

VALEUR GUIDE ENVIRONNEMENTALE

EAU DOUCE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $VGE_{EAU-DOUCE} = 0,016 \mu\text{g/L}$

fondée sur la proposition de norme de qualité pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche

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

EAU MARINE

Moyenne Annuelle dans l'eau : $VGE_{EAU-MARINE} = 0,016 \mu\text{g/L}$

fondée sur la proposition de norme de qualité pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau: $MAC_{EAU-MARINE} = 0,5 \mu\text{g/L}$

VALEURS GUIDES POUR LE SEDIMENT

Avec un Koc moyen de 4753 L/kg et un log Kow supérieur à 3, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment peut être recommandée selon le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a).

Le seuil proposé n'est fondé que sur la méthode du coefficient de partage à l'équilibre : il est calculé à partir de la norme de qualité dans l'eau et du Koc. L'incertitude de cette méthode devrait être prise en compte lors la mise en application du seuil sédiment

Proposition de valeur guide de qualité pour les sédiments (eau douce)	105	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed poids humide}}$
	275	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed poids sec}}$
Proposition de valeur guide de qualité pour les sédiments (eau marine)	10	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed poids humide}}$
	27	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed poids sec}}$

L'imazalil est un fongicide de la famille des imidazoles, utilisé comme fongicide sur les fruits en post-récolte, dans le traitement des semences contre divers champignons ou encore comme biocide en tant que désinfectant ou produit de protection.

D'un point de vue de son usage comme pesticide, il a été évalué pour les risques potentiels qu'il peut causer à la santé humaine et l'environnement dans le cadre de la Directive 91/414/CEE et son autorisation a été renouvelée jusqu'en 2021. L'Imazalil est autorisé en France pour son usage post-récolte sur les bananes et dans le traitement des semences (pommes de terre). Il est commercialisé sous 6 formulations différentes, du nom de : Diabolo, Fungaflor 75 C, Imazatop 100, Lilazami 100 SL, Neozil 75 SP et Timazile.

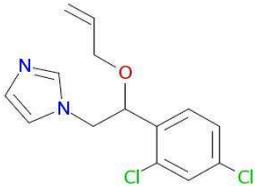
D'un point de vue de son usage comme biocide, il est notifié dans le cadre de la Directive 98/8/CE pour une évaluation pour 6 types de produits dont 5 ont déjà été évalués et sont non autorisés, à savoir : Désinfectants utilisés dans le domaine privé et dans le domaine de la santé publique et autres produits biocides (TP2) ; Désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (TP4) ; Produits de protection du bois (TP8) ; Produits de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux (TP13) et Produits de protection pour les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux (TP20). Un usage de cette substance active reste à évaluer, dans les produits biocides destinés à l'hygiène vétérinaire (TP3). Aucun rapport européen d'évaluation des risques n'est à ce jour publiquement disponible pour cette substance active en tant que biocide.

D'un point de vue de son mode d'action chez les organismes aquatiques, l'imazalil est un fongicide imidazole. Le groupement azolé¹ est le groupement fonctionnel responsable du mode d'action fongicide de nombreuses imidazoles et triazoles. Il agit en inhibant une enzyme spécifique de la biosynthèse des stérols (Siegel et Ragsdale, 1978), *via* la liaison du fongicide sur le fer de l'hème de l'enzyme correspondante, la stérol 14-déméthylase, ERG11 ou cytochrome CYP51 (Zarn *et al.*, 2003) chez les champignons. Or, le gène codant pour le CYP51 présente des orthologues² catalytiques dans les plantes, les procaryotes et les espèces supérieures comme les mammifères (EFSA, 2009a). Il est donc attendu que ces derniers taxons soient également susceptibles d'être affectés par les fongicides azolés pour la synthèse de leurs stérols et certains effets observés chez eux suite à une exposition aux fongicides azolés pourraient être attribués à ce mode d'action toxique commun.

¹ Les fongicides azolés regroupent des structures hétérocycliques insaturés à 5 atomes, partagés entre azote et carbone, avec les azoles (1 atome d'azote pour 4 atomes de carbone), les pyrazoles et imidazoles (2 atomes d'azote pour 3 atomes de carbone), les triazoles (3 atomes d'azote pour 2 atomes de carbone) et les tétrazoles (4 atomes d'azote pour 1 atome de carbone).

² Gènes orthologues : gènes de séquences identiques mais présents dans des espèces différentes

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Imazalil
Autres dénominations/synonymes	(RS)-1-(β-allyloxy-2,4-dichlorophenethyl)imidazole allyl (RS)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-imidazol-1-ylethyl ether (RS)-1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(2-propenyloxy)ethyl]-1H-imidazole
Numéro CAS	35554-44-0 (anciennement 73790-28-0)
Formule moléculaire	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O
Code SMILES	c1cc(Cl)cc(Cl)c1C(OCC=C)Cn2cncc2
Structure moléculaire	

EVALUATIONS EXISTANTES ET INFORMATIONS REGLEMENTAIRES

Evaluations existantes	<p>Évalué dans le cadre de la Dir. 91/414/CEE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rapport d'évaluation proposé par les Etats membres rapporteur (Pays-Bas) et co-rapporteur (Espagne) (EFSA, 2010 ; EFSA, 2009b) <p>Évalué dans le cadre de la classification harmonisée (ECHA, 2013a)</p> <p>Évalué dans le cadre de la Dir. 98/8/CE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pas de rapport européen d'évaluation des risques publiquement disponible 										
Phrases de risque et classification	<p><i>Annexe VI Règlement (CE) No 1272/2008 (C.E., 2008)</i></p> <table> <tr> <td>Acute Tox. 4 *</td> <td>H332</td> </tr> <tr> <td>Acute Tox. 4 *</td> <td>H302</td> </tr> <tr> <td>Eye Dam. 1</td> <td>H318</td> </tr> <tr> <td>Aquatic Acute 1</td> <td>H400</td> </tr> <tr> <td>Aquatic Chronic 1</td> <td>H410</td> </tr> </table>	Acute Tox. 4 *	H332	Acute Tox. 4 *	H302	Eye Dam. 1	H318	Aquatic Acute 1	H400	Aquatic Chronic 1	H410
Acute Tox. 4 *	H332										
Acute Tox. 4 *	H302										
Eye Dam. 1	H318										
Aquatic Acute 1	H400										
Aquatic Chronic 1	H410										
Effets endocriniens	<p>L'imazalil 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/vPvB³ (C.E., 2006) ou POP⁴ (PNUE, 2001).</p>										

³ 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).

