

ISOXAFLUTOLE – n°CAS : 141112-29-0

VALEUR GUIDE ENVIRONNEMENTALE

EAU DOUCE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $VGE_{EAU-DOUCE} = 0,1 \mu\text{g/L}$

fondée sur les propositions de norme de qualité pour l'eau de boisson et pour la protection des organismes de la colonne d'eau

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-DOUCE} = 1,6 \mu\text{g/L}$

EAU MARINE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $VGE_{EAU-MARINE} = 0,01 \mu\text{g/L}$

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

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-MARINE} = 0,2 \mu\text{g/L}$

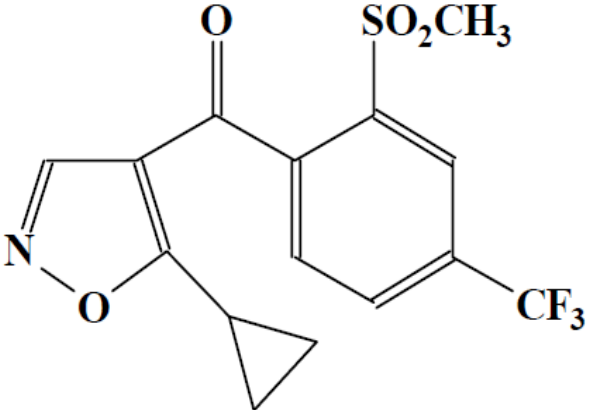
VALEURS GUIDES POUR LE SEDIMENT

Avec un Koc moyen de 112 L/kg et un log Kow de 2,32, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le document guide européen (E.C., 2011).

L'isoxaflutole est un herbicide systémique (absorbé par la plante) utilisé contre les graminées. Cette substance est retrouvée dans 15 formulations et son utilisation est autorisée pour le désherbage dans les cultures de canne à sucre, de pavot et de maïs.

L'isoxaflutole est une substance active de la famille chimique des isoxazoles. L'isoxaflutole inhibe l'enzyme (HPPD) formant un pigment caroténoïde nécessaire à la photosynthèse.

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Isoxaflutole
Autres dénominations/synonymes	5-cyclopropyl-4-(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylbenzoyl) isoxazole 5-cyclopropyl-4-isoxazolyl[2-(methylsulfonyl-4-trifluoromethyl)phenyl]-methanone
Numéro CAS	141112-29-0
Formule moléculaire	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₄ S
Code SMILES	O=C(c1c(oc1)C2CC2)c3ccc(cc3S(=O)(=O)C(F)(F)F)
Structure moléculaire	

EVALUATIONS EXISTANTES ET INFORMATIONS REGLEMENTAIRES

Evaluations existantes	<p>Revised Health effects Division Risk Characterization Document for the First Food Use of Isoxaflutole in/on Corn (US-EPA, 1998).</p> <p>Review report for the active substance isoxaflutole (E.C., 2003).</p> <p>Isoxaflutole. Section 3 Registration for Use on Soybeans. Human-Health Risk Assessment (US-EPA, 2011).</p> <p>Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of isoxaflutole (ECHA, 2013).</p> <p>Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Report 2013 (JMPR, 2014).</p> <p>Regulatory Note – Isoxaflutole (Health Canada, 2000).</p> <p>Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: Isoxaflutole (RIVM, 2012).</p>
Phrases de risque et classification	<p><i>Annexe VI Règlement (CE) No 1272/2008 (C.E., 2008)</i></p> <p>Repr. 2 H361d***</p> <p>Aquatic Acute 1 H400</p> <p>Aquatic Chronic 1 H410</p>
Effets endocriniens	L'isoxaflutole 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).
Critères PBT / POP	L'isoxaflutole n'est pas cité dans les listes PBT/vPvB ¹ (C.E., 2006) ou POP ² (PNUE, 2001).
Normes de qualité existantes	Pas de norme disponible selon ETOX, 2007 0,1 µg/L correspondant à la norme de qualité pour l'eau destinée à la production d'eau potable.
Mesure de restriction	Seules les utilisations comme herbicide sont autorisées.
Substance(s) associée(s)	<p>Lors de sa dégradation l'isoxaflutole forme deux métabolites principaux dans le sol :</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyclopropylpropane-1,3-dione (143701-75-1) • trifluoromethyl benzoic acid (142994-06-7)

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]	359,53	E.C., 2003
Hydrosolubilité [mg/L]	6,2 à 20 °C (pH 5,5)	E.C., 2003
Pression de vapeur [Pa]	1,0 10 ⁻⁶ à 20 °C	E.C., 2003
Constante de Henry [Pa.m ³ /mol]	1,87. 10 ⁻⁵ à 25 °C 2,38.10 ⁻⁸ à 20°C 1,87. 10 ⁻⁵ à 20°C	PPDB, 2014 E.C., 2003
Log du coefficient de partage Octanol-eau (log Kow)	2,32 à 20°C (pH 7)	E.C., 2003
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) [L/kg]	145 (124 à 160) 93 – 131, moyenne de 112	PPDB, 2014 E.C., 2003
Constante de dissociation (pKa)	Aucune dissociation	PPDB, 2014

COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT**PERSISTANCE**

		Source
Hydrolyse	DT ₅₀ = 11,1 j à 25°C et à pH 5 DT ₅₀ = 20,1 h à 25°C et à pH 7 DT ₅₀ = 3,2 h à 25°C et à pH 9 L'hydrolyse de l'isoxaflutole forme un métabolite fortement phytotoxique, le dicétonitrile (DKN) 2-cyclopropyl-3-(2-mesyl-4-trifluorométhylphényl)-3-oxopropanenitrile qui est impliqué directement dans l'action herbicide de la substance. La dégradation du DKN forme l'acide benzoïc (BA) 2-mesyl-4-trifluorométhyl qui est biologiquement inactif.	E.C., 2003 Alletto L, 2011 Beltràn E, 2003
Photolyse	DT ₅₀ = 40h à 25°C et à pH 5 (lampe Xénon) L'isoxaflutole est très sensible à la photolyse en milieu aqueux, en particulier pour un pH, un rayonnement solaire et une température élevés.	E.C., 2003 Lin C.H, 2004
Biodégradabilité	Pas facilement biodégradable Etude sur 2 systèmes : eau-sédiment : DT ₅₀ système total = 0,34 – 0,54 j Minéralisation après 100 j < 1% En condition aérobie, l'isoxaflutole a un temps de demi-vie qui varie de 3,2 heures à 11,1 jours en fonction du pH et à une température de 20°C.	E.C., 2003 AGRITOX, 2003

DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT

		Source
Adsorption	Avec un Koc compris entre 93 et 131, l'isoxaflutol s'adsorbe faiblement sur les particules solides, la moyenne de 112 est retenue pour l'élaboration de cette fiche. Les valeurs du Koc (124-160 L/Kg) indiquent que la substance a une mobilité modérée.	Beltràn E, 2003 PPDB, 2014
Volatilisation	La constante de Henry ($2,38.10^{-8}$ à 20°C) suggère que l'isoxaflutole est faiblement volatile.	PPDB, 2014
Bioaccumulation	Le BCF de 11 (estimé et basé sur un Kow de 220) indique que le potentiel de bioaccumulation de l'isoxaflutole est faible. Ce BCF de 11 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) pour la dérivation des NQE 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., 2003

ECOTOXICITE ET TOXICITE

ORGANISMES AQUATIQUES

Les données reprises dans les documents réalisés par l'US-EPA et la Commission Européenne ont fait l'objet d'un examen collectif et n'ont pas systématiquement été réévaluées.

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>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC ₅₀ (120 h (statique) croissance)	0,12	Valide	E.C., 2003
		<i>Navicula pelliculosa</i>	EC ₅₀ (5 jours) croissance	0,38	Valide	US-EPA, 2014
		<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC ₅₀ (5 jours) croissance	0,18	Valide	US-EPA, 2014
		Lemna gibba	EC ₅₀ (6 jours) (multiplication cellulaire, semi-statique)	0,0219	Valide	ECHA, 2013
	EC₅₀, 3 j		0,016^(a)	valide	E.C., 2003	
Milieu marin	<i>Skeletonema costatum</i>	EC ₅₀ (14 jours)	0,11	Valide	US-EPA, 2014	
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (48 h) (dynamique)	> 1,5	Valide	Putt, 1993 cité dans E.C., 2003
	Milieu marin	<i>Americamysis bahia</i>	LC ₅₀ (96h)	0,0178	Valide	Bettencourt, 1995 cité dans US-EPA, 2014
			LC ₅₀ (96h)	145	valide	US-EPA, 2014
			Métabolite de l'isoxaflutole (RPA 202248) LC ₅₀ (96h)	3,6	valide	Collins, 1995 cité dans US-EPA, 2014; Wisconsin-Department-of-Agriculture, 2002
		<i>Crassostrea virginica</i>	EC ₅₀ (96 h)	3,3	Valide	US-EPA, 2014
Sédiment	Pas de données disponibles-					
Poissons	Eau douce	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC ₅₀ (96 h) (dynamique)	>1,7	Valide	E.C., 2003
		<i>Lepomis macrochirus</i>	LC ₅₀ (96 h)	>4,5	Valide	US-EPA, 2014
			LC ₅₀ , 96h (dynamique)	> 2,7	Valide	ECHA, 2013
		<i>Cyprinodon variegatus</i>	LC ₅₀ (96 h)	> 6,4	Valide	US-EPA, 2014
	>78			Valide	US-EPA, 2014	
Milieu marin	Pas de données disponibles-					

(a) l'essai dure 14 jours mais c'est une EC₅₀ 3 jours. La donnée provient d'un test non publié, la référence n'a pas pu être examinée par l'évaluateur.

