

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 15 janvier 2019

AVIS

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

relatif à « l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI) »

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'Anses s'est saisie le 24 mai 2018 pour la réalisation de l'expertise suivante : Evaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans une tribune publiée le 16 avril 2018 dans la presse, plusieurs scientifiques ont souhaité alerter sur les risques potentiels pour la santé et l'environnement de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI). Dans ce contexte, l'Anses a confié l'analyse de ce signal à un groupe d'experts.

L'objectif de cette expertise est de déterminer si les informations et hypothèses scientifiques mentionnées par les auteurs d'une tribune sur les risques potentiels pour la santé de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI) apportent, au regard des données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la phytopharmacovigilance, des éléments en faveur d'une exposition et de risques qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives fongicides concernées

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) ».

L'expertise collective a été réalisée par le groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) « SDHI » appuyé par les Unités d'Evaluation de la DEPR (Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés) entre Juin et Décembre 2018. L'Unité Phytopharmacovigilance et Observatoire des résidus de pesticides (UPO) de la Direction de l'Evaluation des Risques (DER) a également été sollicitée.

Les scientifiques signataires de la tribune ont été auditionnés par le GECU lors de sa réunion du 14 juin 2018.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU

Les SDHI ou Inhibiteurs de la Succinate Deshydrogénase sont des fongicides essentiellement utilisés sur céréales pour contrôler des maladies majeures de type septoriose, helminthosporiose, ramulariose, et en traitement de semences, les charbons et autres champignons non pythiacées. Ils sont également utilisés sur vigne, en arboriculture, grandes cultures (autres que céréales) cultures légumières et ornementales afin contrôler les maladies majeures de type sclérotinia, pourriture grise, phoma, et autres champignons de ce type.

A ce jour, 11 substances actives de cette famille entrent dans la composition de produits autorisés en France.

Sur la base des éléments détaillés dans son rapport (annexe 2), le GECU note que :

- il n'est pas possible de répondre de manière définitive à toutes les questions et hypothèses identifiées auprès des chercheurs lanceurs de l'alerte,
- certaines de ces questions ou hypothèses renvoient à des réflexions communes à toutes les substances actives phytopharmaceutiques et d'autres produits chimiques réglementés : contexte réglementaire ne prévoyant pas l'exclusion de substances sur la base du danger hors CMR/PE, gestion des risques par application de seuils de toxicité, expositions cumulées, caractère prédictif des tests d'écotoxicologie pour les substances persistantes. En raison de leur caractère transverse à toutes les substances phytopharmaceutiques, ces questions ne constituent pas une alerte spécifique à la famille des SDHI,
- à l'inverse, certaines de ces questions ou hypothèses sont plus spécifiques à la famille des SDHI : sensibilité croisée des enzymes humaines et fongiques, introduction d'études ciblées en sus des études réglementaires minimales pour considérer les risques mitotoxiques, pertinence d'études de cancérogénèse chez le rongeur pour détecter des cancers imputables à une altération de la fonction SDH.

Cependant, les incertitudes résiduelles sont à mettre en relief avec :

- l'apparent respect des bonnes pratiques agricoles pour cette famille de substances, objectivé par le caractère exceptionnel des dépassements de LMR lors des nombreuses analyses et probablement soutenu par la nécessité de limiter l'émergence des résistances fongiques,
- la faiblesse des expositions alimentaires totales rapportées aux seuils toxicologiques actuellement connus et appuyés sur une batterie importante de tests, dont des tests de cancérogénicité réalisés chez le rat,
- le métabolisme important de ces substances conduisant à des doses internes faibles au regard de l'exposition externe,

- l'état actuel des connaissances scientifiques relatives à la plausibilité d'un effet cancérigène en présence d'inhibition, probablement réversible, de la SDH et/ou d'accumulation limitée de succinate,
- l'absence, en l'état actuel des données portées à sa connaissance, de réel signal d'alerte sanitaire en termes d'effets spécifiques observés pour les organismes de l'environnement,
- l'absence, en l'état actuel des données portées à sa connaissance, de réel signal d'alerte sanitaire en termes d'augmentation de l'incidence des cancers spécifiques associés au déficit en SDH, chez l'Homme non porteur de mutation (chez les professionnels exposés par exemple), malgré une commercialisation parfois ancienne de ces molécules.

Le GECU considère donc que les informations et hypothèses scientifiques apportées par les lanceurs de l'alerte, au regard des données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la vigilance :

- n'apportent pas d'éléments en faveur d'une exposition qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives concernées,
- mettent en évidence des incertitudes résiduelles sur des risques qui auraient pu ne pas être pris en compte dans l'évaluation des substances actives concernées. Ces incertitudes, en l'absence de signal d'alerte sanitaire, justifient les recommandations formulées au paragraphe ci-après.

Afin de lever certaines incertitudes résiduelles mises en évidence lors de l'étude des hypothèses scientifiques identifiées auprès des lanceurs de l'alerte, et plus généralement de renforcer la sécurité d'emploi des substances actives phytopharmaceutiques, le GECU préconise les recommandations suivantes, regroupées de manière thématique. Ces recommandations devraient être partagées au niveau européen, en cohérence avec les modalités d'évaluation des substances actives. Certaines de ces recommandations prévoient l'apport de connaissances nouvelles, pouvant nécessiter une ré-évaluation de la sécurité d'emploi des SA SDHI au fur et à mesure de leur production.

Afin de mieux caractériser les dangers des SA SDHI :

- caractériser les propriétés d'inhibition des SDHI, de leurs métabolites et produits de dégradation sur des enzymes humaines en utilisant des tests appropriés et en considérant des associations de SA au mécanisme d'action commun. Ces propriétés d'inhibition seront mises en regard des expositions internes estimées pour les consommateurs,
- caractériser les propriétés d'inhibition des SDHI, de leurs métabolites et produits de dégradation sur des enzymes des organismes non cibles. Ces propriétés d'inhibition seront mises en regard des expositions estimées pour ces organismes,
- développer l'utilisation d'outils de détection et caractérisation utilisables lors des évaluations réglementaires, pour les effets mitotoxiques.

Afin de mieux caractériser les expositions :

- poursuivre les plans de surveillance et de contrôle apportant des informations objectives sur l'exposition réelle de la population et des organismes de l'environnement et permettant de mettre en relief les données contenues dans les dossiers d'autorisation,
- ajouter d'autres substances actives SDHI dans les plans de surveillance et de contrôle et les futurs travaux de l'EAT, puis mettre à jour l'évaluation des risques a posteriori qui en découle,

- prendre en compte les expositions par voie aérienne lorsque ces données seront disponibles, notamment dans le cas du boscalid qui est le seul SDHI retenu dans le cadre du travail d'expertise relatif à la définition de modalités de surveillance des pesticides dans l'air.

Afin de mieux caractériser les risques associés aux SA, dont les SDHI :

- tester la faisabilité d'un suivi rétrospectif et prospectif de l'évolution de l'incidence de pathologies connues en lien avec des mutations « SDH » (registres),
- quantifier l'exposition interne des travailleurs et consommateurs exposés,
- poursuivre les travaux relatifs au développement de tests toxicologiques et écotoxicologiques plus sensibles, en lien avec le mécanisme d'action des substances actives,
- poursuivre les travaux d'expertise et de recherche sur le cumul des expositions pour un effet donné, prenant en compte jusqu'aux mécanismes d'actions toxiques communs. Dans le cas particulier des SDHI, cette approche devrait notamment être appliquée à des associations de fongicides inhibant la respiration mitochondriale, en particulier afin de documenter l'effet attendu sur des cellules humaines,
- poursuivre les efforts de création, de collecte et d'interprétation des données de phytopharmacovigilance afin de détecter les éventuels signaux découlant des usages des produits, sur l'ensemble du territoire national,
- développer l'utilisation ou le recours aux AOP (Adverse Outcome Pathway)¹ pour considérer les effets combinés des mélanges²

Afin de renforcer les dispositifs réglementaires existants :

- introduire des requis réglementaires sur la pertinence chez l'Homme et les organismes non cibles du mécanisme d'action pesticide des substances actives, sous réserve que la cible soit connue et présente chez l'Homme et/ou les organismes non cibles,
- considérer la possibilité d'identifier, à l'image de la génotoxicité, des effets toxiques pouvant justifier une précaution de principe équivalente à celle dont bénéficient, dans la réglementation, les substances CMR.
- considérer le recours plus systématique aux tests écotoxicologiques complexes simulant les conditions naturelles (cosmes),
- considérer la possibilité d'un suivi régulier des matrices non aqueuses (sols en particulier) afin de documenter l'imprégnation en substances actives et métabolites persistants et d'évaluer après la mise sur le marché, le possible risque écotoxique cumulé,
- Poursuivre l'intégration des approches cumulées dans les processus réglementaires d'évaluation.

¹ Séquence d'événements conduisant à la survenue d'un effet indésirable in vivo, à partir de la structure chimique d'un produit chimique cible ou d'un groupe de produits chimiques similaires et de l'événement initiateur au niveau moléculaire

² Souders CL 2nd, Liang X, Wang X, Ector N, Zhao YH, Martyniuk CJ. High-throughput assessment of oxidative respiration in fish embryos: Advancing adverse outcome pathways for mitochondrial dysfunction. *Aquat Toxicol.* 199 (2018) 162-173.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des conclusions du GECU, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail considère que les informations et hypothèses scientifiques apportées par les lanceurs de l'alerte n'apportent pas d'éléments en faveur de l'existence d'une alerte sanitaire qui conduirait au retrait des autorisations de mise sur le marché actuellement en vigueur conformément aux cadres réglementaires nationaux et européens.

En effet, en considérant les données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la vigilance :

- le niveau des expositions alimentaires totales rapportées aux seuils toxicologiques actuellement établis est faible et les dépassements de LMR pour ces substances actives sont exceptionnels,
- le métabolisme de ces substances est important et leur élimination est rapide,
- au regard des sources consultées, il n'a pas été identifié de données suggérant une augmentation de l'incidence des cancers spécifiques associés au déficit en SDH, chez l'Homme non porteur de mutation (chez les professionnels exposés par exemple), malgré une commercialisation parfois ancienne de ces molécules SDHI, ni de données suggérant un impact pour les organismes de l'environnement.

L'Anses endosse également les recommandations du GECU visant à approfondir les connaissances relatives aux dangers des SDHI, aux expositions à ces molécules, aux risques qui découleraient de ces expositions, et au renforcement des dispositifs réglementaires existant, notamment concernant les méthodologies d'évaluation des risques.

Il convient également de noter que l'Anses a rapporté les éléments présentés par les scientifiques signataires de la tribune au niveau européen en informant la Commission Européenne, l'EFSA, l'ECHA et les autres états membres, le présent avis de l'Anses et rapport du groupe de travail seront transmis à ces instances. Par ailleurs, lors de l'examen de l'approbation ou de la réapprobation, dans le cadre des procédures définies par le règlement (CE) 1107/2009, des substances actives de la famille des SDHI, l'Anses a d'ores et déjà fait part de la nécessité de mieux prendre en compte le mécanisme de l'inhibition de la SDH et les effets potentiellement induits dans l'évaluation de la toxicité de ces substances³.

Ainsi, ces questionnements seront partagés au niveau européen, en cohérence avec les modalités d'évaluation des substances actives phytopharmaceutiques en vigueur.

Dr Roger Genet

³ Voir par exemple : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pydiflumetofen, EFSA Journal (sous presse)

MOTS-CLES

SDHI, fongicide, signal, santé humaine, environnement

SDHI, fongicide, signal, human health, environment

ANNEXE 1

Décision d'autosaisine



2018 -SA- 0 1 1 3

Décision N° 2018-05-144

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}. - L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Il s'agit de déterminer si les informations et hypothèses scientifiques mentionnées par les auteurs d'une tribune sur les risques potentiels pour la santé de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) apportent, au regard des données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la phytopharmacovigilance, des éléments en faveur d'une exposition et de risques qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives fongicides concernées.

1.2 Contexte de l'autosaisine

Dans une tribune publiée le 16 avril 2018 dans la presse, plusieurs scientifiques ont souhaité alerter sur les risques potentiels pour la santé de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI). Dans ce contexte, l'Anses mobilise son expertise afin de prendre en compte l'ensemble des données scientifiques disponibles sur ce sujet et notamment examiner sans délai les éléments évoqués par les scientifiques lanceurs d'alerte. L'analyse de ce signal est confiée à un groupe d'experts.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

- o Les informations et hypothèses scientifiques apportées par les lanceurs de l'alerte, apportent-elles au regard des données de la littérature et des données issues de la

- phytopharmacovigilance, des éléments en faveur d'une exposition et de risques qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives concernées?
- Si des éléments nouveaux sont mis en évidence, doivent-ils être portés au niveau européen et le cas échéant des mesures immédiates de gestion des risques pour les produits autorisés à base de ces substances ?
 - Faire des recommandations pour les suites à donner à cette alerte.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

3 mois

Article 2.- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le 24 mai 2018



Dr Roger Genet
Directeur général

ANNEXE 2

Rapport du GECU « SDHI », décembre 2018

Évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI)

Saisine « 2018-SA-0113 »

**RAPPORT
d'expertise collective**

« GECU SDHI »

Décembre 2018

Mots clés

SDHI, fongicide, signal, santé humaine, environnement

SDHI, fongicide, signal, human health, environment

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.

GRUPE D'EXPERTISE COLLECTIVE EN URGENCE

Président

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien (Service de santé des Armées). Spécialité : Toxicologie, Exposition et métrologie des expositions

Membres

Mme Marie-France CORIO-COSTET – Directrice de recherche (Institut national de la recherche agronomique). Spécialité : Phytopathologie, Méthodes de lutte

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen). Spécialité : Toxicologie

M. Patrick NISSE – Praticien hospitalier (CHRU de Lille). Spécialité : Toxicologie clinique

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Scientifiques signataires de la tribune

Mme Paule BENIT- Ingénieure de recherches IR2 à l'Inserm

Mme Sylvie BORTOLI - Ingénieure de recherches - Unité Universitaire 1124; Equipe « Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation cellulaire », Université Paris-Descartes

Mme Judith FAVIER - Directrice de recherches à l'Inserm

Mme Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO - Professeur ; APHP- Unité Inserm UMR970; Equipe « Phéochromocytomes et Paragangliomes ». Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris-Descartes

Mme Laurence HUC - Chargée de recherches à l'Inra Unité INRA-TOXALIM ; Equipe « Contaminants & Stress Cellulaire », Université Toulouse-Paul Sabatier

M. Manuel SCHIFF - Pédiatre ; Maître de conférences des Universités ; Praticien Hospitalier à l'APHP

Mme Malgorzata RAK - Chargée de recherches au Cnrs

M. Pierre RUSTIN - Directeur de recherches au CNRS - Unité Inserm UMR1141; Equipe « Physiopathologie et thérapie des Maladies Mitochondriales ». Hôpital Robert Debré, Université Paris Diderot

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	6
Liste des tableaux	7
Liste des figures	7
1. Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	8
1.1 Contexte	8
1.2 Objet de la saisine	8
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	8
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	8
2. Règlementation relative à la mise sur le marché de produits phytopharmaceutiques	9
2.1 Evaluation de la sécurité sanitaire d'une substance active	9
2.2 Evaluation des dangers pour la santé humaine	11
2.3 Evaluation des risques pour la santé humaine	13
2.4 Evaluation des dangers et des risques écotoxicologiques	17
3. Liste des substances SDHI et des usages autorisés	21
4. Données de vente, d'utilisation et de vigilance concernant les SDHI	23
4.1 Données de vente et d'utilisation	23
4.2 Données de phytopharmacovigilance	25
4.2.1 Denrées alimentaires destinées à la consommation humaine	25
4.2.2 Eaux de surface	27
4.2.3 Eaux destinées à la consommation humaine et eaux souterraines	28
4.2.4 Evaluation des risques alimentaires pour le consommateur	28
4.2.5 Air ambiant.....	29
4.2.6 Cas d'intoxication en santé animale (faune sauvage et animaux domestiques).....	29
4.2.7 Mortalités massives aiguës et contamination des matrices apicoles.....	30
4.2.7.1 Mortalités massives aiguës	30
4.2.7.2 Contamination des matrices apicoles.....	30
4.2.8 Données humaines	32
4.2.8.1 Biosurveillance humaine	32
4.2.8.2 Données de toxicovigilance.....	33
4.2.8.2.1 Données du RNV3P.....	33
4.2.8.2.2 Données des centres anti-poisons	33
4.2.8.2.3 Données du réseau Phyt'attitude	34
5. Hypothèses identifiées auprès des chercheurs lanceurs d'alerte, relatives aux substances actives SDHI.....	37
5.1 Physiopathologie de la SDH humaine	37
5.2 Hypothèses constitutives de l'alerte sanitaire, selon ses lanceurs	38

