

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 27 août 2020

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour différents pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 28 mai 2018 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande de détermination des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour différents pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La directive 98/83/CE¹ fixe des limites de qualité (LQ) dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents (0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ par substance individuelle et 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour la somme des pesticides et métabolites pertinents)².

En situation de dépassement d'une des LQ, la réglementation française prévoit un dispositif dérogatoire et gradué de gestion du risque. La LQ de 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ne reposant pas sur des fondements toxicologiques, le dispositif de gestion des risques à durée limitée liés à des dépassements de cette LQ s'appuie notamment depuis 2007, à la demande de la DGS, sur l'élaboration de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) proposées par l'Anses pour des substances actives (SA) de pesticides et des métabolites. L'annexe 1 liste les précédents travaux de l'Anses relatifs aux V_{MAX} . La référence à ces V_{MAX} n'a vocation à être utilisée que pour une période limitée dans le temps d'une durée maximale de neuf ans pendant laquelle des actions de remédiation (amélioration de la qualité de l'eau de la ressource, mise en place de traitements pour l'EDCH, interconnexions, etc...) doivent être mises en œuvre.

¹ Directive 98/83/CE du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

² à l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde pour lesquels la valeur est de 0,03 $\mu\text{g}/\text{L}$

La présente demande de la DGS relative à la détermination de V_{MAX} de pesticides ou métabolites de pesticides fait notamment suite aux bilans de la qualité de l'EDCH prélevée aux robinets des consommateurs réalisés en 2016 et 2017 par la DGS en lien avec les agences régionales de santé (ARS), ainsi que les demandes spécifiques formulées en 2017 et 2018 par les ARS.

Cette saisine a fait l'objet d'un contrat d'expertise en date du 27 mai 2019. Ce contrat rappelle dans un premier temps les caractéristiques de la méthode historique de calcul de V_{MAX} et les demandes récurrentes de détermination de V_{MAX} de pesticides qui nécessitent aujourd'hui des amendements. Ainsi, l'instruction de la saisine a fait l'objet, au préalable, d'une actualisation de la méthode de détermination des V_{MAX} . La méthode actualisée est ensuite appliquée pour la détermination de V_{MAX} des molécules citées dans la saisine : un intermédiaire réactionnel, vingt-trois SA et six métabolites de pesticides. L'Agence a pris également l'initiative d'actualiser les V_{MAX} de quinze SA dont la dose journalière admissible (DJA) a été modifiée par l'Efsa postérieurement à la construction de leur V_{MAX} respective, modification qui traduit l'évolution de la base de connaissances scientifiques sur lesquelles reposaient ces V_{MAX} .

Par ailleurs, concernant spécifiquement les métabolites de pesticides : dans son avis du 30 janvier 2019, l'Agence a proposé une démarche d'évaluation de leur pertinence pour les EDCH (Anses, 2019a). Ainsi, la détermination de la pertinence des métabolites cités dans le courrier de saisine fait également l'objet du contrat d'expertise de la présente saisine.

Ainsi, plusieurs livrables échelonnés dans le temps ont été réalisés.

En particulier, l'annexe 2 liste les molécules de la saisine 2018-SA-0134 ayant déjà fait l'objet d'une expertise en vue d'une détermination de V_{MAX} .

Le présent avis (2018-SA-0134-e) concerne les V_{MAX} de dix-neuf SA présentées dans le tableau I :

- quatre SA (méthyl-thifensulfuron, prochloraze, prosulfocarbe et propamocarbe) relevant de la demande de la DGS (groupe A dans le tableau I) ;
- quinze molécules (évoquées ci-dessus) dont les V_{MAX} font l'objet d'une actualisation (groupe B dans le tableau I).

Il comporte au préalable un rappel et une actualisation de la méthode d'élaboration des V_{MAX} de pesticides dans les EDCH.

Tableau I : Noms, numéros CAS, fonctions, statuts relatifs à l'autorisation de mise sur le marché des molécules faisant l'objet du présent avis et numéros des pages par molécule (source : EU Pesticide database³ ; Index Phytosanitaire ACTA 2019 ; The Pesticide Manual⁴, 13^e édition) (SA : substance active).

Groupe	Molécule	N° CAS	Fonction	Autorisation de la SA (oui / non)	Année de la première autorisation de la SA ⁴	Date de fin de la dernière autorisation de la SA	Page de l'avis
A	Méthyl-thifensulfuron	79277-27-3	SA	oui	1988	31/10/2031	p. 5
	Prochloraze	67747-09-5	SA	oui	2003	31/12/2023	p. 7
	Prosulfocarbe	52888-80-9	SA	oui	1988	31/10/2020	p. 9
	Propamocarbe	24579-73-5	SA	oui	Années 80	31/07/2020	p. 11
B	Cymoxanil	57966-95-7	SA	oui	Milieu des années 70	31/08/2021	p. 13
	Iprodione	36734-19-7	SA	non	2003	14/11/2017	p. 14
	Lénacile	2164-08-1	SA	oui	non renseignée	31/12/2020	p. 17
	Procymidone	32809-16-8	SA	non	non renseignée	01/07/2008	p. 18
	Propyzamide	23950-58-5	SA	oui	1969	30/06/2025	p.21
	Sulcotrione	99105-77-8	SA	oui	1991	31/08/2022	p. 22
	Dicamba	1918-00-9	SA	oui	Années 1960	31/12/2020	p. 24
	Diethofencarbe	87130-20-9	SA	oui	non renseignée	31/05/2021	p. 25
	Éthofumesate	26225-79-6	SA	oui	1974	31/10/2031	p. 27
	Fenpropidine	67306-00-7	SA	oui	1986	31/12/2020	p. 28
	Flurochloridone	61213-25-0	SA	oui	1985	31/05/2021	p. 30
	Métamitrone	41394-05-2	SA	oui	1975	31/08/2022	p. 31
	Napropamide	15299-99-7	SA	oui	non renseignée	31/12/2023	p. 33
	Nicosulfuron	111991-09-4	SA	oui	1990	31/12/2020	p. 34
Terbuthylazine	5915-41-3	SA	oui	Années 1970	31/12/2024	p. 36	

³ <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN#>

⁴ The Pesticide Manual (2003). A World Compendium. 13th Edition. Editor: C D S Tomlin

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Elle relève du domaine de compétence du comité d'experts spécialisés (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des EDCH » (GT ERS EDCH II) (cf. annexe 3). Le GT ERS EDCH II s'est réuni à trois reprises les 28 avril, 8 juin et 24 juin 2020. Un point d'avancement des travaux du GT ERS EDCH a été présenté au CES « Eaux » réuni le 12 mai 2020. Le projet d'avis a été présenté et adopté par le CES « Eaux » le 7 juillet 2020.

Les experts déclarent leurs éventuels liens d'intérêts à l'Anses avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au sujet des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ERS EDCH II ET DU CES « EAUX »

3.1. Rappel concernant la méthode de détermination des V_{MAX} de pesticides et ses compléments

Une actualisation de la méthode de détermination de V_{MAX} de SA de pesticides et de métabolites de pesticides a été réalisée dans l'avis 2018-SA-0134-a du 17 décembre 2019 (Anses, 2019b). Cette méthode a été appliquée au cas de substances avec seuil d'effet mais il est possible d'adapter cette méthode au cas de substances sans seuil d'effet (cf. équations 1 et 2 ci-dessous). Ainsi, pour la présente saisine, la méthode est appliquée pour les dix-neuf SA de pesticide présentées dans le tableau I.

En premier lieu, le GT choisit de ne détailler que quelques propriétés physico-chimiques des molécules, importantes au regard de leur comportement dans l'eau : solubilité dans l'eau, logarithme décimal du coefficient de partage octanol / eau et pK_a .

En second lieu, le GT s'appuie sur les principaux organismes pourvoyeurs de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les pesticides, à savoir l'Anses, l'Agence européenne de la sécurité sanitaire des aliments (Efsa), le « *Joint meeting pesticide residues* » (JMPR), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Agence américaine de la protection de l'environnement (US EPA). En cas d'absence de donnée élaborée par ces organismes, la liste peut être élargie aux autres principaux organismes proposant des VTR considérées comme pertinentes. En pratique, pour les dix-neuf molécules faisant l'objet du présent avis, sauf à de rares exceptions, il n'y a pas de VTR publiées par l'ATSDR⁵, l'OEHHA⁶, le RIVM⁷, le MDH⁸ ou Santé Canada. Ainsi, les VTR identifiées sont présentées dans les tableaux de synthèse précisant leurs principales modalités de construction. Au préalable, le GT examine si les molécules étudiées présentent des effets génotoxiques, mutagènes et cancérogènes en examinant les données de l'Efsa, de l'ECHA⁹, du CIRC¹⁰ et de l'US EPA.

À la date du 18 juin 2020, aucune des dix-neuf molécules ne présentant de classification mutagène et cancérogène par le CIRC, seules les conclusions de l'Efsa, de l'ECHA et de l'US EPA sont présentées dans l'avis.

⁵ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

⁶ Office of Environmental Health Hazard Assessment

⁷ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene

⁸ Minnesota department of health (MDH)

⁹ ECHA : European Chemicals Agency (<https://echa.europa.eu/fr/home>)

¹⁰ CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer (<https://www.iarc.fr/fr/>)

Le standard retenu par le GT dans la description et la sélection des VTR examinées s'inspire du niveau 1 du guide de sélection de l'Anses (Anses, 2012).

Pour le calcul de la V_{MAX} , sur la base des données de la troisième étude nationale des consommations alimentaires (INCA 3), le GT retient pour la population française une consommation hydrique journalière rapportée à la masse corporelle pondérée par le temps de 0,045 L.kg m.c.⁻¹.j⁻¹.

Par ailleurs, compte tenu du fait qu'un pourcentage d'attribution à l'exposition hydrique élevé induit une valeur guide élevée et, compte tenu du fait qu'une certaine prudence peut être évoquée pour réduire l'exposition globale aux résidus de pesticides, les experts proposent de maintenir, pour les substances avec seuil d'effet, une contribution hydrique à 10 % afin d'assurer une protection sanitaire de la population.