ECOTOXICITE AQUATIQUE CHRONIQUE

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source	
Algues & plantes aquatiques	Eau douce	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC (120h) (croissance, statique)	0,016	Valide	E.C., 2003
		<i>Lemna gibba</i>	NOEC (14jours)	0,61	Valide	ECHA, 2013
		<i>Anabaena flos-aquae</i>	NOEC, 5 jours, croissance	$8,6 \cdot 10^{-3}$	Valide	Health Canada, 2000
		<i>Navicula pelliculosa</i>	NOEC, 5 jours, croissance	$3,1 \cdot 10^{-3}$	Valide	Health Canada, 2000
	Milieu marin	<i>Skeletonema costatum</i>	NOEC, 14 jours, croissance	$2,2 \cdot 10^{-3}$	Valide	Health Canada, 2000
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21 jours) (dynamique)	0,35	Valide	E.C., 2003
	Milieu marin	<i>Americamysis bahia</i>	LOEC (28 jours) NOEC (28 jours)	$2 \cdot 10^{-3}$ 0,001	Pour information Valide	Sousa, 1995 cité dans US-EPA, 2014
	Sédiment	<i>Chironomus riparius</i>	NOEC (22 jours) Milieu aqueux	0,1	Valide	E.C., 2003
Poissons	Eau douce	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	NOEC (28 jours) (dynamique)	0,08	Valide	E.C., 2003
	Milieu marin	Pas de données disponibles-				

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.

Le jeu de données disponible pour l'isoxaflutole ne permet pas de mettre en évidence une différence de sensibilité entre les espèces marines et dulçaquicoles. Les données d'écotoxicité sur espèce marine et d'eau douce sont donc considérées ensemble.

- **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 l'isoxaflutole, on dispose de données écotoxicologiques aiguës et chroniques valides pour les 3 niveaux trophiques. Le jeu de données montre une variation significative de la sensibilité des espèces à court terme avec une forte sensibilité chez les algues et les plantes aquatiques. A long terme, la substance présente une forte toxicité non sélective pour les organismes des milieux aquatiques. La valeur la plus faible est obtenue pour l'invertébré marin *Americamysis bahia* (NOEC = 0,001 mg/L). En aigu, deux résultats très proches sont obtenus pour les plantes aquatiques et les invertébrés (EC₅₀, (3 j) à 0,016 mg/L pour *lemna gibba* et LC50 (96h) à 0,0178 mg/L pour *Americamysis bahia*).

L'AA-QS_{water-eco} est calculée à partir de cette NOEC. Conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011), un facteur d'extrapolation de 10 s'applique. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$AA-QS_{water_eco} = 1.10^{-3} / 10 = 1.10^{-4} \text{ mg/L, soit}$$

$$AA-QS_{water_eco} = 0,1 \text{ } \mu\text{g/L}$$

En ce qui concerne les organismes marins, on dispose de données aiguës et chroniques pour les algues et les invertébrés aquatiques. 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. Conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011), un facteur d'extrapolation de 10 s'applique à la NOEC (1. 10⁻³ mg/L) obtenue pour l'invertébré marin *Americamysis bahia*. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$AA-QS_{marine_eco} = 1.10^{-3} / 100 = 1.10^{-5} \text{ mg/L, soit}$$

$$AA-QS_{marine_eco} = 0,01 \text{ } \mu\text{g/L}$$

- **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 l'isoxaflutole, on dispose de données d'écotoxicité aiguës valides pour les trois niveaux trophiques. Le mode d'action de la substance est bien connu et des essais sur les taxons les plus sensibles existent. 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 s'applique à la concentration d'essai la plus faible de 0,016 mg/L obtenue pour *Lemna gibba* lors d'un essai de 3 jours. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$MAC = 0,016 / 10 = 1,6. 10^{-3} \text{ mg/L, soit}$$

$$MAC = 1,6 \text{ } \mu\text{g/L}$$

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. La concentration d'essai la plus basse est 0,016 mg/L, elle a été obtenue

sur *Lemna gibba* lors d'un essai de 3 jours. Par conséquent compte tenu du facteur d'extraction utilisé pour l'eau douce 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 sur cette valeur pour déterminer la MAC_{marine} . L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$MAC_{\text{marine}} = 0,016 / 100 = 1,6 \cdot 10^{-4} \text{ mg/L, soit}$$

$$MAC_{\text{marine}} = 0,16 \text{ } \mu\text{g/L arrondi à } 0,2 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau douce)	
Moyenne annuelle [AA-QS_{water_eco}]	0,1 $\mu\text{g/L}$
Concentration Maximum Acceptable [MAC]	1,6 $\mu\text{g/L}$
Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau marine)	
Moyenne annuelle [AA-QS_{marine_eco}]	0,01 $\mu\text{g/L}$
Concentration Maximum Acceptable [MAC_{marine_eco}]	0,2 $\mu\text{g/L}$

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).

Il existe une donnée de bio-essai effectué sur *Chironomus riparius*. Toutefois, cette valeur est exprimée en $\mu\text{g/L}$ elle a été obtenue lors d'un essai avec une voie d'exposition par l'eau, elle ne représente donc pas l'exposition du sédiment.

A défaut, une valeur guide pour le sédiment peut être calculée à partir du modèle de l'équilibre de partage.

Ce modèle suppose que :

- il existe un équilibre entre la fraction de substances adsorbées sur les particules sédimentaires et la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle du sédiment,
- la fraction de substances adsorbées sur les particules sédimentaires n'est pas biodisponible pour les organismes et que seule la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle est susceptible d'impacter les organismes,
- la sensibilité intrinsèque des organismes benthiques aux toxiques est équivalente à celle des organismes vivant dans la colonne d'eau. Ainsi, la norme de qualité pour la colonne d'eau peut être utilisée pour définir la concentration à ne pas dépasser dans l'eau interstitielle.

