 10^{-2}$	E.C, 2002
Log du coefficient de partage Octanol-eau (log Kow)	2.55 à 20°C (pH neutre). Pas d'influence du pH car la substance n'a pas de constante de dissociation	E.C, 2002
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) [L/kg]	739-983 moyenne de 889 (3 sols)	E.C, 2002
Constante de dissociation (pKa)	Pas de constante de dissociation	E.C, 2002

COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

PERSISTANCE

		Source
Hydrolyse	DT ₅₀ = 3,4 à 5,2 j à 25°C à pH 5 DT ₅₀ = 14 à 23 min à 25°C à pH 9 DT ₅₀ = 19 à 26h à 25°C et à pH 7	E.C., 2002
Photolyse	DT ₅₀ = 21h à 25°C	E.C., 2002
Biodégradabilité	Pas facilement biodégradable Etude sur 2 systèmes eau-sédiment : DT ₅₀ système total < 1,85 j DT ₉₀ système total = 29 – 69 j Minéralisation : 27 – 31% (marquage THP et < 9% marquage Phényl après 98 j)	E.C., 2002

DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT

		Source
Adsorption	Avec un Koc moyen de 889 L/kg, la flumioxazine peut être considérée comme une substance modérément adsorbable sur les particules solides.	-
Volatilisation	Avec une constante de Henry de $6,36.10^{-2}$ Pa.m ³ /mol, la flumioxazine peut être considérée comme une substance peu volatile dans les conditions normales.	-
Bioaccumulation	Deux valeurs de BCF calculées ont été obtenues dans la littérature : Un BCF de 22,36 un BCF de 18	EPIWIN HSDB, 2014
	Un BCF de 20 est utilisé dans la détermination des normes de qualité. En l'absence de BMF mesuré, le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011) recommande l'utilisation des valeurs par défaut suivantes pour ce qui est de la prise en compte de la bioamplification : $BMF_1 = BMF_2 = 1$.	E.C., 2011

ECOTOXICITE ET TOXICITE

ORGANISMES AQUATIQUES

Dans les tableaux ci-dessous, sont reportés pour chaque taxon, uniquement les résultats des tests d'écotoxicité montrant la plus forte sensibilité à la substance. Toutes les données présentées ont fait l'objet d'un examen collectif européen dans le cadre de la Directive 91/414/CE, elles n'ont donc pas fait l'objet de validation supplémentaire.

Ces résultats d'écotoxicité sont principalement exprimés sous forme de NOEC (*No Observed Effect Concentration*), concentration sans effet observé, d'EC₁₀ concentration produisant 10% d'effets et équivalente à la NOEC, ou de EC₅₀, concentration produisant 50% d'effets. Les NOEC sont principalement rattachées à des tests 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.

ECOTOXICITE

ECOTOXICITE AQUATIQUE AIGUË

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source	
Algues & plantes aquatiques	Eau douce	<i>Lemna gibba</i>	EC _{b50} 14j (semi-statique), ^(a) 3,5. 10 ⁻⁴ (95%)	Valide	cité dans EFSA, 2013	
		<i>Navicula pelliculosa</i>	ECr50 120h (statique), 1,5. 10 ⁻³ ^(a)	Valide	Cité dans EFSA, 2013	
		<i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	ErC ₅₀ 72h (statique), 8,52. 10 ⁻⁴ ^(a)	Valide	cité dans EFSA, 2013	
	Milieu marin	Pas de données disponibles				
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ 48h (dynamique), inhibition de la mobilité, 5,9 ^(b, c)	Valide, avec restriction	cité dans EFSA, 2013	
	Milieu marin	Pas de données disponibles				
	Sédiment	Pas de données disponibles				
Poissons	Eau douce	<i>Lepomis macrochirus</i>	LC ₅₀ 96h (dynamique), mortalité et d'autres signes de toxicité. > 21 ^(b, d)	Valide	cité dans EFSA, 2013	
		<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC ₅₀ 96h (dynamique), mortalité et d'autres signes de toxicité 2,3 ^(b)	Valide	cité dans EFSA, 2013	
	Milieu marin	Pas de données disponibles				

(a) résultats basés sur des concentrations initiales mesurées. (b) : résultats basés sur des concentrations moyennes mesurées (c) Dans le rapport de l'EFSA, 2013 ; il est recommandé d'utiliser l'étude avec restriction à cause d'un problème de solubilité de la flumioxazine dans le milieu test. (d) la concentration de solvant dans le milieu test est 32 fois supérieure au niveau recommandé (3,2 g/L contre 100 mg/L).

ECOTOXICITE AQUATIQUE CHRONIQUE

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source
Algues & plantes aquatiques	<i>Lemna gibba</i>	NOEC 14 j (semi-statique)	5,1. 10 ⁻⁵ (a)	Valide	cité dans EFSA, 2013
	<i>Navicula pelliculosa</i>	NOEC 120 h (statique), inhibition de la croissance	< 4,2. 10 ⁻⁵ (a)	valide	cité dans EFSA, 2013
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC 72 h (statistique), inhibition de la croissance	3,8. 10 ⁻⁴ (a)	Valide	cité dans EFSA, 2013
	Milieu marin	Pas de données disponibles			
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	NOEC 21 j (dynamique), reproduction, croissance	0,057 (d)	Valide	cité dans EFSA, 2013
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC 21 j (semi-statique), réduction de la croissance	0,1 (b)	Valide	cité dans EFSA, 2013
	Milieu marin	Pas de données disponibles			
	Sédiment	<i>Chironomus riparius</i>	NOEC 23 j (statique), émergence	0,73 (mg/kg poids sec) ^(a, c)	Valide
Poissons	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ;	NOEC 21 j, (dynamique), réduction du poids.	0,37 (d)	Valide	cité dans EFSA, 2013
	Milieu marin	Pas de données disponibles			

(a) : résultats basés sur des concentrations initiales mesurées (b) : résultat basé sur des concentrations nominales. (c) contamination par mélange direct avec le sédiment. On suppose que la valeur est donnée en poids sec mais n'a pas pu être vérifiée. (d) résultats basés sur des concentrations moyennes mesurées

NORMES DE QUALITE POUR LA COLONNE D'EAU

Les normes de qualité pour les organismes de la colonne d'eau sont calculées conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). Elles sont obtenues en divisant la plus faible valeur de NOEC ou d'EC₅₀ valide par un facteur d'extrapolation (AF, *Assessment Factor*).