In fine, une V_{MAX} de pesticide ou de métabolite de pesticide associée à une VTR à seuil d'effet se calcule comme suit :

Équation 1 :

$$V_{MAX} \text{ (en mg.L}^{-1}\text{)} = 10 \% \text{ VTR (en mg.kg m.c.}^{-1}\text{.j}^{-1}\text{)} / 0,045 \text{ (en L.kg m.c.}^{-1}\text{.j}^{-1}\text{)}$$

En complément de la méthode de détermination d'une V_{MAX} associée à une VTR à seuil d'effet, détaillée dans l'avis 2018-SA-0134-a du 17 décembre 2019, il est possible dans certains cas de proposer une V_{MAX} associée à une VTR sans seuil d'effet. En effet, si la molécule est génotoxique, si le mécanisme d'action toxique est démontré sans seuil ou si les incertitudes du mécanisme d'action toxique sont telles que la démarche sans seuil d'effet s'avère plus conservatrice, dans ces conditions, une V_{MAX} de pesticide ou de métabolite de pesticide se calcule comme suit :

Equation 2 :

$$V_{MAX} \text{ (en mg.L}^{-1}\text{)} = [\text{ERI} / \text{ERU (en (mg.kg m.c.}^{-1}\text{.j}^{-1}\text{)}^{-1}\text{)}] / 0,045 \text{ (en L.kg m.c.}^{-1}\text{.j}^{-1}\text{)}$$

où ERI désigne l'excès de risque individuel (10^{-5} ou 10^{-6}) et ERU désigne la VTR sans seuil d'effet, c'est-à-dire un excès de risque unitaire.

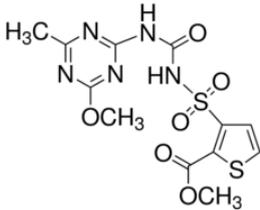
3.2. Détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour quatre substances actives de pesticides en réponse à une demande de la DGS.

3.2.1. Détermination de V_{MAX} pour le méthyl-thifensulfuron

Le méthyl-thifensulfuron est un herbicide de la famille chimique des sulfonilurées dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} novembre 2016 au 31 octobre 2031.

3.2.1.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau II : Identité et principales propriétés physico-chimiques du méthyl-thifensulfuron (d'après PubChem¹¹ et PPDB¹²).

Numéro CAS	79277-27-3
Nom usuel	Méthyl-thifensulfuron
Masse moléculaire	387,4 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₆ S ₂
Formule développée	
pK _a	4 à 25°C
Solubilité dans l'eau	2,24 g.L ⁻¹ à 25°C et à pH 7
log K _{OW}	-1,65 à pH 7

3.2.1.2. Sélection de la VTR

Aucun effet génotoxique n'a été attribué au méthyl-thifensulfuron et aucune notification de classement relatif à la cancérogénicité n'a été demandée (Efsa, 2015). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérogène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). L'US EPA a classé le méthyl-thifensulfuron comme non susceptible d'être cancérogène pour l'Homme (US EPA, 2012).

¹¹ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

¹² <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/index.htm>

Tableau III : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence du méthyl-thifensulfuron.

Organisme	US EPA	Efsa
Année	2012	2015
Type de VTR	RfD ¹³	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,043	0,01
Étude pivot	Non précisé	Auteur non cité ¹⁴ , 1986 Long term feeding study in rats with INM-6316 DuPont report n° HLR 261-86. GLP. Non publié
Effet critique	Diminution de la masse corporelle et du gain de masse corporelle	Tumeurs des glandes mammaires
Espèce	Souris	Rat
Type d'exposition	Chronique	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO ¹⁵ = 4,3	DSENO = 1,3
Facteurs d'incertitude	100 UF _A ¹⁶ = 10 UF _H ¹⁷ = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (2012)	Efsa (2015)

Le GT a sélectionné la VTR de 0,01 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ (Efsa, 2015) considérant notamment qu'il s'agit de la valeur la plus protectrice et la plus récente disponible.

3.2.1.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,01 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du méthyl-thifensulfuron est calculée comme suit :

$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,01 / 0,045 = 22,2 \cdot 10^{-3} \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 22 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.2.2. Détermination de V_{MAX} pour le prochloraze

Le prochloraze est un fongicide de la famille des imidazoles dont la plus récente autorisation sur le marché européen s'étend du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2023. Une fiche de phytopharmacovigilance spécifique au prochloraze (Anses, 2018b) est disponible sur le site de l'Agence.

¹³ RfD : *Reference dose* ou dose de référence

¹⁴ L'auteur est grisé car dans les monographies rendues publiques, les auteurs des études sur vertébrés sont anonymisés

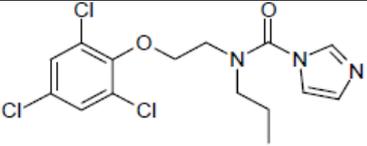
¹⁵ DSENO : dose sans effet nocif observable

¹⁶ UF_A : facteur d'incertitude inter-espèces

¹⁷ UF_H : facteur d'incertitude intra-espèce

3.2.2.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau IV : Identité et principales propriétés physico-chimiques du prochloraze (d'après Efsa (2011b) et PPDB).

Numéro CAS	67747-09-5
Nom usuel	Prochloraze
Masse moléculaire	376,7 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₂
Formule développée	
pK _a	3,8 à 20°C
Solubilité dans l'eau	24,9 mg.L ⁻¹ à 20°C et à pH 7
log K _{OW}	4,3 à pH 7 et à 20-25°C (Efsa) 3,5 à pH7 et 20 °C (PPDB)

3.2.2.2. Sélection de la VTR

Aucun effet génotoxique n'a été attribué au prochloraze et aucune notification de classement relative à la cancérogénicité n'a été demandée (Efsa, 2011b). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérogène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020).

L'US EPA a classé le prochloraze comme cancérogène possible chez l'Homme sur la base de l'augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes et des carcinomes du foie chez les deux sexes d'une souche de souris (US EPA, 1989).

Tableau V : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence du prochloraze.

Organisme	US EPA	Efsa	JMPR
Année	1989	2011	2001
Type de VTR	RfD	DJA	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,009	0,01	0,01
Étude pivot	Non précisé	Malarkey 1993b BTS 40542: 2 year toxicity study in dogs. Schering Agrochemicals Limited; Saffron Walden, Essex CB10 1XL; Grande Bretagne, A89598. Non publié	Non précisé
Effet critique	Augmentation de la phosphatase alcaline sérique et de la masse du foie, histopathologie hépatique	Augmentation de la masse du foie et histopathologie hépatique	Hépatotoxicité
Espèce	Chien	Chien	Chien
Type d'exposition	2 ans	2 ans	2 ans
Voie d'exposition	Orale – alimentation	Orale – alimentation	Orale – alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSEO = 0,9	DSENO = 0,9	DSENO = 0,9
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (1989)	Efsa (2011b)	JMPR (2001)

Les trois VTR semblent basées sur la même étude pivot, avec la même dose critique et les mêmes facteurs d'incertitude. Le GT a sélectionné la VTR de 0,01 mg/kg m.c./j élaborée par l'Efsa (Efsa, 2011b) la considérant notamment comme protectrice et la plus récente.

3.2.2.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,01 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du prochloraze est calculée comme suit :

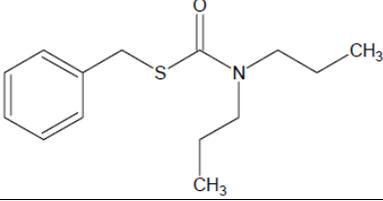
$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,01 / 0,045 = 22,2 \cdot 10^{-3} \text{ mg.L}^{-1} \text{ – valeur arrondie à } 22 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.2.3. Détermination de V_{MAX} pour le prosulfocarbe

Le prosulfocarbe est un herbicide de la famille chimique des thiocarbamates dont la plus récente autorisation sur le marché européen s'étend du 1^{er} novembre 2009 au 31 octobre 2020. Une fiche de phytopharmacovigilance spécifique au prosulfocarbe (Anses, 2018c) est disponible sur le site de l'Agence.

3.2.3.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau VI : Identité et principales propriétés physico-chimiques du prosulfocarbe d'après Efsa (2007a).

Numéro CAS	52888-80-9
Nom usuel	prosulfocarbe
Masse moléculaire	251,4 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₄ H ₂₁ NOS
Formule développée	
pK _a	-
Solubilité dans l'eau	13 mg.L ⁻¹ à 20°C et à pH 6,1
log K _{ow}	4,48 à pH 7,5 et 30°C

3.2.3.2. Sélection de la VTR

Aucun effet génotoxique n'a été attribué au prosulfocarbe et aucun potentiel cancérigène n'a été mis en évidence (Efsa, 2007a). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Le GT n'a pas identifié de classement du prosulfocarbe par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau VII : Synthèse des principales modalités de construction d'une valeur toxicologique de référence disponible pour le prosulfocarbe.

Organisme	Efsa
Année	2007
Type de VTR	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,005
Étude pivot	Pettersen <i>et al.</i> (1988) Two -Year Dietary Toxicity and Oncogenicity Study with SC-0574 in Rats - Final Report. ICI Americas Environmental Health Centre, Farmington, rapport N°.: T-12090. GLP. Non publié
Effet critique	Diminution de la masse corporelle et du gain de masse corporelle. Diminution de la prise alimentaire.
Espèce	Rat
Type d'exposition	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 0,5
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	Efsa (2007a)

Une seule VTR a été répertoriée et, compte tenu de l'adéquation aux critères de choix de niveau 1, le GT a retenu la VTR de 0,005 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ (Efsa, 2007a).

3.2.3.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,005 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du prosulfocarbe est calculée comme suit :

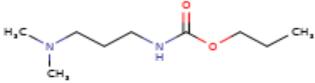
$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,005 / 0,045 = 11,1.10^{-3} \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 11 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.2.4. Détermination de V_{MAX} pour le propamocarbe

Le propamocarbe est un fongicide de la famille chimique des carbamates dont la plus récente autorisation sur le marché européen s'étend du 1^{er} octobre 2007 au 31 juillet 2020.

3.2.4.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau VIII : Identité et principales propriétés physico-chimiques du propamocarbe (d'après PubChem et PPDB).