Une valeur guide de qualité pour le sédiment peut être alors calculée selon l'équation suivante (E.C., 2011) :

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

Avec :

RHO_{sed} : masse volumique du sédiment en $[\text{kg}_{\text{sed}}/\text{m}^3_{\text{sed}}]$. 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 : $1300 \text{ kg}/\text{m}^3$.

$K_{\text{sed-eau}}$: coefficient de partage sédiment/eau en m^3/m^3 . En l'absence d'une valeur exacte, les valeurs génériques proposées par le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011) sont utilisées. Le coefficient est alors calculé selon la formule suivante : $0,8 + 0,025 * Koc$ soit $K_{\text{sed-eau}} = 3,6 \text{ m}^3/\text{m}^3$

Pour l'isoxaflutole, on obtient :

$$QS_{\text{sed wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{3,6}{1300} * 0,1 * 1000$$

$$QS_{\text{sed wet weight}} = 0,27 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{poids humide}}$$

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

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

Avec :

$F_{\text{solide}}_{\text{sed}}$: fraction volumique en solide dans les sédiments en $[\text{m}^3_{\text{solide}}/\text{m}^3_{\text{susp}}]$. 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 : $0,2 \text{ m}^3/\text{m}^3$.

RHO_{solide} : masse volumique de la partie sèche en $[\text{kg}_{\text{solide}}/\text{m}^3_{\text{solide}}]$. 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 : $2500 \text{ kg}/\text{m}^3$.

Pour l'isoxaflutole, la concentration correspondante en poids sec est :

$$QS_{\text{sed dry weight}} = QS_{\text{sed wet weight}} * 2,6 = 0,27 * 2,6 = 0,7 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$$

Selon la même approche que pour le sédiment d'eau douce, une valeur guide de qualité pour le sédiment marin peut être calculée selon la formule suivante :

$$QS_{\text{sed-marin wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{K_{\text{sed-eau}}}{RHO_{\text{sed}}} * AA-QS_{\text{marin_eco}} [\mu\text{g}/\text{L}] * 1000$$

Pour l'isoxaflutole, on obtient :

$$QS_{\text{sed-marin wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{3,6}{1300} * 1. 10^{-2} * 1000$$

$$QS_{\text{sed-marin wet weight}} = 2,7 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{poids humide}}$$

La concentration correspondante en poids sec est alors la suivante:

$$QS_{\text{sed-marin dry weight}} = 7 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$$

Le log Kow de la substance a une valeur de 2,32, 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)	0,2	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids humide}}$
	0,7	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$
Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau marine)	0,02	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids humide}}$
	0,07	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$
Conditions particulières	Avec un Koc de 112 L/kg et un log Kow = 2,32 , 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	<p>Souris (64-76/sexe/dose)</p> <p>Durée : 78 semaines</p> <p>Administration orale via l'alimentation (0 – 25 – 500 – 7 000 ppm, soit 0 – 3,2 – 64,4 – 977,3 mg/kg_{corporel}/j chez les mâles et 0 – 4 – 77,9 – 1161,1 mg/kg_{corporel}/j chez les femelles)</p> <p>Effets : Diminution du gain du poids corporel, augmentation du poids du foie, augmentation de l'incidence d'altérations histopathologiques dans le foie.</p> <p>Augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénomes hépatiques à la plus forte dose testée.</p>	3,2	Chase, 1995a, cité dans le rapport US-EPA, 2011	Valeur indiquée par l'étude	25
	<p>Rats (75/sexe/dose)</p> <p>Durée : 2 ans</p> <p>Administration orale via l'alimentation à 0 – 0,5 – 2 – 20 – 500 mg/kg_{corporel}/j.</p> <p>Effets : Altérations macroscopiques dans le foie, les poumons et les yeux. Altérations histopathologiques du système nerveux</p>	2	Chase, 1995b, cité dans le rapport E.C., 2003; US-EPA, 2011	20	40

	<p>et du foie.</p> <p>Apparition de carcinomes et d'adénomes hépatiques (M et F) et d'adénomes de thyroïde (M) à la plus forte dose testée.</p>				
	<p>Chien (5/sexe/dose)</p> <p>Durée : 1 an</p> <p>Administration orale via l'alimentation (0 – 240 – 1 200 – 12 000 – 30 000 ppm, soit 0 – 8,56 – 44,81 – 453 – 1265 mg/kg_{corporel}/j chez les mâles et 0 – 8,41 – 45,33 – 498 – 1 254 mg/kg_{corporel}/j chez les femelles)</p> <p>Effets : Diminution du gain du poids corporel, hémolyse intravasculaire. Altérations biochimiques et histopathologiques.</p>	44,81	Cité dans le rapport JMPR, 2014	Valeur indiquée par l'étude	1200
Toxicité sur la reproduction	<p>Sur deux générations</p> <p>Rat (30/sexe/dose)</p> <p>Durée : 10 semaines avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la lactation.</p> <p>Administration orale via l'alimentation (0 – 0,5 – 2 – 20 – 500 mg/kg_{corporel}/j)</p> <p>Effets chez la descendance ^(D) : Diminution du taux de survie et du poids corporel.</p> <p>Effets chez les parents ^(P) : Vacuolisation, hypertrophie et</p>	2 (D, P) 500 (R)	Cité dans le rapport E.C., 2003; JMPR, 2014	8,33	17