Normes de qualité existantes	<p>Union Européenne (C.E., 1998) : 0,1 µg/L (pesticide) pour l'eau destinée à la production d'eau potable.</p> <p>AGRITOX : 14,8 µg/L pour la protection des organismes aquatiques.</p>
Mesure de restriction	<p>Dans le cadre d'un usage agricole, seules les utilisations en tant que fongicide peuvent être autorisées.</p> <p>Les conditions d'autorisation prévoient, s'il y a lieu, des mesures visant à atténuer les risques.</p> <p>Les États Membres sont notamment tenus d'accorder une attention particulière aux risques pour les organismes aquatiques (E.C., 2011b).</p>
Substance(s) associée(s)	<p>Les conclusions du rapport de l'EFSA (EFSA, 2010) rapportent principalement les informations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tous les produits de dégradation de l'imazalil n'ont pas été identifiés, notamment certains produits de dégradation « majeurs » formés lors de la photolyse, mais du fait de la forte affinité de la substance pour les sédiments en milieu aquatique, la photolyse n'est pas un processus de dégradation pertinent à approfondir. - Métabolite formé par les plantes et se retrouvant dans les eaux de surface, l'eau potable et les sols : Méthyl isothiocyanate (métabolite R014821).

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

	Valeurs	Source
Poids moléculaire [g/mol]	297,18	EFSA, 2010
Hydrosolubilité [mg/L]	184 à pH 7,6 à 20°C	EFSA, 2010
Pression de vapeur [Pa]	1,58 10 ⁻⁴ à 25°C	EFSA, 2010
Constante de Henry [Pa.m³/mol]	1,08 10 ⁻⁴	EFSA, 2010
Log du coefficient de partage Octanol-eau (log Kow)	4,1 (calculé)	US-EPA
	3,82 (expérimental)	Tomlin (2003), cité par US-EPA, 2011
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) [L/kg]	4753 (moy. arithmétique, sols)	EFSA, 2010
Constante de dissociation (pKa)	6,49	EFSA, 2010

⁴ 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).

COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT

PERSISTANCE

		Source
Hydrolyse	Stable hydrolytiquement à pH 5, 7 et 9 à 25°C	EFSA, 2010
Photolyse	<p>Dans des tests réalisés à 25 ± 1°C et à pH7 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irradiation continue et naturelle : DT₅₀ = 6,1 jours ; DT₉₀ = 20,2 jours - Irradiation naturelle <> 30-40°N : DT₅₀ = 11,1 jours ; DT₉₀ = 37,0 jours - Irradiation naturelle <> 50°N : DT₅₀ = 11,6 jours ; DT₉₀ = 38,6 jours <p>Les produits de dégradation « majeurs » (> 10%) de l'imazalil formés lors de la photolyse, au nombre de 4, n'ont pas été identifiés. Néanmoins, du fait de la forte affinité de la substance pour les sédiments en milieu aquatique, la photolyse n'est pas un processus de dégradation pertinent à approfondir.</p>	EFSA, 2010
Biodégradabilité	<p>Non rapidement biodégradable</p> <p><u>Dans les sédiments :</u> Dans un système eau-sédiments, la dissipation de l'imazalil de l'eau vers le sédiment est quasi-immédiate et correspond à 61 – 69% de partition vers le sédiment. Considérant le système total, l'imazalil fait preuve d'une grande persistance (DT_{50-whole system water sed} = 163 j (moyenne arithmétique sur 2 sites en Suisse)), avec absence de formation de produits de dégradation « majeurs » (>10% du composé parent).</p> <p>Des essais faits en présence d'imazalil marqué radioactivement sur le groupement phényle d'une part et sur le noyau imidazole d'autre part, ont permis de confirmer l'absence de produits de dégradation majeurs dans le système eau-sédiments.</p>	<p>EFSA, 2010</p> <p>EFSA, 2014</p>
	<p><u>Dans les sols :</u> En conditions aérobies, l'imazalil se dégrade en méthyl isothiocyanate (R014821) dans les sols pour 9,6% après 120 j. DT_{50-lab} = 16,5 j</p> <p>Des essais faits en présence d'imazalil marqué radioactivement sur le groupement phényle d'une part et sur le noyau imidazole d'autre part, ont permis de confirmer l'absence de produits de dégradation majeurs dans le sol. Par ailleurs, concernant les produits de dégradation mineurs, ceux-ci se sont révélés être essentiellement de la substance active avec du R01482, produit de dégradation lié aux sols mais extractible.</p>	<p>EFSA, 2010</p> <p>EFSA, 2014</p>

DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT

		Source
Adsorption	Compte tenu du Koc de 4753 L/kg, l'imazalil est susceptible de s'accumuler sur les particules solides.	-
	Étude en laboratoire de 2 systèmes naturels eau-sédiment : la dissipation de l'imazalil de l'eau vers le sédiment est quasi-immédiate et correspond à 61 – 69% de partition vers le sédiment.	EFSA, 2010
Volatilisation	Compte tenu de la faible constante de Henry (1,08 10 ⁻⁴ Pa.m ³ /mol), la volatilisation de l'imazalil depuis la phase aqueuse est peu probable.	-
Bioaccumulation/ biomagnification	Une étude du potentiel de bioconcentration du poisson a permis de mesurer un BCF compris entre 48,7 et 63,8 pour la truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>), démontrant ainsi un faible risque de bioconcentration dans le poisson.	EFSA, 2010
	Une recherche bibliographique n'a pas permis de trouver de valeur indicative d'une potentielle amplification de l'imazalil dans les organismes vivants. Il est à noter que la bioamplification de l'imazalil est peu probable compte tenu du faible BCF mesuré disponible chez le poisson (cf. supra).	-
	Un BCF de 63,8 est utilisé dans la détermination des normes de qualité. En l'absence de valeurs disponibles de BMF mesuré, le document guide technique européen 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 : BMF₁ = BMF₂ = 1.	E.C., 2011a

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. Les données présentées ont fait l'objet d'un examen collectif européen dans le cadre de la Directive 91/414/CE et dans le cadre de la classification de la substance pour la partie environnement (évaluation par le « Risk Assessment Committee » (RAC) de l'Agence Européenne des Substances Chimiques (ECHA)) n'ont pas fait l'objet de validation supplémentaire. Les autres données, issues de publications scientifiques (Pennati *et al.*, 2006 ; Zega *et al.*, 2009), ont fait l'objet d'une validation par l'INERIS.