6.	Hypothèse d'inadéquation des essais toxicologiques « classiques » pour l'évaluation de la toxicité des SDHI	40
7.	Hypothèse d'effets sanitaires chez l'Homme comparables à ceux identifiés chez les malades porteurs de mutations de la SDH (expositions alimentaires, non alimentaires et professionnelles)	45
8.	Possibilité d'effets écotoxiques sur des organismes non cibles lors de l'utilisation de SDHI	48
9.	Hypothèse d'une exposition cumulée à plusieurs SA agissant sur la chaîne respiratoire, conduisant à des effets sanitaires ou écotoxicologiques	49
10.	Conclusions du groupe de travail	52
10.1	Avis du GECU sur les hypothèses scientifiques identifiées auprès des lanceurs de l'alerte	52
10.2	Recommandations du GECU.....	53
	ANNEXES	56
	Annexe 1 : Décision d'autosaisine	57
	Annexe 2 : Liste des méthodes d'essai et les lignes directrices pertinentes pour l'application du Règlement (UE) no 283/2013.....	59
	Annexe 3 : Liste des usages des produits autorisés en France contenant une substance active de la famille des SDHI.....	72
	Annexe 4 : Synthèse des paramètres toxicologiques des substances actives de la famille des SDHI	77
	Annexe 5 : Synthèse des paramètres écotoxicologiques des substances actives de la famille des SDHI	89
	Annexe 6 : Analyse de publications sur l'écotoxicité des SDHI.....	92
	Annexe 7 : Données sur la résistance des champignons pathogènes aux SDHI.....	93

Sigles et abréviations

AAOEL : Acute Acceptable Operator Exposure Level (Niveau acceptable d'exposition aiguë pour l'opérateur)

ACTEI : Apport à Court Terme Estimatif International

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination

AJEI : Apport Journalier Estimatif International

AJMT : Apport Journalier Maximum Théorique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AOEL : Acceptable Operator Exposure Level (Niveau acceptable d'exposition de l'opérateur)

AOEM : Agricultural Operator Exposure Model (Modèle d'exposition de l'opérateur agricole)

ARfD : Acute reference dose (DARf : Dose de référence aiguë)

BNVD : Banque nationale des ventes des produits phytopharmaceutiques

CAG : Cumulative Assessment Group (Groupe d'évaluation cumulative)

CAP : Centre anti-poisons

CMR : Cancérogène, Mutagène, Toxique pour la reproduction

CPVADAAA : Comité permanent sur les végétaux, les animaux, les denrées alimentaires et l'alimentation animale

DGAL : Direction générale de l'alimentation

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DGS : Direction générale de la santé

DJA : Dose journalière admissible

EAT : Etude alimentation totale

EATi : Etude alimentation totale infantile

ECHA : European Chemicals Agency (Agence européenne des produits chimiques)

EFSA : European Food Safety Authority (Autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments)

GECU : Groupe d'Expertise Collective d'Urgence

HQ : Hazard Quotient (Quotient de danger)

HR : High Residue (estimation haute d'exposition alimentaire)

ITSAP : Institut technique et scientifique de l'apiculture et de la pollinisation

LMR : Limite Maximale de Résidus

MREC : Médiane Résidus des Essais Contrôlés

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (Dose sans effet nocif observé)

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

PBT : Persistant, Biocumulable et Toxique

PE : Perturbateur Endocrinien

PEC : Predicted environmental concentration (Concentration prévisible dans l'environnement)

PNEC : Predicted no effect concentration (Concentration sans effet prévisible)

PPP : Produit phytopharmaceutique

PS : Programme de surveillance

RNV3P : Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

SA : Substance active

SDH : Succinate Deshydrogenase (Succinate déshydrogénase)

SDHI : Succinate Deshydrogenase Inhibitor (Inhibiteur de la succinate déshydrogénase)

VTR : Valeurs Toxicologiques de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1: Liste des substances actives SDHI approuvées en Europe	21
Tableau 2 : Concentrations en boscalid dans les matrices apicoles (exprimées en mg/kg).....	31
Tableau 3 : Concentrations en Fluopyram dans les matrices apicoles (exprimées en mg/kg).....	31
Tableau 4: Nombre de signalements et substances actives	35

Liste des figures

Figure 1 : Evolution des ventes de SDHI entre 2008 et 2017 en % par année en France	24
Figure 2: Evolution des ventes de SDHI entre 2008 et 2017 en tonnage par année en France	25

1. Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Dans une tribune publiée le 16 avril 2018 dans la presse, plusieurs scientifiques ont souhaité alerter sur les risques potentiels pour la santé et l'environnement de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI). Dans ce contexte, l'Anses a confié l'analyse de ce signal à un groupe d'experts.

Les SDHI ou Inhibiteurs de la Succinate Deshydrogénase sont des fongicides essentiellement utilisés sur céréales et en traitement de semences pour contrôler des maladies majeures de type septoriose, helminthosporiose, ramulariose, charbons et autres champignons non pythiacées. Ils sont également utilisés sur vigne, en arboriculture, grandes cultures (autres que céréales) cultures légumières et ornementales afin contrôler les maladies majeures de type sclérotinia, pourriture grise, phoma, et autres champignons de ce type.

A ce jour, 11 substances actives de cette famille entrent dans la composition de produits autorisés en France.

1.2 Objet de la saisine

L'objectif de cette expertise est de déterminer si les informations et hypothèses scientifiques mentionnées par les auteurs d'une tribune sur les risques potentiels pour la santé et l'environnement de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) apportent, au regard des données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la phytopharmacovigilance, des éléments en faveur d'une exposition et de risques qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives fongicides concernées (cf Annexe 1).

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) « SDHI » l'instruction de cette saisine.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

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) ».

Le GECU a pris en compte les évaluations européennes des substances actives de la famille des SDHI, les données de la littérature et les données issues de la pharmacovigilance portées à sa connaissance.

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2. Règlementation relative à la mise sur le marché de produits phytopharmaceutiques

2.1 Evaluation de la sécurité sanitaire d'une substance active

Le règlement (CE) 1107/2009 du 21 octobre 2009 définit, pour l'ensemble des Etats membres, les conditions d'approbation des substances actives et de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

Les substances actives ne peuvent entrer dans la composition de produits phytopharmaceutiques « *que s'il a été démontré qu'elles présentent un intérêt manifeste pour la production végétale et qu'elles ne devraient pas avoir d'effet nocif sur la santé humaine ou animale ou d'effet inacceptable sur l'environnement. Afin de garantir le même niveau de protection dans tous les États membres, la décision concernant l'acceptabilité ou la non-acceptabilité de telles substances devrait être prise au niveau communautaire sur la base de critères harmonisés.* ». En effet, les substances actives sont évaluées au niveau européen. La décision d'approbation ou de ré-approbation d'une substance active revient à la Commission Européenne après évaluation scientifique par l'EFSA.

Les produits phytopharmaceutiques sont des préparations composées d'une ou plusieurs substances actives, responsables des propriétés du produit et de substances appelées co-formulants, donnant au produit une forme appropriée à son application. Avant la mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique, il doit être démontré qu'il présente « *un intérêt manifeste pour la production végétale* » et n'a « *pas d'effet nocif sur la santé humaine ou animale, notamment celle des groupes vulnérables, ou d'effet inacceptable sur l'environnement.* ». L'évaluation des produits phytopharmaceutiques est nationale ou zonale (il existe 3 zones en Europe, la France faisant partie de la zone Sud). En France, les autorisations de mise sur le marché sont délivrées par l'Anses.

Le référentiel de l'évaluation des dangers et des risques est le règlement (CE) 1107/2009. Celui-ci est complété par des règlements d'exécution et notamment le règlement (UE) n°546/2011, qui porte sur les critères d'acceptabilité du risque. Ces documents indiquent les données techniques que doivent contenir les dossiers, ainsi que les méthodes à mettre en œuvre pour les obtenir, et précisent, le cas échéant, les valeurs seuils au-delà desquelles le risque doit être considéré comme inacceptable ou des essais complémentaires nécessaires pour affiner l'évaluation. Ces règlements, complétés par divers documents guides, permettent que l'évaluation des dossiers soit réalisée de façon harmonisée d'un Etat membre à l'autre.

Les dossiers relatifs aux substances actives permettent de caractériser les propriétés intrinsèques de ces substances et donc les dangers qu'elles présentent, pour l'Homme et l'environnement. Ils doivent comporter les éléments suivants :

- Synthèse et propriétés physico-chimiques.
- Méthodes d'analyse validées dans les végétaux, l'eau, le sol, l'air et les denrées d'origine animales susceptibles de contenir des résidus de la substance.
- Données sur le mécanisme d'action.

- Etudes de toxicité et de métabolisme chez les mammifères, réalisées en appliquant les lignes directrices de la CE ou de l'OCDE et dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire.
- Etudes sur le métabolisme et les résidus dans les végétaux (et les denrées d'origine animale lorsqu'elles sont concernées).
- Etudes sur le devenir et le comportement de la substance active dans le sol, les eaux souterraines, les eaux de surface et l'air.
- Etudes d'écotoxicité réalisées avec la substance active et ses produits de dégradation majeurs.

L'évaluation des produits phytopharmaceutiques concerne :

- la qualité et l'efficacité des produits ;
- les risques que leur utilisation peut entraîner pour l'applicateur lors du traitement, le travailleur agricole intervenant sur le végétal traité et toute personne passant à proximité lors de l'application ainsi que les personnes résidant à proximité ;
- les risques pour le consommateur ;
- les risques pour l'environnement et la faune sauvage.

Le dossier de demande d'AMM est présenté pour un ou plusieurs usages précis, un usage étant défini par la culture traitée, la cible du traitement (parasites, adventices, ..), la quantité de produit utilisée par hectare, la période, le mode d'application et la fréquence d'utilisation. Ces résultats sont ensuite examinés en regard des critères décisionnels (appelés « principes uniformes ») indiqués dans le règlement (UE) n° 546/2011, qui permettent de conclure si les risques évalués sont acceptables ou non. Dans le cadre de l'examen relatif au renouvellement des AMM, des données issues de différents réseaux de surveillance (présence dans les eaux, observation de cas d'exposition ou d'intoxication chez l'Homme, etc...) sont intégrées dans l'évaluation.

Les substances actives sont gérées et évaluées au niveau communautaire. C'est le CPVADAAA (comité permanent sur les végétaux, les animaux, les denrées alimentaires et l'alimentation animale), section « produits phytopharmaceutiques – législation », où siègent les représentants des Etats membres, qui décide de l'approbation des substances actives.

L'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA) a la responsabilité de l'évaluation des substances en sollicitant les compétences des Etats membres.

Lorsqu'une société souhaite l'approbation d'une nouvelle substance active au titre du règlement (CE) n°1107/2009, elle constitue un dossier qu'elle dépose auprès de l'Etat membre de son choix. Cet Etat membre, désigné comme « rapporteur », examine le dossier et rédige un projet de rapport d'évaluation, qui est adressé à l'EFSA. L'EFSA transmet ce projet aux autres Etats membres, recueille leurs commentaires et organise les discussions entre les experts de ces Etats. Le rapport d'évaluation final de l'EFSA est envoyé pour examen à la Commission européenne, qui propose une décision d'approbation ou de non-approbation. En France, c'est l'Anses qui est en charge de l'examen du dossier lorsque la France est "Etat-membre rapporteur" pour une substance active.

Pour l'évaluation des produits phytopharmaceutiques, une répartition des travaux d'évaluation par zone géographique a été mise en place. Les demandeurs d'AMM doivent déposer dans l'un des Etats membres de la zone le dossier pour évaluation complète. Les autres Etats de la zone dans lesquels une AMM est également sollicitée s'appuieront sur le rapport d'évaluation préparé par cet

Etat membre. Il existe également une procédure de reconnaissance mutuelle entre Etats membres de zones différentes, qui permet, en s'appuyant sur l'évaluation réalisée par l'Etat de référence, un examen simplifié de la demande.

2.2 Evaluation des dangers pour la santé humaine

L'évaluation d'une substance active phytopharmaceutique comporte une identification et une caractérisation des dangers liés à ses propriétés intrinsèques et une évaluation des risques, en tenant compte des usages revendiqués.

Au regard de la santé humaine, des études expérimentales *in vivo* et *in vitro* réalisées selon des protocoles validés, conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et au Règlement (UE) No 283/2013 afin de renseigner les caractéristiques décrites ci-après. La liste des essais requis pour l'évaluation des risques est détaillée dans l'annexe 2.

Études de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) chez les mammifères

Une étude d'ADME *in vivo*, réalisée le plus souvent chez le rat, permet de caractériser l'absorption orale, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la substance active. À partir des données générées, les constantes de toxicocinétique ainsi qu'un schéma métabolique sont établis.

Une étude *in vitro* de métabolisme comparé entre du matériel humain (microsome ou système cellulaire intact) et celui des espèces testées dans les études de toxicité est en outre requise afin d'évaluer les similarités et les différences des schémas métaboliques. Il convient de générer des données supplémentaires lorsqu'un métabolite est détecté *in vitro* dans du matériel humain et non dans les espèces animales soumises aux essais.

Toxicité aiguë et tolérance locale

Des études de toxicité après administration unique par voie orale, cutanée et par inhalation permettent d'établir les doses/concentrations létales de la substance.

Des études d'irritation cutanée et oculaire et de sensibilisation par voie cutanée permettent de renseigner la tolérance locale.

Une étude de phototoxicité *in vitro* est également requise pour les substances absorbant les rayonnements électromagnétiques dont la longueur d'ondes est comprise entre 290 et 700 nm.

Toxicité à court terme

Les études de toxicité, après administration répétée pendant 90 jours, réalisées chez plusieurs espèces (le rat, le chien et la souris) permettent d'identifier les effets toxiques généraux et spécifiques, leur réversibilité ainsi que les éventuels organes cibles pour une exposition à court terme. Une dose sans effet nocif observé (NOAEL)¹ et une caractérisation de la relation entre la dose et les effets nocifs doit être établie pour chaque étude.

¹ Dose sans effet nocif observé- No Observable Adverse Effect Level (NOAEL).

Génotoxicité

Dans une démarche séquentielle, des essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* permettant d'explorer le potentiel mutagène, clastogène et aneugène d'une substance active sont requis afin de s'assurer de l'absence de potentiel génotoxique *in vivo*.

Toxicité à long terme et cancérogénicité

Des études de toxicité après administration répétée pendant 2 ans chez le rat et 18 mois chez la souris sont requises afin d'identifier les effets délétères, de fixer une dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour une exposition vie entière. De plus, ces essais doivent permettre de détecter d'éventuels effets cancérogènes résultant de l'exposition prolongée à la substance active. Si une réponse cancérogène est détectée, il convient de déterminer la spécificité d'espèce, de sexe et d'organe, d'explorer le mode d'action sous-jacent et la pertinence pour les êtres humains.

Toxicité pour la reproduction

Les études multigénérationnelles générées doivent permettre de documenter les troubles des fonctions reproductrices ou de la capacité reproductrice des mâles et des femelles, d'identifier les effets directs et indirects sur plusieurs générations, les fenêtres d'exposition les plus sensibles, et de fixer les NOAELs pour la toxicité parentale, la fécondité et le développement des petits.

Les études de toxicité pour le développement réalisées chez deux espèces différentes (rat et lapin) ont pour objectif d'identifier les effets directs et indirects sur le développement de l'embryon et du fœtus y compris les effets tératogènes et de fixer les NOAELs pour la toxicité maternelle et le développement.