Numéro CAS	24579-73-5
Nom usuel	Propamocarbe
Masse moléculaire	188,3 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₉ H ₂₀ N ₂ O ₂
Formule développée	
pK _a	9,5
Solubilité dans l'eau	> 900 g.L ⁻¹ à 20°C et à pH 7
log K _{OW}	1,12 (PubChem) ; 0,84 (PPDB)

3.2.4.2. Sélection de la VTR

Les essais de mutagénicité et de toxicité sur le long terme pour le chlorhydrate de propamocarbe n'ont pas montré de propriété génotoxique ou cancérigène (Efsa, 2006).

Cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020).

L'US EPA a classé le chlorhydrate de propamocarbe comme non susceptible d'être cancérigène pour l'Homme (US EPA, 2004).

Tableau IX : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence du chlorhydrate de propamocarbe.

Organisme	US EPA	Efsa	JMPR
Année	2004	2006	2005
Type de VTR	RfD	DJA	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,12	0,29	0,4
Étude pivot	Non précisé	Schoenmakers, A.C.M., 16 September 2002. 52-week oral dietary toxicity study with Proplant (Propamocarb HCL 722 g/l) in wistar rats. Notox B.V. study no.: 295583 (for Chimac-Agriphar S.A.) Non publié	Non précisé
Effet critique	Diminution de la masse corporelle et du gain de masse corporelle	Changements vacuolaires, plexus choroïdes	Changements vacuolaires dans différents tissus, diminution de la masse corporelle
Espèce	Souris	Rat	Chien
Type d'exposition	18 mois	52 semaines	1 an
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 12	DSENO = 29	DSENO = 39
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (2004)	Efsa (2006)	JMPR (2005)

Le GT a sélectionné la VTR de 0,12 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ (US EPA, 2004) considérant notamment qu'il s'agit de la VTR la plus protectrice.

3.2.4.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,12 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du chlorhydrate de propamocarbe est calculée comme suit :

$$V_{MAX}^{18} = 10 \% \times 0,12 / 0,045 = 0,267 \text{ mg.L}^{-1}$$

Exprimée en chlorhydrate de propamocarbe, la valeur arrondie est de 266 µg.L⁻¹.

Exprimée en propamocarbe¹⁹, la valeur est de 223 µg/L.

¹⁸ La valeur calculée de 0,2666 mg.L⁻¹ a été arrondie par les experts à 266 µg.L⁻¹.

¹⁹ Sur la base du ratio des masses molaires (MM) : V_{MAX} (propamocarbe) = V_{MAX} (chlorhydrate de propamocarbe) x MM (propamocarbe) / MM (chlorhydrate de propamocarbe)

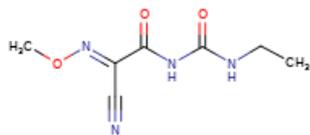
3.3. Détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) actualisées pour quinze substances actives de pesticides.

3.3.1. Détermination de V_{MAX} pour le cymoxanyl

Le cymoxanyl est un fongicide de la famille chimique des acétamides dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} septembre 2009 au 31 août 2021. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 48 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ dans l'avis du 8 juin 2007 (2004-SA-0069) (Afssa, 2007b). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de la ComTox de 1999 et puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2008, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.1.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau X : Identité et principales propriétés physico-chimiques du cymoxanyl (d'après PubChem)

Numéro CAS	57966-95-7
Nom usuel	Cymoxanyl
Masse moléculaire	198,2 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Formule brute	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$
Formule développée	
pK_a	9,7
Solubilité dans l'eau	890 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ à 20°C et pH 5
$\log K_{OW}$	0,67 à pH 7

3.3.1.2. Sélection de la VTR

Les essais de mutagenicité et de toxicité sur le long terme pour le cymoxanyl ne montrent pas de propriétés génotoxique ou cancérigène (Efsa, 2008b). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Par ailleurs, l'US EPA a classé le cymoxanyl comme non susceptible d'être cancérigène pour l'Homme (US EPA, 2008).

Tableau XI : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence du cymoxanyl

Organisme	US EPA	Efsa
Année	2008	2008
Type de VTR	Population adjusted dose (cPAD)	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,0008	0,013
Étude pivot	Non précisé	Teunissen, 2003. 52 week oral dietary study with cymoxanil technical in male and female Beagle dogs. GLP Project 338335. Non publié
Effet critique	Diminution de la masse du thymus et atrophie du thymus chez les mâles. Diminution de la masse du thymus chez les femelles	Atrophie testiculaire
Espèce	Chien	Chien
Type d'exposition	Chronique	1 an
Voie d'exposition	Orale – alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DMENO ²⁰ = 0,8	DSENO = 1,3
Facteurs d'incertitude	1000 UF _A = 10 UF _H = 10 UF _L ²¹ = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (2008)	Efsa (2008b)

Le GT a sélectionné la VTR de l'US EPA (2008) de 0,0008 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ considérant notamment son caractère protecteur.

3.3.1.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,0008 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du cymoxanyl est calculée comme suit :

$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,0008 / 0,045 = 0,0018 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 1,5 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.2. Détermination de V_{MAX} pour l'iprodione

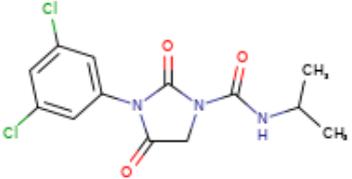
L'iprodione est un fongicide de la famille chimique des dicarboximides qui n'est plus autorisé sur le marché européen depuis le 14 novembre 2017. Cette molécule a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 180 µg.L⁻¹ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008). Néanmoins, cette V_{MAX} était basée sur une VTR de l'Union Européenne de 2003 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2016, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis. Une fiche de phytopharmacovigilance spécifique à l'iprodione (Anses, 2017) est disponible sur le site de l'Agence.

²⁰ DMENO : Dose minimale avec effet nocif observé

²¹ UF_L : facteur d'incertitude pour le passage d'une DMENO à une DSENO

3.3.2.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XII : Identité et principales propriétés physico-chimiques de l'iprodione (d'après PubChem)

Numéro CAS	36734-19-7
Nom usuel	Iprodione
Masse moléculaire	330,2 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₃
Formule développée	
pK _a	-
Solubilité dans l'eau	13,9 mg.L ⁻¹ à 25°C
log K _{OW}	3,0

3.3.2.2. Sélection de la VTR

Bien que l'iprodione soit très probablement non génotoxique selon l'Efsa et ne présente pas de classement mutagène selon l'ECHA, cette molécule est actuellement classée cancérigène de catégorie 2 (suspectée d'être cancérigène chez l'Homme) par l'Efsa et l'ECHA, bien que les experts de l'Efsa considèrent plus appropriée une classification de catégorie 1B (préssumé cancérigène chez l'Homme) (sources : Efsa (2016c) et site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). L'iprodione n'a pas été évaluée par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau XIII : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence de l'iprodione

Organisme	US EPA	Efsa	JMPR	Santé Canada	
Année	1988	2016	1995	2018	2018
Type de VTR	RfD	DJA	DJA	DJA	ERU
Valeur de la VTR	0,04 mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹	0,02 mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹	0,06 mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹	0,014 mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹	3,48.10 ⁻² (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
Étude pivot	Non précisé	Auteur non précisé ²² 1992 Iprodione – Potential tumorigenic and toxic effects in prolonged dietary administration to rats. BASF DocID R014586. GLP. Non publié	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Effet critique	Augmentation des corps de Heinz, des hématies et diminution de la masse de la prostate	Augmentation de la masse du foie, hyperplasie des cellules interstitielles des testicules, hypertrophie des glandes surrénales chez les mâles	Augmentation de la masse du foie, hyperplasie des cellules interstitielles des testicules, hypertrophie des glandes surrénales chez les mâles	Augmentation de la masse des glandes surrénales et diminution de la masse de la prostate	Augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules de Leydig
Espèce	Chien	Rat	Rat	Chien	Rat
Type d'exposition	1 an	2 ans	104 semaines	1 an	2 ans
Voie d'exposition	Orale alimentation	Orale alimentation	Orale alimentation	Orale alimentation	Orale alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSEO = 4,2	DMENO = 6,1	DSENO = 6	DMENO = 4,1	-
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	300 UF _A = 10 UF _H = 10 UF _L = 3	100 UF _A = 10 UF _H = 10	300 UF _A = 10 UF _H = 10 UF _{DB} ²³ = 3	-
Référence	US EPA (1988b)	Efsa (2016c)	JMPR (1995)	Santé Canada (2018)	

Le GT a sélectionné la VTR sans seuil de Santé Canada (2018) de 3,48.10⁻² (mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹)⁻¹ considérant les incertitudes sur les données de cancérogénicité et compte tenu du caractère conservateur de cette approche.

3.3.2.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 3,48.10⁻² (mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹)⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} de l'iprodione est calculée comme suit d'après l'équation 2 présentée au paragraphe 3.1. :

²² L'auteur est grisé car dans les monographies rendues publiques, les auteurs des études sur vertébrés sont anonymisés

²³ UF_{DB} : facteur d'incertitude associé à des lacunes dans la base de données toxicologiques

$$V_{\text{MAX}} = (10^{-6} / 3,48 \cdot 10^{-2}) / 0,045 = 6,4 \cdot 10^{-4} \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 0,6 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

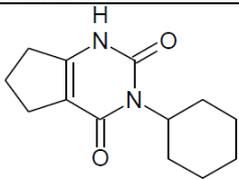
Pour un excès de risque individuel de 10^{-6} , la V_{MAX} de l'iprodione est égale à $0,6 \text{ } \mu\text{g/L}$.
Pour un excès de risque individuel de 10^{-5} , la V_{MAX} de l'iprodione est égale à $6 \text{ } \mu\text{g/L}$.

3.3.3. Détermination de V_{MAX} pour le lénacile

Le lénacile est un herbicide de la famille chimique des uraciles dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2020. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de $420 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ dans l'avis du 6 mars 2009 (2009-SA-0049) (Afssa, 2009). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une DJA qui a depuis été actualisée par l'Efsa en 2009, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.3.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XIV : Identité et principales propriétés physico-chimiques du lénacile d'après Efsa (2009b).