La valeur de ce facteur d'extrapolation dépend du nombre et du type de tests pour lesquels des résultats valides sont disponibles. Les règles détaillées pour le choix des facteurs sont données dans le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011).

En ce qui concerne les organismes marins, selon le guide technique pour la détermination de normes de qualité environnementales (E.C., 2011), la sensibilité des espèces marines à la toxicité des substances organiques peut être considérée comme équivalente à celle des espèces dulçaquicoles, à moins qu'une différence ne soit montrée.

- **Moyenne annuelle (AA-QS_{water_eco} et AA-QS_{marine_eco}) :**

Une concentration annuelle moyenne est déterminée pour protéger les organismes de la colonne d'eau d'une possible exposition prolongée.

Pour la flumioxazine, on dispose de données aiguës et chroniques pour trois niveaux trophiques. Le jeu de données permet de mettre en évidence une variation significative de la sensibilité des taxons avec une forte sensibilité chez les algues et les plantes aquatiques, ce qui confirme le mode d'action spécifique de la flumioxazine. *Navicula pelliculosa* est l'espèce la plus sensible avec une NOEC < 4,2. 10⁻⁵ mg/l citée dans le rapport de l'EFSA. Dans cette même étude, il est précisé qu'une concentration d'environ 4.10⁻⁵ mg/L induit un effet sur 5% des individus testés (=EC₀₅). Cette donnée étant assimilable à une NOEC, elle sera utilisée pour le calcul de l'AA-QS_{water_eco}. L'AA-QS_{water_eco} est donc calculée à partir de l'EC₀₅ (5 jours) de 4. 10⁻⁵ mg/L obtenu pour *Navicula pelliculosa*. Conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011), un facteur d'extrapolation de 10 est appliqué. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$AA-QS_{water_eco} = 4. 10^{-5} / 10 = 4. 10^{-6} \text{ mg/L, soit}$$

$$AA-QS_{water_eco} = 4. 10^{-3} \text{ } \mu\text{g/L}$$

En ce qui concerne les organismes marins, on ne dispose d'aucune donnée aiguë et chronique. Le jeu de données disponible pour la flumioxazine ne permet pas de mettre en évidence une différence de sensibilité entre les espèces marines et dulçaquicoles. Pour le milieu marin, le facteur d'extrapolation appliqué doit prendre en compte les incertitudes additionnelles telles que la sous-représentation des taxons spécifique du milieu marin et une diversité d'espèces plus importante. Par conséquent et conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011) un facteur d'extrapolation de 100 s'applique pour déterminer la AA-QS_{marine_eco}. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$AA-QS_{marine_eco} = 4. 10^{-5} / 100 = 4.10^{-7} \text{ mg/L, soit}$$

$$AA-QS_{marine_eco} = 4.10^{-4} \text{ } \mu\text{g/L}$$

• **Concentration Maximum Acceptable (MAC et MAC_{marine})**

La concentration maximale acceptable est calculée afin de protéger les organismes de la colonne d'eau de possibles effets de pics de concentrations de courtes durées (E.C., 2011).

Pour la flumioxazine, on dispose de données aiguës et chroniques pour les trois niveaux trophiques. Le mode d'action de la flumioxazine est spécifique. La flumioxazine n'est pas persistant dans l'environnement (rapidement hydrolyser), des essais sur les taxons les plus sensibles existent (algues et les plantes aquatiques). Par conséquent et conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011), un facteur d'extrapolation de 10 est appliqué sur la plus faible donnée aiguë disponible (EC₅₀ de 3,5. 10⁻⁴ sur la lentille d'eau *Lemna gibba*) pour calculer la MAC. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$\text{MAC} = 3,5. 10^{-4} / 10 = 3,5. 10^{-5} \text{ mg/L, soit}$$

$$\text{MAC} = 3,5. 10^{-2} \text{ } \mu\text{g/L}$$

En ce qui concerne les organismes marins, le jeu de données disponible pour la flumioxazine ne permet pas de mettre en évidence une différence de sensibilité entre les espèces marines et dulçaquicoles. Pour le milieu marin, le facteur d'extrapolation appliqué doit prendre en compte les incertitudes additionnelles telles que la sous-représentation des taxons spécifiques du milieu marin et une diversité d'espèces plus importante. Pour les mêmes raisons que pour l'eau douce, et compte tenu du facteur d'extrapolation choisit pour l'eau douce, un facteur d'extrapolation de 100 est appliqué sur la données de l'espèce la plus sensible pour déterminer la MAC_{marine} conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$\text{MAC}_{\text{marine}} = 3,5. 10^{-4} / 100 = 3,5. 10^{-6} \text{ mg/L, soit}$$

$$\text{MAC}_{\text{marine}} = 3,5. 10^{-3} \text{ } \mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau douce)		
Moyenne annuelle [AA-QS_{water_eco}]	4. 10 ⁻³	µg/L
Concentration Maximum Acceptable [MAC]	3,5. 10 ⁻²	µg/L
Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau marine)		
Moyenne annuelle [AA-QS_{marine_eco}]	4. 10 ⁻⁴	µg/L
Concentration Maximum Acceptable [MAC_{marine_eco}]	3,5. 10 ⁻³	µg/L

VALEUR GUIDE POUR LES ORGANISMES BENTHIQUES (QS_{SED} ET QS_{SED-MARIN})

Un seuil de qualité dans le sédiment est nécessaire (i) pour protéger les espèces benthiques et (ii) protéger les autres organismes d'un risque d'empoisonnement secondaire résultant de la consommation de proies provenant du benthos. Les principaux rôles des normes de qualité pour les sédiments sont de :

1. Identifier les sites soumis à un risque de détérioration chimique (la norme sédiment est dépassée)
2. Déclencher des études pour l'évaluation qui peuvent conduire à des études plus poussées et potentiellement à des programmes de mesures
3. Identifier des tendances à long terme de la qualité environnementale (Art. 4 Directive 2000/60/CE).