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. On notera ici une exception, avec la citation d'EC₅₀ pour un test considéré comme chronique sur les ascidies (cf. argumentations ci-après).

Validation groupe d'experts : Juillet 2014

Version 1 : 21/12/2015

DRC-15-136849-12775A

Page 6

ECOTOXICITE

D'après les informations disponibles dans les conclusions du rapport d'évaluation des risques de l'EFSA (EFSA, 2010), le produit de dégradation principal de l'imazalil potentiellement présent dans l'environnement, le méthyl isothiocyanate (R014821), est moins toxique pour les organismes aquatiques que le composé parent lui-même. Aussi, seules les données d'écotoxicité de l'imazalil sont présentées ci-dessous.

ECOTOXICITE AQUATIQUE AIGUË

Organisme		Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source
Algues & plantes aquatiques	Eau douce	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	CE _{r-50} 72h	1,2 (mm)	Valide	Van Ginneken (1996) cité par EFSA, 2010, ECHA, 2013b
		OCDE 201 Statique	CE _{b-50} 72h	0,87 (mm)		
	Milieu marin	Pas d'information disponible				
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ 48h	3,5 (n)	Valide	EFSA, 2010 Weytjens et Wils (1990) cité par ECHA (2013)
	Milieu marin	<i>Ciona intestinalis</i>	EC ₅₀ ⁽¹⁾ 30mn	0,216	Valide	Zega <i>et al.</i> , 2009
		<i>Phallusia mammillata</i>	EC ₅₀ ⁽¹⁾ 30mn	0,199	Valide	Pennati <i>et al.</i>, 2006
	Sédiment	Pas d'information disponible				
Poissons	Eau douce	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	CL ₅₀ 96h	1,48 (mm)	Valide	Weytjens et Wils (1989) cité par EFSA, 2010, ECHA (2013)
		<i>Brachydanio rerio</i>	CL ₅₀ 96h	2,75 (mm)	Valide	Weytjens et Wils (1988) cité par ECHA (2013)
	Milieu marin	Pas d'information disponible				

mm : données basées sur des concentrations moyennes mesurées

n : données basées sur des concentrations nominales

⁽¹⁾ Essais *in vitro* sur cellules embryonnaires d'ascidies (embryons au stade 2 cellules), au cours desquels des effets sur le développement larvaire ont été observés avec, à 0,3 µg/L d'exposition, ca. 60% (Zega *et al.*, 2009) et 75% (Pennati *et al.*, 2006) d'effets observés.

ECOTOXICITE AQUATIQUE CHRONIQUE

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source	
Algues & plantes aquatiques	Eau douce	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> OCDE 201 Statique	NOEC _{r-50} 72h	0,457 (mm)	Valide	Van Ginneken (1996) cité par ECHA (2013)
	Milieu marin	Pas d'information disponible				
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i> OCDE 211 Semi-statique	NOEC _{repro} 21j	0,025 (n)	Valide	Kuhl et Wydra (2008) cité par ECHA (2013)
	Milieu marin	<i>Ciona intestinalis</i> Statique	LOEC ⁽¹⁾ NOEC ⁽¹⁾ 30mn	0,3 0,03	Valide	Zega <i>et al.</i> , 2009
		<i>Phallusia mammillata</i> Statique	LOEC ⁽¹⁾ NOEC ⁽¹⁾ 30mn	0,3 0,03	Valide	Pennati <i>et al.</i> , 2006
	Sédiment	<i>Chironomus riparius</i> ASTM / E1706 Statique	NOEC 17j	27,5 mg/kg sediment poids sec	Valide	EFSA, 2010
Poissons	Eau douce	<i>Oncorhynchus mykiss</i> OCDE 204 Flux continu	NOEC 28j	0,225 (mm)	Valide	Weytjens (1989) cité par ECHA (2013)
	Milieu marin	Pas d'information disponible				

mm : données basées sur des concentrations moyennes mesurées

n : données basées sur des concentrations nominales

⁽¹⁾ Essais *in vitro* sur cellules embryonnaires d'ascidies (embryons au stade 2 cellules), au cours desquels des effets ont été observés sur le développement larvaire à la plus faible concentration testée. A cette concentration de 0,03 µg/L, les effets observés sont proches de 10%. Aussi, la NOEC est-elle approximée à cette concentration de 0,03 µg/L.

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., 2011a). 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., 2011a).

En ce qui concerne les organismes marins, selon le guide technique pour la détermination de normes de qualité environnementale (E.C., 2011a), 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.

Validation groupe d'experts : Juillet 2014

Version 1 : 21/12/2015

DRC-15-136849-12775A

- **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'imazalil, on dispose de données disponibles et validées pour les algues, les crustacés et les poissons en aigu, ainsi qu'en chronique, avec une donnée chronique en supplément pour le taxon des insectes. Sur la base des informations disponibles, les invertébrés représentent le taxon le plus sensible en exposition chronique et aiguë. Aussi, un facteur d'extrapolation de 10 s'applique à la NOEC de 0,025 mg/l obtenue avec *Daphnia magna*. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$AA-QS_{water_eco} = 0,025 / 10 = 2,5 \cdot 10^{-3} \text{ mg/L, soit}$$

$$AA-QS_{water_eco} = 2,5 \text{ } \mu\text{g/L}$$

En ce qui concerne les organismes marins, le jeu de données disponibles pour l'imazalil 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. Les ascidies – appartenant au sous-embranchement des tunicés – constituent un taxon spécifique du milieu marin. Par conséquent, conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a), un facteur d'extrapolation de 50 s'applique pour déterminer la AA-QS_{marine_eco}. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$AA-QS_{marine_eco} = 0,025 / 50 = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mg/L, soit}$$

$$AA-QS_{marine_eco} = 0,5 \text{ } \mu\text{g/L}$$

• **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., 2011a).