Numéro CAS	2164-08-1
Nom usuel	Lénacile
Masse moléculaire	$234,3 \text{ g.mol}^{-1}$
Formule brute	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$
Formule développée	
pK_a	10,7
Solubilité dans l'eau	$2,9 \text{ mg.L}^{-1}$ à pH 7 et à 20°C
$\log K_{\text{OW}}$	1,69 à pH 7 et à 25°C

3.3.3.2. Sélection de la VTR

L'Efsa a proposé le lénacile comme non génotoxique et cancérigène de catégorie 3, R 40. Bien que l'ECHA n'ait pas classé le lénacile quant à sa mutagénicité, cette agence a classé le lénacile comme cancérigène de catégorie 2, H351 (« susceptible de provoquer le cancer »). Le GT n'a pas identifié de classement du lénacile par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau XV : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence du lénacile.

Organisme	Efsa
Année	2009
Type de VTR	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,12
Étude pivot	Thirlwell, 2003 Combined chronic toxicity and carcinogenicity study by dietary administration to Han Wistar rats over 104 weeks DuPont Report No.: ACD 045/024288 GPL ; Non publié
Effet critique	Adénocarcinomes de la glande mammaire
Espèce	Rat
Type d'exposition	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 12
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	Efsa (2009b)

Le GT a considéré les éléments suivants du DAR du lénacile :

- la molécule apparaît non génotoxique et non mutagène selon les essais réalisés ;
- elle est classée cancérogène de catégorie 2 par l'ECHA ;
- le rapport 2009 de l'Efsa propose une DSENO sur la base d'effets épigénétiques ;
- il n'existe qu'une seule VTR publiée ;
- selon le rapport de 2009 de l'Efsa, le lénacile ne présenterait pas d'effet perturbateur endocrinien dans les essais réalisés *in vivo* et *in vitro*.

À l'examen du dossier, le GT considère une incertitude sur l'établissement de la DSENO et décide de retenir la VTR de l'Efsa (2009b) mais modifie son protocole décisionnel en ajoutant un facteur 10 supplémentaire compte tenu des questionnements sur les données existantes.

3.3.3.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,12 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du lénacile est calculée comme suit :

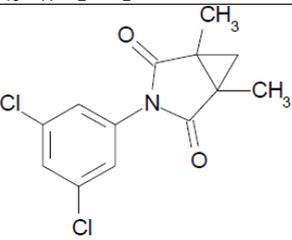
$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,12 / (0,045 \times 10) = 0,0267 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 26 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.4. Détermination de V_{MAX} pour la procymidone

La procymidone est un fongicide de la famille chimique des dicarboximides qui n'est plus autorisé sur le marché européen depuis le 1^{er} juillet 2008. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 84 µg.L⁻¹ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR issue d'un « Draft Assessment Report » de 2007, et puisque le processus d'évaluation a progressé depuis avec la publication d'un addendum, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.4.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XVI : Identité et principales propriétés physico-chimiques de la procymidone (d'après INERIS (2011))

Numéro CAS	32809-16-8
Nom usuel	Procymidone
Masse moléculaire	284,1 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂
Formule développée	
pK _a	Non ionisable
Solubilité dans l'eau	2,46 mg.L ⁻¹ à 20°C (3,07 à 25°C)
log K _{OW}	3,3 à 25°C et pH 6 3,08 (valeur expérimentale <i>in Saito et al. (1993)</i>)

3.3.4.2. Sélection de la VTR

La procymidone ne présente pas d'effet génotoxique (Efsa, 2007). Cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020).

L'US EPA a classé la procymidone comme cancérigène probable chez l'Homme (US EPA, 2005b).

Tableau XVII : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence de la procymidone.

Organisme	US EPA	Efsa	JMPR	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
Année	2005	2007	2007	2017
Type de VTR	Oral slope factor	DJA	DJA	DJA
Valeur de la VTR	0,0235 (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	0,0028 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	0,1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	0,03 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹
Étude pivot	Non précisé	Wickramaratne <i>et al.</i> , 1988 GLP, Non publié	Non précisé	Wickramaratne (1988); Milburn (1991)
Effet critique	Tumeurs hépatiques et adénomes hépatiques chez les femelles	Augmentation du poids des testicules, diminution du poids de la prostate, de l'épididyme et des vésicules séminales A la dose supérieure (250 ppm = 12,5 mg/kg pc/j) : diminution de la distance ano-génitale, hypospadias, atrophie testiculaire et testicules non descendus	Hypospadias, altération des testicules, masse de la prostate et de l'épididyme	Vésiculite séminale chez les mâles F ₁ et F ₂ et augmentation de la masse du foie et des testicules chez les parents
Espèce	Souris	Rat	Rat	Rat
Type d'exposition	18 mois	2 générations	2 générations	2 générations
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	-	DMENO = 2,5	DSENO = 12,5	DSENO = 2,5
Facteurs d'incertitude	-	900 UF _A = 3 UF _H = 10 UF _L = 3 UF _{effect severity} ²⁴ = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (2005b)	Efsa (2007)	JMPR (2007)	APVMA (2017)

Le GT a sélectionné la VTR sans seuil d'effet de l'US EPA (2005b) de $2,35 \cdot 10^{-2}$ (mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹)⁻¹ considérant les incertitudes sur les données de cancérogénicité et compte tenu du caractère conservateur de cette approche.

3.3.4.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de $2,35 \cdot 10^{-2}$ (mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹)⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} de la procymidone est calculée comme suit d'après l'équation 2 présentée au paragraphe 3.1. :

$$V_{MAX} = (10^{-6} / 2,35 \cdot 10^{-2}) / 0,045 = 9,5 \cdot 10^{-4} \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 0,9 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

²⁴ UF_{effect severity} : facteur d'incertitude associé à la sévérité de l'effet toxique

Pour un excès de risque individuel de 10^{-6} , la V_{MAX} de la procymidone est égale à 0,9 µg/L.
 Pour un excès de risque individuel de 10^{-5} , la V_{MAX} de la procymidone est égale à 9 µg/L.

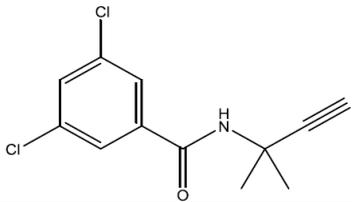
Le GT signale que les calculs menés selon une approche à seuil sur la base de la VTR de l'Efsa (2007) conduiraient à une V_{MAX} de 6 µg/L.

3.3.5. Détermination de V_{MAX} pour la propyzamide

La propyzamide est un herbicide de la famille chimique des benzonitriles dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} juillet 2018 au 30 juin 2025. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 255 µg.L⁻¹ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de l'Union Européenne de 2004 et puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2016, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis. Une fiche de phytopharmacovigilance spécifique à la propyzamide (Anses, 2018a) est disponible sur le site de l'Agence.

3.3.5.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XVIII : Identité et principales propriétés physico-chimiques de la propyzamide d'après Efsa (2016d).

Numéro CAS	23950-58-5
Nom usuel	Propyzamide
Masse moléculaire	256,1 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ NO
Formule développée	
pK _a	10,38 ± 0,27
Solubilité dans l'eau	9 mg.L ⁻¹ à pH 7 et à 20°C
log K _{OW}	3,27 à pH 7 et à 25°C

3.3.5.2. Sélection de la VTR

La propyzamide est considérée par l'Efsa comme n'ayant pas de propriété génotoxique pertinente chez l'Homme. Par ailleurs, l'ECHA n'a pas classé la propyzamide sur sa mutagénicité. Néanmoins, la propyzamide a été classée par l'Efsa et l'ECHA comme cancérigène de catégorie 2, H351 (suspecté de causer le cancer) (Efsa (2016d) et site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). La propyzamide n'a pas été évaluée par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau XIX : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence de la propyzamide.

Organisme	US EPA	Efsa
Année	1987	2016
Type de VTR	RfD	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,075	0,05
Étude pivot	Non précisé	Auteur non cité ²⁵ , 2004 Pronamide (propyzamide): 18-month oncogenicity study in CD-1 mice. Rapport No 021118. GLP, Non publié
Effet critique	Absence d'effet	Adénomes et carcinomes hépatocellulaires
Espèce	Chien	Souris
Type d'exposition	2 ans	18 mois
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSEO = 7,5	DSENO = 5
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (1987)	Efsa (2016d)

Le GT a sélectionné la VTR de 0,05 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ de l'Efsa (2016d) considérant le caractère récent et protecteur de cette valeur de référence.

3.3.5.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,05 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} de la propyzamide est calculée comme suit :

$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,05 / 0,045 = 0,11 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 110 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

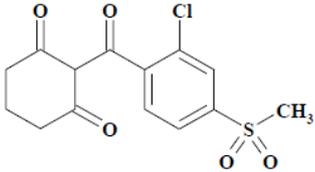
3.3.6. Détermination de V_{MAX} pour la sulcotrione

La sulcotrione est un herbicide de la famille chimique des tricétones dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} septembre 2009 au 31 août 2022. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 21 µg.L⁻¹ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR issue d'un « Draft Assessment Report » de 2006 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

²⁵ L'auteur est grisé car dans les monographies rendues publiques, les auteurs des études sur vertébrés sont anonymisés

3.3.6.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XX : Identité et principales propriétés physico-chimiques de la sulcotrione d'après Efsa (2008f)

Numéro CAS	99105-77-8
Nom usuel	Sulcotrione
Masse moléculaire	328,8 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₄ H ₁₃ ClO ₅ S
Formule développée	
pK _a	3,13
Solubilité dans l'eau	0,13 g.L ⁻¹ à 20°C et à pH 3,6
log K _{OW}	-1,7 à 20°C et à pH 7

3.3.6.2. Sélection de la VTR

La sulcotrione présente des « résultats de génotoxicité inconsistants » et ne présente pas de potentiel cancérigène (Efsa, 2008f). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Le GT n'a pas identifié de classement de la sulcotrione par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau XXI : Synthèse des principales modalités de construction d'une valeur toxicologique de référence de la sulcotrione.

Organisme	Efsa
Année	2008
Type de VTR	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,0004
Étude pivot	Potrepka, R. F., Turnier, J.C. (1991): T-13242: 2-year supplementary chronic toxicity study with ICIA0051 in rats. ICI Americas Inc., Richmond Toxicology Laboratory. GLP. Non publié
Effet critique	Dommages oculaires, augmentation de la masse des reins et néphrose progressive
Espèce	rat
Type d'exposition	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DMENO = 0,04
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	Efsa (2008f)

Une seule VTR a été répertoriée et, compte tenu de l'adéquation aux critères de choix de niveau 1, le GT a retenu la VTR de 0,0004 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ (Efsa, 2008f).