Neurotoxicité

Des essais spécifiques de neurotoxicité sont requis si la substance active est un analogue structural d'un neurotoxique, si des effets neurotoxiques ont été observés dans les études de toxicité générale ou si son mode d'action pesticide repose sur un mécanisme neurotoxique.

Autres études toxicologiques

Toxicité des métabolites

Si des métabolites présents dans les denrées ou dans les eaux souterraines diffèrent de ceux présents chez les animaux testés dans les études toxicologiques, des essais supplémentaires sont nécessaires afin d'identifier et de caractériser les dangers des métabolites pertinents pour la santé humaine.

Études complémentaires sur la substance active

Afin de clarifier des problématiques soulevées dans les études précitées, des essais supplémentaires conçus sur une base individuelle peuvent s'avérer nécessaires.

Effets perturbateurs endocriniens

Si une substance active présente des effets évoquant une perturbation endocrinienne, des informations complémentaires ou des études spécifiques sont requises pour expliquer le mécanisme d'action et explorer les effets nocifs corrélés.

Données médicales

Lorsqu'elles sont disponibles, les données humaines (surveillance médicale du personnel de l'installation de fabrication, cas cliniques, études épidémiologiques) doivent être prises en compte.

Outre les essais réglementairement requis, une revue systématique de la littérature publiée doit être réalisée afin de recueillir et d'analyser les informations scientifiques disponibles relatives à la toxicité de la substance active et de ses métabolites pertinents.

Identification des dangers pour la santé humaine

Ce corpus d'études et d'informations permet d'identifier les dangers au regard de la santé humaine.

Une classification harmonisée de la substance active est ainsi établie en comparant les effets néfastes observés aux critères pour les différentes classes de danger dédiées à la santé humaine du Règlement (CE) No 1272/2008².

De plus, certains critères d'approbation des substances actives phytopharmaceutiques reposent sur leur classification conformément au Règlement (CE) No 1107/2009 (article 4 et annexe II). Ainsi, par exemple une substance classée CMR³ cat.1A ou cat.1B ne peut être approuvée.

2.3 Evaluation des risques pour la santé humaine

Ce corpus d'études et d'informations permet également de caractériser les risques au regard de la santé humaine par l'établissement de valeurs toxicologiques de référence (VTR). Pour chaque VTR fixée selon la durée d'exposition, la voie d'exposition et la population considérée, l'étude source retenue est l'étude dans laquelle la NOAEL la plus faible a été observée. À cette dose critique sont appliqués des facteurs d'incertitudes qui tiennent compte notamment des différences entre espèces et individus et des variations entre les conditions expérimentales et les conditions réelles d'exposition de la population.

Pour les substances phytopharmaceutiques quatre valeurs toxicologiques de référence sont établies : la dose journalière admissible (DJA)⁴ et la dose de référence aiguë (ARfD)⁵ dédiées à l'évaluation des risques pour des expositions via l'alimentation, ainsi que le niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (AOEL)⁶ et le niveau acceptable d'exposition aiguë de l'opérateur

² Règlement (CE) No 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

³ Substances classées CMR : substances induisant des effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

⁴ La dose journalière admissible-Acceptable Daily Intake (ADI) d'un produit chimique est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

⁵ La dose de référence aiguë-Acute Reference Dose (ARfD) d'un produit chimique est la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une brève période, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

⁶ Le niveau acceptable d'exposition pour l'opérateur- Acceptable Operator Exposure Level (AOEL) est la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé quotidiennement, sans effet dangereux pour sa santé. Il est exprimé en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel.

(AAOEL)⁷ dédiés à l'évaluation des risques pour des expositions non alimentaires (i.e. : professionnelles ou environnementales).

Evaluation des risques *via* une exposition non alimentaire

Une estimation de l'exposition systémique de l'opérateur⁸, des travailleurs⁹, des personnes présentes¹⁰ et des résidents¹¹ est réalisée au moyen d'un modèle de calcul approprié (i.e. : le modèle AOEM développé par l'EFSA¹²) en tenant compte des usages revendiqués et des conditions d'utilisation proposées.

Les risques sanitaires sont ensuite caractérisés en comparant les expositions estimées à l'AOEL pour une exposition sub-chronique et à l'AAOEL pour une exposition aiguë.

S'il y a lieu, cette estimation doit porter sur les effets cumulés et synergiques résultant de l'exposition à plus d'une substance active et aux composés toxicologiquement importants présents dans le produit.

Evaluation des risques pour le consommateur¹³

Dans l'Union européenne, l'évaluation *a priori*, la mise sur le marché et la surveillance post-homologation (*a posteriori*) des produits phytopharmaceutiques et des résidus de pesticides dans les aliments sont harmonisées (règlement (CE) n°396/2005, règlement (CE) n° 1107/2009). Ce cadre réglementaire permet de s'assurer que les teneurs résiduelles en substances actives (SA) mesurées dans les aliments ne présentent pas de risque pour les consommateurs (EFSA, 2014). Le règlement (CE) n° 396/2005 définit le terme de « résidus de pesticides » comme les « reliquats, y compris les SA et les métabolites issus de la dégradation ou de la réaction des SA utilisées actuellement ou par le passé dans les produits phytopharmaceutiques [tels que définis par la directive 91/414/CEE abrogée par le règlement (CE) n°1107/2009], y compris les résidus dont la présence peut être due à une utilisation des SA à des fins phytosanitaires (règlement (CE) n°1107/2009), vétérinaires (règlement (CE) n°37/2010), ou en tant que biocides (directive (CE) n°98/2008) ».

Les limites maximales applicables aux résidus (LMR) des SA doivent être définies pour chaque denrée alimentaire selon le Règlement (CE) 396/2005. Ces limites correspondent aux concentrations les plus élevées en résidus de pesticides autorisées légalement dans chaque denrée pour chaque substance active phytosanitaire. Elles permettent d'une part de garantir le respect des bonnes pratiques agricoles et d'autre part de limiter l'exposition des consommateurs aux résidus de pesticides. Elles ne sont pas directement associées au risque même si elles sont

⁷ Le niveau acceptable d'exposition aiguë pour l'opérateur- Acute Acceptable Operator Exposure Level (AAOEL) est la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé au cours d'une journée, sans effet dangereux pour sa santé. Il est exprimé en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel.

⁸ L'opérateur est un professionnel de l'agriculture qui pratique des activités liées à l'application de pesticides, comme mélanger et verser des pesticides dans des machines, ainsi que faire fonctionner, nettoyer, vider ou réparer ces équipements.

⁹ Les travailleurs sont les personnes qui, dans le cadre de leur travail, pénètrent dans des zones où sont utilisés des pesticides, ou qui manipulent des récoltes traitées avec ces produits chimiques.

¹⁰ Les personnes présentes sont les personnes pouvant se trouver au sein ou à proximité d'une zone traitée avec des pesticides et qui ne prennent pas de mesure de protection.

¹¹ Les résidents sont les personnes qui vivent, travaillent ou vont à l'école à proximité d'une zone où sont utilisés des pesticides et qui ne prennent pas de mesures de protection, telles que le port de vêtements spéciaux, pour réduire l'exposition.

¹² AOEM : Agricultural Operator Exposure Model <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3874>

¹³ Sarda X., Merlo M., Nougadère A. Résidus de pesticides dans les aliments. Dans : Camel V., Riviere G., Le Bizec B. Risques chimiques liés aux aliments. Paris : Lavoisier, 2018, troisième partie, chapitre 19, p. 345. ISBN : 978-2-7430-2388-1.

dans certains cas utilisées pour l'évaluer. Aussi, un dépassement de LMR n'entraîne-t-il pas nécessairement un risque pour le consommateur.

Elles s'appliquent sur l'ensemble du territoire européen, afin de garantir la sécurité des consommateurs tout en respectant la libre circulation et la commercialisation des denrées en Europe, issues des États membres mais aussi des pays tiers (LMR de tolérance à l'importation). Le règlement définit clairement les rôles respectifs des États membres, de l'EFSA, de la commission européenne ainsi que du parlement européen dans la fixation des LMR et précise les LMR harmonisées¹⁴, les denrées ou groupe de denrées¹⁵ sur lesquelles une LMR doit être fixée et une liste de substances à faible risque ne nécessitant pas de LMR¹⁶.

Une base de données¹⁷, gérée par la Commission européenne, centralise les LMR en vigueur pour les substances actives et les denrées concernées, ainsi que les valeurs toxicologiques de référence associées.

Au moment de la mise sur le marché des produits concernés, le règlement (CE) n°1107/2009 indique qu'il convient de démontrer que chaque produit ne présente pas de risque pour le consommateur et respecte bien les LMR définies ainsi que les conclusions de l'évaluation européenne de la SA.

Lorsqu'un produit phytopharmaceutique est appliqué sur une culture, la SA qui entre dans sa composition va persister un certain temps sur les plantes, se dégrader en métabolites et/ou être lessivée par les eaux de pluie. L'évaluation du risque pour les consommateurs consiste à identifier et à quantifier l'ensemble des molécules (parents et métabolites) susceptibles de se retrouver dans les aliments suite au traitement des cultures. Cette analyse prendra en compte à la fois les plantes traitées et les denrées d'origine animale (si ces plantes sont destinées à l'alimentation animale), ainsi que les aliments transformés. L'évaluation prendra également en compte le comportement des molécules dans le sol afin de considérer leurs possibles réabsorptions par les végétaux cultivés sur les mêmes parcelles à la suite des cultures traitées. Cette évaluation permet à la fois de garantir que les produits mis sur le marché ne présentent pas de risque pour le consommateur mais aussi de fixer les LMR.

Les études nécessaires à l'évaluation des risques *a priori* pour les consommateurs sont listées dans le règlement (CE) n° 283/2013 et doivent suivre des lignes directrices rédigées par les États membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Les lignes directrices concernant la sécurité des aliments sont regroupées dans la section 5 (série 500) (OCDE, 2013a). Les étapes de cette évaluation sont décrites ci-après.

La caractérisation du danger : aspect qualitatif

Les résidus pertinents pour la sécurité des consommateurs (parent et/ou métabolites), respectivement dans les plantes, les denrées animales, les produits transformés et les cultures en rotation sont définis sur la base d'études de métabolisme de la substance active chez les plantes, et les animaux d'élevage, complétées par des études du devenir des substances actives lors des transformations industrielles et domestiques et lors des rotations culturales. Ces études permettent de définir d'une part, le résidu pour l'évaluation du risque, c'est-à-dire d'identifier l'ensemble des composés présents en quantités significatives et toxicologiquement pertinents et d'autre part de

¹⁴ Annexe II du règlement (CE) n° 396/2005

¹⁵ Annexe I du règlement (CE) n° 396/2005

¹⁶ Annexe IV du règlement (CE) n° 396/2005

¹⁷ <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=FR>

définir le résidu pour le contrôle et la surveillance, c'est-à-dire identifier les composés toxicologiquement pertinents, abondants et facilement quantifiables.

L'estimation de l'accumulation des résidus dans les denrées alimentaires : aspect quantitatif

L'ensemble des molécules incluses dans la définition du résidu est recherché dans les denrées. Pour cela, des essais réalisés aux bonnes pratiques agricoles et mesurant les teneurs en résidus dans les plantes, des études d'alimentation animale, ainsi que des études permettant de quantifier les résidus dans les produits transformés industriellement et dans les cultures de rotations, conduisent à la proposition de LMR ou de facteurs de transfert entre les produits bruts et les produits transformés.

Ces études permettent aussi, pour une substance active et une denrée donnée, d'estimer une valeur médiane MREC (Médiane Résidus des Essais Contrôlés) ainsi qu'une valeur maximale appelée plus haut résidu HR (« High Residue »), qui permettront d'évaluer le risque.

La caractérisation du risque pour le consommateur

Dans le cas de l'estimation d'un risque chronique a priori, les LMR proposées sont assignées à chacune des denrées correspondantes contenues dans les modèles de consommation européens, pour définir une concentration maximale par denrée, et une dose ingérée en fonction des régimes alimentaires. La somme des doses ingérées quotidiennement permet d'estimer l'exposition du consommateur, c'est-à-dire l'AJMT (Apport Journalier Maximum Théorique), qui doit être inférieur à la DJA pour que le risque soit considéré comme étant acceptable. Si l'AJMT est supérieur à la DJA, il convient d'affiner le risque en calculant l'AJEI (Apport Journalier Estimatif International) avec les MREC disponibles pour chaque denrée, et le comparer à nouveau à la DJA.

De la même façon, pour le calcul d'un risque aigu, l'ACTEI (Apport à Court Terme Estimatif International) est calculé à partir des valeurs de HR de chaque denrée et des données de modèles de consommation, et celui-ci doit être inférieur à la dose de référence aiguë ARfD pour considérer le risque comme étant acceptable. Il n'y a pas d'affinement possible pour le risque aigu.

Evaluation des risques post-commercialisation

Le règlement (CE) 396/2005 prévoit enfin chaque année la réalisation d'un programme communautaire de surveillance coordonné (article 29) ainsi que des plans nationaux de surveillance fondés sur l'évaluation des risques (article 30). En pratique, la majorité des résidus de pesticides recherchés dans le cadre des plans de surveillance sont des résidus de SA phytopharmaceutiques, pouvant également être des résidus d'antiparasitaires vétérinaires et/ou de biocides.

Ces programmes de surveillance (PS) ont pour objectif de vérifier le respect de la réglementation (non dépassement des LMR notamment) et d'évaluer les risques pour les consommateurs afin de guider :

- les gestionnaires du risque dans le cadre de l'élaboration de leurs PS et de la mise en œuvre de mesures préventives et correctives ;
- les évaluateurs du risque dans l'orientation des travaux de recherche et d'expertise, notamment en métrologie, expologie et toxicologie.

Pour l'Union européenne, une synthèse des résultats d'analyses réalisées dans le cadre du programme communautaire coordonné et des PS de chaque État membre, et une évaluation *a posteriori* de l'exposition et des risques alimentaires, sont réalisées chaque année par l'EFSA. Ce travail donne lieu à la publication d'un rapport annuel complet, disponible sur le site de l'EFSA¹⁸.

En France, la surveillance des expositions et des risques liés aux résidus de pesticides dans les aliments s'inscrit dans ce cadre réglementaire européen. Elle est conduite par l'Anses et repose sur deux outils complémentaires :

- une méthode d'appréciation quantitative du risque dite « globale » basée sur quatre indicateurs chroniques et aigus actualisés régulièrement à partir des résultats des derniers plans de surveillance nationaux et des LMR;
- des études pluriannuelles dites études de l'alimentation totale (EAT). Ces études portant sur l'analyse des teneurs dans les aliments tels que consommés (dans l'assiette du consommateur) sont plus réalistes, mais ne permettent pas d'évaluer le risque aigu pour le consommateur. Elles sont réalisées tous les sept à dix ans environ.

Les PS français réalisés au niveau de la commercialisation des denrées sont mis en œuvre par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour les fruits et légumes, les céréales et l'alimentation infantile, par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) pour les denrées d'origine animale et par la Direction générale de la santé (DGS) pour l'eau destinée à la consommation humaine (directive n° 98/83/CE).

Ces deux approches sont basées, pour ce qui concerne les données de consommation alimentaire, sur les résultats de l'Étude individuelle nationale sur les consommations alimentaires (INCA 2) de l'Anses, conduite en 2006-2007.

Cette évaluation nationale *a posteriori* présente l'avantage d'assurer une bonne couverture du régime alimentaire national et d'intégrer un nombre important de substances, afin d'estimer le plus finement et objectivement possible les expositions des consommateurs français.

2.4 Evaluation des dangers et des risques écotoxicologiques

L'évaluation des risques pour l'environnement et les organismes de l'environnement s'effectue en trois étapes :

- Etape 1 : l'évaluation des dangers pour les organismes de l'environnement (écotoxicité)
- Etape 2 : l'évaluation des expositions des organismes de l'environnement (concentrations prévisibles dans l'environnement)
- Etape 3 : l'évaluation des risques

¹⁸ <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/5348>

Une évaluation des risques est conduite pour les organismes présents dans les différents milieux susceptibles d'être impactés par les usages de la substance active : les organismes du sol (macro et micro-organismes), les oiseaux et mammifères, les abeilles et autres arthropodes non cibles, les plantes non cibles, et les organismes aquatiques.