Pour l'imazalil, on dispose de données aiguës pour 3 niveaux trophiques. Comme en chronique, les organismes les plus sensibles sont des invertébrés, et plus précisément les ascidies, avec des CE₅₀ de 0,216 et 0,199 mg/l. Conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a), un facteur d'extrapolation de 100 s'applique sur cette donnée de CE₅₀. Compte tenu du fait que le mode d'action de la substance ne permet pas de cibler un taxon spécifique comme le taxon le plus sensible, il ne semble pas justifié dans ce cas d'abaisser le facteur d'extrapolation à 10. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$MAC = 0,2 / 100 = 0,002 \text{ mg/L, soit}$$

$$MAC = 2 \text{ } \mu\text{g/L}$$

En ce qui concerne les organismes marins, le jeu de données disponible pour l'imazalil 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 clés et une diversité d'espèces plus importante. Les ascidies – appartenant au sous-embranchement des tunicés – constituent un taxon spécifique du milieu marin. Par conséquent, conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a), un facteur d'extrapolation de 500 s'applique sur la même donnée d'écotoxicité que celle utilisée pour l'eau douce, pour déterminer la MAC_{marine}. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$MAC_{marine} = 0,2 / 500 = 0,0004 \text{ mg/L, soit}$$

$$MAC_{marine} = 0,4 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Selon le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a), lorsque la détermination de la MAC conduit à une valeur plus faible que l'AA-QS, la MAC est fixée à une valeur égale à la AA-QS. Pour l'imazalil, il est donc proposé de prendre la valeur d'AA-QS comme concentration maximale acceptable à la fois pour l'eau douce mais aussi pour le milieu marin.

Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau douce)		
Moyenne annuelle [AA-QS_{water_eco}]	2,5	µg/L
Concentration Maximum Acceptable [MAC]	2,5	µg/L
Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau marine)		
Moyenne annuelle [AA-QS_{marine_eco}]	0,5	µg/L
Concentration Maximum Acceptable [MAC_{marine_eco}]	0,5	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).

Les valeurs guides de qualité pour les organismes benthiques (QS_{sed} et QS_{sed marin}) sont calculées conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a). 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 sur les organismes benthiques pour lesquels des résultats valides sont disponibles. Les règles détaillées pour le choix des facteurs sont données dans le guide technique européen (E.C., 2011a).

Un essai statique chronique réalisé sur *Chironomus riparius* est disponible. Ce test utilise le sédiment comme voie de contamination et est validé dans le rapport de l'EFSA (EFSA, 2010). La NOEC obtenue est de 27,5 mg/kg poids sec. Conformément au guide technique européen de détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a), un facteur d'extrapolation de 100 s'applique sur la plus faible donnée chronique, d'où :

$$QS_{\text{sed dry weight}} = 27,5 / 100 = 0,275 \text{ mg/kg poids sec, soit}$$

$$QS_{\text{sed dry weight}} = 275 \text{ } \mu\text{g/kg poids sec}$$

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

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

Avec $F_{\text{solide sed}}$: fraction volumique en solide dans les sédiments en [$m^3_{\text{solide}}/m^3_{\text{susp}}$]. 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., 2011a) est utilisée : $0,2 m^3/m^3$.

RHO_{solide} : masse volumique de la partie sèche en [$kg_{\text{solide}}/m^3_{\text{solide}}$]. 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., 2011a) est utilisée : $2500 kg/m^3$.

Pour l'imazalil, la concentration correspondante en poids humide est :

$$QS_{\text{sed wet weight}} = QS_{\text{sed dry weight}} / 2,6 = 275 / 2,6 = 105 \text{ } \mu\text{g/kg poids humide}$$

Pour les eaux côtières et de transition, la même donnée d'écotoxicité est utilisée, à laquelle on applique un facteur d'extrapolation de 1000 conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a). Ainsi, on obtient :

$$QS_{\text{sed marin dry weight}} = 27,5 / 1000 = 0,0275 \text{ mg/kg poids sec, soit}$$

$$QS_{\text{sed marin dry weight}} = 27,5 \text{ } \mu\text{g/kg poids sec}$$

La concentration correspondante en poids humide 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 $[m^3_{\text{solide}}/m^3_{\text{susp}}]$. 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., 2011a) est utilisée : $0,2 m^3/m^3$.

RHO_{solide} : masse volumique de la partie sèche en $[kg_{\text{solide}}/m^3_{\text{solide}}]$. 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., 2011a) est utilisée : $2500 kg/m^3$.

Pour l'imazalil, la concentration correspondante en poids humide est :

$$QS_{\text{sed marin wet weight}} = QS_{\text{sed marin dry weight}} / 2,6 = 27,5 / 2,6 = 10,5 \text{ } \mu\text{g/kg poids humide}$$

Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau douce)	105	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed}} \text{ poids humide}$
	275	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed}} \text{ poids sec}$
Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau marine)	10	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed}} \text{ poids humide}$
	27	$\mu\text{g/kg}_{\text{sed}} \text{ poids sec}$
Conditions particulières	<p>Avec un Koc moyen de 4753 L/kg et un log Kow supérieur à 3, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment peut être recommandée selon le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a).</p> <p>Le seuil proposé n'est fondé que sur la méthode du coefficient de partage à l'équilibre : il est calculé à partir de la norme de qualité dans l'eau et du Koc. L'incertitude de cette méthode devrait être prise en compte lors la mise en application du seuil sédiment</p>	