Pour la flumioxazine on dispose d'une donnée chronique valide sur un essai réalisé sur *chironomus riparius*. L'essai est réalisé par mélange directe avec le sédiment. Par conséquent, et conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011), un facteur d'extrapolation de 100 est appliqué sur la plus faible donnée chronique disponible (NOEC de 0.73 mg/kg sed poids sec) pour calculer la QS_{sed} . On obtient donc une valeur de :

$$QS_{sed} = 0.73 / 100 = 7,3 \cdot 10^{-3} \text{ mg/kg sed_poids_sec, soit}$$

$$QS_{sed} = 7,3 \text{ } \mu\text{g/kg sed_poids_sec}$$

Aucune donnée n'est disponible pour les organismes marins. Pour déterminer la norme de qualité pour les organismes benthiques marins ($QS_{sed \text{ marin}}$) un facteur d'extrapolation de 1000 est appliqué à la plus faible NOEC disponible conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). On obtient donc une valeur de :

$$QS_{sed \text{ marin}} = 0.73 / 1000 = 7,3 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg sed_poids_sec, soit}$$

$$QS_{sed \text{ marin}} = 0,73 \text{ } \mu\text{g/kg sed_poids_sec}$$

La concentration correspondante en poids humide peut être estimée en tenant compte du facteur de conversion suivant :

$$\frac{RHO_{sed}}{F_{solide_{sed}} * RHO_{solide}} = \frac{1300}{500} = 2,6$$

Avec :

$F_{solide_{sed}}$: fraction volumique en solide dans les sédiments en [m^3_{solide}/m^3_{susp}]. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011) est utilisée : $0,2 \text{ } m^3/m^3$.

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 document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011) est utilisée : $2500 \text{ kg}/m^3$.

Pour la flumioxazine, la concentration correspondante en poids humide est :

$$QS_{sed \text{ wet weight}} = QS_{sed \text{ dryt weight}} / 2,6 = 7.3 / 2,6 = 2,80 \text{ } \mu\text{g/kg}_{sed \text{ poids humide}}$$

La concentration correspondante en poids humide pour le sédiment marin est alors la suivante:

$$QS_{sed\text{-marin wet weight}} = 0.280 \text{ } \mu\text{g/kg}_{sed \text{ poids humide}}$$

Le log Kow de la substance étant inférieur à 5, un facteur additionnel de 10 n'est pas jugé nécessaire.

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 resuspension). Par ailleurs ces propriétés peuvent évoluer dans le temps en fonction notamment des conditions météorologiques 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 ne semble pas 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 par la méthode.

Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau douce)	2,80	µg/kg _{sed poids humide}
	7,3	µg/kg _{sed poids sec}
Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau marine)	0,280	µg/kg _{sed poids humide}
	0,73	µg/kg _{sed poids sec}
Conditions particulières	Avec un Koc moyen de 889 L/kg et un log Kow = 2,55, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011).	

EMPOISONNEMENT SECONDAIRE

Ce chapitre traite de la toxicité chronique induite par la substance sur les prédateurs *via* la consommation d'organismes aquatiques contaminés (appelés biote, i.e. poissons ou invertébrés vivant dans la colonne d'eau ou dans les sédiments). Il s'agit donc d'évaluer la toxicité chronique de la substance par la voie d'exposition orale uniquement.

Dans les tableaux ci-dessous, ne sont reportés pour chaque type de test que les résultats permettant d'obtenir les NOEC ou la valeur toxicologique de référence (VTR) les plus protectrices. N'ont été recherchés que des tests sur mammifères ou oiseaux exposés par voie orale (exposition par l'alimentation ou par gavage). Toutes les données présentées ont été validées.

Les résultats de toxicité sont principalement donnés sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). NOAEL et LOAEL sont exprimées en termes de quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé, et par jour.

Pour calculer la norme de qualité liée à l'empoisonnement secondaire des prédateurs, il est nécessaire de connaître la concentration de substance dans le biote n'induisant pas d'effets observés pour les prédateurs (exprimée sous forme de NOEC). Il est possible de déduire une NOEC à partir d'une NOAEL grâce à des facteurs de conversion empiriques variables selon les espèces testées. Les facteurs utilisés ici sont ceux recommandés par le guide technique européen pour la détermination de normes de qualité (E.C., 2011). Les valeurs de ces facteurs de conversion dépendent de la masse corporelle des animaux et de leur consommation journalière de nourriture. Celles-ci peuvent donc varier d'une façon importante selon le niveau d'activité et le métabolisme de l'animal, la valeur nutritive de sa nourriture, etc. En particulier elles peuvent être très différentes entre un animal élevé en laboratoire et un animal sauvage.

Afin de couvrir ces sources de variabilité, mais aussi pour tenir compte des autres sources de variabilité ou d'incertitude (variabilité inter et intra-espèces, extrapolation du court terme au long terme, etc.) des facteurs d'extrapolation sont nécessaires pour le calcul de la $QS_{\text{biota_sec\ pois}}$. Les valeurs recommandées pour ces facteurs d'extrapolation sont données dans le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). Un facteur d'extrapolation supplémentaire ($AF_{\text{dose-réponse}}$) est utilisé dans le cas où la toxicité a été établie à partir d'une LOAEL plutôt que d'une NOAEL.