Etape 1 : l'évaluation des dangers pour les organismes de l'environnement (écotoxicité)

Cette étape a pour objectif d'établir la toxicité d'une substance active et d'un produit sur les organismes. Elle permet, entre autres, d'identifier les différents effets d'une substance active, ses produits de dégradation (métabolites) ou d'un produit sur les différentes familles d'organismes.

L'évaluation de la toxicité vis-à-vis des organismes, appelée écotoxicologie, se base sur des espèces qui doivent être représentatives de la diversité biologique présente dans les milieux naturels. Pour chacun des grands groupes d'organismes (par exemple pour les milieux aquatiques les poissons, crustacés, insectes, végétaux), la toxicité des substances et des produits est estimée en réalisant des essais normalisés sur des organismes d'élevage dont la sensibilité est établie. Ces essais sont réalisés afin de déterminer la toxicité aiguë (qui entraîne la mort de l'organisme après une exposition courte) et la toxicité chronique (qui l'empêche de se développer et/ou de se reproduire après une exposition prolongée) de la substance testée. C'est sur la base de ces essais qu'est également effectué le classement pour l'environnement des substances actives et des produits, conformément au Règlement (UE) No 1272/2008, figurant sur les emballages des produits commercialisés. La liste des essais requis pour l'évaluation des risques écotoxicologiques est détaillée dans l'annexe 2.

Toutes les espèces vivantes ne pouvant être testées, un ou plusieurs organismes modèles sont choisis pour représenter les autres. A titre d'exemple, pour estimer la toxicité des substances ou produits pour les poissons vivant en eau froide, l'organisme de laboratoire est la truite arc-en-ciel. Des facteurs de sécurité sont appliqués aux résultats obtenus afin de réduire au maximum l'incertitude liée aux différences de sensibilité entre organismes d'une même espèce et entre organismes d'espèces différentes. Ces facteurs permettent de déterminer un seuil d'acceptabilité du risque pour l'ensemble des organismes.

En complément des tests d'écotoxicologie de laboratoire, des essais simulant les conditions naturelles peuvent également être réalisés afin d'évaluer les effets sur les écosystèmes. Par exemple, dans le cas des macro-organismes du sol des essais au champ avec suivi des populations de vers de terre après application de produits sont réalisés. Dans le cas des organismes aquatiques, les installations dans lesquelles sont effectués ces essais sont appelés microcosmes (micro-écosystèmes) ou mésocosmes (mésos-écosystèmes) selon leur taille.

Etape 2 : l'évaluation des expositions des organismes de l'environnement (concentrations prévisibles dans l'environnement)

Cette étape est destinée à déterminer les quantités de substance active et des éventuels produits de dégradation auxquelles peut être exposé l'environnement lors de l'utilisation d'un produit. L'objectif est d'estimer les quantités de substances et produits de dégradation qui pourraient être présents, par exemple, dans les sols et eaux de surface. Pour les substances qui sont

susceptibles de persister dans l'environnement, des calculs d'exposition prennent en compte l'accumulation potentielle dans le milieu.

Ces quantités sont estimées à l'aide de modèles qui prennent en considération les différentes voies de transfert possible vers les différents compartiments de l'environnement. Par exemple, dans le cas des masses d'eau de surface (type rivières, fossés ou marres), sont considérés : la dérive des brumes de pulvérisation, le drainage artificiel (certaines parcelles agricoles étant équipées de drains enterrés pour évacuer l'excès d'eau) et le ruissellement pour les eaux de surface.

Ces modèles permettent de prendre en compte l'ensemble des voies de transfert en considérant :

- la formation de produits de dégradation dans les différents compartiments (sol, eau et sédiment),
- les propriétés spécifiques à chaque substance et ses produits de dégradation dans le sol et l'eau (solubilité, capacité de rétention et vitesse de dégradation dans le sol et le sédiment),
- les propriétés du milieu naturel (type de sol, climat, culture).

Lors d'une demande de mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique, les modélisations sont effectuées pour chaque usage demandé, c'est-à-dire pour une culture, une dose d'application par hectare, un nombre d'applications par an, et une période d'application dans l'année. Elles permettent ainsi d'estimer les concentrations prévisibles dans les sols, les eaux de surface, les sédiments et les eaux souterraines.

Etape 3 : l'évaluation des risques

L'évaluation des risques pour les différentes familles d'organismes est le croisement entre le danger (écotoxicité) et les concentrations dans l'environnement (exposition).

Ainsi, les concentrations auxquelles peuvent être exposés (PEC) les différents organismes sont comparées aux résultats des essais de toxicité aiguë et chronique. Des ratios Toxicité/PEC sont ainsi calculés.

Si ces ratios sont supérieurs au seuil d'acceptabilité du risque (ce seuil correspondant au facteur de sécurité), le risque est acceptable dans les conditions d'utilisation définies. En effet, cela signifie que l'exposition est plus faible qu'une concentration estimée sans effet pour les organismes aquatiques. Si ces ratios sont inférieurs au seuil d'acceptabilité du risque, le risque n'est pas acceptable en l'état. Il est possible dans certains cas, afin de réduire l'exposition des organismes, de mettre en place des mesures d'atténuation qui devront être appliquées lors de l'utilisation du produit.

L'évaluation des risques pour les organismes de l'environnement dans le cadre réglementaire en vue de la mise sur le marché des produits est réalisée à partir de données de toxicité spécifiques à chaque substance active et chaque produit. Ainsi, dans le cas d'un produit qui contiendrait

plusieurs substances actives, un potentiel effet combiné des substances pourrait être mis en évidence dans les tests.

Après la délivrance des AMM, les données issues de la phytopharmacovigilance pourraient permettre, entre autres, de s'assurer que l'utilisation des produits selon les bonnes pratiques agricoles ne génèrent pas d'effets inattendus sur l'environnement et les organismes non cibles de l'environnement.

3. Liste des substances SDHI et des usages autorisés

D'après le FRAC¹⁹, 18 substances actives évaluées en Europe, appartiennent à la famille des SDHI. Il s'agit d'une famille assez récente, la plupart des substances actives (hors boscalid, carboxine et flutolanil) ayant été approuvées après 2013. Douze de ces substances sont actuellement approuvées en Europe. Quatre substances SDHI ne sont plus approuvées en Europe depuis 2002 : benodanil, fenfuram, mepronil, oxycarboxin. Le furametpyr et le thiflumazide ne sont pas référencés dans la base européenne de la Commission européenne sur les SA autorisées pour une utilisation en tant que produit phytopharmaceutique (PPP).

En France, 11 des substances actives approuvées en Europe entrent dans la composition de 46 produits de référence sur lesquels s'appuient environ 100 permis de commerce parallèle et 1 produit générique, ce qui représente au total 133 usages (cf Annexe 3). Le penflufen est approuvé en Europe depuis 2014 mais il n'existe pas de produits autorisés en France contenant cette substance active. Les données décrites dans ce tableau correspondent au dispositif réglementaire actuel ou précédent. Pour certains produits autorisés sous les précédents cadres réglementaires, des autorisations provisoires ont pu être délivrées en attendant l'approbation de la substance active selon le nouveau référentiel : pour cette raison, le tableau ci-dessous comporte des dates de première autorisation de PPP parfois antérieures à celle de la substance active.

Tableau 1: Liste des substances actives SDHI approuvées en Europe

Liste SDHI (source : FRAC)	Principaux types d'usages	Date de la dernière de approbation de la SA.	Date de la 1 ^{ère} autorisation d'un PPP contenant la SA
benzovindiflupyr	Traitement des parties aériennes : céréales	03/2016	11/2016
bixafen	Traitement des parties aériennes : céréales	10/2013	08/2011
boscalid	Traitement des parties aériennes : céréales, vigne, arboriculture, crucifères oléagineux, tournesol, légumes	08/2008	06/2005
carboxine	Traitement de semences	06/2011	12/1968
fluopyram	Traitement des parties aériennes : céréales, arboriculture, cultures légumières, oléagineux, banane	02/2014	10/2013

¹⁹ Fungicide Resistance Action Committee

Liste SDHI (source : FRAC)	Principaux types d'usages	Date de la dernière de approbation de la SA.	Date de la 1 ^{ère} autorisation d'un PPP contenant la SA
flutolanil	Traitement de semences : pomme de terre	09/2009	06/1992
fluxapyroxad	Traitement de semences et des parties aériennes : céréales, arboriculture, légumes	01/2013	10/2011
isofetamid	Traitement de semences et des parties aériennes : vigne, arboriculture, fraise, crucifères oléagineux	09/2016	08/2018
isopyrazam	Traitement parties aériennes ornementales	04/2013	12/2017
penthiopyrad	Traitement des parties aériennes : céréales et tomates	05/2014	11/2014
sedaxane	Traitement de semences : céréales et maïs	02/2014	07/2011

4. Données de vente, d'utilisation et de vigilance concernant les SDHI

4.1 Données de vente et d'utilisation

La banque nationale des ventes des produits phytopharmaceutiques par les distributeurs (BNVD²⁰) ainsi que les enquêtes Pratiques culturales du Ministère en charge de l'agriculture permettent de collecter des données de vente et d'utilisation.

Le boscalid est la substance de la famille des SDHI la plus vendue. Elle se situe aujourd'hui au 49^{ème} rang des ventes de substances entrant dans la composition des PPP, avec un tonnage annuel vendu de près de 250 tonnes chez les professionnels en 2016. Ce tonnage est toutefois en diminution puisqu'il était de 600 tonnes par an en 2009 (22^{ème} rang de vente).

En termes de pratiques culturales, le boscalid est appliqué au moins une fois sur près de 80% des surfaces de colza (données 2014), 51% des surfaces en carottes (données 2013), environ 30% des surfaces en fraises, salades (données 2013) et pommes (données 2012), environ 20% des surfaces en vigne (données 2014), melons et poireaux (données 2013). À noter que pour le blé tendre et l'orge, près de 30% des surfaces étaient traitées au moins une fois au boscalid en 2011 contre environ 10% lors de l'enquête de 2014. À l'inverse, 11% des vignes étaient traitées au moins une fois au boscalid en 2011 contre 22% en 2014.

Les tonnages de vente de la carboxine et du flutolanil sont plus faibles et, comme pour le boscalid, en diminution :

- carboxine : 43,2 tonnes (121^{ème} rang) contre 76,4 tonnes en 2012
- flutolanil : 4,6 tonnes (218^{ème} rang) contre 13,1 tonnes en 2009.

Pour ces substances, il n'est pas observé de surfaces traitées dans les enquêtes pratiques culturales. Ce résultat s'explique par le fait que ces enquêtes n'étudient pas le recours aux traitements de semences qui sont les principaux usages autorisés pour ces substances.

Pour les substances plus récemment autorisées (à partir de 2013), les ventes sont en augmentation, sans toutefois atteindre celles du boscalid. Par ordre décroissant de vente, on observe ainsi :

- fluxapyroxad : 145 tonnes en 2016 (69^{ème} rang) contre 113 tonnes en 2013, associé à 38% des surfaces en blé tendre traitées au moins une fois en 2014 et 24% des surfaces en orge la même année.

20

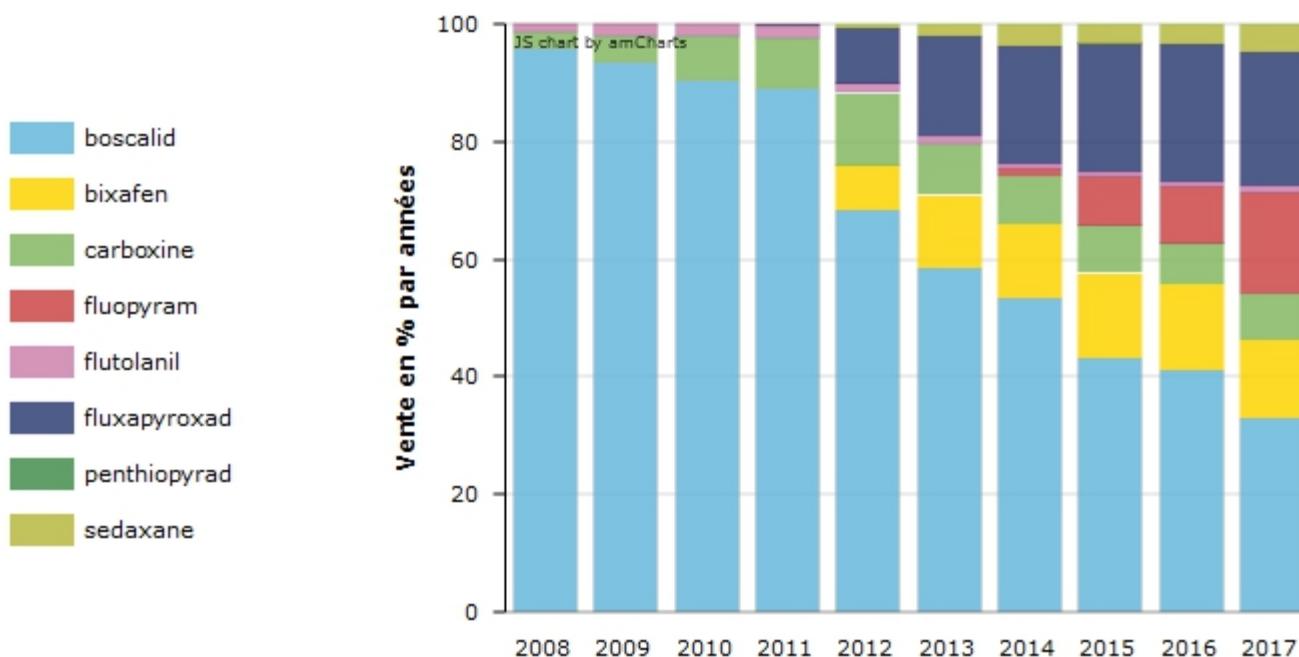
Les ventes en traitement de semences ont été intégrées à la BNVD à partir de 2012 uniquement.

- bixafen : 90 tonnes en 2016 (86^{ème} rang) contre 82 tonnes en 2013, associé à 38% des surfaces en orge traitées au moins une fois en 2014 et 22% des surfaces en blé tendre la même année.
- fluopyram : 60 tonnes en 2016 (106^{ème} rang) contre 10 tonnes en 2014
- sedaxane : 20 tonnes en 2016 (154^{ème} rang) contre 13 tonnes en 2013
- benzovindiflupyr : 656 kg en 2016 (281^{ème} rang) contre 0 en 2015
- penthiopyrad : 432 kg en 2016 (291^{ème} rang) contre 0,4 kg en 2015.