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., 2011a). 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., 2011a). 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 (50/sexe/dose) Durée : 23 mois Administration orale via l'alimentation (0 – 50 – 200 – 600 ppm, soit 0 – 7 – 28 – 88 mg/kg_{corporel}/j chez les mâles et 0 – 8 – 35 – 110 mg/kg_{corporel}/j chez les femelles). Effets : Altérations histologiques du foie chez les mâles. Diminution du gain du poids corporel chez les femelles. Augmentation d'adénomes hépatiques chez les mâles traités à des doses ≥ 28 mg/kg_{corporel}/j.</p>	8	<p>Verstraeten <i>et al.</i>, 1993, cité dans les rapports JMPR, 2000; US-EPA, 1998; US-EPA, 2000 ; EFSA, 2009b</p>	Valeur indiquée par l'étude	50
	<p>Rats (20/sexe/dose) Durée : 18 mois Administration orale via l'alimentation (0 – 25 – 100 – 400 ppm, soit 0 – 1,2 – 5 – 20 mg/kg_{corporel}/j). Effets : Apparition de vacuoles et de corps d'inclusion dans les hépatocytes. Diminution des concentrations d'albumine chez les mâles. Diminution du gain de poids chez les femelles.</p>	5	<p>Lina <i>et al.</i>, 1984, cité dans le rapport JMPR, 2000 ; EFSA, 2009b</p>	Valeur indiquée par l'étude	100
	<p>Rats (50/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration orale via l'alimentation (0 – 50 – 200 – 1200 – 2400 ppm, soit 0 – 2,7 – 10,8 – 65,8 – 134,8 mg/kg_{corporel}/j chez les mâles et 0 – 3,6 – 14,6 – 85,2 – 168,8 mg/kg_{corporel}/j chez les femelles).</p>	10,8	<p>Cité dans le rapport US-EPA, 1999</p>	Valeur indiquée par l'étude	200

	<p>Effets : Altérations des hépatocytes (foyers éosinophiles, vacuolisation, pigmentation, hypertrophie) et de la thyroïde (hyperplasie).</p> <p>Chez les mâles : Augmentation de l'incidence d'adénomes hépatiques à 134,8 mg/kg_{corporel}/j. Augmentation de l'incidence globale d'adénomes et d'adénocarcinomes de thyroïde dès 65,8 mg/kg_{corporel}/j.</p>				
	<p>Rats (50/sexe/dose) Durée : 30 mois Administration orale via l'alimentation (0 – 25 – 100 – 400 ppm, Soit : chez les mâles : 0 – 1 – 3,6 – 15 mg/kg_{corporel}/j chez les femelles : 0 – 1,2 – 4,7 – 20 mg/kg_{corporel}/j). Effets : Diminution du gain de poids chez les mâles.</p>	3,6	Til <i>et al.</i> , 1985, cité dans le rapport JMPR, 2000 ; EFSA, 2009b	Valeur indiquée par l'étude	100
	<p>Chiens (4/sexe/dose) Durée : 1 an Administration orale via capsule (0 – 1,2 – 2,5 – 20 mg/kg_{corporel}/j) Effets : Selles liquides, vomissements, salivation, diminution du gain du poids corporel et de la consommation alimentaire, diminution des niveaux de l'ALP et augmentation du poids du foie.</p>	2,5	Verstraeten <i>et al.</i> , 1989, cité dans le rapport JMPR, 1991	40	100

	<p>Chiens (6/sexe/dose)</p> <p>Durée : 2 ans</p> <p>Administration orale via l'alimentation (0 – 1,25 – 5 – 20 mg/kg_{corporel}/j)</p> <p>Effets : Diminution du gain du poids corporel.</p>	1,25	Penwalt Corp., 1977 cité dans le rapport US-EPA, 1987	40	50
Toxicité sur la reproduction	<p>Sur deux générations</p> <p>Rat (24/sexe/dose)</p> <p>Durée : 60 jours avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la lactation.</p> <p>Administration orale via l'alimentation (0 – 5 – 20 – 80 mg/kg_{corporel}/j).</p> <p>Effets chez la descendance (D) : Diminution de la survie des jeunes rats.</p> <p>Effets chez les parents (P) : Hépatotoxicité chez les mâles F₀ et diminution du gain du poids chez les parents F₀.</p> <p>Effets sur la reproduction (R) : Diminution du nombre de corps lutéaux chez les femelles F₀, augmentation de l'incidence d'avortements et de dystocie.</p>	20 (D, P, R)	Dirkx <i>et al.</i> , 1992b, cité dans le rapport JMPR, 2005 EFSA, 2009b	8,33	166,6
	<p>Sur le développement</p> <p>Rats (24 femelles gestantes/dose).</p> <p>Durée : entre les jours 6 – 16 de gestation.</p> <p>Administration orale via gavage (0 – 40 – 80 – 120 mg/kg_{corporel}/j).</p> <p>Effets sur le développement (D) : Diminution du poids corporel.</p> <p>Effets chez la mère (M) : Diminution du poids corporel.</p>	40 (D) ≤ 40 (M)	Gillardin <i>et al.</i> , 1988, cité dans le rapport JMPR, 2005 EFSA, 2009b	33,3	1332

	<p>Sur le développement Souris (30 femelles gestantes/dose). Durée : entre les jours 6 – 16 de gestation. Administration orale via gavage (0 – 10 – 40 – 80 – 120 mg/kg_{corporel/j}). Effets sur le développement ^(D) : Diminution de la survie fœtale, augmentation de l'incidence de résorptions, diminution du poids corporel. Effets chez la mère ^(M) : Diminution du poids corporel.</p>	<p>80 (D) 10 (M)</p>	<p>Levron <i>et al.</i>, 1991, cité dans le rapport JMPR, 2005</p>	<p>8,3</p>	<p>83</p>
	<p>Sur le développement Lapine (15 femelles gestantes/dose). Durée : entre les jours 6 – 18 de gestation. Administration orale via gavage (0 – 5 – 10 – 20 mg/kg_{corporel/j}). Effets sur le développement ^(D) : Diminution de la survie et augmentation de l'incidence d'avortements. Effets chez la mère ^(M) : Diminution de la consommation alimentaire.</p>	<p>5 (D, M)</p>	<p>Dirkx <i>et al.</i>, 1992a, cité dans le rapport JMPR, 2005 EFSA, 2009b</p>	<p>33,3</p>	<p>166,5</p>

Bien que l'étude de deux ans chez le chien (Penwalt Corp., 1977 cité dans le rapport US-EPA, 1987) rapporte une NOEC de 50 mg/kg_{biote} pour une diminution du poids corporel, cet effet n'est pas retenu. En effet, cette étude n'est pas publiée et les données quantitatives ne sont pas disponibles, ce qui ne permet pas d'évaluer leur pertinence ni leur qualité. Par ailleurs, la signification biologique d'une diminution du poids corporel est difficile à établir.