ECOTOXICITE POUR LES VERTEBRES TERRESTRES

TOXICITE ORALE POUR LES MAMMIFERES

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg _{biota}]
Toxicité chronique	Rats (74/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration orale via l'alimentation 0 – 50 – 500 – 1000 ppm (M : 0 – 1,8 – 18 – 36,5 mg/kg _{corporel} /j F: 0 – 2,2 – 21,8 – 43,6 mg/kg _{corporel} /j) Effets : néphropathie chronique, hématopoïèse extra-médullaire (rate), anémie	1,8	Cité dans le rapport EFSA, 2013	Valeur indiquée par l'étude	50
	Souris (66/sexe/dose) Durée : 78 semaines Administration orale via l'alimentation 0 – 300 – 3000 – 7000 ppm (M : 0 – 31,1 – 314,9 – 754,1 mg/kg _{corporel} /j F : 0 – 36,6 – 346,6 – 859,1 mg/kg _{corporel} /j) Effets : lésions hépatocellulaires → hypertrophie et nécrose.	31,1	Cité dans le rapport EFSA, 2013	Valeur indiquée par l'étude	300
	Chiens (4/sexe/dose) Durée : 1 an Administration orale via capsule à 0 – 10 – 100 – 1000 mg/kg _{corporel} /j Effets : Altération du foie → augmentation du cholestérol, des phospholipides sanguins, de l'α2-globuline et de l'ALP.	10	Cité dans le rapport EFSA, 2013	40	400
Toxicité sur la reproduction	Sur deux générations Rat (30 sexe/dose)	10,2 (P) 12,1 (R)	Cité dans le rapport EFSA, 2013	Valeur indiquée par l'étude	100

	<p>Durée : Génération P1 traitée 84 jours³ avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la lactation.</p> <p>Administration orale via l'alimentation à 0 – 50 – 100 – 200 – 300 ppm (0 – 2,5 – 5,1 – 10,2 – 15,3 mg/kg_{corporel}/j chez les mâles et 0 – 3 – 6 – 12,1 – 18 mg/kg_{corporel}/j, chez les femelles)</p> <p>Effets chez les parents (P) : Mortalité, diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire (P₁ et F₁).</p> <p>Effets sur la reproduction (R) : Diminution de l'indice de gestation et de la taille des portées (P₁ et F₁).</p> <p>Effets chez la descendance (D) : Avortements, diminution du poids des nouveau-nés et de la viabilité foetale (F₁ et F₂).</p>	6 (D)			
	<p>Sur le développement</p> <p>Rats (22 femelles gestantes/dose)</p> <p>Durée : entre les jours de gestation 6 – 15.</p> <p>Administration orale via gavage (0 – 1 – 3 – 10 – 30 mg/kg_{corporel}/j)</p> <p>Aucun effet chez les mères_(M).</p> <p>Effets sur le développement_(D) : diminution du poids corporel et du taux de survie des fœtus. Malformations cardiaques du septum ventriculaire.</p>	30 (M) 10 (D)	Cité dans le rapport EFSA, 2013	10	100
	<p>Sur le développement</p> <p>Lapine (20 femelles gestantes/dose)</p>	1000 (M) 3000 (D)	Cité dans le rapport EFSA, 2013	33,3	33300

³ La durée d'exposition des mâles est généralement plus courte que celle des femelles puisqu'ils ne sont pas exposés au cours du dernier tiers de la gestation et de la période de lactation. Cette information n'est pas précisée dans cette étude.

	<p>Durée : entre les jours 7 – 19 de gestation.</p> <p>Administration orale via gavage (0 – 300 – 1000 – 3000 mg/kg_{corporel/j}).</p> <p>Effets chez la mère_(M) : diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire.</p> <p>Aucun effet sur le développement_(D).</p>				
--	--	--	--	--	--

Parmi les études de toxicité chronique présentées dans le tableau ci-dessus, celle rapportant l'effet le plus sensible est l'étude de deux ans chez le rat (citée dans le rapport EFSA 2013). Dans cette étude, un NOAEL de 1,8 mg/kg pc/j, soit une NOAEC de 50 mg/kg_{biota}, a été retenu pour la construction des VTR des plusieurs organismes (voir « Choix de VTR »).

Concernant les études sur la reproduction, l'étude qui présente l'effet le plus pertinent observé chez la descendance est celle sur la reproduction chez le rat (citée dans le rapport EFSA 2013). Le NOAEL à retenir est 6 mg/kg_{corporel/j}, soit une NOAEC de 100 mg/kg_{biota}, basé sur l'augmentation de l'incidence d'avortements, la diminution du poids des nouveau-nés et la diminution de la viabilité foétale, observées chez les jeunes rats, à des doses de 12,1 mg/kg_{corporel/j} (LOAEL). Cependant, il est à noter que les niveaux rencontrés pour ces effets, ainsi que pour les autres effets chez les parents et sur le développement, sont supérieurs à ceux retenus pour l'établissement de la VTR.

TOXICITE ORALE POUR LES OISEAUX

	Type de test	DL ₅₀ / NOAEL [mg/kg _{corporel/j}]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg _{biota}]
Toxicité aiguë	Canard colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>), mortalité	LD50 > 2250	Cité dans EFSA, 2013	-	-
	<i>Colinus virginianus</i> , mortalité	LD50 > 2250	Cité dans EFSA, 2013	-	-
	<i>Colinus virginianus</i> , 5 jours, toxicité alimentaire	LC50 > 1870	Cité dans EFSA, 2013	-	-
	<i>Anas platyrhynchos</i> , 5 jours,	LC50 > 2130	Cite dans EFSA, 2013	-	-
Toxicité pour la reproduction	<i>Colinus virginianus</i> , 21 semaines	67,6	Cité dans EFSA, 2013	Valeur indiquée par l'étude	500
	<i>Anas platyrhynchos</i> , 21 semaines,	34,3	Cité dans EFSA, 2013	Valeur indiquée par l'étude	250

NORME DE QUALITE EMPOISONNEMENT SECONDAIRE (QS_{BIOTA_SEC POIS})

La norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire (QS_{biota_sec pois}) est calculée conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). Elle est obtenue en divisant la plus faible valeur de NOEC valide par les facteurs d’extrapolation recommandés (E.C., 2011).