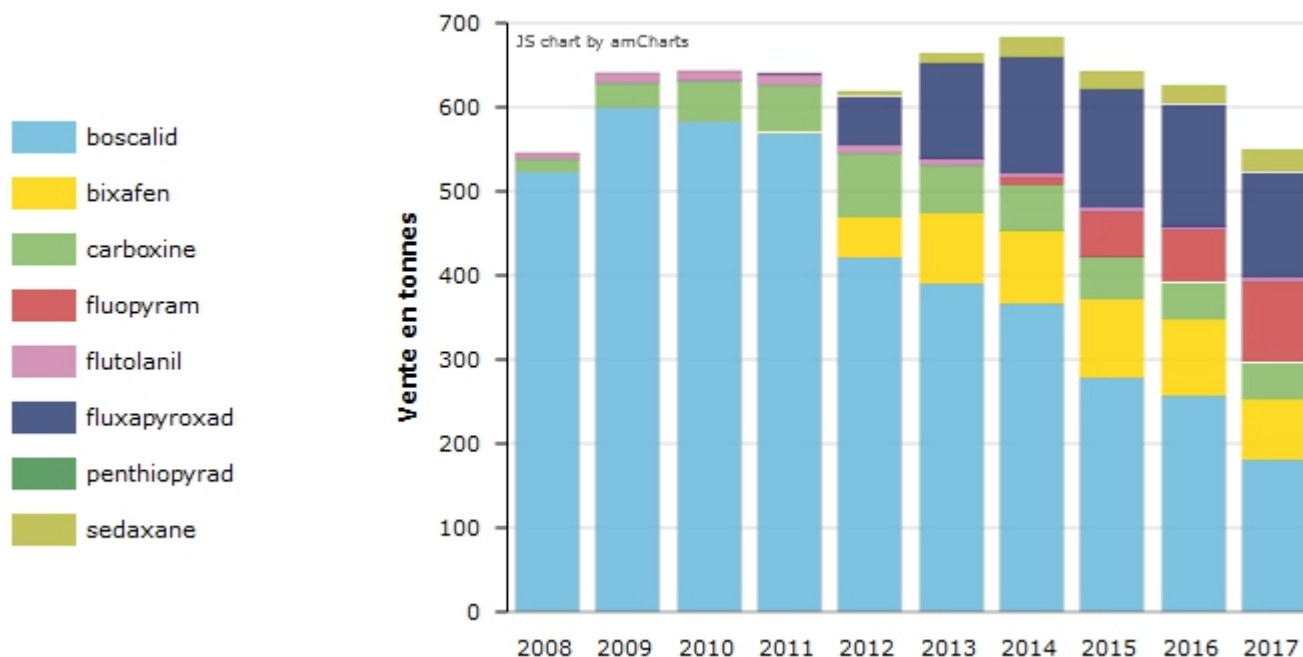
Pour ces quatre dernières substances, il n'est pas observé de surfaces traitées dans les enquêtes pratiques culturales. Les données les plus récentes disponibles de ces enquêtes sur les grandes cultures datent de 2014²¹.

Pour l'isofetamid et l'isopyrazam, il n'est pas enregistré de données de vente dans la BNVD.

Figure 1 : Evolution des ventes de SDHI entre 2008 et 2017 en % par année en France



²¹ Une enquête pratiques « grandes cultures » est en cours de réalisation mais les données ne sont pas encore disponibles.

Figure 2: Evolution des ventes de SDHI entre 2008 et 2017 en tonnage par année en France

Ces figures traduisent depuis 2008, une diminution des ventes de boscalid et une augmentation des substances approuvées plus récemment pour un volume global entre 500 et 700 tonnes par an, suggérant un report de l'utilisation du boscalid vers des SDHI plus récents.

4.2 Données de phytopharmacovigilance

Les données discutées ci-après sont issues de la phytopharmacovigilance. La méthodologie employée pour collecter ces données est disponible dans la *notice explicative des fiches de synthèse des données de surveillance et de vigilance par substance active* (Anses, Novembre 2017)²².

4.2.1 Denrées alimentaires destinées à la consommation humaine²³

Les données concernent la France et les trois dernières années les plus récentes disponibles, de 2013 à 2016.

²² https://www.anses.fr/fr/system/files/Notice_explicative_Fiches_Phytopharmacovigilance.pdf

²³ Source : programmes de surveillance et de contrôles mis en œuvre par les Ministères de l'agriculture et de la consommation, et Etudes Alimentation Totale Anses, EAT2 (Anses, 2011, Etude de l'alimentation totale française 2, Tome 2 : résidus de pesticides, additifs, acrylamide, HAP, Juin 2011, Ed. scientifique, 401 pages) et EATi (Anses, 2016, Etude de l'alimentation totale infantile, Tome 2, Partie 4 : résultats relatifs aux résidus de pesticides, rapport d'expertise collective, Septembre 2016, Ed. Scientifique, 378 pages)

Pour le boscalid : cette substance est recherchée dans près de 5000 analyses réalisées tous les ans sur des denrées prélevées à la distribution. Les taux de quantifications sont compris entre 4,4 et 8,7% selon les années. De 110 à 150 types de denrées alimentaires sont analysés. Il n'est pas observé de dépassement des LMR.

Cette substance est également analysée sur des denrées directement à la production avec entre 1200 et 2700 analyses réalisées tous les ans, correspondant à 69 à 77 types de denrées alimentaires. S'agissant de denrées directement à la production, les taux de quantification sont plus élevés (entre 9,2% et 12,7%) sans entraîner de dépassement de LMR au cours des dernières années.

Dans l'EAT2, 611 analyses de boscalid ont été réalisées, avec un taux de quantification de 3,1%²⁴ sans dépassement de LMR. Dans l'EATi, 305 analyses ont été réalisées, avec un taux de quantification de 1,6% sans dépassement de LMR.

Pour le flutolanil : cette substance est recherchée dans près de 5000 analyses réalisées tous les ans sur des denrées prélevées à la distribution. Les taux de quantifications sont de 0,02%. De 109 à 139 types de denrées alimentaires sont analysés. Il n'est pas observé de dépassement des LMR (sauf pour une carotte en 2015).

Cette substance est également analysée sur des denrées directement à la production avec entre 1200 et 2600 analyses réalisées tous les ans, correspondant à 65 à 70 types de denrées alimentaires. Les taux de quantification sont inférieurs à 0,7% sans entraîner de dépassement de LMR au cours des dernières années.

Dans l'EAT2, 313 analyses de flutolanil ont été réalisées, sans quantification observée. Dans l'EATi, 296 analyses ont été réalisées, sans quantification observée.

Pour la carboxine : cette substance est recherchée dans 2200 à 4500 analyses réalisées tous les ans sur des denrées prélevées à la distribution, sans quantification. De 109 à 119 types de denrées alimentaires sont analysés.

Cette substance est également analysée sur des denrées directement à la production avec entre 800 et 1400 analyses réalisées tous les ans, correspondant à 50 à 61 types de denrées alimentaires. Une seule quantification est observée sans entraîner de dépassement de LMR au cours des dernières années.

Dans l'EAT2, 211 analyses de carboxine ont été réalisées, sans quantification observée. Dans l'EATi, 135 analyses ont été réalisées, sans quantification observée.

Les autres substances ne sont pas recherchées dans l'EAT2 et l'EATi compte tenu d'approbation plus récente (bixafen, fluxapyroxad, fluopyram, sedaxane, penthiopyrad, benzovindiflupyr). Elles le sont à des degrés variables, dans les programmes de surveillance et de contrôle :

²⁴ Le poolage des aliments dans les études EAT ne permet pas de comparer les concentrations observées aux LMR pour chaque échantillon individuel

- le bixafen et le fluopyram sont recherchés à la distribution (entre 2200 et 4800 analyses par an) et à la production (entre 400 et 1800 analyses par an) avec un taux de quantification inférieur à 2,5%. Un dépassement de LMR sur kiwi a été observé pour le fluopyram.
- le fluxapyroxad est recherché dans les denrées à la distribution (entre 2200 et 4500 analyses par an) et à la production (300 à 960 analyses par an), sans quantification.
- le penthiopyrad et le benzovindiflupyr sont recherchés uniquement dans les denrées à la production et en 2016 (respectivement 551 et 187 analyses par an), sans quantification.
- le sedaxane n'est pas recherché dans les données 2013-2016 disponibles.

4.2.2 Eaux de surface²⁵

Les données ci-dessous concernent les trois dernières années les plus récentes disponibles, de 2012 à 2015.

S'agissant de la présence des substances de la famille des SDHI dans les eaux de surface, le boscalid se démarque des autres substances. Pour la métropole, le boscalid est recherché sur 52% à 62% des points de mesures du réseau de surveillance, soit 11 000 à 16 000 analyses par an. Les taux de quantification varient de 11% à 18% sans dépassement de la PNEC. Un facteur de plus de 600 est observé entre la PNEC aquatique et les moyennes de contamination les plus élevées observées.

Le flutalonil et la carboxine sont également recherchés dans les eaux de surface sur 29% à 67% des points de mesure, soit 8 000 à 15 000 résultats analytiques par an, avec des taux de quantification faibles, inférieurs à 0,2% et sans dépassement de la PNEC. Des facteurs de plus de 600 et 1200 sont observés entre la PNEC et les moyennes de contamination les plus élevées, respectivement pour la carboxine et le flutolanil.

Il n'y a pas de données disponibles dans les DROM pour ces substances.

Le fluxapyroxad et le bixafen sont très peu recherchés (moins de 2% des points de mesure du réseau de surveillance correspondant au plus à 300 analyses par an), avec une seule quantification pour le fluxapyroxad en 2015, sans dépassement de la PNEC. Ces substances sont associées à des PNEC inférieures à celle du boscalid d'un facteur respectivement 4 pour le fluxapyroxad et 27 pour le bixafen.

Pour le fluopyram, le sedaxane, le penthiopyrad et le benzovindiflupyr, il n'y a pas de données de surveillance dans les eaux de surface.

²⁵ Source : Ministère chargé de l'environnement

4.2.3 Eaux destinées à la consommation humaine²⁶ et eaux souterraines²⁷

Les non-conformités sont analysées au regard du dépassement du seuil de qualité réglementaire de 0,1 µg.L⁻¹ en vigueur dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Dans les eaux destinées à la consommation humaine pour la période 2007-2016 :

- Pour le boscalid : plus de 5000 analyses sont réalisées tous les ans, avec un taux de quantification inférieur à 0,6%, et 4 non-conformités depuis 2014.
- Pour le flutolanil et la carboxine, environ 1500 analyses sont réalisées tous les ans, associées à une quantification depuis 2014 sans non-conformité.
- Le fluxapyroxad et le bixafen sont très peu recherchés (30 analyses par substances en 2016), sans quantification.
- Les autres substances ne sont pas recherchées (fluopyram, sedaxane, penthiopyrad, benzovindiflupyr).

Pour les eaux souterraines, les résultats disponibles sont analysés sur la période 2014-2016.

- Plus de 15 000 résultats d'analyses sont disponibles pour le boscalid, avec un taux de quantification de 5%. Le taux de non-conformité est de 0,4%.
- Pour le flutolanil, plus de 8 000 résultats d'analyses sont disponibles avec un taux de quantification de 0,1% et sans non-conformité observée.
- La carboxine et le bixafen sont recherchés (respectivement plus de 7 000 et 4 400 résultats d'analyses), avec une seule quantification pour le bixafen.
- Enfin, les autres substances ne sont pas recherchées (fluxapyroxad, fluopyram, sedaxane, penthiopyrad, benzovindiflupyr).

4.2.4 Evaluation des risques alimentaires pour le consommateur²⁸

Les expositions aux résidus de produits phytopharmaceutiques sont calculées à partir des données de poids corporel, de consommations alimentaires et de teneurs de résidus dans les aliments recueillis par les plans de surveillance et de contrôle (Anses, 2014)²⁹ ou des études de l'alimentation totale (EAT).

Pour le boscalid, sur la base des données disponibles, il n'a pas été observé de dépassements des valeurs toxicologiques de référence chronique ou aiguë. Selon un scénario

²⁶ Source contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine du Ministère en charge de la santé

²⁷ Source : Ministère chargé de l'environnement

²⁸ Source : Anses

²⁹ Anses, 2014. Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des indicateurs de risque alimentaire relatifs aux résidus de pesticides dans les aliments. Réponse à la saisine n°2013-SA-0138., p. 26 + annexes

maximaliste, l'exposition chronique représente au plus 1,2% de la DJA, avec un taux de couverture du régime alimentaire compris entre 60% et 95%.

Pour le flutolanil, sur la base des données disponibles, il n'a pas été observé de dépassements des valeurs toxicologiques de référence chronique ou aiguë. Selon un scénario maximaliste, l'exposition chronique représente au plus 0,2% de la DJA, avec un taux de couverture du régime alimentaire compris entre 65 et 92%. Pour l'EAT2, les analyses disponibles ne permettent pas de couvrir de manière satisfaisante l'ensemble du régime alimentaire et donc d'estimer les risques pour le consommateur.

Pour la carboxine, les analyses disponibles ne permettent pas de couvrir de manière satisfaisante l'ensemble du régime alimentaire et donc d'estimer les risques pour le consommateur.

Les risques alimentaires, évalués dans les dossiers d'AMM, n'ont à ce jour pas été évalués par cette approche complémentaire basée sur les mesures disponibles pour les autres substances (fluxapyroxad, bixafen, fluopyram, sedaxane, penthiopyrad, benzovindiflupyr) en raison de leur introduction plus récente sur le marché national et de la durée nécessaire à la réalisation des plans de surveillance et de contrôle.

4.2.5 Air ambiant³⁰

Seul le boscalid est recherché au cours des trois dernières années disponibles (2013 à 2015), avec un taux de quantification inférieur à 1% estimé à partir de 250 à 320 analyses par an.

Dans le cadre du travail d'expertise relatif à la définition de modalités de surveillance des pesticides dans l'air³¹, les substances SDHI ont fait l'objet d'un travail de priorisation. Seul le boscalid a été identifié comme prioritaire en vue d'une surveillance nationale des pesticides dans l'air³².

4.2.6 Cas d'intoxication en santé animale (faune sauvage et animaux domestiques)³³

Sur la base des données disponibles (données ONCFS, au 31/12/2013), il n'a pas été montré d'effets aigus sur la faune sauvage. Par ailleurs, malgré une exposition potentielle au

³⁰ Source : AASQA et FédéAtmo

³¹ Anses (2017). Avis et rapport de l'Anses relatifs à une proposition de modalités pour une surveillance des pesticides dans l'air. Maisons-Alfort. 306 pages.

³² Le boscalid a été identifié comme prioritaire dans ces deux démarches du fait de son utilisation et sa potentialité à être présent dans le compartiment aérien

³³ Source : ONCFS et GIS-Toxinelle

boscalid et au flutolanil, ces substances n'ont pas été détectées dans les mesures d'imprégnation d'oiseaux granivores ou de leurs œufs non éclos dans des plaines de grande culture^{34,35}.

Concernant les animaux domestiques (données CAPAE-OUEST, au 31/12/2017), les appels relatifs aux fongicides SDHI reçus par le CAPAE-Ouest sont peu nombreux (boscalid : 1, carboxine : 7, fluopyram : 1, sedaxane : 2), et sont liés le plus souvent à l'ingestion de semences traitées (notamment par des chiens). C'est pourquoi ils sont plus fréquents à la période des semis d'automne. L'intoxication n'a été jugée *Probable* pour aucun des appels reçus, et cela peut s'expliquer le plus souvent par :

- une toxicité de ces matières actives peu spécifique,
- une utilisation des substances généralement en association,
- des doses ingérées inconnues,
- une ingestion de semences qui peut être en cause également dans les troubles observés.

4.2.7 Mortalités massives aiguës³⁶ et contamination des matrices apicoles³⁷

4.2.7.1 Mortalités massives aiguës

Entre 2012 et 2016, 660 déclarations de mortalités d'abeilles ont été reçues dans le cadre de la surveillance des mortalités massives aiguës et des maladies, classées dangers sanitaires de première catégorie des abeilles sur l'ensemble du territoire. Sur les 27 enquêtes ayant conclu à une intoxication à une ou plusieurs substances actives, aucune mortalité n'a été imputée aux SDHI.

4.2.7.2 Contamination des matrices apicoles

Sur la base des données disponibles (données ITSAP – au 22/06/2018), le boscalid et le fluopyram ont été retrouvés dans les matrices apicoles, principalement dans le pollen de trappe.

³⁴ Bro E, Millot F., Decors A., Devillers J. Quantification of potential exposure of gray partridge (*Perdix perdix*) to pesticide active substances in farmlands. *Sci Tot Env* (2015) 521-522 : 315-25.