D'autre part, l'imazalil aurait des effets tératogènes sur le développement des vertébrés, notamment chez le rat (e.g., Menegola *et al.*, 2006), comme d'autres dérivés azolés (e.g. Gropelli *et al.*, 2007) ; et sur le développement des invertébrés (tests menés chez des ascidies, cf. supra ; Pennati *et al.*, 2006 ; Zega *et al.*, 2009). Cette tératogénicité s'expliquerait par la perturbation que l'imazalil induit sur les niveaux d'acide rétinoïque chez les embryons (Van Den Bossche *et al.*, 1989), l'acide rétinoïque étant un élément morphogène fondamental qui régule l'expression des gènes et la différenciation au moment de l'embryogenèse (Ross *et al.*, 2000).

En ce qui concerne les études sur la reproduction, validées et rapportées ci-avant, une NOAEL de 5 mg/kg_{corporel/j} a été établie pour la diminution de la survie et pour l'augmentation de l'incidence d'avortements observés au cours de l'étude sur le développement chez la lapine gestante. Ces effets ont été rapportés en présence d'une toxicité maternelle et donc ils doivent être interprétés avec précaution. Il est d'ailleurs à noter que les effets sur le développement du lapin sont observés à des doses supérieures à celles utilisées pour la détermination de la VTR.

L'étude de toxicité chronique valide qui rapporte des effets avec la NOEC la plus faible (50 mg/kg_{biote}) est donc l'étude de 23 mois chez la souris, présentant des altérations histologiques du foie et une augmentation d'adénomes hépatiques chez les mâles, ainsi qu'une diminution du gain du poids corporel chez les femelles.

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	<i>Anas platyrhynchos</i> 8 jours Tox. directe	DL ₅₀ > 5620	EFSA, 2010 US-EPA, 2014	-	-
	<i>Coturnix japonica</i> 14 jours Tox. orale	DL ₅₀ = 510	EFSA, 2010 US-EPA, 2014	-	-
Toxicité chronique	<i>Anas platyrhynchos</i> 22 semaines Reproduction	NOAEL = 24	EFSA, 2010 US-EPA, 2014	Données spécifiques de 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., 2011a). Elle est obtenue en divisant la plus faible valeur de NOEC valide par les facteurs d'extrapolation recommandés (E.C., 2011a).

Pour l'imazalil, un facteur de 30 est appliqué car la durée du test retenu (NOAEL 8 mg/kg_{corporel/j} d'après un test durant 23 mois sur la souris, avec une NOEC de 50 mg/kg_{biota}) est considérée comme chronique. On obtient donc :

$$QS_{biota_sec\ pois} = 50 \text{ [mg/kg}_{biota}] / 30 = 1,667 \text{ mg/kg}_{biota} = 1667 \text{ }\mu\text{g/kg}_{biota}$$

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 :

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

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 tableau 4-6, page 123, du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a).

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'imazalil, un BCF de 63,8 et un BMF₁ = BMF₂ de 1 (cf.E.C., 2011a) ont été retenus. On a donc :

$$QS_{\text{water sp}} = 1667 [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}] / (63,8 * 1) = 26,1 \mu\text{g/L}$$

$$QS_{\text{marin sp}} = 1667 [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}] / (63,8 * 1 * 1) = 26,1 \mu\text{g/L}$$

Proposition de norme de qualité pour l'empoisonnement secondaire des prédateurs	1667	μg/kg _{biota}
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	26	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 cancérogénèse.	C.E., 2008
	En attente d'une classification finale dans le CLP, une classification temporaire dans la catégorie 2 « substance suspectée d'être cancérogène pour l'homme » est proposée pour l'imazalil.	RAC, 2013
	L'US-EPA classe l'imazalil comme une substance probablement cancérogène pour l'homme. Un ERU _o est disponible pour cette substance.	US-EPA 1999, cité dans US-EPA, 2012
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 substance est inscrite à l'Annexe VI du règlement (CE) No 1272/2008 mais ne fait pas l'objet d'un classement pour la reproduction.	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.

TOXICITE

	Type de test	NOAEL [mg/kg _{corporel} /j]	Source	Valeur toxicologique de référence (VTR) [µg/kg _{corporel} /j]
Toxicité chronique (VTR à seuil)	Chiens (4/sexe/dose) Durée : 1 an Administration orale via capsule (0 – 1,2 – 2,5 – 20 mg/kg _{corporel} /j) Effets : Selles liquides, vomissements, salivation, diminution du gain du poids corporel et de la consommation alimentaire, diminution des niveaux de l'ALP et augmentation du poids du foie.	2,5	Verstraeten <i>et al.</i> , 1989, cité dans le rapport JMPR, 1991	25 ⁽¹⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 100 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10
	Chiens (6/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration orale via l'alimentation (0 – 1,25 – 5 – 20 mg/kg _{corporel} /j) Effets : Diminution du gain du poids corporel.	1,25	Penwalt Corp., 1977 cité dans le rapport US- EPA, 1987	1,25 ⁽²⁾ Facteur d'incertitude utilisé : 100 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10
Toxicité chronique (VTR sans seuil)	Souris (50/sexe/dose) Durée : 23 mois Administration orale via l'alimentation (0 – 50 – 200 – 600 ppm, soit 0 – 7 – 28 – 88 mg/kg _{corporel} /j chez les mâles et 0 – 8 – 35 – 110 mg/kg _{corporel} /j chez les femelles). Effets : Augmentation d'adénomes hépatiques chez les mâles traités à des doses ≥ 28 mg/kg _{corporel} /j.	8	Verstraeten <i>et al.</i> , 1993, cité dans les rapports JMPR, 2000; US-EPA, 1994; US- EPA, 1998; US-EPA, 2000 ; EFSA, 2009b	ERU_o = 6,11.10⁻² (mg/kg_{pc}/j)⁻¹ (3) correspondant à un excès de risque de 10⁻⁶ pour 1,64.10⁻² µg/kg_{pc}/j

(1) Cette VTR a été déterminée par le JMPR (2000), par l'AG-DH (1997), par l'US-EPA RED (2000), par l'EFSA (2010), par la CE (EC, 2011). Cette dernière valeur a été reprise par l'Anses (2010).