Pour la flumioxazine, on dispose de données aiguës, chroniques et de données sur la reproduction pour les mammifères et oiseaux. La QS_{biota} est dérivée à partir de la donnée la plus faible obtenue sur l’essai chronique pour rat. Un facteur de 30 est appliqué car la durée du test retenu (soit une NOEC de 50 mg/kg_{biota} pour rat) est de 2 ans. On obtient donc :

$$QS_{biota_sec\ pois} = 50 \text{ [mg/kg}_{biota}] / 30 = 1,666 \text{ mg/kg}_{biota} = 1667 \text{ }\mu\text{g/kg}_{biota}$$

Cette valeur de norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire peut être ramenée :

- à une concentration dans l’eau douce selon la formule suivante :

$$QS_{water\ sp} \text{ [}\mu\text{g/L]} = \frac{QS_{biota_sec\ pois} \text{ [}\mu\text{g/kg}_{biota}]}{BCF \text{ [L/kg}_{biota}] * BMF_1}$$

- à une concentration dans l’eau marine selon la formule suivante :

$$QS_{marin\ sp} \text{ [}\mu\text{g/L]} = \frac{QS_{biota_sec\ pois} \text{ [}\mu\text{g/kg}_{biota}]}{BCF \text{ [L/kg}_{biota}] * BMF_1 * BMF_2}$$

Avec :

BCF : facteur de bioconcentration,

BMF₁ : facteur de bioamplification,

BMF₂ : facteur de bioamplification additionnel pour les organismes marins.

Ce calcul tient compte du fait que la substance présente dans l’eau du milieu peut se bioaccumuler dans le biote. Il donne la concentration à ne pas dépasser dans l’eau afin de respecter la valeur de la norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire déterminée dans le biote.

La bioaccumulation tient compte à la fois du facteur de bioconcentration (BCF, ratio entre la concentration dans le biote et la concentration dans l’eau) et du facteur de bioamplification (BMF, ratio entre la concentration dans l’organisme du prédateur en bout de chaîne alimentaire, et la concentration dans l’organisme de la proie au début de la chaîne alimentaire). En l’absence de valeurs mesurées pour le BMF, celles-ci peuvent être estimées à partir du BCF selon le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011).

Ce calcul n’est donné qu’à titre indicatif. Il fait en effet l’hypothèse qu’un équilibre a été atteint entre l’eau et le biote, ce qui n’est pas véritablement réaliste dans les conditions du milieu naturel. Par ailleurs il repose sur un facteur de bioaccumulation qui peut varier de façon importante entre les espèces considérées.

Pour la flumioxazine, un BCF de 22 et un BMF₁ = BMF₂ de 1 (cf.E.C., 2011) ont été retenus. On a donc :

$$QS_{water\ sp} = 1666 \text{ [}\mu\text{g/kg}_{biota}] / (22 * 1) = 76 \text{ }\mu\text{g/L}$$

$$QS_{marin\ sp} = 1666 \text{ [}\mu\text{g/kg}_{biota}] / (22 * 1 * 1) = 76 \text{ }\mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire des prédateurs	1667	µg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l’eau (douce et marine)	76	µg/L

SANTE HUMAINE

Ce chapitre traite de la toxicité chronique induite par la substance sur l’homme soit *via* la consommation d’organismes aquatiques contaminés, soit *via* l’eau de boisson.

Pour l’évaluation des effets sur la santé humaine, seuls les résultats sur mammifères sont considérés comme pertinents. Contrairement à l’évaluation des effets pour les prédateurs, les effets de type cancérogène ou mutagène sont également pris en compte.

	Classement CMR	Source
Cancérogène	La substance est inscrite à l’Annexe VI du règlement (CE), No 1272/2008 mais ne fait pas l’objet d’un classement pour la cancérogenèse.	C.E., 2008
	L’US-EPA classe la flumioxazine dans la catégorie « peu probable d’être cancérogène pour l’homme ».	OPP 2001, cité dans le rapport US-EPA, 2012a
Mutagenèse	La substance est inscrite à l’Annexe VI du règlement (CE) No 1272/2008 mais ne fait pas l’objet d’un classement pour la mutagenèse.	C.E., 2008
Toxicité pour la reproduction	La flumioxazine est susceptible de provoquer des effets sur la reproduction. Elle a été classée dans la catégorie 1B (H360D ^{***} , peut nuire au fœtus ⁴) selon le règlement (CE) N°1272/2008. Il est à noter que la classification (H360 ^{***}) résulte de la conversion de l’ancienne classification 67/548/CEE, où les seuls effets signalés étaient ceux sur le développement.	C.E., 2008

Dans les tableaux ci-dessous, ne sont reportés pour chaque type de test que les résultats permettant d’obtenir les NOEC ou la valeur toxicologique de référence (VTR) les plus protectrices. Compte tenu du mode d’exposition envisagée, seuls les tests sur mammifères exposés par voie orale (dans l’alimentation ou par gavage) ont été recherchés.

Toutes les données présentées ont été validées.

Les résultats de toxicité sont principalement donnés sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). NOAEL et LOAEL sont exprimées en termes de quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l’animal testé, et par jour.

Pour l’évaluation des effets sur la santé humaine, seuls les résultats sur mammifères sont considérés comme pertinents.

⁴ Dans le dernier rapport CLH pour la flumioxazine (CRCA, 2013), il est proposé de supprimer la classification 1B H360D pour cette substance et de ne pas retenir une autre classification pour les effets sur la reproduction.