³⁵ Bro E., Devillers J., Millot F., Decors A. Residues of plant protection products in grey partridge eggs in French cereal ecosystems. *Env Sci and Poll Research* (2016) 23 : 9559-73

³⁶ Source : DGAL

³⁷ Source : ITSAP (Institut technique et scientifique de l'apiculture et de la pollinisation) – Institut de l'abeille

Tableau 2 : Concentrations en boscalid dans les matrices apicoles (exprimées en mg/kg)

Résultats	Pollen de trappe	Pain d'abeille	Miel
nombre d'analyses	1007	356	109
LOQ	0,02	0,02	0,02
occurrence de détection	161	2	1
fréquence de détection (%)	16	0,6	0,9
occurrence de quantification	101	1	1
fréquence de quantification (%)	10	0,3	0,9
concentration moyenne	0,169	-	-
concentration maximale	3,2	0,026	0,04
concentration médiane	0,057		
P5	0,024		
P95	0,544		

Tableau 3 : Concentrations en Fluopyram dans les matrices apicoles (exprimées en mg/kg)

Résultats	Pollen de trappe
nombre d'analyses	1007
LOQ	0,01
occurrence de détection	50
fréquence de détection (%)	5
occurrence de quantification	24
fréquence de quantification (%)	2,4
concentration maximale	0,278

La contamination des échantillons de pollen de trappe collecté par les abeilles s'étend sur l'ensemble de la saison de suivi des colonies, du mois d'avril au mois de septembre pour le boscalid. Pour le fluopyram, la contamination s'étend du mois d'avril au mois de juin. Les deux substances sont principalement retrouvées dans les ruchers autour desquels la vigne est plus fortement représentée.

4.2.8 Données humaines

4.2.8.1 Biosurveillance humaine³⁸

Il n'existe pas de données de biosurveillance humaine pour ces substances³⁹ dans le cadre du programme national.

Il n'existe pas de données d'exposition professionnelle agricole. En effet, ces substances ne font pas partie des familles chimiques analysées dans les matrices cultures-expositions Pestimat ou dans le programme Pestexpo (exposition cutanée et respiratoire en conditions réelles). À ce stade, il n'est pas prévu de les ajouter au programme de travail de ces deux projets.

Le projet POPEYE « Exposition aux pesticides dans la cohorte mères-enfants Elfe et Issues de grossesse » a pour objectif de décrire l'exposition aux pesticides des couples mères-enfants de la cohorte nationale Elfe et leurs déterminants, et d'évaluer l'impact possible d'une exposition pendant la grossesse sur son issue. Ce projet s'appuie sur la cohorte ELFE, cohorte d'environ 18 300 couples mère-enfant recrutés en maternité en 2011 en France Métropolitaine. Dans le cadre de ce projet, le boscalid a été quantifié dans les cheveux d'un sous-échantillon de femmes enceintes : parmi les 311 échantillons testés, 195 (63 %) étaient supérieurs à la limite de détection et la médiane des concentrations mesurées était de 0,55 pg/mg de cheveux⁴⁰. Dans cette étude, ces concentrations sont réputées représentatives de l'exposition interne en raison du lavage des cheveux avant les dosages. Les concentrations en boscalid sont différentes entre les deux régions représentées (Aquitaine et Champagne Ardennes selon les limites administratives de l'époque), ce qui semble en phase avec les pratiques agricoles respectives de ces deux régions.

Les concentrations de pesticides dans les cheveux ont été mises en relation avec le risque de cryptorchidie et les paramètres anthropomorphiques (poids et taille à la naissance) au sein de la population étudiée. Le boscalid a été considéré dans ces analyses mais aucune association significative n'a été mise en évidence avec cette substance⁴¹. Des analyses sont également en cours en lien avec l'exposition alimentaire aux pesticides, estimée via les données de consommation de ces femmes et de contamination de l'EAT2, mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

³⁸ Source : Santé publique France – Centre François Baclesse

³⁹ Ces substances n'ont pas été identifiées comme prioritaires lors de l'établissement de liste de composés à inclure dans le programme national de biosurveillance.

⁴⁰ Beranger, R., E. M. Hardy, C. Dexet, L. Guldner, C. Zaros, A. Nougadere, M. A. Metten, C. Chevrier and B. M. R. Appenzeller (2018). "Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort." *Environ Int* 120: 43-53.

⁴¹ Beranger, R., E. M. Hardy, A.-C. Binter, M.-A. Charles, B. M. R. Appenzeller and C. Chevrier (2017). Association Between Hair-Concentrations of Pesticides During Pregnancy and Birth Weight: A Multipollutant Approach from the Elfe Birth Cohort. ISEE, Sydney, Australia.

4.2.8.2 Données de toxicovigilance

4.2.8.2.1 *Données du RNV3P*

Le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) est un réseau de professionnels de la santé au travail qui regroupe les 30 centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) de France (métropolitaine et outre-mer). Ce réseau a pour vocation d'enregistrer les données des consultations réalisées au sein des CCPP dans une base nationale (données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteur d'activité, profession). Après investigation, les médecins experts des CCPP établissent le lien éventuel entre la ou les expositions professionnelle(s) et la pathologie ayant motivé la consultation (cette imputabilité est enregistrée dans la base).

Dans la base du RN3PV, il n'existe pas de cas de paragangliomes ni de phéochromocytomes chez des salariés exposés aux pesticides, pathologies pouvant être associées selon les chercheurs auditionnés par le groupe d'expertise collective en urgence de l'Anses avec l'exposition aux SDHI.

4.2.8.2.2 *Données des centres anti-poisons*

Une requête effectuée dans la base nationale des cas des CAP entre le 1er janvier 1999 et le 30 juin 2018 inclus a permis de sélectionner 30 cas d'exposition aiguë, sans co-exposition associée, symptomatiques et d'imputabilité non nulle, dont 29 cas de circonstances accidentelles et un cas de circonstance volontaire (tentative de suicide). Aucun cas d'exposition chronique n'a été enregistré dans cette base ; dans chacun de ces 30 cas, une seule personne a été exposée.

Les expositions professionnelles représentent la totalité des cas d'exposition accidentelle et aucun cas grave n'est rapporté dans cette série.

Vingt-cinq de ces 29 cas concernent un PPP à base d'un fongicide inhibiteur de la SDH associé à un ou 2 autres fongicides n'appartenant pas à cette famille.

Lors d'exposition par inhalation, les symptômes rapportés comprennent des troubles respiratoires (toux, irritation des voies aériennes supérieures, expectorations colorées, sensation d'oppression thoracique), des troubles ORL (douleur oropharyngée, épistaxis), des troubles digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dysgueusie), des troubles neurologiques et neuromusculaires (céphalées, vertiges, myalgies) ; asthénie, sensation de malaise ainsi qu'un épisode de bradycardie et une hyperthermie isolée ont été également retrouvés. Il n'est rapporté aucun cas de bronchospasme ni d'épisode de détresse respiratoire.

Lors des projections oculaires, on retrouve principalement des douleurs oculaires (6 cas) et des conjonctivites/érythème conjonctival (6 cas). Aucun cas de kératite n'est rapporté dans cette série.

En cas d'exposition cutanée, les symptômes rapportés le plus fréquemment sont une irritation cutanée, un érythème localisé, un prurit ; des paresthésies à type de picotements et des sensations vertigineuses ont été décrites dans un cas.

Dans le seul cas d'exposition par voie digestive, l'ingestion est incertaine et les symptômes rapportés sont des vertiges accompagnés d'une vision trouble spontanément régressive.

À noter, la survenue d'un syndrome antabuse (vomissements, vertiges, bradycardie, douleurs abdominales et pâleur cutanée) lors d'une exposition à un produit contenant l'association carboxine et thirame. Cet ensemble de symptômes est imputable au thirame du fait d'une prise d'alcool au décours de l'exposition et avant la survenue des symptômes.

Dans ces 25 cas, les SDHI impliqués sont la carboxine (6 cas), le fluxapyroxad (6 cas), le boscalid (5 cas), le flutolanil (3 cas), le bixafene (3 cas) et le sedaxane (2 cas). Ils sont associés à d'autres fongicides :

- imidazolés ou triazolés : prothioconazole (3 cas), tébuconazole (1 cas), époxiconazole (9 cas), metconazole (1 cas), difenoconazole (2 cas) ;
- strobilurine : pyraclostrobine (5 cas) ;
- phénylpyrrolé : fludioxonil (2 cas) ;
- dithiocarbamate : mancozèbe (3 cas) et thirame (6 cas).

Par ailleurs, sur les 29 cas, 4 cas impliquent un PPP ne comportant pas d'autres substances fongicides dans la formulation ; ils sont à base de boscalid (2 cas) et de flutolanil (2 cas). Les circonstances sont liées à une activité professionnelle dans les 4 cas.

La symptomatologie est bénigne dans tous les cas avec une guérison sans séquelle.

Dans 3 cas, la voie d'exposition est respiratoire, avec des céphalées (2 cas), de la toux (1 cas), des nausées (1 cas), des vomissements (1 cas) et des douleurs abdominales (1 cas).

Dans le 4ème et dernier cas, l'exposition est cutanée ; des paresthésies à type de picotements au niveau des lèvres sont signalées.

En conclusion, sur la période d'étude 1999-2018, soit 18,5 années, 29 cas d'exposition accidentelle aiguë à un PPP à base d'un SDHI dans le cadre professionnel ont été rapportés. Pour les PPP à base d'un SDHI associé à des substances actives appartenant à d'autres classes de fongicides, la symptomatologie qui prédomine est de type irritatif et semble liée principalement à la présence de ces substances, voire de co-formulants. Pour les PPP à base de SDHI « solo », la symptomatologie rapportée est peu spécifique ; de plus l'effectif extrêmement faible (4 cas) ne permet pas d'apporter des informations complémentaires sur la toxicité humaine aiguë de ce groupe de substances actives.

4.2.8.2.3 Données du réseau Phyt'attitude

Sur la période 1997-31/08/2018, le réseau Phyt'Attitude⁴² de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole a enregistré 12 signalements impliquant un produit commercial à base

⁴² Le réseau Phyt'Attitude, créé en 1991 par la MSA est composé de médecins du travail, de conseillers en prévention et d'experts toxicologues qui recensent, analysent et valident les informations sur les incidents survenus lors de l'utilisation de produits phytopharmaceutiques. Phyt'attitude fonctionne sur le principe de la déclaration volontaire d'événements indésirables par les utilisateurs de ces produits, par conséquent les signalements ne sont pas exhaustifs ni représentatifs de l'ensemble du monde agricole ; par ailleurs les polyexpositions auxquelles sont soumis ces professionnels (multiples produits phytopharmaceutiques, produits biocides, gaz d'échappement, peintures, solvants,...) constituent une limite à l'interprétation des données et notamment leur extrapolation à une substance active donnée. En dépit de ces limites, l'intérêt de ce réseau réside dans la fourniture d'informations précises, fondées sur les remontées de terrain et combinant à la fois des données médicales, techniques et contextuelles.

d'une substance active SDHI seule ou associée à une ou plusieurs autres substances actives, sans co-exposition à d'autres produits phytopharmaceutiques, d'imputabilité au moins plausible⁴³.

Ces 12 signalements impliquent 8 produits commerciaux et 9 substances actives dont 3 substances appartiennent au groupe des SDHI (carboxine, flutolanil et boscalid) (Tableau 4).

Un seul produit parmi les 8 impliqués est à base d'une substance active SDHI uniquement et a donné lieu à un signalement.

Tableau 4: Nombre de signalements et substances actives

carboxine	N	flutolanil	N	boscalid	N
+ thirame	4	sans association	1	+ krésoxim-méthyl	2
+thirame + anthraquinone	1	+ mancozèbe	2	+ pyraclostrobine	1
+ prochloraze + anthraquinone	1				
Total	6		3		3

Il est à noter que parmi tous les produits à l'origine de ces signalements, seuls 3 produits sont autorisés actuellement ; il s'agit du produit à base de flutolanil seul et des produits associant boscalid et krésoxim-méthyl pour l'une, et boscalid et pyraclostrobine pour l'autre. Les autres produits impliqués à base de carboxine associée au thirame, à l'antraquinone, au mancozèbe ou au prochloraze ont été retirés du marché, dont certains depuis très longtemps (en surligné dans le Tableau 4).

Toutes imputabilités « troubles-produits » confondues et quel que soit le produit (SDHI seul ou associé à une ou plusieurs autres substances), 33 signes et symptômes ont été rapportés. Parmi ceux-ci, 28 sont considérés comme d'imputabilité plausible ou vraisemblable. On retrouve :

- des troubles hépato-digestifs de type diarrhée, douleur digestive (mal localisée), douleur épigastrique, douleur oro-pharyngée et de nausées (8) ;
- des symptômes neuro-sensoriels – oeil : troubles de la vue non précisés, conjonctivite/érythème conjonctival, larmoiement (7) ;
- des symptômes neuro-sensoriels-nez : irritation des voies aériennes supérieures, rhinite/rhinorrhée (6) ;
- des réactions cutanées, à type de dermatite de contact et de prurit (3) ;

⁴³ Une imputabilité est attribuée à chaque couple produit/trouble-symptôme ; l'imputabilité globale du dossier correspond à la plus forte imputabilité attribuée. Elle est cotée de I0 à I4 : exclu, douteux, plausible, vraisemblable, très vraisemblable.

- des symptômes neurologiques et neuro-musculaires : céphalées (2) ;
- des symptômes respiratoires à type de toux (2).

Pour ce qui concerne les produits autorisés, l'exposition au produit à base de flutolanil seul a entraîné des douleurs épigastriques sévères chez un sujet ayant des antécédents d'ulcère gastrique, au décours d'une application par poudrage manuel d'une culture de légumes en plein champ pendant 3 heures (correspondant à un mésusage). L'imputabilité a été cotée plausible.

L'exposition au produit associant boscalid et krésoxym-méthyl est à l'origine de phénomènes d'irritation cutanéomuqueuse (larmolement, rhinorrhée, prurit des parties découvertes accompagnés de nausées) lors de la rentrée dans une serre chez 2 salariés d'une même entreprise, 12 heures après l'application. L'imputabilité a été cotée vraisemblable.

Le produit associant boscalid et pyraclostrobine est impliqué dans la survenue de paresthésies buccales et d'une sensation de brûlures laryngées avec toux irritative accompagnées d'une légère dyspnée ainsi que des vertiges fugaces et des diarrhées chez un salarié, au 10ème jour de traitement consécutif de caïeux d'ail. La personne travaillait à l'extérieur, à la préparation de la bouillie, l'alimentation de la machine servant au traitement des caïeux et surveillait la pulvérisation de la bouillie. Elle portait une combinaison de protection chimique (type 5-6), des gants en nitrile, des lunettes de vue et une protection respiratoire (appareil filtrant avec filtre anti poussières P3 et filtre gaz-vapeur A2). Il est à noter que les équipements de protection individuelle n'étaient pas portés systématiquement ou en permanence, notamment lors des périodes les plus chaudes de la journée. L'imputabilité a été cotée plausible.

Au vu de ces signalements, les 2 substances SDHI, flutolanil et boscalid n'étant pas classées pour la toxicité humaine, les réactions d'irritation cutanéomuqueuse observées dans les 3 dossiers pourraient être liées à la présence d'une autre substance active ou de co-formulants irritants dans le produit.

5. Hypothèses identifiées auprès des chercheurs lanceurs d'alerte, relatives aux substances actives SDHI

Les documents partagés par les chercheurs lanceurs d'alerte et identifiés par le GECU, ainsi que l'audition réalisée en Juin 2018 ont permis, d'une part de rappeler les principales fonctions de la SDH chez l'Homme et son rôle dans les pathologies, et d'autre part d'identifier les différentes hypothèses constitutives de l'alerte sanitaire, selon ses lanceurs.

5.1 Physiopathologie de la SDH humaine

La SDH, également appelée succinate ubiquinone oxidoreductase (EC 1.3.5.1), ou complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale, est une enzyme constituée de 4 sous unités (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD), codées par des séquences d'acide désoxyribonucléique uniquement nucléaires. SDHA, une flavoprotéine, et SDHB, une protéine Fe-S, sont deux sous unités situées au niveau de la matrice mitochondriale alors que SDHC et SDHD sont enchâssées dans la membrane interne. L'ensemble comporte deux sites actifs, un pour l'oxydation du succinate en fumarate et un pour la réduction de l'ubiquinone en ubiquinol^{44,45} : ces fonctions de couplage entre la phosphorylation oxydative et le cycle de Krebs sont essentielles au bon fonctionnement de la respiration mitochondriale et par suite jouent un rôle central dans toutes les fonctions cellulaires énergivores. Les sous-unités A et B de cette hétéroprotéine sont plus conservées entre les espèces que ne le sont les sous-unités C et D.