(2) Cette VTR a été calculée par l'US-EPA IRIS (1990).

(3) Cet ERU_o a été déterminé par l'US-EPA (1994, révisé en 1999). Cette valeur est retenue par l'INERIS.

Choix de la VTR

Effets à seuil

La VTR du JMPR, de l'AG-DH, de l'EFSA et de l'US-EPA RED est basée sur une étude d'un an chez le chien. Cette étude n'est pas publiée, toutefois, un résumé des données les plus pertinentes est disponible, ce qui permet de les considérer recevables. La toxicité hépatique observée est compatible avec le profil toxicologique de la substance. Le facteur d'incertitude utilisé par ces organismes, 100, est bien adapté aux effets retenus, à la durée et au type d'étude. Cette VTR est de bonne qualité.

L'US-EPA IRIS (1990) s'est appuyé sur une étude de deux ans chez le chien, dans laquelle une NOAEL de 1,25 mg/kg_{corporel}/j a été établie pour une diminution du poids corporel. Cette étude n'est pas publiée et très peu de données sont fournies dans le rapport IRIS de l'US-EPA, ce qui ne permet pas de juger leur qualité. La confiance de l'US-EPA dans cette étude et dans la valeur globale est moyenne. Par ailleurs, la signification biologique de l'effet retenu pour la détermination de cette VTR est difficile à établir et il ne correspond pas à un effet sur le foie, l'organe cible de l'imazalil. Bien que le facteur d'incertitude utilisé par l'US-EPA IRIS soit bien ajusté à la durée de l'étude, l'effet critique retenu pour la détermination de cette VTR n'est pas adapté à la toxicité hépatique rapportée dans d'autres études chroniques chez d'autres espèces. Ainsi, cette valeur proposée par l'US-EPA IRIS n'est pas retenue.

Effets sans seuil

L'US-EPA RED propose une VTR sans seuil d'effet, afin de couvrir les effets cancérogènes observés au cours des études chez l'animal. Ainsi, cet organisme s'est appuyé sur une étude de 23 mois chez la souris exposée à l'imazalil. Au cours de cette étude, une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'apparition d'adénomes hépatiques a été décrite chez les mâles traités à des doses ≥ 28 mg/kg_{corporel}/j. L'incidence globale des adénomes et des carcinomes était également augmentée dès 88 mg/kg_{corporel}/j. Cette étude n'est pas publiée, cependant les données les plus pertinentes sont disponibles dans le rapport du JMPR, 2000, ce qui permet de les juger de bonne qualité. D'après le JMPR, cette étude a été conduite en suivant plusieurs lignes directrices des Etats Unis et des BPL. La démarche de construction de la VTR sans seuil proposée par l'US-EPA est acceptable.

En l'absence de précision concernant le mécanisme de cancérogenèse, il n'est pas possible d'écarter le potentiel cancérogène de l'imazalil chez l'homme. Ainsi, **l'INERIS retient la valeur sans seuil proposée par l'US-EPA de $6,11 \cdot 10^{-2}$ (mg/kg/j)⁻¹, correspondant à un excès de risque de 10^{-6} de $1,64 \cdot 10^{-2}$ 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., 2011a) :

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

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 $1,64 \cdot 10^{-2}$ 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. L'imazalil n'est pas cité dans la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens (E.C., 2004). Il est suspecté de cancérogénèse, mais ces propriétés sont prises en compte dans le choix de VTR. Aussi, le facteur de sécurité est fixé à 1.
- 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., 2011a).

Pour l'imazalil, le calcul aboutit à :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0,1 * 1,64.10^{-2} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * 70 [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{0,115 [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]} = 0,998 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$$

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'imazalil, on obtient donc :

$$QS_{\text{water_hh food}} = 0,998 / (63,8 * 1) = 0,016 \mu\text{g}/\text{L}$$

$$QS_{\text{marine_hh food}} = 0,998 / (63,8 * 1 * 1) = 0,016 \mu\text{g}/\text{L}$$

Proposition de norme de qualité pour la santé humaine via la consommation de produits de la pêche	1	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	0,016	$\mu\text{g}/\text{L}$

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 l'imazalil, 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., 2011a):

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

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 $1,64.10^{-2} \mu g/kg_{corporel}/j$ (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. L'imazalil n'est pas cité dans la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens (E.C., 2004). Il est suspecté de cancérogénèse, mais ces propriétés sont prises en compte dans le choix de VTR. Aussi, le facteur de sécurité est fixé à 1.

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 l'imazalil, on obtient :

$$QS_{dw_hh} = \frac{0,1 * 1,64.10^{-2} * 70}{2 * (1 - 0)} = 0,057 \mu\text{g/L}$$

La valeur la plus protectrice, correspondant à la valeur calculée sur la base d'un excès de risque unitaire tenant compte des potentialités cancérogènes de la substance, 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	0,057	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}	2,5	µg/L
Organismes aquatiques (eau douce) Concentration Maximum Acceptable	MAC	2,5	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Moyenne annuelle	AA-QS _{marine_eco}	0,5	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Concentration Maximum Acceptable	MAC _{marine}	0,5	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 26 26	µg/kg _{biota} µg/L 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}	1 0,016 0,016	µg/kg _{biota} µg/L µg/L
Santé humaine via l'eau destinée à la production d'eau potable	QS _{dw_hh}	0,057	µg/L

Pour l'imazalil, la norme de qualité la plus faible parmi toutes celles calculées correspond à la norme de qualité pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche. C'est donc cette valeur de 0,016 µg/L qui est retenue par l'INERIS comme Valeur Guide Environnementale (VGE) pour les eaux douces et les eaux marines et de transition

VALEURS GUIDES POUR LES ORGANISMES BENTHIQUES

Avec un Koc moyen de 4753 L/kg et un log Kow supérieur à 3, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment peut être recommandée selon le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011a).