TOXICITE

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Valeur toxicologique de référence (VTR) [µg/kg _{corporel} /j]
Toxicité chronique	Rats (74/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration orale via l'alimentation à 0 – 50 – 500 – 1000 ppm (soit 0 – 1,8 – 18 – 36,5 mg/kg _{corporel} /j chez les mâles et 0 – 2,2 – 21,8 – 43,6 mg/kg _{corporel} /j chez les femelles) Effets : néphropathie chronique, hématopoïèse extra- médullaire (rate), anémie.	1,8	Citée dans le rapport EFSA, 2013	9 ⁽¹⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 200 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10 - AF type d'effet = 2
				20 ⁽²⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 100 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10
Toxicité sur la reproduction	Sur le développement Rats (22 femelles gestantes/dose) Durée : entre les jours de gestation 6 – 15. Administration orale via gavage (0 – 1 – 3 – 10 – 30 mg/kg _{corporel} /j) Aucun effet chez les mères _(M) . Effets sur le développement _(D) : diminution du poids corporel, diminution de la taille de la portée. Malformations cardiaques du septum ventriculaire.	3 déterminé par AG-DH Pour la même étude, l'EFSA établit un NOAEL de 10 mg/kg pc/j	Citée dans le rapport EFSA, 2013	3 ⁽³⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 1000 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10 - AF type d'effet = 10

(1) Cette VTR a été déterminée par la Commission Européenne (2002) et reprise par l'ANSES (2010). Cette valeur est retenue par l'INERIS.

(2) Cette VTR a été déterminée par l'EFSA (2013), par l'US-EPA (2012) et par Santé Canada (pour la population générale) (2010).

(3) Cette VTR a été déterminée par le Département de Santé du Gouvernement Australien (cité dans le rapport AG-DH, 2013) et par Santé Canada (pour les femmes en âge de procréer) (Health Canada, 2010)

Choix de la VTR

Sept organismes proposent une VTR. Certaines valeurs proposées reposent sur une même étude et une même construction, ce qui permet de les grouper en trois valeurs différentes. Ainsi, une valeur a été développée par la Commission Européenne en 2002, et elle a été reprise par l'ANSES en 2010. Une deuxième valeur est proposée par l'EFSA (révisée en 2013), par l'US EPA (révisée en 2012) et par Santé Canada (révisée en 2010). Cette VTR de Santé Canada concerne la population générale. Enfin, une troisième valeur est proposée par l'AG-DH (révisée en 2002) et par Santé Canada (révisée en 2010). Cette deuxième VTR de Santé Canada concerne plus particulièrement les femmes en âge de procréer.

Ces différentes valeurs sont construites à partir de deux études expérimentales chez le rat. La première est une étude chronique pour une exposition de deux ans et l'autre correspond à une étude sur le développement.

Les valeurs proposées à partir de l'étude de 2 ans retiennent, comme effets critiques, l'apparition d'une néphropathie chronique et d'une hématoïèse extra-médullaire chez les mâles et l'apparition d'une anémie hypochrome microcytaire chez les femelles. Ces effets sont cohérents avec le profil toxicologique de la substance.

Les valeurs élaborées à partir de l'étude sur le développement prennent en compte l'apparition de malformations cardiaques comme effet critique. L'interprétation de cet effet varie selon les organismes. En effet, l'EFSA considère que le mécanisme d'action de la flumioxazine est lié à l'inhibition de l'enzyme protoporphyrinogène oxydase (PPO), ce qui interférerait avec la synthèse de l'hème (EFSA 2013). Il est à souligner que la maturation des érythroblastes chez l'embryon de rat est un processus synchronisé. Ainsi, la flumioxazine induirait une diminution massive de cellules qui ne pourrait pas être compensée par d'autres populations cellulaires, provoquant une anémie. En revanche, chez l'Homme, cette maturation est hétérogène et la perte d'une population d'érythroblastes a moins de conséquences. En effet, si une population cellulaire est affectée, elle peut être remplacée par une autre. Cette anémie est observée chez les rats lors de la période critique de fermeture du septum interventriculaire du cœur et donc l'apparition de malformations cardiaques dans cette espèce ne serait pas due à une action directe du toxique mais plutôt à une action mécanique indirecte. Afin de compenser cette anémie, le cœur du fœtus augmente la fréquence et la force de la contraction cardiaque, ce qui provoque un effet mécanique sur le septum interventriculaire. De plus, il est important de noter que la flumioxazine est classée en catégorie 1B (peut nuire au fœtus) pour l'Homme selon le règlement CE n°1272/2008. Le mécanisme de tératogénèse rapporté chez le rat est considéré comme possible chez l'Homme même si des discussions sont en cours.

En ce qui concerne les différences pharmacocinétiques entre le rat et l'homme, l'EFSA indique que les érythroblastes de l'homme ne seraient pas affectés par des doses maternelles correspondantes à 1000 mg/kg/j. Parallèlement, des études au cours desquelles des érythroblastes humains *in vitro* ont été exposés à des doses de flumioxazine 90 fois plus élevées que les concentrations auxquelles les embryons de rats ont été exposés, ont mis en évidence la résistance de ces cellules à l'inhibition de la PPO (EFSA 2013).