3.3.6.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de $0,0004 \text{ mg.kg m.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sélectionnée, une V_{MAX} de la sulcotrione est calculée comme suit :

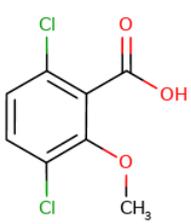
$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,0004 / 0,045 = 8,89.10^{-4} \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 0,9 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.1. Détermination de V_{MAX} pour le dicamba

Le dicamba est un herbicide de la famille chimique des acides benzoïques dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2020. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de $90 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de l'US EPA de 1988 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2011, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.1.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXII : Identité et principales propriétés physico-chimiques du dicamba (d'après Efsa (2011c))

Numéro CAS	1918-00-9
Nom usuel	Dicamba
Masse moléculaire	221 g.mol^{-1}
Formule brute	$\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_3$
Formule développée	
pK_a	1,87
Solubilité dans l'eau	$> 250 \text{ g.L}^{-1}$ à pH 4,1 ; 6,8 et 8,2 et à 25°C
$\log K_{OW}$	- 1,8 à pH 6,8 et -1,9 à pH 8,4 et à 25°C

3.3.1.2. Sélection de la VTR

Le dicamba ne présente pas de potentiel génotoxique ou cancérigène (Efsa, 2011c). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Le GT n'a pas identifié de classement du dicamba par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau XXIII : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence du dicamba.

Organisme	US EPA	Efsa	JMPR	Santé Canada
Année	1988	2011	2010	1989
Type de VTR	RfD	DJA	DJA	AQA ²⁶
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,03	0,3	0,3	0,0125
Étude pivot	Velsicol Chemical Corporation. 1978. MRID No. 00028236, Non publié	Masters, R.E. (1993) Technical Dicamba - A study of the effect on reproductive function of two generations in the rat GLP, Non publié	Non précisé	Davis, R.K., Jolley, W.P. et Stemmer, K.L. (1962) The feeding for two years of the herbicide 2-methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid to rats and dogs. Non publié
Effet critique	Toxicité maternelle et foétale	Réduction de la masse corporelle des portées	Toxicité maternelle (changements comportementaux)	Diminution de la masse corporelle
Espèce	Lapin	Rat	Lapin	Chien
Type d'exposition	Étude de toxicité développementale	Étude sur 2 générations	Étude de toxicité développementale	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSEO = 3	DSENO = 35	DSENO = 30	DSENO = 1,25
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (1988a)	Efsa (2011c)	JMPR (2010)	Santé Canada (1989)

Le GT a sélectionné la VTR de 0,0125 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ publiée par Santé Canada (1989) considérant notamment le caractère protecteur de cette valeur de référence.

3.3.1.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,0125 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du dicamba est calculée comme suit :

$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,0125 / 0,045 = 0,028 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 28 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.2. Détermination de V_{MAX} pour le diethofencarbe

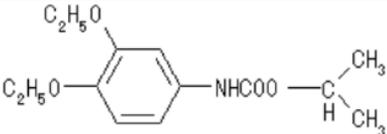
Le diethofencarbe est un fongicide de la famille chimique des carbamates dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} juin 2011 au 31 mai 2021. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 300 µg.L⁻¹ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008).

²⁶ AQA : Apport quotidien acceptable

Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de la ComTox de 1991 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2008, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.2.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXIV : Identité et principales propriétés physico-chimiques du diethofencarbe (d'après Efsa (2010c).

Numéro CAS	87130-20-9
Nom usuel	Diethofencarbe
Masse moléculaire	267,3 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄
Formule développée	
pK _a	Pas de dissociation entre pH 2 et pH 12
Solubilité dans l'eau	26,6 mg.L ⁻¹ à 20°C
log K _{OW}	2,89 à 20°C

3.3.2.2. Sélection de la VTR

Le diethofencarbe ne présente pas d'effet génotoxique et les effets cancérogènes observés chez le rat ne sont pas jugés extrapolables à l'Homme (Efsa, 2010c). Cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérogène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Le GT n'a pas identifié de classement du diethofencarbe par l'US EPA quant à son potentiel cancérogène chez l'Homme.

Tableau XXV : Synthèse des principales modalités de construction d'une valeur toxicologique de référence du diethofencarbe.

Organisme	Efsa
Année	2008
Type de VTR	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,43
Étude pivot	Cox, RH (1989) Combined chronic toxicity and oncogenicity study in rats with S-32165. No HHT-91-0081 Non publié
Effet critique	Augmentation relative et absolue de la masse du foie
Espèce	Rat
Type d'exposition	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 42,7
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	Efsa (2010c)

Une seule VTR a été répertoriée et compte tenu de l'adéquation aux critères de choix de niveau 1 (Anses, 2019), le GT a retenu la VTR de 0,43 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ (Efsa, 2010c).

3.3.2.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,43 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du diethofencarbe est calculée comme suit :

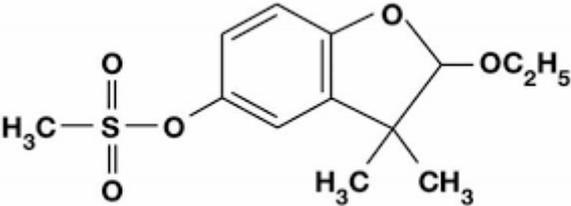
$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,43 / 0,045 = 0,95 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 950 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.3. Détermination de V_{MAX} pour l'éthofumesate

L'éthofumesate est un herbicide de la famille chimique des benzofuranes dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} novembre 2016 au 31 octobre 2031. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 210 µg.L⁻¹ dans l'avis du 8 juin 2007 (2004-SA-0069) (Afssa, 2007b). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de l'Union Européenne de 2002 et puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2016, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.3.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXVI : Identité et principales propriétés physico-chimiques de l'éthofumesate (d'après Efsa (2016b)).

Numéro CAS	26225-79-6
Nom usuel	Éthofumesate
Masse moléculaire	286,3 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₃ H ₁₈ O ₅ S
Formule développée	
pK _a	Non ionisable
Solubilité dans l'eau	50 mg.L ⁻¹ à 25°C et à pH 7
log K _{ow}	2,7 à pH 6,44 et à 25°C

3.3.3.2. Sélection de la VTR

L'éthofumesate n'est pas génotoxique et ne présente pas de potentiel cancérigène chez l'Homme (Efsa, 2016b). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). L'US EPA a classé l'éthofumesate comme non susceptible d'être cancérigène pour l'Homme (US EPA, 2006).

Tableau XXVII : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence de l'éthofumesate.

Organisme	US EPA	Efsa
Année	2006	2016
Type de VTR	RfD	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,3 (femmes en âge de procréer) / 1,3 (population générale)	1
Étude pivot	Non précisé	Auteur non cité ²⁷ , 1995 Combined chronic toxicity and carcinogenicity study in Wistar rats. Feinchemie Schwebda. Doc No : OFC00004858 / M-352005-01-1, GLP, Non publié
Effet critique	Toxicité développementale / diminution du gain de masse corporelle chez la femelle	Diminution du gain de masse corporelle, augmentation de la masse du foie, changements histopathologiques hépatiques
Espèce	Lapin / Rat	Rat
Type d'exposition	2 ans	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 30 / DSENO = 127	DSENO = 101
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (2006)	Efsa (2016b)

Le GT a sélectionné la VTR de 0,3 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ de l'US EPA (2006) considérant notamment le caractère protecteur de cette valeur de référence.

3.3.3.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,3 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} de l'éthofumesate est calculée comme suit :

$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,3 / 0,045 = 0,667 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 667 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

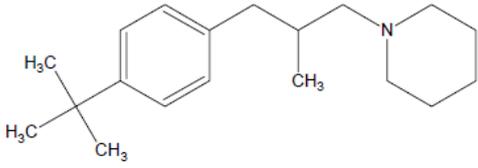
3.3.4. Détermination de V_{MAX} pour la fenpropidine

La fenpropidine est un fongicide de la famille chimique des pipéridines dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2020. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 15 µg.L⁻¹ dans l'avis du 8 juin 2007 (2004-SA-0069) (Afssa, 2007b). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de la ComTox de 1995 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2007, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

²⁷ L'auteur est grisé car dans les monographies rendues publiques, les auteurs des études sur vertébrés sont anonymisés

3.3.4.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXVIII : Identité et principales propriétés physico-chimiques de la fenpropidine (d'après Efsa (2008c)).

Numéro CAS	67306-00-7
Nom usuel	Fenpropidine
Masse moléculaire	273,5 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₉ H ₃₁ N
Formule développée	
pK _a	10,13
Solubilité dans l'eau	0,53 g.L ⁻¹ à 25°C et à pH 7
log K _{OW}	2,9 à 25°C et à pH 7

3.3.4.2. Sélection de la VTR

La fenpropidine ne présente pas de potentiel génotoxique ou cancérigène (Efsa, 2008c). Cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : sites Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Cependant, l'US EPA a notifié une preuve suggestive de cancérigénicité pour la fenpropidine (US EPA, 2013).

Tableau XXIX : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence de la fenpropidine.

Organisme	US EPA	Efsa
Année	2013	2007
Type de VTR	RfD	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,023	0,02
Étude pivot	Non précisé	Crome S J (1989), Ro 12-3049/000 potential tumorigenic and toxic effects in prolonged dietary administration to rats. GLP. Non publié
Effet critique	Diminution de la masse corporelle et du gain de masse corporelle chez les femelles, signes cliniques chez les femelles et les mâles et lésions microscopiques du foie chez les femelles.	Diminution de la masse corporelle
Espèce	Rat	Rat
Type d'exposition	chronique	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 2,3	DMENO = 2
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (2013)	Efsa (2008c)

Le GT a sélectionné la VTR de 0,023 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ de l'US EPA (2013) considérant la dose critique de cette VTR, l'ajustement des facteurs d'incertitude ainsi que le caractère récent de la VTR.