Le seuil proposé n'est fondé que sur la méthode du coefficient de partage à l'équilibre : il est calculé à partir de la norme de qualité dans l'eau et du Koc. L'incertitude de cette méthode devrait être prise en compte lors la mise en application du seuil sédiment

Proposition de valeur guide de qualité pour les sédiments (eau douce)	105	µg/kg_{sed poids humide}
	275	µg/kg_{sed poids sec}
Proposition de valeur guide de qualité pour les sédiments (eau marine)	10	µg/kg_{sed poids humide}
	27	µg/kg_{sed poids sec}

BIBLIOGRAPHIE

- 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.
- 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. (2011a). 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-eqs_cis-wfd/_EN_1.0_&a=d.
- E.C. (2011b). Commission implementing Regulation (EU) No 705/2011 of 20 July 2011 approving the active substance imazalil, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market, and amending the Annex to Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2011., OJ L 190, 21.07.2011: 43-49.
- EC (2011). Review report for the active substance imazalil finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 17 June 2011 in view of the approval of imazalil as active substance in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009. European Commission - Health and Consumers Directorate - General Directorate E - Safety of the Food Chain - Unit E3 Chemicals, contaminants and pesticides ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.ViewReview&id=460.
- ECHA (2013a). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Imazalil (ISO) [EC number: 252-615-0; CAS number: 35554-44-0], 4 June 2013. <http://echa.europa.eu/documents/10162/0166dbe0-1240-49dd-bdeb-bdc0a551080f>.
- ECHA (2013b). 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>.
- EFSA (2009a). "Scientific Opinion on Risk Assessment for a selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health." *The EFSA Journal* 7(9): 1-187.
- EFSA (2009b). Draft Assessment Report (DAR) - public version. Initial risk assessment by the rapporteur Member States The Netherlands for the existing active substance Imazalil upon submission in the framework of the renewal of the inclusion of a first group of active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC in accordance with Commission Regulation (EC) No 737/2007. June 2009. <http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/provision>.

- EFSA (2010). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance imazalil. European Food Safety Authority, EFSA Journal 2010; 8(3):1526 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1526.pdf>.
- EFSA (2014). Draft Assessment Report (DAR) - Post inclusion addendum on confirmatory data. Initial risk assessment by the rapporteur Member States The Netherlands for the existing active substance Imazalil upon submission in the framework of the renewal of the inclusion of a first group of active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC in accordance with Commission Regulation (EC) No 737/2007. May 2014. <http://dar.efsa.europa.eu/dar-web/provision>.
- Groppelli S., Zega G., Biggiogero M., De Bernardi F., Sotgia C. et Pennati R. (2007). "Fluconazole induces teratogenic effects in the tunicate *Phallusia mammillata*." Environ. Toxicol. Pharmacol. **23**: 265-271.
- JMPR (1991). Pesticide residues in food - 1991. Evaluations 1991, Part II - Toxicological. Imazalil. WHO/FAO, Geneva, Switzerland. <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr15.htm>.
- JMPR (2000). Pesticide Residues in Food. Report of the 2000 FAO/WHO joint meeting of experts. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/Report__2000.pdf.
- JMPR (2005). Pesticide Residues in Food - 2005. Evaluations 2005, Part II - Toxicological. Imazalil (addendum). Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr12.pdf>.
- Menegola E., Broccia M.L., Renzo F.D. et Giavini E. (2006). "Dysmorphogenic effects of some fungicides derived from the imidazole on rat embryos cultured in vitro." Reproductive Toxicology **21**(1): 74-82.
- Pennati R., Groppelli S., Zega G., Biggiogero M., De Bernardi F. et Sotgia C. (2006). "Toxic effects of two pesticides, Imazalil and Triadimefon, on the early development of the ascidian *Phallusia mammillata* (Chordata, Ascidiacea)." Aquatic Toxicology **79**(3): 205-212.
- 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.
- RAC (2013). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Imazalil (ISO). EC number: 252-615-0. CAS number: 35554-44-0. ECHA. European Chemicals Agency. 4 June 2013. <http://www.echa.europa.eu/documents/10162/0166dbe0-1240-49dd-bdeb-bdc0a551080f>.
- Ross S.A., McCaffery P.J., Drager U.C. et De Luca L.M. (2000). "Retinoids in Embryonal Development." Physiological Reviews **80**(3): 1021-1054.
- Siegel M.R. et Ragsdale N.N. (1978). "Antifungal mode of action of imazalil." Pesticide Biochemistry and Physiology **9**(1): 48-56.
- US-EPA (1987). Integrated Risk Information System (IRIS). Imazalil (CASRN 35554-44-0). United States Environmental Protection Agency <http://www.epa.gov/iris/subst/0168.htm>.
- US-EPA (1994). Imazalil, Quantitative Risk Assessment, Two-Year Charles River SPF Swiss Albino Mouse Dietary Study. United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-111901_7-Mar-95_037.pdf.
- US-EPA (1998). Cancer Assessment Document. Second Evaluation of the Carcinogenic Potential of Imazalil. United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-111901_4-Sep-98_041.pdf.
- US-EPA (1999). Imazalil - Report of the Cancer Assessment Review Committee. United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-111901_7-Dec-99_045.pdf.
- US-EPA (2000). Imazalil: The HED Toxicology Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention and Toxic

- Substances http://www.epa.gov/opp00001/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-111901_9-Feb-00_052.pdf.
- US-EPA (2011). EPI Suite, v.4.10, EPA's office of pollution prevention toxics and Syracuse Research Corporation (SRC).
- US-EPA (2012). Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. US-EPA - Office of Pesticide Programs http://npic.orst.edu/chemicals_evaluated.pdf.
- 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>.
- Van Den Bossche H., Marichal P., Gorrens J., Coene M.C., Willemsens G., Bellens D., Roels I., Moereels H. et Janssen P.A. (1989). "Biochemical approaches to selective antifungal activity. Focus on azole antifungals." *Mycoses* **32**: 35-52.
- Zarn J.A., Brüscheiler B.J. et Schlatter J.R. (2003). "Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 alpha-demethylase and aromatase." *Environmental Health Perspectives* **111**(3): 255-261.
- Zega G., De Bernardi F., Groppelli S. et Pennati R. (2009). "Effects of the azole fungicide Imazalil on the development of the ascidian *Ciona intestinalis* (Chordata, Tunicata): Morphological and molecular characterization of the induced phenotype." *Aquatic Toxicology* **91**(3): 255-261.