Les VTR construites à partir de la première étude, la Commission Européenne, l'EFSA, l'US-EPA et Santé Canada (VTR pour la population générale), se sont appuyés sur cette étude expérimentale de deux ans chez le rat et sur une NOAEL de 1,8 mg/kg pc/j pour les effets critiques systémiques généraux. Les facteurs d'incertitude utilisés diffèrent selon les organismes. La Commission Européenne a utilisé un facteur de 100 pour tenir compte des différences intra- et inter-espèce et un facteur supplémentaire de 2 pour prendre en compte les effets tératogènes. L'Anses reprend la valeur de 9 µg/kg corporel/j proposée par la CE ((AGRITOX, 2010)). L'EFSA en 2013 applique un facteur général de 100 pour prendre en compte les différences intra- et inter-espèce mais ne prend pas de facteur supplémentaire. En effet, cet organisme considère le potentiel tératogène de cette substance chez l'homme comme négligeable en raison des différences de mécanisme d'action et de toxicocinétique entre le rat et l'homme. L'US-EPA, quant à lui, a appliqué un facteur général de 100 pour considérer les différences intra- et inter-espèce. Bien que cet organisme considère les études

mécanistiques comme pas assez robustes, l'utilisation d'une NOAEL de 1,8 mg/kg pc/j (arrondi à 2 mg/kg pc/j), est envisagée comme protectrice pour les effets cardiovasculaires et hématopoïétiques ((US-EPA, 2012b)). Santé Canada, dans la démarche de construction de la VTR pour la population générale, a utilisé un facteur général de 100 pour tenir compte des différences intra- et inter-espèce. Dans la mesure où une valeur spécifique a été développée pour les femmes en âge de procréer, les effets in utero ne sont pas considérés dans cette population et, par conséquent, l'utilisation d'un facteur supplémentaire n'a pas été retenue.

Concernant les VTR développées à partir de la deuxième étude, l'AG-DH et Santé Canada (VTR pour les femmes en âge de procréer), ont construit leur VTR à partir de cette étude sur le développement chez les rats et retiennent une NOAEL de 3 mg/kg pc/j, basée sur les malformations cardiaques chez le fœtus. Ces organismes ont appliqué un facteur d'incertitude de 1000, constitué d'un facteur général de 100 (variation intra-et inter-espèce) et d'un facteur de 10 pour tenir compte de la gravité des effets sur le développement. Il est à souligner que pour la même étude clé, l'EFSA (en 2013) a identifié une NOAEL de 10 mg/kg pc/j (et non de 3 mg/kg pc/j). D'après cet organisme, la fréquence d'apparition des malformations cardiaques à la dose de 10 mg/kg pc/j n'était pas statistiquement significative par rapport au lot non traité et elle restait dans les taux historiques rapportés chez les témoins. Ainsi, la NOAEL retenue par l'EFSA paraît plus adaptée que celle retenue par l'AG-DH et par Santé Canada. Ces deux dernières VTR ne sont pas retenues par l'INERIS.

Concernant les VTR dérivés de la première étude, l'utilisation d'un facteur 100 pour tenir compte des différences intra et inter-espèces est pleinement adaptée ainsi que le facteur supplémentaire qui prend en compte l'apparition de malformations cardiaques au cours de la gestation chez l'Homme. Toutefois, l'EFSA en 2013 publie dans son dernier projet de rapport (« Draft Assessment Report », DAR) des études concernant les aspects toxicocinétiques et le mécanisme d'action de la flumioxazine et qui justifient l'absence d'un facteur d'incertitude supplémentaire. Toutefois, comme la substance est classée en catégorie 1B selon le règlement 1272/2008, la toxicité de la reproduction ne peut être exclue. Pour tenir compte de ces effets, l'INERIS propose de retenir la VTR de 9 µg/kg pc/j proposée par la Commission Européenne en 2002 et reprise par l'ANSES en 2010.

NORME DE QUALITE POUR LA SANTE HUMAINE VIA LA CONSOMMATION DES PRODUITS DE LA PECHE (QS_{BIOTA_HH})

La norme de qualité pour la santé humaine est calculée de la façon suivante (E.C., 2011) :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0,1 * VTR [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * \text{poids corporel} [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{\text{Cons. Journ. Moy.} [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]} * \frac{1}{F_{\text{sécurité}}}$$

Ce calcul tient compte de :

- un facteur correctif de 10% (soit 0,1) : 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 10% (soit 0,1) permet de rendre l'objectif de qualité plus sévère d'un facteur 10 afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles.
- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour ; pour cette substance elle sera considérée égale à 9 µg/kg_{corporel}/j (cf. tableau ci-dessus),
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- F_{sécurité} : facteur de sécurité supplémentaire pour tenir compte des potentiels effets CMR ou de perturbation endocrine de la substance. Le facteur de sécurité supplémentaire est fixé à 10 pour tenir compte des effets tératogènes de la substance.
- Cons. Journ. Moy : une consommation journalière moyenne de produits de la pêche (poissons, mollusques, crustacés) égale à 115 g par jour.

Ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif. Il peut être inadapté 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 10% n'est donné que par défaut, car 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). L'hypothèse cependant que la consommation des produits de la pêche ne représente pas plus de 10% des apports journaliers contribuant à la dose journalière tolérable apporte une certaine marge de sécurité (E.C., 2011).

Pour la flumioxazine, le calcul aboutit à :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0,1 * 9 [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}/\text{j}}] * 70 [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{0,115 [\text{kg}_{\text{biota}/\text{j}}]} * 0,1 = 55 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$$

Comme pour l'empoisonnement secondaire, la concentration correspondante dans l'eau du milieu peut être estimée en tenant compte de la bioaccumulation de la substance :

- à une concentration dans l'eau douce selon la formule suivante :

$$QS_{\text{water_hh food}} [\mu\text{g}/\text{L}] = \frac{QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L}/\text{kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1}$$

- à une concentration dans l'eau marine selon la formule suivante :

$$QS_{\text{marine_hh food}} [\mu\text{g}/\text{L}] = \frac{QS_{\text{biota_hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L}/\text{kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1 * \text{BMF}_2}$$

Pour la flumioxazine, on obtient donc :

$$QS_{\text{water_hh food}} = 55 / (22 * 1) = 2,5 \mu\text{g}/\text{L}$$

$$QS_{\text{marine_hh food}} = 55 / (22 * 1 * 1) = 2,5 \mu\text{g}/\text{L}$$

Proposition de norme de qualité pour la santé humaine via la consommation de produits de la pêche	55	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	2,5	$\mu\text{g}/\text{L}$

NORME DE QUALITE POUR LA SANTE HUMAINE VIA L'EAU DE BOISSON (QS_{DW_HH})

En principe, lorsque des normes de qualité dans l'eau de boisson existent, soit dans la Directive 98/83/CE (C.E., 1998), soit déterminées par l'OMS, elles peuvent être adoptées. Les valeurs réglementaires de la Directive 98/83/CE doivent être privilégiées par rapport aux valeurs de l'OMS qui ne sont que de simples recommandations.