3.3.4.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,023 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} de la fenpropidine est calculée comme suit :

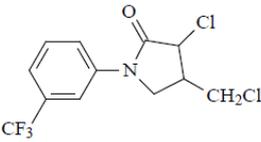
$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,023 / 0,045 = 0,051 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 51 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.5. Détermination de V_{MAX} pour la flurochloridone

La flurochloridone est un herbicide de la famille chimique des pyrrolidones dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} juin 2011 au 31 mai 2021. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 60 µg.L⁻¹ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR issue d'un « Draft Assessment Report » de 2006 et puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2010, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.5.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXX : Identité et principales propriétés physico-chimiques de la flurochloridone d'après Efsa (2010d).

Numéro CAS	61213-25-0
Nom usuel	Flurochloridone
Masse moléculaire	312,1 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ F ₃ NO
Formule développée	
pK _a	Pas de dissociation entre pH 4 et pH 9
Solubilité dans l'eau	21,9 mg.L ⁻¹ à 20°C et à pH 7
log K _{OW}	3,36 à 20°C et à pH 7

3.3.5.2. Sélection de la VTR

La flurochloridone ne présente pas de potentiel génotoxique ni de potentiel cancérigène chez l'Homme (Efsa, 2010d). Cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Le GT n'a pas identifié de classement de la flurochloridone par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau XXXI : Synthèse des principales modalités de construction d'une valeur toxicologique de référence de la flurochloridone.

Organisme	Efsa
Année	2010
Type de VTR	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,04
Étude pivot	G.L. Sprague. 1985a. Chronic toxicity and oncogenicity study with R -40244 technical in rats. GLP. Non publié
Effet critique	Effet testiculaire, sur l'épididyme et diminution de la masse corporelle
Espèce	Rat
Type d'exposition	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 3,9
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	Efsa (2010d)

Une seule VTR a été répertoriée et compte tenu de l'adéquation aux critères de choix de niveau 1 (Anses, 2019), le GT a retenu la VTR de 0,04 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ (Efsa, 2010d).

3.3.5.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,04 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} de la flurochloridone est calculée comme suit :

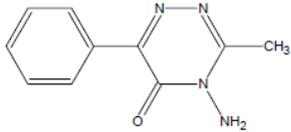
$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,04 / 0,045 = 0,089 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 89 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.6. Détermination de V_{MAX} pour la métamitron

La métamitron est un herbicide de la famille chimique des triazinones dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} septembre 2009 au 31 août 2022. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 75 µg.L⁻¹ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de la ComTox de 2003 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2008, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.6.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXXII : Identité et principales propriétés physico-chimiques de la métamitronne d'après Efsa (2008d).

Numéro CAS	41394-05-2
Nom usuel	Métamitronne
Masse moléculaire	202,2 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O
Formule développée	
pK _a	-
Solubilité dans l'eau	1,68 g.L ⁻¹ à 25°C et à pH 7
log K _{OW}	0,85 à 21°C

3.3.6.2. Sélection de la VTR

La métamitronne ne présente pas de potentiel génotoxique ni de potentiel cancérigène chez le rat et la souris (Efsa, 2008d). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Le GT n'a pas identifié de classement de la métamitronne par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau XXXIII : Synthèse des principales modalités de construction d'une valeur toxicologique de référence de la métamitronne.

Organisme	Efsa
Année	2008
Type de VTR	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,03
Étude pivot	Hoffmann, K., Groening, P. 1979 Chronic toxicity study on dogs (two-year feeding experiment). GLP. Non publié
Effet critique	Augmentation de la cholestérolémie
Espèce	Chien
Type d'exposition	104 semaines
Voie d'exposition	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 3
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	Efsa (2008d)

Une seule VTR a été répertoriée et, compte tenu de l'adéquation aux critères de choix de niveau 1 (Anses, 2019), le GT a retenu la VTR de 0,03 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ (Efsa, 2008d).

3.3.6.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de $0,03 \text{ mg.kg m.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sélectionnée, une V_{MAX} de la métamitronne est calculée comme suit :

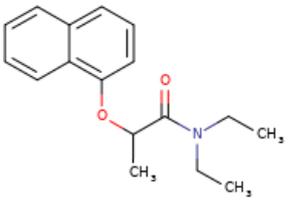
$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,03 / 0,045 = 0,067 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 67 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.7. Détermination de V_{MAX} pour le napropamide

Le napropamide est un herbicide de la famille chimique des acétamides dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2023. Il a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de $375 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de la ComTox de 1999 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa en 2010, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.7.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXXIV : Identité et principales propriétés physico-chimiques du napropamide (d'après Efsa (2010e)).

Numéro CAS	15299-99-7
Nom usuel	napropamide
Masse moléculaire	$271,4 \text{ g.mol}^{-1}$
Formule brute	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$
Formule développée	
pK _a	Non ionisable
Solubilité dans l'eau	74 mg.L^{-1} à 25°C
log K _{ow}	3,3 à 25°C

3.3.7.2. Sélection de la VTR

Le napropamide ne présente pas de potentiel génotoxique et n'est pas susceptible de poser un risque cancérigène chez l'Homme (Efsa, 2010e). Cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Par ailleurs, l'US EPA ne signale pas de preuve de cancérigénicité chez le rat ou la souris (US EPA, 2005a).

Tableau XXXV : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence du napropamide.

Organisme	US EPA	Efsa
Année	2005	2010
Type de VTR	RfD	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,12	0,3
Etude pivot	Non précisé	Trutter J.A., Lemen J.K. (1978) 24-month chronic feeding study in rats. GLP. Non publié
Effet critique	Diminution du gain de masse corporelle chez la femelle et augmentation de l'incidence de lésions hépatiques chez les mâles	Modification de la masse corporelle
Espèce	Rat	Rat
Type d'exposition	104 semaines	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 12	DSENO = 30
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (2005a)	Efsa (2010e)

Le GT a sélectionné la VTR de l'US EPA (2005a) de 0,12 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ considérant notamment le caractère protecteur de cette valeur de référence.

3.3.7.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,12 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du napropamide est calculée comme suit :

$$V_{MAX}^{28} = 10 \% \times 0,12 / 0,045 = 0,267 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 266 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}.$$

3.3.8. Détermination de V_{MAX} pour le nicosulfuron

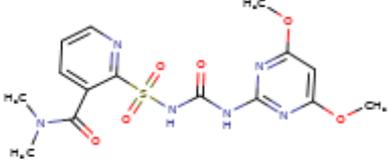
Le nicosulfuron est un herbicide de la famille chimique des sulfonilurées dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2020. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 1200 µg.L⁻¹ dans l'avis du 7 février 2008 (2007-SA-0191) (Afssa, 2008).

Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de la ComTox de 1994 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa de 2007, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

²⁸ La valeur calculée de 0,2666 mg.L⁻¹ a été arrondie par les experts à 266 µg.L⁻¹.

3.3.8.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXXVI : Identité et principales propriétés physico-chimiques du nicosulfuron (d'après PubChem et Index Phyto ACTA).

Numéro CAS	111991-09-4
Nom usuel	Nicosulfuron
Masse moléculaire	410,4 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₁₅ H ₁₈ N ₆ O ₆ S
Formule développée	
pK _a	4,6
Solubilité dans l'eau	74 mg.L ⁻¹ à pH 3,5 et 22 g.L ⁻¹ à pH 7 (PubChem) 400 mg.L ⁻¹ à pH 5 (Index Phyto ACTA)
log K _{ow}	-1,8 à pH 7 ; 0,35 à pH 5

3.3.8.2. Sélection de la VTR

Le nicosulfuron ne présente pas de potentiel génotoxique et ne présente pas de preuve d'un potentiel cancérigène pertinent pour l'évaluation du risque chez l'Homme (Efsa, 2008e). Cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Le nicosulfuron n'est pas jugé susceptible d'être cancérigène pour l'Homme par l'US EPA (US EPA, 2009).

Tableau XXXVII : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence du nicosulfuron.

Organisme	US EPA	Efsa
Année	2009	2008
Type de VTR	RfD	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	1,25	2
Étude pivot	Non précisé	Broadmeadow (1991) Combined chronic toxicity/carcinogenicity study in rat. GLP. Non publié
Effet critique	Diminution du gain de masse corporelle chez les mâles et augmentation des masses relatives du foie et des reins chez les mâles	Toxicité sur les hématies
Espèce	Chien	Rat
Type d'exposition	1 an	2 ans
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 125	DSENO = 199
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	US EPA (2009)	Efsa (2008e)

Le GT a sélectionné la VTR de l'US EPA (2009) de 1,25 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ considérant notamment son caractère protecteur.

3.3.8.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 1,25 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} du nicosulfuron est calculée comme suit :

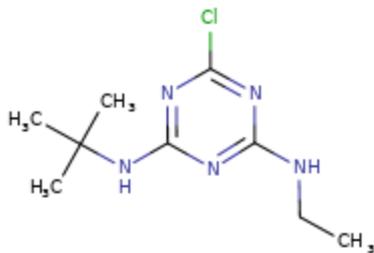
$$V_{MAX} = 10 \% \times 1,25 / 0,045 = 2,78 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 2\,780 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$$

3.3.9. Détermination de V_{MAX} pour la terbuthylazine

La terbuthylazine est un herbicide de la famille chimique des triazines dont la plus récente autorisation de mise sur le marché européen s'étend du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2024. Elle a fait l'objet d'une détermination de V_{MAX} de 7 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans l'avis du 8 juin 2007 (2004-SA-0069) (Afssa, 2007b). Néanmoins, cette V_{MAX} étant basée sur une VTR de l'OMS de 2003 et, puisqu'il existe une DJA actualisée de l'Efsa, elle fait l'objet d'une actualisation dans le présent avis.

3.3.9.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau XXXVIII : Identité et principales propriétés physico-chimiques de la terbuthylazine (d'après PubChem).

Numéro CAS	5915-41-3
Nom usuel	Terbuthylazine
Masse moléculaire	229,7 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₉ H ₁₆ ClN ₅
Formule développée	
pK _a	2
Solubilité dans l'eau	9 mg.L ⁻¹ à 25°C et à pH 7,4
log K _{OW}	3,4

3.3.9.2. Sélection de la VTR

L'Efsa a classé la terbuthylazine comme présentant des preuves limitées d'un effet cancérigène (cancérigène de catégorie 3, R40) (Efsa, 2011d). Après évaluation par l'ECHA, cette molécule ne présente pas de classement harmonisé en tant que cancérigène et mutagène (source : site Internet de l'ECHA consulté à la date du 18 juin 2020). Le GT n'a pas identifié de classement de la terbuthylazine par l'US EPA quant à son potentiel cancérigène chez l'Homme.