	<p>augmentation du poids du foie. Aucun effet sur la reproduction ^(R).</p>				
	<p>Sur le développement Lapine (25 femelles gestantes/dose) Durée : entre les jours 6 – 19 de gestation. Administration orale via gavage (0 – 5 – 20 – 100 mg/kg_{corporel}/j). Effets sur le développement ^(D) : Retard de développement et de l'ossification. Diminution du poids corporel. Effets chez la mère ^(M) : Diminution du poids corporel, de la consommation alimentaire et augmentation de l'incidence de résorptions.</p>	<p>20 (D, M)</p>	<p>Cité dans le rapport JMPR, 2014</p>	<p>33,3</p>	<p>666</p>

TOXICITE ORALE POUR LES OISEAUX

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Facteur de conversion	DL ₅₀ /NOEC [mg/kg _{biota}]
	<i>Anas platyrhynchos</i> , 5 jours, Administration par voie orale via alimentation	-	E.C., 2003	Donnée dans l'étude	> 4150
	<i>Colinus virginianus</i> , 5 jours	-	Cité par AGRITOX, 2003	Donnée dans l'étude	>4150
	<i>Anas platyrhynchos</i> , 8 jours	-	Cité par US EPA, 2014	Donnée dans l'étude	>4225
	<i>Colinus virginianus</i> , 8 jours,	-	Cités par US, EPA, 2014	Donnée dans l'étude	> 5230 >4255 >5265
	<i>Anas platyrhynchos</i> 14 jours Administration par voie orale	-	E.C., 2003	donnée dans l'étude	> 2150
	<i>Colinus virginianus</i> 14 jours	-	Cité par AGRITOX, 2003, et US-EPA, 2014	Donnée dans l'étude	> 2150
Toxicité pour la reproduction	<i>Colinus virginianus</i> 24 semaines	LOEL > 500 ppm	Cité par US EPA, 2014	Donnée dans l'étude	> 500

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 l'isoxaflutole la NOEC retenue pour la détermination de la QS_{biota_sec pois} est celle de 17 mg/kg_{biota} obtenue lors d'un essai sur la reproduction chez du rat (deux générations). Un facteur de 30 est appliqué conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011).

On obtient donc :

$$QS_{\text{biota_sec pois}} = 17 \text{ [mg/kg}_{\text{biota}}] / 30 = 0,56 \text{ mg/kg}_{\text{biota}} = 560 \text{ }\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}$$

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

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

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

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

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

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 l’isoxaflutole, un BCF de 11 et un BMF₁ = BMF₂ de 1 (cf.E.C., 2011) ont été retenus. On a donc :

$$QS_{\text{water sp}} = 560 \text{ [}\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}] / (11 * 1) = 51 \text{ }\mu\text{g/L}$$

$$QS_{\text{marin sp}} = 560 \text{ [}\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}] / (11 * 1 * 1) = 51 \text{ }\mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour l’empoisonnement secondaire des prédateurs	560	$\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}$
valeur correspondante dans l’eau (douce et marine)	51	$\mu\text{g/L}$

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
Cancérogénèse	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 cancérogénèse.	C.E., 2008
	L'US-EPA classe l'isoxaflutole comme une substance probablement cancérogène pour l'homme.	US-EPA, 1997
	L'OEHHA classe l'isoxaflutole comme une substance cancérogène.	OEHHA, 2000, cité dans OEHHA, 2013
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	L'isoxaflutole est susceptible de provoquer des effets sur la reproduction. Cette substance a été classée dans la catégorie 2 (H361d***, susceptible de nuire au fœtus) selon le règlement (CE) N°1272/2008. Il est à noter que la classification (H361***) résulte de la conversion de l'ancienne classification 67/548/CEE, où les seuls effets signalés étaient ceux sur le développement.	C.E., 2008

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.

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.

TOXICITE

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Valeur toxicologique de référence (VTR) [µg/kg _{corporel} /j]
Toxicité chronique (VTR à seuil)	Rats (75/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration orale via l'alimentation à 0 – 0,5 – 2 – 20 – 500 mg/kg _{corporel} /j. Effets : Altérations macroscopiques dans le foie, les poumons et les yeux. Altérations microscopiques du système nerveux et du foie.	2* *Pour la même étude, Santé Canada établi un NOAEL de 0,5 mg/kg pc/j	Chase, 1995b Cité dans le rapport US- EPA, 2011	20 ⁽¹⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 100 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10
	Apparition de carcinomes et d'adénomes hépatiques (M et F) et d'adénomes de thyroïde (M) à la plus forte dose testée.	0,5		5 ⁽²⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 100 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10
Toxicité chronique (VTR à seuil)	Souris (64-76/sexe/dose) Durée : 78 semaines Administration orale via l'alimentation (0 – 25 – 500 – 7 000 ppm, soit 0 – 3,2 – 64,4 – 977,3 mg/kg _{corporel} /j chez les mâles et 0 – 4 – 77,9 – 1161,1 mg/kg _{corporel} /j chez les femelles) Effets : Diminution du gain du poids corporel, augmentation du poids du foie, augmentation de l'incidence des altérations histopathologiques dans le foie. Apparition de carcinomes et d'adénomes hépatiques à la plus forte dose testée (C).	64,4 (C)	Chase, 1995a Cité dans le rapport US- EPA, 2011	ERU₀ = 1,14.10⁻² (3) correspondant à un excès de risque de 10⁻⁶ pour 8,77.10⁻²

(1) Cette VTR a été déterminée par le JMPR (2013), l'US-EPA (2011), l'AG-DH (1997) et la Commission Européenne (2003). Cette valeur a été reprise par l'Anses (2003).