Malgré ce rôle central des enzymes de la chaîne respiratoire, il a été démontré depuis les années 90 que la vie cellulaire restait compatible malgré des dysfonctionnements du cycle de Krebs induits par des mutations dans les gènes codant pour ces enzymes. Pour celles intéressant plus spécifiquement cette expertise, plusieurs mutations héréditaires, et plus rarement sporadiques, des différentes sous-unités de la SDH humaine ont été identifiées depuis 1995 et associées à des pathologies diverses ayant fait l'objet de plusieurs revues bibliographiques.^{46,47,48,49,50,51,52} Il s'agit essentiellement de pathologies cancéreuses (adénome

44 J.-J. Brière, J. Favier, V. El Ghouzzi, F. Djouadi, P. Bénit, A.-P. Gimenez, P. Rustin. Review - Succinate dehydrogenase deficiency in human. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 62 (2005) 2317–2324

45 C. Bardella, P.J. Pollard, I. Tomlinson. Review - SDH mutations in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 1807 (2011) 1432–1443

46 P. Rustin, T. Bourgeron, B. Parfait, D. Chretien, A. Munnich, A. Rötig. Inborn errors of the Krebs cycle: a group of unusual mitochondrial diseases in human. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1361 (1997) 185-197

47 P. Rustin, A. Rötig. Inborn errors of complex II – Unusual human mitochondrial diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1553 (2002) 117-122

48 P. Bénit et al. A new threat identified in the use of SDHIs pesticides targeting the mitochondrial succinate dehydrogenase enzyme. DOI : [dx.doi.org/10.1101/289058](https://doi.org/10.1101/289058)

49 Bourgeron T. et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet.* 11 (1995) 144-9.

50 Parfait B, Chretien D, Rötig A, Marsac C, Munnich A, Rustin P. Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome. *Hum Genet.* 106 (2000) 236-43.

51 Levitas A. et al. Familial neonatal isolated cardiomyopathy caused by a mutation in the flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase. *Eur J Hum Genet.* 18 (2010) 1160-5.

52 Rao JU. et al. Genotype-specific differences in the tumor metabolite profile of pheochromocytoma and paraganglioma using untargeted and targeted metabolomics. *J Clin Endocrinol Metab.* 100 (2015) 2014-2138.

hypophysaire et paragangliome/phéochromocytome, carcinome rénal, tumeurs gastrointestinales), neurologiques (encéphalopathies, leukodystrophie, syndrome de Leigh) et cardiaques (cardiomyopathies), pouvant survenir dans l'enfance. De même, des modifications épigénétiques de séquences clés de ces gènes peuvent altérer l'expression protéique de sous unités de la SDH et être associées à certains cancers⁵³.

Les pathologies liées à des mutations sont actuellement considérées comme rares et souvent détectées sous forme de cas groupés familiaux⁵⁴. Les tumeurs sont le plus souvent bénignes mais il existe un potentiel de malignité, les tumeurs associées à des mutations du gène SDHB ayant davantage tendance à la malignité. La transmission des Phéochromocytomes-paragangliomes héréditaires est autosomique dominante (à pénétrance incomplète), mais les gènes SDHD et SDHAF2 sont soumis à l'empreinte génomique maternelle et s'expriment si la mutation est d'origine paternelle. La pénétrance dépend du gène, de l'âge et de la localisation tumorale. Les mécanismes de la cancérisation secondaire à un déficit important en SDH cellulaire sont partiellement élucidés et liés, au moins en partie, à l'accumulation de succinate dont le rôle dans l'oncogenèse et la progression tumorale a été récemment mis en évidence⁵⁵. Pour ne citer qu'un élément supportant le rôle de l'accumulation de succinate dans l'oncogénèse, la surexpression observée des facteurs de transcription induits par l'hypoxie (HIF) et de certains de leurs gènes cibles permettrait l'adaptation cellulaire et tissulaire à l'hypoxie et par suite conférerait une capacité sélective de prolifération à des clones tumoraux. Il apparaît que dans les cellules déficitaires en SDH, le succinate accumulé se comporte comme un oncométabolite dont le rôle dans les régulations épigénétiques cellulaires, favoriserait la promotion du phénotype tumoral.

5.2 Hypothèses constitutives de l'alerte sanitaire, selon ses lanceurs

D'après les chercheurs lanceurs d'alerte, les connaissances actuelles sur le rôle et le fonctionnement de la SDH mais également sur les conséquences sanitaires de la perte de son activité, permettent de postuler les hypothèses suivantes dans le contexte d'une présence sur le marché national et international de substances actives phytopharmaceutiques inhibant l'activité SDH (SDHI) des organismes nuisibles visés :

- Une inadéquation des essais toxicologiques « classiques » tels que nécessaires à la mise sur le marché d'une substance active, pour le cas particulier de l'évaluation de la toxicité des SDHI, et pour les raisons suivantes :
 - o La mitotoxicité devrait être considérée comme un danger à part entière, pouvant justifier à lui seul des mesures de gestion (équivalent de la génotoxicité par exemple), sans qu'il soit besoin d'essais de toxicité. Selon les lanceurs d'alerte, la dangerosité de ce mécanisme d'action aurait déjà conduit à retirer du marché, par le passé, d'autres substances actives mitotoxiques au rang desquelles les sels de cyanure ou la roténone.

⁵³ Richter S. et al. Epigenetic Mutation of the Succinate Dehydrogenase C Promoter in a Patient With Two Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101 (2016) 359–363

⁵⁴ Les formes héréditaires de Phéochromocytome-paragangliome représentent 30% des cas. La prévalence des PHEO est de 1/500 000 et celle des PGL de 1/1 000 000 environ (Source Orphanet)

⁵⁵ Zhao T., Mu X., You Q. Succinate: An initiator in tumorigenesis and progression. *Oncotarget* 8 (2017) 53819-53828.

- L'inadéquation des tests de génotoxicité classiques pour détecter les effets cancérogènes associés aux déficits en SDH,
 - L'inadéquation du modèle murin, utilisé lors des tests de toxicité chronique, pour détecter la toxicité et/ou la cancérogénicité des SDHI.
- L'existence ou la probabilité importante d'effets sanitaires chez l'Homme, consommateurs de denrées contaminées, comparables à ceux identifiés chez des malades porteurs de mutations de la SDH (tumeurs essentiellement). Il est également évoqué plus indirectement l'hypothèse d'effets sanitaires lors de l'utilisation de ces substances actives par des professionnels (exposition non alimentaire). Enfin, l'exposition environnementale à des résidus de SDHI, notamment via l'alimentation, pourrait exacerber les manifestations cliniques chez les personnes déjà déficitaires en SDH.
 - L'existence ou la probabilité importante d'effets écotoxiques sur des organismes non cibles lors de l'utilisation de SDHI dans la mesure où la SDH est une enzyme présente dans de très nombreuses espèces, et pour certaines sous-unités de cette enzyme, avec une relative conservation de la séquence codant pour la SDH.
 - L'existence ou la probabilité importante d'effets sanitaires chez l'Homme, ou d'effets écotoxiques sur les organismes non cibles, lors d'expositions cumulée à plusieurs SA partageant le même mode d'action, voire à de multiples polluants impliquant la régulation de la respiration cellulaire.

6. Hypothèse d'inadéquation des essais toxicologiques « classiques » pour l'évaluation de la toxicité des SDHI

Selon les chercheurs lanceurs d'alerte, la mitotoxicité est un effet sanitaire suffisamment grave pour devoir être pris en considération lors de l'évaluation des substances actives, sans évaluation du risque et donc uniquement sur la base du danger identifié. De telles dispositions existent par exemple pour la cancérogénicité, mutagénicité, toxicité pour la reproduction (CMR) de catégorie 1A ou 1B ou plus récemment pour les effets de perturbation endocrinienne (PE). Ce positionnement relève d'une décision politique, qui devrait faire ultimement l'objet d'une adoption au niveau européen et il n'appartient pas au GECU de se prononcer sur l'opportunité d'une décision politique. Concernant ce positionnement, Le GECU relève cependant les points exposés ci-après.

À l'inverse d'autres réglementations relatives à la sécurité d'emploi de produits chimiques, il n'existe pas de définition réglementaire ou de guide dans le contexte du règlement CE n° 1107/2009 permettant d'estimer « l'équivalence de danger » d'un effet sanitaire, par comparaison avec un effet CMR. Cette notion d'équivalence de préoccupation, existante dans la réglementation Reach⁵⁶, y est notamment fondée sur l'étude des critères suivants :

- la possibilité d'effets sanitaires sérieux chez l'homme,
- la non-réversibilité des effets, la survenue différée des effets,
- l'impact avéré sur la qualité de vie, l'existence d'une préoccupation sociétale,
- l'incapacité à définir une dose « sûre ».

En l'absence de disposition équivalente pour les substances phytopharmaceutiques, il n'est pas certain qu'il existe une possibilité réglementaire dont l'efficacité soit garantie au niveau européen, permettant de considérer un effet sanitaire, mitotoxique par exemple, comme équivalent à un effet CMR. Ce positionnement réglementaire pour les substances phytopharmaceutiques est la conséquence de l'hypothèse selon laquelle les effets sanitaires non-CMR (et non PE) peuvent être évalués et gérés sur la base d'une évaluation des risques, notamment en s'assurant que les expositions demeurent inférieures à des seuils, réputés sans effet sanitaire, figurant dans les dossiers d'évaluation. En l'état actuel des connaissances relatives à la SDH, aucune donnée ne permet de confirmer ou d'infirmer la validité de cette hypothèse de seuil, d'inhibition enzymatique ou d'accumulation de succinate, sous lequel les effets sanitaires ne surviendraient pas. Le GECU souligne toutefois que :

⁵⁶ <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/identification-substances-very-high-concern-svhc-under-equivalent-level-concern-route-reach>

- les mécanismes d'action toxique impliquant une inhibition enzymatique sont considérés, dans de nombreuses réglementations, comme des effets « à seuil »,
- les mécanismes de cancérogénèse reposant sur un mécanisme d'action non génotoxique sont également considérés, dans de nombreuses réglementations, comme des effets « à seuil »,
- dans les cas des effets CMR ou PE bénéficiant d'un traitement réglementaire particulier, de nombreuses connaissances disponibles soutiennent les hypothèses d'absence de seuil pour plusieurs raisons parmi lesquelles l'irréversibilité des mutations induites par les substances génotoxiques directes, l'existence de fenêtres de vulnérabilité ou encore la non linéarité de la relation dose-effet.

Le règlement CE n° 1107/2009, au point 4 de son Annexe II, définit cependant les critères pour qu'une substance active, bien qu'approuvée, soit candidate à la substitution. Ce statut implique notamment l'évaluation comparative pour chaque usage préalablement à toute décision d'autorisation de mise sur le marché. Une substance active peut être candidate à la substitution si elle remplit l'une des conditions suivantes :

- la dose journalière admissible (DJA), le niveau acceptable d'exposition de l'opérateur ou la dose aiguë de référence (DARf) qui s'y rapportent sont sensiblement inférieurs à ceux de la majorité des substances actives approuvées dans les groupes de substances/catégories d'utilisation,
- elle satisfait à deux des critères prévus pour être considérée comme une substance PBT (Persistante, Bioaccumulable et Toxique),
- elle suscite des préoccupations liées à la nature des effets critiques (tels que des effets neurotoxiques ou immunotoxiques pour le développement) qui, combinés aux modes d'utilisation et d'exposition concernés, créent des situations d'utilisation qui restent inquiétantes, par exemple un potentiel élevé de risque pour les eaux souterraines; même lorsqu'elles s'accompagnent de mesures de gestion des risques très restrictives (équipements de protection individuelle, zones tampons très étendues, etc.),
- elle contient un pourcentage important d'isomères non actifs,
- elle est ou doit être classée carcinogène ou toxique pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B lorsque la substance n'a pas été exclue,
- sur la base de l'évaluation d'essais fondés sur des lignes directrices adoptées au niveau communautaire ou international ou d'autres données et informations disponibles, examinées par l'Autorité, elle est considérée comme ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour l'homme lorsque la substance n'a pas été exclue.

Certaines substances actives SDHI figurent dans la liste des substances candidates à la substitution car elles réunissent deux des critères prévus pour être considérée comme une substance PBT (P et T). Cette disposition rend nécessaire, pour ces substances, une évaluation comparative pour chaque usage lors des ré-évaluations des autorisations de mise sur le marché.

Concernant l'abandon de pratiques historiques d'utilisation de la roténone ou des sels de cyanures à des fins de contrôle des nuisibles, présenté par les chercheurs lanceurs d'alerte comme la conséquence de leur mécanisme d'action sur la fonction de respiration cellulaire, cette interprétation semble hâtive dans la mesure où ces substances n'ont jamais été évaluées dans le

cadre du règlement européen CE 1107/2009 relatif aux substances phytopharmaceutiques⁵⁷. À l'inverse, le retrait ou la non poursuite de l'utilisation de ces substances avec le cadre réglementaire actuel pourrait également être vu comme une efficacité de ce cadre réglementaire pour identifier les substances les plus à risques. Enfin, pour les sels de cyanure, les données disponibles semblent suggérer un mécanisme d'action toxique beaucoup moins ciblé que pour les SDHI.

Concernant la possible inadéquation des tests toxicologiques réalisés en vue de l'homologation des substances actives, le GECU note les points suivants :

- L'évaluation de la génotoxicité prévue dans les dossiers réglementaires permet d'évaluer l'induction de mutations géniques et les altérations chromosomiques structurales et numériques. Cette évaluation rend nécessaire le recours à une batterie de tests mesurant ces différents événements génétiques. Il s'agit classiquement, a minima, d'un test de mutation génique sur bactéries, d'un test de mutation génique sur cellules de mammifères, d'un test d'aberrations chromosomiques ou du micronoyau *in vitro* et d'un test d'aberrations chromosomiques ou du micronoyau *in vivo*, dans la très grande majorité des cas réalisés dans le respect des lignes directrices applicables (cf annexe 2).
- Cette batterie classique de tests ne permet effectivement pas de mettre en évidence ou suspecter des effets cancérigènes qui ne résulteraient pas d'une génotoxicité directe mais par exemple, comme cela semble être le cas pour les patients déficitaires en SDH, d'un mécanisme épigénétique.
- Cependant, afin de détecter un potentiel cancérigène même en cas de négativité des tests de génotoxicité, l'évaluation des substances actives impose la réalisation d'études de cancérigénicité, chez au moins deux espèces animales différentes. Ces études sont habituellement réalisées, pendant la vie entière, chez le rat (2 ans) et chez la souris (18 mois). Les monographies européennes de plusieurs substances actives SDHI, disponibles en ligne sur le site de l'EFSA, rapportent pour certaines d'entre-elles des effets cancérigènes chez le rat et/ou la souris. Pour les substances actives autorisées et pour lesquelles il a été rapporté des cancers lors des études animales, l'évaluation des dossiers en vue de leur homologation a considéré, soit que ces cancers ne relevaient pas d'un mécanisme transposable à l'Homme (cas de certains cancers hépatiques ou thyroïdiens), soit que ces cancers, en l'absence de génotoxicité, résultaient d'un mécanisme non génotoxique et qu'il existait, par suite, une dose en-deçà de laquelle ils ne survenaient pas. Dans ce dernier cas, des effets critiques survenant à des doses inférieures ont été retenus comme point de départ pour le calcul des valeurs toxicologiques de référence pour la toxicité chronique.
- En outre, en sus des tests de génotoxicité et des études de cancérigénèse, l'évaluation des substances active suppose a minima la réalisation d'études de toxicité subchronique et de toxicité pour la reproduction. Au cours de l'ensemble de ces études, réalisées chez plusieurs espèces, les paramètres (biochimiques, physiologiques, comportementaux, etc.) mesurés sont nombreux et constituent autant d'opportunités de détecter des effets précurseurs (survenant avant la cancérisation) d'une inhibition significative de l'activité SDH des animaux traités, cette enzyme étant présente chez toutes les espèces testées. Par lecture croisée avec d'autres substances, il semble que ces tests réglementaires minimaux, de toxicité ciblée, chronique et subchronique, réalisés dans le respect des lignes directrices, possèdent une certaine efficacité dans la détection d'effets cardiaques francs

⁵⁷ La roténone a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la réglementation Biocides.