Tableau XXXIX : Synthèse des principales modalités de construction des valeurs toxicologiques de référence de la terbuthylazine.

Organisme	OMS	Efsa
Année	2017	2011
Type de VTR	DJT	DJA
Valeur de la VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	0,0022	0,004
Étude pivot	Werner C (1996) Toxicological evaluation of terbuthylazine (GS 13529). 25 October (Ciba-Geigy Document)	Cope J. (1992) 52 Week Oral (Dietary Administration) Toxicity Study In The Beagle. GLP. Non publié Gfeller (1983) Lifetime Carcinogenicity and Chronic Toxicity Study in Rats. GLP. Non publié
Effet critique	Diminution du gain de masse corporelle	Effets sur la masse corporelle et sur la consommation alimentaire (rat, chien), paramètres des hématies et histopathologie associée (rat), hyperplasie de l'endomètre (rat)
Espèces	Rat	Chien, Rat
Type d'exposition	2 ans	1 an (chien) ; 2 ans (rat)
Voie d'exposition	Orale - alimentation	Orale - alimentation
Dose critique (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO = 0,22	DSENO = 0,4 (chien) DSENO = 0,35 (rat)
Facteurs d'incertitude	100 UF _A = 10 UF _H = 10	100 UF _A = 10 UF _H = 10
Référence	OMS (2017)	Efsa (2011d)

Le GT a sélectionné la VTR de l'OMS (2017) de 0,0022 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ considérant notamment son caractère protecteur et la date plus récente de son élaboration.

3.3.9.3. Détermination de la V_{MAX}

Sur la base de la VTR de 0,0022 mg.kg m.c.⁻¹.j⁻¹ sélectionnée, une V_{MAX} de la terbuthylazine est calculée comme suit :

$$V_{MAX} = 10 \% \times 0,0022 / 0,045 = 0,0049 \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 4,9 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$$

3.4. Conclusion du GT et du CES « Eaux »

Les travaux du GT ERS EDCH II, endossés par le CES « Eaux » ont abouti aux conclusions suivantes :

- La détermination des V_{MAX} de pesticides s'inscrit dans un cadre dérogatoire : les V_{MAX} ont donc vocation à être utilisées pour une durée limitée dans le temps pendant laquelle des actions de remédiation doivent être mises en œuvre ;
- Quatre molécules (méthyl-thifensulfuron, prochloraze, prosulfocarbe et propamocarbe) ont fait l'objet d'une V_{MAX} suite à la demande de la DGS dans sa saisine initiale 2018-SA-0134 ;
- Quinze molécules ont fait l'objet d'une actualisation car la dose journalière admissible (DJA) a été modifiée par l'Efsa postérieurement à la construction de leurs V_{MAX} respectives ;
- Sur les dix-neuf molécules examinées selon la méthode actualisée en décembre 2019 (Anses, 2019), une V_{MAX} basée sur une VTR à seuil d'effet a été calculée pour dix-sept d'entre elles. Une adaptation de la méthode a été nécessaire pour le lénacile compte tenu des incertitudes à prendre en compte (cf. tableau XL).
- Des V_{MAX} basées sur une VTR sans seuil d'effet ont été déclinées sur la base d'excès de risque individuel de 10^{-6} et de 10^{-5} pour deux autres molécules (iprodione et procymidone).

Tableau XL de synthèse des V_{MAX} : Liste des V_{MAX} établies pour les substances actives faisant l'objet du présent avis.

Nom de la molécule	N° CAS	VTR (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Année d'édition de la VTR	Informations concernant la VTR	V _{MAX} (µg.L ⁻¹)
Méthyl-thifensulfuron	79277-27-3	0,01	2015	Efsa (2015)	22
Prochloraze	67747-09-5	0,01	2011	Efsa (2011b)	22
Prosulfocarbe	52888-80-9	0,005	2007	Efsa (2007a)	11
Propamocarbe	24579-73-5	0,12	2004	US EPA (2004)	223
Cymoxanil	57966-95-7	0,0008	2008	US EPA (2008)	1,5
Iprodione	36734-19-7	-	2018	Sans seuil : 3,48.10 ⁻² (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹ – Santé Canada (2018)	0,6 ou 6 ^[1]
Lénacile	2164-08-1	0,12	2009	Efsa (2009b)	26 ^[2]
Procyridone	32809-16-8	-	2005	Sans seuil : 0,0235 (mg.kg m.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹ – US EPA (2005b)	0,9 ou 9 ^[1]
Propyzamide	23950-58-5	0,05	2016	Efsa (2016d)	110
Sulcotrione	99105-77-8	0,0004	2008	Efsa (2008f)	0,9
Dicamba	1918-00-9	0,0125	1989	Santé Canada (1989)	28
Diethofencarbe	87130-20-9	0,43	2010	Efsa (2010c)	950
Éthofumesate	26225-79-6	0,3	2006	US EPA (2006)	667
Fenpropidine	67306-00-7	0,023	2013	US EPA (2013)	51
Flurochloridone	61213-25-0	0,04	2010	Efsa (2010d)	89
Métamitron	41394-05-2	0,03	2008	Efsa (2008d)	67
Napropamide	15299-99-7	0,12	2005	US EPA (2005a)	266
Nicosulfuron	111991-09-4	1,25	2009	US EPA (2009)	2780
Terbutylazine	5915-41-3	0,0022	2017	OMS (2017)	4,9

^[1] valeur associée à un excès de risque individuel de 10⁻⁶ ou 10⁻⁵ respectivement

^[2] en appliquant un facteur supplémentaire de 10 à la V_{MAX} compte tenu des incertitudes

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT ERS EDCH II et du CES « Eaux ».

Par cette expertise, l'Anses propose dix-neuf valeurs sanitaires maximales, dont quinze actualisées à son initiative, pour chacune des molécules concernées par le présent avis²⁹.

Pour plus de la moitié d'entre elles, l'Anses note que les molécules font ou vont faire l'objet prochainement d'un processus de réévaluation européen en tant que substances actives, ce qui pourra conduire à de nouvelles données toxicologiques portant en particulier sur les propriétés de perturbation endocrinienne.

Ceci illustre l'attention et les moyens à consacrer aux actualisations des expertises, dans le cas présent d'élaboration de valeurs sanitaires maximales dans le contexte des eaux destinées à la consommation humaine.

L'Agence rappelle que les valeurs sanitaires maximales ainsi élaborées ont vocation à être utilisées exclusivement dans le contexte dérogatoire défini par les termes du code de la santé publique, lequel est limité dans le temps, afin d'assurer au mieux la protection des ressources en eau des contaminations, notamment aux résidus de pesticides.

Dr Roger Genet

²⁹ Les valeurs qui font foi sont celles figurant au tableau XL en page 39, correspondant pour chaque substance à la valeur après arrondi retenue par les experts

MOTS-CLES

Pesticides, non-conformités, V_{MAX} , substances actives, EDCH, eau de boisson
Pesticides, non-compliances, health based value, active substances, drinking-water

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2007b. Avis de l'Afssa du 8 juin 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2004-SA-0069. 31 pages.
- Afssa. 2008. Avis de l'Afssa du 7 février 2008 relatif à la détermination des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides et métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2007-SA-0091. 5 p.
- Afssa. 2009. Avis de l'Afssa du 6 mars 2009 relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale pour le lénacile et à une évaluation des risques sanitaires liés à la situation locale de contamination par le lénacile des eaux destinées à la consommation humaine dans le département du Haut-Rhin. Saisine 2009-SA-0049. 6 p.
- Anses. 2010a. Avis de l'Anses du 9 août 2010 relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale pour le flazasulfuron. Saisine 2010-SA-0167. 7 p.
- Anses. 2010b. Avis de l'Anses du 16 décembre 2010 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales pour le métalaxyl-M et pour l'hydroxysimazine dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2010-SA-0237.
- Anses. 2011. Avis de l'Anses du 20 juin 2011 relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale pour le dinoterbe dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2011-SA-0122. 6 p.
- Anses. 2012. Valeurs sanitaires de référence (VR) - Guide des pratiques d'analyse et de choix. Maisons-Alfort: Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2013b. Avis de l'Anses du 22 avril 2013 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides ou métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2012-SA-0136. 9 p.
- Anses. 2013c. Avis de l'Anses du 24 juin 2013 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales pour le chlorure de chlorocholine, le boscalid et l'époxiconazole dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2013-SA-0083. 13 p.
- Anses. 2014a. Avis de l'Anses du 2 janvier 2014 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour des acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de l'alachlore et du métolachlore. Saisine 2013-SA-0187. 22 p.
- Anses. 2016. Avis de l'Anses du 17 février 2016 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides ou métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (III). Saisine 2015-SA-0084. 29 p.
- Anses. 2017. Fiche de phytopharmacovigilance de l'iprodione. 14 p.
https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Iprodione.pdf.
- Anses. 2018a. Fiche de phytopharmacovigilance - Synthèse des données de surveillance - Propyzamide. 10 p. https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Propyzamide.pdf.
- Anses. 2018b. Fiche de phytopharmacovigilance du prochloraze. 10 p.
https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Prochloraz.pdf.
- Anses. 2018c. "Fiche de phytopharmacovigilance du prosulfocarbe. 10 p.
https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Prosulfocarbe.pdf."
- Anses. 2018a. Avis de l'Anses du 31 juillet 2018 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour le N,N-diméthylsulfamide dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2017-SA-0063. 19 p.