(2) Cette VTR a été déterminée par Santé Canada (2000).

(3) Cette VTR a été déterminé par l'US EPA (1997). Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Choix de la VTR

Plusieurs VTR pour des effets à seuil et sans seuil sont disponibles.

Effets à seuil

Concernant les VTR pour des effets à seuil, six valeurs sont proposées par différents organismes. Toutefois, une même valeur est obtenue à partir de la même démarche de construction pour cinq d'entre eux. En effet, le JMPR, l'US-EPA, l'AG-DH, la Commission Européenne et l'Anses proposent une VTR de 20 µg/kg pc/j. Cette valeur repose sur une étude de deux ans chez le rat (Chase, 1995b) et retient une NOAEL de 2 mg/kg pc/j, déterminée pour différents effets sur le foie, les poumons, les yeux et le système nerveux. Comme rapporté dans l'étude sur deux générations chez les rats (voir « tableau toxicité sur les mammifères »), une NOAEL du même ordre de grandeur a été établi pour les effets hépatiques et pour la diminution de la survie des jeunes rats, ce qui conforte la NOAEL retenue (AG-DH, 2013; JMPR, 2014). Les effets critiques retenus sont en adéquation avec le profil toxicologique de la substance. Le facteur d'incertitude de 100 appliqué semble approprié par rapport à l'étude clé retenue. Ainsi, la valeur de 20 µg/kg pc/j proposée par le JMPR, l'US-EPA, l'AG-DH, la Commission Européenne et l'Anses est jugée de qualité acceptable.

A partir de la même étude de deux ans chez le rat, Santé Canada propose une autre valeur. Celle-ci est basée sur une NOAEL de 0,5 mg/kg pc/j pour l'apparition d'une kératite oculaire à des doses de 2 mg/kg pc/j. Cependant, l'incidence d'apparition de cette lésion n'était pas statistiquement significative par rapport au lot témoin et aucune relation dose-réponse n'a été établie (Chase, 1995b). Santé Canada applique ensuite un facteur d'incertitude de 100 qui est bien adapté. L'effet critique retenu n'étant pas jugé pertinent, cette VTR n'est pas retenue.

L'INERIS retient la valeur à seuil de 20 µg/kg pc/j proposée par le JMPR, l'US-EPA, l'AG-DH, la Commission Européenne et l'Anses.

Effets sans seuil

Certains organismes n'ont pas classé l'isoxaflutole comme substance cancérigène. En effet, l'isoxaflutole ne fait pas l'objet d'un classement pour les effets cancérigènes au niveau réglementaire européen (CLP), ni par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). En l'absence d'informations précises concernant l'évaluation de cette substance par ces deux organismes, il est probable que le potentiel cancérigène de l'isoxaflutole n'ait pas été évalué dans les deux cas.

En réalité, les différents organismes qui ont évalué son potentiel cancérigène semblent partagés quant aux conclusions. Ainsi, l'US-EPA classe l'isoxaflutole comme une substance probablement cancérigène pour l'homme, B1. Au contraire, l'isoxaflutole n'est pas envisagé comme une substance cancérigène pour l'homme par la Commission Européenne (E.C., 2003) Ce qui confirme les conclusions de l'évaluation réalisée en 1999 par le Comité Scientifique en Plantes (SCP, 1999³). Cependant, le JMPR⁴, au cours de sa dernière évaluation de l'isoxaflutole, a considéré que cette substance était cancérigène chez le rat et chez la souris. Toutefois, ce comité retient le risque cancérigène pour l'homme *via* l'alimentation comme improbable du fait de l'utilisation de la VTR à seuil proposée. En effet, d'après le JMPR, la valeur pour des effets à seuil serait suffisamment protectrice pour couvrir les effets cancérigènes.

Au cours des études de mutagenèse et de génotoxicité conduites, l'isoxaflutole s'est révélé négatif (JMPR, 2014; US-EPA, 1997; US-EPA, 1998; US-EPA, 2011).

Des effets cancérigènes hépatiques et thyroïdiens ont été rapportés au cours des études chez les rats et les souris lors d'une exposition chronique à l'isoxaflutole. Chez le rat mâle, une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'apparition d'adénomes de thyroïdes a été décrite. D'autres types de tumeurs ont été observés chez les rats et souris, notamment une augmentation statistiquement significative de l'incidence globale des adénomes et des carcinomes de foie. Le mécanisme d'action responsable de l'apparition des adénomes de la thyroïde pourrait être secondaire à un déséquilibre pituitaire-thyroïde, observé uniquement à des fortes doses (SCP, 1999; US-EPA, 1997; US-EPA, 1998). Cependant, le Comité Scientifique en Plantes (SCP, 1999) a proposé que les

³ Ancien Comité de la Commission Européenne.