Il faut signaler que ces normes réglementaires ne sont pas nécessairement établies sur la base de critères (éco)toxicologiques (par exemple les normes pour les pesticides avaient été établies par rapport à la limite de quantification analytique de l'époque pour ce type de substance, soit 0,1 µg/L). Pour la flumioxazine, la Directive 98/83/CE fixe une valeur de 0,1 µg/L.

A titre de comparaison, la valeur seuil provisoire pour l'eau de boisson est calculée de la façon suivante (E.C., 2011):

$$MPC_{dw, hh} [\mu g/L] = \frac{0,1 * VTR [\mu g/kg_{corporel}/j] * poids corporel [kg_{corporel}]}{Cons.moy.eau [L/j]} * \frac{1}{F_{sécurité}}$$

Ce calcul tient compte de :

- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour ; pour cette substance elle sera considérée égale à 9 µg/kg_{corporel}/j (cf. tableau ci-dessus),
- Cons.moy.eau [L/j] : une consommation d'eau moyenne de 2 L par jour,
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- un facteur correctif de 10% (soit 0,1) afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles.
- F_{sécurité} : facteur de sécurité supplémentaire pour tenir compte des potentiels effets CMR ou de perturbation endocrine de la substance. Le facteur de sécurité supplémentaire est fixé à 10 pour tenir compte des effets tératogènes de la substance.

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.

Ainsi, la norme de qualité correspondante dans l'eau brute se calcule 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 substances et certaines populations.

Pour la flumioxazine, on obtient :

$$QS_{dw_hh} = \frac{0,1 * 9 * 70}{2 * (1 - 0)} * 0,1 = 3,2 \mu\text{g/L}$$

Cette valeur de 3,2 µg/L étant moins protectrice, la valeur la plus protectrice, fixée par la directive 98/83/CE est proposée comme norme de qualité pour l'eau destinée à la production d'eau potable.

Proposition de norme de qualité pour l'eau destinée à la production d'eau potable	0,1 µg/L
--	----------

PROPOSITION DE VALEUR GUIDE ENVIRONNEMENTALE (VGE)

Elle est définie à partir de la valeur la plus protectrice parmi tous les compartiments étudiés.

OBJECTIFS DE PROTECTION INDIVIDUELS		Valeur	Unité
Organismes aquatiques (eau douce) Moyenne annuelle	AA- QS _{water_eco}	4. 10⁻³	µg/L
Organismes aquatiques (eau douce) Concentration Maximum Acceptable	MAC	3,5. 10⁻²	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Moyenne annuelle	AA- QS _{marine_eco}	4. 10⁻⁴	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Concentration Maximum Acceptable	MAC _{marine}	3,5. 10⁻³	µg/L
Empoisonnement secondaire des prédateurs valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS _{biota sec pois} QS _{water_sp} QS _{marine_sp}	1667 76	µg/kg _{biota} µg/L
Santé humaine via la consommation de produits de la pêche valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS _{biota hh} QS _{water hh food} QS _{marine hh food}	55 2,5	µg/kg _{biota} µg/L
Santé humaine via l'eau destinée à la production d'eau potable	QS _{dw_hh}	0,1	µg/L

Pour la flumioxazine, la norme de qualité pour les organismes aquatiques (eau douce et marine) est la valeur la plus faible pour l'ensemble des approches considérées. C'est sur cette valeur que se base la proposition d'une valeur guide pour l'environnement.

VALEURS GUIDES POUR LES ORGANISMES BENTHIQUES

Avec un Koc moyen de 889 L/kg et un log Kow = 2,55, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le guide européen (E.C., 2011).

BIBLIOGRAPHIE

- AGRITOX. (2010). "AGRITOX - Base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques. Flumioxazine." 2014, from <http://www.agritox.anses.fr/php/sa.php?sa=1167>.
- C.E. (1998). Directive 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, Journal Officiel L 330/32 du 5.12.1998: 32-54.
- C.E. (2006). Règlement (CE) N° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) N° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) N° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission, JO L 396 du 30.12.2006: p. 1–849.
- C.E. (2008). Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.
- CRCA (2013). CLH Report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: Flumioxazin (ISO); N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide. Czech Republic Competent Authority. Ministry of Environment of the Czech Republic
- E.C. (2004). Commission staff working document on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706)). Reference : SEC(2004) 1372. European Commission, Brussels
- 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 - 2011 - 055. http://circa.europa.eu/Public/irc/env/wfd/library?l=/framework_directive/guidance_documents/tgd-egs_cis-wfd/_EN_1.0_&a=d.
- EFSA (2013). Renewal Assessment Report. Flumioxazin. European Food Safety Authority
- Health Canada (2010). Flumioxazin - evaluation Report, Ottawa, Ontario. 16/06/2010.
- 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.
- PNUE (2001). Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants: pp 47.
- US-EPA (2012a). Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. US-EPA - Office of Pesticide Programs http://npic.orst.edu/chemicals_evaluated.pdf.
- US-EPA (2012b). Flumioxazin. Human Health Risk Assessment for the Proposed Uses on Artichoke, Cabbage, Olive, Pomegranate and Prickly Pear Cactus. . United States Environmental Protection Agency. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, Washington, DC <http://federal.eregulations.us/rulemaking/document/EPA-HQ-OPP-2012-0139-0005>.