- Anses. 2018b. Avis de l'Anses du 11 septembre 2018 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (VMAX) pour le métabolite CGA 369873 du diméthachlore dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2018-SA-0187. 8 p.
- Anses. 2019a. Avis relatif à l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH. Saisine 2015-SA-0252. 101 p.
- Anses. 2019b. Avis relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales pour différents pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2018-SA-0134-a. 34 p.
- Anses. 2020. Avis relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (VMAX) pour différents pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2018-SA-0134-c. 35 p. .
- APVMA. 2017. Reconsideration of Procymidone: Human health risk assessment report (including Toxicology and Work Health Safety). 212 p.
https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/27621-27621-procymidone_toxicology_and_ohs_report_20171012with_alt_text-25102017_final_0.pdf. : Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority.
- Efsa. 2006. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance propamocarb.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2006.78r>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2007. "Draft assessment report prepared in the context of the possible inclusion of the following active substance in Annex I of Council Directive 91/414/EEC. Procymidone - Addendum to volume 3 B6. Rapporteur Member State: France. 159 p."
- Efsa. 2007a. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance prosulfocarb.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2007.111r>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2008b. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cymoxanil. 167 p.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2008.167r>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2008c. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenpropidin.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2008.124r>. 124 p. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2008d. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metamitron.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2008.185r>. 185 p. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2008e. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance nicosulfuron.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2008.120r>. 120 p. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2008f. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance sulcotrione.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2008.150r>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2009b. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance lenacil. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.1326>. 10 p. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2010c. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance diethofencarb.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2010.1721>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2010d. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Flurochloridone (notified active substance).
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1869>. 66 p. In *EFSA Journal*.

- Efsa. 2010e. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance napropamide. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1565>. 73 p. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2011b. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance prochloraz. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2323>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2011c. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dicamba. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.1965>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2011d. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance terbuthylazine. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2011.1969>. 133 p. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2015. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance thifensulfuron-methyl. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4201>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2016b. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethofumesate. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4374>. 141 p. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2016c. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance iprodione. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4609>. In *EFSA Journal*.
- Efsa. 2016d. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance propyzamide. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4554>. In *EFSA Journal*.
- INERIS. 2011. Fiche INERIS : Normes de qualité environnementale - Procymidone - N°CAS 32809-16-8.
- JMPR. 1995. Pesticide residues in food - Report of the 1995 Joint FAO/WHO meeting of experts. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/Report1995.pdf.
- JMPR. 2001. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues Geneva, 20–29 September 2001 - Prochloraz. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/REPORT2001.pdf.
- JMPR. 2005. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Geneva, Switzerland, 20–29 September 2005. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/JMPR05report.pdf.
- JMPR. 2007. Pesticide residues in food 2007 Report 2007. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Report07/Procymidone.pdf. : Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues.
- JMPR. 2010. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues Geneva - Dicamba. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Report10/Dicamba.pdf.
- OMS. 2017. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the first addendum ISBN 978-92-4-154995-0. 631 p.
- Saito, H., J. Koyasu, K. Yoshida, T. Shigeoka, et S. Koike. 1993. "Cytotoxicity of 109 chemicals to goldfish GFS cells and relationships with 1-octanol/water partition coefficients." *Chemosphere* 26 (5):1015-1028. doi: 10.1016/0045-6535(93)90374-E.
- Santé Canada. 1989. Le dicamba. <https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/healthy-canadians/publications/healthy-living-vie-saine/water-dicamba-eau/alt/water-dicamba-eau-fra.pdf>.

- Santé Canada. 2018. Re-evaluation decision RVD2018-16 - Iprodione and its associated end-use products - Final decision document. <https://ipmcouncilcanada.org/wp-content/uploads/2018/07/RVD2018-16-iprodione.pdf>.
- US EPA. 1987. Integrated Risk Information System (IRIS) - Pronamide; CASRN 23950-58-5. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=95. : US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 1988a. "Integrated Risk Information System (IRIS) - Dicamba; CASRN 1918-00-9. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=223." :8.
- US EPA. 1988b. Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary - Iprodione. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nمبر=291. Washington: US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 1989. Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary - Prochloraz. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0378_summary.pdf. Washington: US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2004. Propamocarb hydrochloride in/on fruiting vegetables, cucurbit vegetables, and head and leaf lettuce. Health effects division risk assessment. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/hhbp/D284504.pdf. Washington: US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2005a. Napropamide: Final HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision (RED) Document. <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2004-0162-0032>. Washington: US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2005b. Procymidone: HED Chapter of the Tolerance Reassessment Eligibility Decision Document (TRED). Washington: US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2006. Ethofumesate Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Onion, Bulb. <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2005-0537-0004>. Washington: US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2008. Cymoxanil Acute and Chronic Aggregate Dietary (Food and Drinking Water) Exposure and Risk Assessments for the Section (3) Registration Action. <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2007-1191-0005>. : US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2009. Nicosulfuron. Human Health Risk Assessment for the Proposed Use on Grasses. <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2009-0057-0005>. Washington: US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2012. Thifensulfuron methyl. Human health risk assessment for the proposed use of the herbicide on chicory. <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2011-0564-0005>. Washington: US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2013. Fenpropidin: Human Health Risk Assessment to Support the Proposed Tolerance for Imported Bananas. <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2012-0454-0005>. Washington: US Environmental Protection Agency.

ANNEXE 1

Liste des précédents travaux de l'Agence relatifs aux V_{MAX}

- Avis de l'Afssa du 7 février 2008 (pesticides II) – saisine 2007-SA-0191 (Afssa, 2008) ;
- Avis de l'Afssa du 6 mars 2009 (lénacile) – saisine 2009-SA-0049 (Afssa, 2009) ;
- Avis de l'Anses du 9 août 2010 (flzasulfuron) – saisine 2010-SA-0167 (Anses, 2010a) ;
- Avis de l'Anses du 16 décembre 2010 (métalaxyl-M et hydroxysimazine) – saisine 2010-SA-0237 (Anses, 2010b) ;
- Avis de l'Anses du 20 juin 2011 (dinoterbe) – saisine 2011-SA-0122 (Anses, 2011) ;
- Avis de l'Anses du 22 avril 2013 (pesticides III) – saisine 2012-SA-0136 (Anses, 2013b) ;
- Avis de l'Anses du 24 juin 2013 (chlorure de chlorocholine, boscalid et époxiconazole) – saisine 2013-SA-0083 (Anses, 2013c) ;
- Avis de l'Anses du 2 janvier 2014 (alachlore ESA et OXA ; métolachlore ESA et OXA) – saisine 2013-SA-0187 (Anses, 2014a) ;
- Avis de l'Anses du 17 février 2016 (pesticides IV) – saisine 2015-SA-0084 (Anses, 2016) ;
- Avis de l'Anses du 31 juillet 2018 (N,N-diméthylsulfamide) – saisine 2017-SA-0063 (Anses, 2018a) ;
- Avis de l'Anses du 11 septembre 2018 (métabolite CGA 369873 du diméthachlore) – saisine 2018-SA-0187 (Anses, 2018b) ;
- Avis de l'Anses du 17 décembre 2019 – saisine 2018-SA-0134-a (Anses, 2019b) ;
- Avis de l'Anses du 23 avril 2020 – saisine 2018-SA-0134-c (Anses, 2020).

ANNEXE 2

Liste des molécules de la saisine 2018-SA-0134 ayant déjà fait l'objet d'une expertise en vue d'une détermination de V_{MAX}

Nom de la molécule	Numéro CAS	Fonction	Lien URL vers l'avis	
Dalapon	75-99-0	SA	2018-SA-0134-a	
2,4-Dichlorophénol	120-83-2	intermédiaire réactionnel		
Mancozèbe	8018-01-7	SA		
Thiazafluron	25366-23-8	SA		
Flamprop-isopropyl	52756-22-6	SA		
Dinoterbe	1420-07-1	SA		
Fénuron	101-42-8	SA		
Anthraquinone	84-65-1	SA		
CGA 354742	1231710-75-0	Métabolite du diméthachlore		
Flufénacet ESA	201668-32-8	Métabolite du flufénacet		
Terbuméton déséthyl	30125-64-5	Métabolite du terbuméton		
Chlorure de chlormequat	999-81-5	SA		2018-SA-0134-c
Azoxystrobine	131860-33-8	SA		
Thiabendazole	148-79-8	SA		
Glufosinate ammonium	77182-82-2	SA		
Flutolanyl	66332-96-5	SA		
Chlorure de choline	67-48-1	SA		
Fluxapyroxad	907204-31-3	SA		
Mésotrione	104206-82-8	SA		
Cléthodime	99129-21-2	SA		
Pencycuron	66063-05-6	SA		
Pendiméthaline	40487-42-1	SA		
Ethidimuron	30043-49-3	SA		
Métolachlore NOA 413173	1418095-19-8	Métabolite du métolachlore		
Desphényl chloridazone	6339-19-1	Métabolite de la chloridazone		
Méthyl desphényl chloridazone	17254-80-7	Métabolite de la chloridazone		

ANNEXE 3

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPES DE TRAVAIL

■ GT Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine

Président

M. Yves LÉVI - Professeur, Université Paris Saclay - Santé publique et environnementale, qualité des eaux

Membres

M. Edmond CREPPY - Professeur, Université de Bordeaux - Toxicologie

M. Fabrice DASSONVILLE - Ingénieur du génie sanitaire, ARS PACA - Réglementation sur l'eau - Santé environnementale - Gestion des risques sanitaires

M. Joseph DE LAAT - Professeur, Université de Poitiers - Chimie de l'eau, génie des procédés, chimie réactionnelle

Mme Laetitia KNOCKAERT Référente pharmacie, Collège des Hautes Études en Médecine – Toxicologie, hépatotoxicité

M. Patrick LEVALLOIS - Médecin spécialiste, Institut national de santé publique du Québec - Épidémiologie, santé environnementale, évaluation des risques sanitaires

M. Benjamin LOPEZ - Chef de projet, BRGM - Hydrogéologie, ressources en eau, modélisation.

M. Jean-Michel MAIXENT - Professeur, Université de Poitiers - Biochimie et mécanisme cellulaire, toxicocinétique

M. Daniel PERDIZ - Maître de conférences, Université Paris Saclay - Toxicologie, génotoxicité

M. Christophe ROSIN - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, Anses - Chimie analytique, contrôle sanitaire des eaux

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur, Université Clermont Auvergne - Santé publique, santé environnementale, épidémiologie

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée - Produits et procédés de traitement de l'eau, filières, chimie de l'eau

PARTICIPATION ANSES

M. Thomas CARTIER - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

M. Nicolas FARION - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

Mme Eléonore NEY - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

Mme Pascale PANETIER - Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ - Anses