⁴ Organisme rattaché à l'Organisation Mondiale de la Santé .

tumeurs hépatiques observées chez la souris seraient dues à une induction enzymatique induite par l'isoxaflutole. Des évaluations plus récentes (JMPR, 2014; US-EPA, 1997) considèrent les informations disponibles comme insuffisantes pour établir le mécanisme cancérigène de ces tumeurs hépatiques.

L'US-EPA propose de retenir la VTR à seuil pour couvrir les effets tumoraux thyroïdiens car le mécanisme d'action n'est pas mutagène (US-EPA, 1997; US-EPA, 1998). En revanche, pour les effets sur le foie, dont le mécanisme d'action n'est pas connu, cet organisme suggère une approche sans seuil et propose la valeur d'ERU_o de $1,14.10^{-2}$ (mg/kg/j)⁻¹. Cette valeur repose sur une étude de 78 semaines chez la souris exposée à différentes doses d'isoxaflutole via l'alimentation (Chase, 1995a). L'US-EPA a jugé la qualité de cette étude comme acceptable. En s'appuyant sur les incidences d'apparition des adénomes et des carcinomes hépatiques chez les mâles, l'US-EPA a calculé un excès de risque unitaire de $1,14.10^{-2}$ (mg/kg/j)⁻¹. La démarche globale de construction de la valeur sans seuil proposée par l'US-EPA RED est recevable.

En l'absence de précision concernant le mécanisme de cancérogenèse hépatique, il n'est pas possible d'écarter le potentiel cancérigène de l'isoxaflutole chez l'homme. Dans la mesure où le mécanisme d'action n'est pas connu et qu'une valeur sans seuil est disponible pour couvrir les possibles effets cancérogènes induits par cette substance, l'INERIS retient la VTR sans seuil proposée par l'US-EPA, soit un ERU_o de $1,14.10^{-2}$ (mg/kg/j)⁻¹. Cette valeur correspond à un excès de risque de 10^{-6} de $8,77.10^{-2}$ µg/kg_{corporel}/j.

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) :

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

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 $8,77.10^{-2}$ µg/kg_{corporel}/j (cf. tableau ci-dessus),
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- facteur de sécurité supplémentaire pour tenir compte des potentiels effets CMR ou de perturbation endocrine de la substance. Les potentiels effets CMR ont été pris en compte lors de la détermination de la VTR, l'application du facteur de sécurité supplémentaire n'est donc pas pertinent.
- 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 l'isoxaflutole, le calcul aboutit à :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0,1 * 8,77.10^{-2} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * 70 [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{0,115 [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]} = 5,34 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$$

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 l'isoxaflutole, on obtient donc :

$$QS_{\text{water_hh food}} = 5,34 / (11 * 1) = 0,48 \mu\text{g}/\text{L}$$

$$QS_{\text{marine_hh food}} = 5,34 / (11 * 1 * 1) = 0,48 \mu\text{g}/\text{L}$$

Proposition de norme de qualité pour la santé humaine via la consommation de produits de la pêche	5,3	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	0,5	$\mu\text{g}/\text{L}$

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 $\mu\text{g}/\text{L}$). Pour l'isoxaflutole, la Directive 98/83/CE fixe une valeur de 0,1 $\mu\text{g}/\text{L}$.

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

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

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 $8,77.10^{-2} \mu\text{g/kg}_{\text{corporel}}/\text{j}$ (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.
- $F_{\text{sécurité}}$: facteur de sécurité supplémentaire pour tenir compte des potentiels effets CMR ou de perturbation endocrinienne de la substance. Les potentiels effets CMR ont été pris en compte lors de la détermination de la VTR, l'application du facteur de sécurité supplémentaire n'est donc pas pertinent.

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 :

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

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 l'isoxaflutole, on obtient :

$$QS_{dw, hh} = \frac{0,1 * 8,77.10^{-2} * 70}{2 * (1 - 0)} = 0,307 \mu\text{g/L}$$

La valeur la plus protectrice de 0,1, 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	$\mu\text{g/L}$
------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-----------------

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}	0,1	µg/L
Organismes aquatiques (eau douce) Concentration Maximum Acceptable	MAC	1,6	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Moyenne annuelle	AA-QS _{marine_eco}	0,01	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Concentration Maximum Acceptable	MAC_{marine}	0,2	µg/L
Empoisonnement secondaire des prédateurs	QS _{biota sec pois}	560	µg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS _{water_sp} QS _{marine_sp}	51	µg/L
Santé humaine via la consommation de produits de la pêche	QS _{biota hh}	5,3	µg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS _{water hh food} QS _{marine hh food}	0,5	µg/L
Santé humaine via l'eau destinée à la production d'eau potable	QS _{dw_hh}	0,1	µg/L

Pour l'isoxaflutole, la norme de qualité pour les organismes aquatiques et l'eau de boisson sont identiques et sont la valeur la plus faible pour l'ensemble des approches considérées.

BIBLIOGRAPHIE

- AG-DH (2013). ADI List. Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary chemicals. Current as of 30 September 2013. Australian Government. Department of Health. Office of Chemical Safety
- AGRITOX. (2003). "AGRITOX - Base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques. Isoxaflutole." 2014, from <http://www.agritox.anses.fr/php/sa.php?sa=1189>.
- Alletto L B.P., Bergheaud V and Coquet Y (2011). "Variability of retention process of isoxaflutole and its diketonitrile metabolite in soil under conventional and conservation tillage." *Pest Management Science* **68**: 610-617.
- Beltrán E F.H., Cooper JF and Coste CM (2003). "Retention and mobility of Isoxaflutole and its derivatives in soil." 334-344.
- Bettencourt M.J. (1995). RPA 201772 Technical - Acute toxicity to mysid shrimp (*Mysidopsis bahia*) under flow-through conditions. Springton Laboratory, Rhone-Poulenc http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-123000_23-Oct-95_023.pdf.
- 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.
- Chase K.R. (1995a). RPA201772ai: Oncogenicity study by dietary administration to CD-1 mice for 78 weeks. Pharmaco LSR, Eye, Suffolk IP23 7PX, England. Pharmaco LSR Report No: 95/RHA509/0343. October 16, 1995. MRID 43904807. Unpublished. http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-123000_20-Dec-96_053.pdf.
- Chase K.R. (1995b). RPA201772ai: Combined Oncogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to CD rats for 104 weeks. Life Science Research Limited, Eye, Suffolk, England. LSR Report 95/0499, October 27, 1995. MRID 43904806. Unpublished. http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-123000_20-Dec-96_052.pdf.
- Collins M.K. (1995). RPA 202248 - Acute Toxicity to mysids (*Mysidopsis bahia*) Under Static Renewal Conditions. Springton Laboratory, Rhone-Poulenc http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-123000_11-Sep-96_045.pdf.
- E.C. (2003). Review report for the active substance isoxaflutole. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 15 April 2003 in view of the inclusion of isoxaflutole in Annex I of Directive 91/414/EEC. European Commission - Health and Consumer Protection Directorate General, Sanco/3136/99-Final http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.detail.
- 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.
- ECHA (2013). Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of isoxaflutole [CAS number: 141112-29-0]. 8 March 2013. <http://echa.europa.eu/documents/10162/a44d9974-2747-4736-8d38-9d72ea21484e>.
- ETOX. (2007). "ETOX: Datenbank für ökotoxikologische Wirkungsdaten und Qualitätsziele." from <http://webetox.uba.de/webETOX/index.do>.
- Health Canada (2000). Regulatory Note - Isoxaflutole, Ottawa, Ontario
- JMPR (2014). Pesticide Residues in Food - 2013. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Report 2013. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Report13/JMPR_2013_Report.pdf.
- Lin C.H L.R.N., Garrett H.E, and George M.F (2004). "Incorporating forage grasses in riparian buffers for bioremediation of atrazine, isoxaflutole and nitrate in Missouri." *Agroforestry systems* **63**: 91-99.
- OEHHA. (2013). "Chemicals known to the State to Cause Cancer or Reproductive Toxicity." from http://www.oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/Newlist.html.
- 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.
- PPDB. (2014). "Pesticide Properties DataBase." 2014, from <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm>.
- Putt A.E. (1993). RPA 201772 - Acute Toxicity to Daphnids (Daphnia magna) Under Flow-Through Conditions. Springborn laboratories, Inc. Rhone-Poulenc http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-123000_12-Jun-95_009.pdf.
- RIVM (2012). CLH Report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: Isoxaflutole. RIVM
- SCP (1999). Opinion of the Scientific Committee on Plants regarding the inclusion of Isoxaflutole in Annex 1 of Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scp/out40_en.pdf.
- Sousa J.V. (1995). Isoxaflutole - Chronic Toxicity to Mysids (Mysidopsis bahia) Under Flow-Through Conditions. Springton Laboratory, Rhone-Poulenc http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-123000_11-Sep-96_045.pdf.
- US-EPA (1997). Carcinogenicity Peer Review of Isoxaflutole. United States Environmental Protection Agency http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-123000_6-Aug-97_075.pdf.
- US-EPA (1998). Isoxaflutole - 123000: Revised Health effects Division Risk Characterization Document for the First Food Use of Isoxaflutole in/on Corn (6F4664). United States Environmental Protection Agency http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-123000_27-Jul-98_099.pdf.
- US-EPA (2011). Isoxaflutole. Section 3 Registration for Use on Soybeans. Human-Health Risk Assessment. United States Environmental Protection Agency <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2010-0845-0005>.
- US-EPA. (2014, Feb. 2014). "Pesticide Ecotoxicity Database, Environmental Fate and Effects Division of the Office of Pesticide Programs." 2014, from <http://www.ipmcenters.org/Ecotox/DataAccess.cfm>.
- Wisconsin-Department-of-Agriculture (2002). Final Environmental Impact Statement for the Use of Pesticides Containing Isoxaflutole in Wisconsin. Agricultural Resource Management <http://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/isoxaflutole.wisc.feis.2002.pdf>.