(modifications pondérales ou histopathologiques) ou neurologiques, également rencontrés chez les malades possédant des déficits en SDH. De tels effets n'ont pas été rapportés dans les dossiers des SA SDHI.

- Enfin, en fonction des résultats des tests réglementaires minimaux ou en cas de données disponibles dans la littérature scientifique, il est possible de requérir lors de l'évaluation des substances actives des études plus ciblées, comme par exemple des études de toxicité dites mécanistiques. Cependant, en l'état actuel de la réglementation européenne, la prise en compte systématique du mécanisme d'action toxique d'une substance active phytopharmaceutique chez les nuisibles, hors cas particuliers ne concernant pas les SDHI, n'est pas un requis pour interpréter les données disponibles et/ou solliciter des études complémentaires non prévues dans les protocoles standard.
- Dans le cadre des SDHI, ces évaluations réglementaires pourraient utilement être complétées par des études caractérisant l'affinité et la cinétique d'inhibition de la SDH humaine par les SDHI, compte tenu des similitudes ou différences inter-espèces possibles.

Pour les SDHI autorisés, les études disponibles et les conclusions ont été publiées dans le journal de l'EFSA⁵⁸. Les principales données issues de ces études sont résumées dans les tableaux en annexes 4 et 5.

Concernant enfin l'hypothèse de non adéquation du modèle murin pour détecter la toxicité et/ou la cancérogénicité des SDHI, le GECU relève que :

- Les données disponibles ne permettent pas de partager définitivement cette conclusion dans la mesure où les données rapportées concernent essentiellement la non-survenue de tumeurs de type phéochromocytome ou paragangliome chez des souris mutées hétérozygotes afin de diminuer significativement l'activité SDH de leurs cellules. Il n'est pas exclu que d'autres paramètres, parmi les nombreux paramètres classiquement mesurés dans les études chez la souris répondant aux lignes directrices relatives à la toxicité, aient été perturbés (et non mesurés) dans ces études ciblant principalement la cancérogénicité, chez des animaux génétiquement modifiés. Il n'est pas exclu non plus que les faibles effectifs testés n'aient pas permis la détection d'effets non cancérogènes, pris en compte lors de l'évaluation des substances actives (par exemple effet sur le poids des animaux ou de certains organes, altérations biochimiques, biologiques ou comportementales).
- Les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité que le rat soit un modèle adapté et les SDHI, comme toutes les substances actives, sont également testées chez le rat.
- L'embryotoxicité caractéristique des animaux homozygotes en gène déficitaire pour la SDH n'a jamais été relevée lors de l'évaluation des SDHI.

⁵⁸ Benzovindiflupyr : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4043>
Bixafen: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2917>
Boscalid: Review report for the active substance boscalid (SANCO/3919 /2007-rev. 5 21 January 2008)
Carboxin: <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/1857>
Fluopyram: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3052>
Flutolanil: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/rn-126>
Fluxapyroxad: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2522>
Isofetamid: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/4265>
Isopyrazam : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2600>
Penthiopyrad: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3111>
Sedaxane: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2823>

- L'absence de modèle murin de la maladie est un frein potentiel à la prescription d'études toxicologiques complémentaires, ciblées sur le mécanisme d'action cancérogène, lors de l'évaluation de SDHI (dans l'hypothèse où ce besoin d'études complémentaires apparaîtrait nécessaire).

7. Hypothèse d'effets sanitaires chez l'Homme comparables à ceux identifiés chez les malades porteurs de mutations de la SDH (expositions alimentaires, non alimentaires et professionnelles)

Concernant la contamination des denrées, les éléments exposés précédemment démontrent, pour les SDHI recherchés, que cette contamination est très en-deçà des limites réglementaires connues et ne représente qu'une faible fraction des doses actuellement réputées sans effet, même après prise en compte du régime alimentaire total. Ce résultat est cohérent avec l'évaluation des substances actives au cours de laquelle les différentes situations d'exposition (consommateur, utilisateur professionnel etc.) sont scénarisées et comparées avec les valeurs toxicologiques de références adaptées : en cas de dépassement de ces valeurs, la mise sur le marché des substances n'est pas autorisée. Enfin, ce résultat suggère que les bonnes pratiques agricoles sont respectées pour cette famille de substances.

Les effets cancérigènes décrits chez les patients déficitaires en SDH interviennent dans des situations d'altération durable du complexe II et nécessiteraient, pour conduire à ces effets chez des patients non mutés un phénomène d'inhibition irréversible même partielle, de la SDH par des molécules exogènes. Ce mode d'inhibition ne semble pas être celui des SDHI utilisés comme substances actives phytopharmaceutiques, qui empêchent l'arrivée du substrat au site actif par encombrement stérique. Les SDHI ciblent tous le site de liaison de l'ubiquinone situé à l'interface entre les sous unités SDHB, -C et -D⁵⁹. Bien que cette structure protéique hétérotétramérique soit bien conservée, les séquences protéiques peuvent diverger entre les espèces et conduire à des niveaux d'inhibition variables, en particulier entre les règnes fongique, végétal et animal⁶⁰. Ces différences peuvent expliquer des différences d'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme. Ainsi, dans des espèces phytopathogéniques telles que *Botrytis cinerea*, la SDH est fortement inhibée à faible concentration par le boscalid. Chez la levure *Saccharomyces cerevisia*, cette inhibition est encore observée mais pour des concentrations plus élevées. Chez une espèce de mammifère, l'enzyme provenant de foie de porc est quant à elle, pratiquement résistante⁶¹. Ces différences de sensibilité inter-espèces pourraient être expliquées par les différences structurales dans les sous unités et conditionner la réponse de l'organisme aux effets sanitaires potentiels.

La transposition des mécanismes de cancérogénèse entre des patients porteurs de mutations de SDH et des patients exposés par voie externe à des substances inhibitrices, doit

⁵⁹ Sierotzki H, Scalliet G. A review of current knowledge of resistance aspects for the next-generation succinate dehydrogenase inhibitor fungicides. *Phytopathology*. 103 (2013) 880-7.

⁶⁰ Huang S, Millar AH. Succinate dehydrogenase: the complex roles of a simple enzyme. *Curr Opin Plant Biol*. 16 (2013) 344-9.

⁶¹ Monographie du Nicobifen, 2002. Accessible en ligne à l'adresse : https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/04_Pflanzenschutzmittel/02_eu_berichte/Boscalid-DAR.html?__blob=publicationFile&v=2

également prendre en compte les doses d'exposition, et en particulier des doses internes au regard des résultats d'études de toxicocinétique permettant de caractériser le devenir d'une substance dans l'organisme. Ainsi les études réalisées dans le cadre réglementaire de l'homologation des SA indiquent que le boscalid, après administration orale chez le rat, est absorbé rapidement mais partiellement au niveau du tractus gastro-intestinal et présente une demi-vie initiale de 8h. La distribution est rapide au niveau du tractus gastro-intestinal, du foie et du tissu adipeux pour la faible dose testée (50 mg/kg). À plus forte dose (500 mg/kg) une distribution comparable est observée chez le mâle alors que chez la femelle, le boscalid se distribue surtout au niveau du tractus gastro-intestinal, du foie, de la thyroïde et des reins. Ces études n'ont pas montré de potentiel cumulatif du boscalid et environ 99% de la dose administrée s'est retrouvée éliminée 7 jours après l'administration. Ces études ont montré également une métabolisation rapide et intense de cette molécule avec la formation de nombreux produits de biotransformation. La voie principale de métabolisation est une hydroxylation du groupement diphenyle. De nombreux métabolites sont formés également grâce à des réactions de conjugaison. Aucune différence majeure n'a été observée entre les sexes et les doses testées. De la même manière, les autres substances actives autorisées en France ont fait l'objet d'études de toxicocinétique et de caractérisation de métabolites chez le rongeur. Les principales données sont résumées dans le tableau en annexe 4.

L'ensemble de ces données indique une métabolisation rapide et importante des SA et l'absence de bioaccumulation chez le rongeur. Ces éléments sont en faveur d'une dose interne relativement faible au regard des doses externes et incitent à la prudence lors de l'interprétation de données obtenues *in vitro*. Cependant, le plus souvent, l'information relative à l'activité d'inhibition enzymatique des métabolites présents chez l'Homme ou l'animal, ne représentant pas un requis réglementaire, n'est pas documentée.

Le GECU, relève par ailleurs :

- la pénétrance incomplète de la maladie chez des patients porteurs de mutations délétères, l'expression différente selon les cellules, la diversité des manifestations cliniques pour des activités enzymatiques en apparence identiques, mais également les difficultés à reproduire *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal les tumeurs associées à des déficits, même importants, en SDH⁶². Ces éléments suggèrent que si le déficit en activité SDH et/ou l'accumulation de succinate sont incontestablement nécessaires à la promotion tumorale, ils ne sont pas nécessairement suffisants pour initier ce processus si il s'agit d'une anomalie isolée,
- que la régulation du métabolisme cellulaire, en particulier la capacité des cellules à survivre et à se développer en favorisant la glycolyse au détriment de la respiration mitochondriale (effet Warburg qui semble un élément clé dans les cancers décrits ci-avant) est un processus complexe impliquant des régulations multiples, cibles potentielles de polluants environnementaux. Il a par exemple été démontré la capacité d'un hydrocarbure aromatique polycyclique, le Benzo(a)pyrène, à induire *in vitro* et pour les plus faibles doses testées, une reprogrammation métabolique favorisant la glycolyse, décrite comme un effet Warburg-like⁶³. Plus généralement, l'activité glycolytique cellulaire est également modulée par les activités disponibles en oxygène, substrats, fer et autres cofacteurs enzymatiques.

⁶² Lepoutre-Lussey C. et al. From Nf1 to Sdhb knockout: Successes and failures in the quest for animal models of pheochromocytoma. *Mol Cell Endocrinol.* 421 (2016) 40-8.

⁶³ Hardonniere K. The environmental carcinogen benzo[a]pyrene induces a Warburg-like metabolic reprogramming dependent on NHE1 and associated with cell survival. *Sci Rep.* 6 (2016) 30776

D'une manière synthétique, la transposition des observations cliniques réalisées chez les patients porteurs de mutation de la SDH vers des personnes exposées via l'environnement à des SDHI, se heurte actuellement aux incertitudes suivantes pour lesquelles il n'existe pas ou peu de données :

- la sensibilité de l'enzyme humaine aux différentes substances actives SDHI,
- les niveaux réels d'exposition au niveau des cibles cellulaires (dose interne) dans le contexte de molécules fortement métabolisées,
- le possible effet de cette inhibition isolée, et *a priori* limitée, dans un contexte de forte régulation sous l'influence de facteurs internes et externes.

8. Possibilité d'effets écotoxiques sur des organismes non cibles lors de l'utilisation de SDHI

L'évaluation des risques réalisés pour les organismes de l'environnement dans le cadre réglementaire en vue de la mise sur le marché des produits permet d'élaborer des valeurs de toxicité spécifique à chaque substance, chaque produit et de garantir la sécurité d'emploi dans les conditions décrites. La prise en compte de l'exposition des organismes de l'environnement conditionne l'évaluation des risques en vue de la délivrance des AMM. Aussi aucun effet écotoxique sur des organismes non cibles n'est-il attendu en l'état des connaissances disponibles lors de l'approbation de ces substances actives et sous réserve de respect des conditions d'emploi. Les différents essais de toxicité aigue et chronique prévus par le règlement UE 283/2013 et réalisés pour substances actives de la famille des SDHI sont rapportés en annexe 2. Ces tests couvrent les oiseaux/mammifères, les organismes aquatiques, les organismes du sol, les abeilles et autres arthropodes non cibles. Ces tests couvrent les expositions aiguës, chroniques et pendant le développement. Dans les conditions dans lesquelles ils ont été réalisés, soit pour des usages considérés comme représentatifs de la substance active, ces tests ont permis de conclure à la sécurité d'emploi des SDHI.

Dans le processus d'évaluation des risques *a priori* pour les organismes non cibles, l'établissement de valeurs de toxicité pour la substance et le produit peuvent permettre de mettre en évidence un potentiel effet combiné des substances (au sein d'un produit).

Aucune des données de phytopharmacovigilance rapportées ci-avant ne suggère l'implication de substances actives de la famille des SDHI dans des effets de mortalité massive de la faune sauvage, d'abeilles ou d'animaux domestiques.

Trois publications datant de 2018, mentionnées par les lanceurs d'alerte et rapportant des effets de SDHI chez des poissons ont été analysées dans le cadre de ce travail. Cette analyse est présentée en annexe 6. Il ressort de cette analyse que ces publications n'apportent pas d'élément nouveau concernant l'écotoxicité des SDHI.

Le GECU note enfin l'absence de mécanisme institutionnel de suivi post-commercialisation de la contamination des matrices autres que les eaux destinées à la consommation humaine afin de valider le choix des usages représentatifs et de prendre en compte la multiplicité des traitements, en particulier pour des substances persistantes comme les SDHI

9. Hypothèse d'une exposition cumulée à plusieurs SA agissant sur la chaîne respiratoire, conduisant à des effets sanitaires ou écotoxicologiques

La question du cumul des expositions à plusieurs substances actives et plus généralement à plusieurs produits chimiques correspond à la réalité des expositions alimentaire, professionnelle et environnementale et est commune à de nombreux produits réglementés. À ce jour, il n'existe pas de réponse définitive à cette question qui renvoie à des besoins de recherches complémentaires, notamment dans le domaine de la toxicologie. Cette absence de réponse n'est pas propre à la famille des SDHI. Le GECU souligne toutefois que plusieurs travaux scientifiques et réglementaires sont engagés afin de prendre en compte cette réalité, ces travaux sont décrits de manière synthétique ci-après.

En sus des évaluations de risques « substance par substance », les réglementations dédiées aux produits phytopharmaceutiques et biocides stipulent que la possibilité d'effets cumulés associés à une exposition combinée à plusieurs substances doit également être prise en compte pour l'évaluation de ces produits. Pour les produits phytopharmaceutiques et biocides contenant plusieurs substances actives une évaluation des risques cumulés consécutifs à leur utilisation doit ainsi être réalisée avant homologation.

L'agence européenne des produits chimiques (ECHA) en partenariat avec les états membres a développé une méthodologie pour l'évaluation des risques associés à l'exposition combinée à plusieurs substances biocides⁶⁴. L'approche retenue repose sur le concept d'additivité mis en œuvre par la méthode de l'indice de danger (HI). L'indice de danger consiste à additionner les quotients de danger (HQ) individuels de chaque substance visée par l'évaluation des risques cumulés. En première intention, le HQ est le rapport entre l'exposition à une substance individuelle et sa valeur de référence. En seconde intention afin d'affiner l'évaluation, des valeurs toxicologiques de référence sont établies pour chaque organe/système cible commun aux différentes substances. La même démarche est systématiquement suivie depuis janvier 2016 pour l'évaluation des risques cumulés associés à l'utilisation d'un produit phytopharmaceutique à base de plusieurs substances actives (pour les risques aigus par voie alimentaire et pour les risques via une exposition non alimentaire). Dans le cas des SDHI par exemple, cette évaluation combinée a été réalisée pour une association de fluxapyroxad et d'époxiconazole.

Des travaux importants sur le développement d'une méthodologie d'évaluation du risque cumulé lié aux pesticides dans l'alimentation ont également été engagés au niveau européen sous

⁶⁴ ECHA: Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III Human Health - Assessment & Evaluation (Parts B+C), February 2017 4.4.1 "Risk Characterisation from combined exposure to several active substances or substances of concern within a biocidal product"

l'égide de l'EFSA et de la Commission européenne et sont en cours de finalisation⁶⁵. Ils devraient permettre à terme de disposer d'une méthodologie basée, d'une part sur l'estimation des expositions, et d'autre part sur l'identification de groupes d'évaluation cumulative pour les substances actives qui seront soumises à des évaluations cumulées. Concernant l'identification de groupes d'évaluation cumulative (Cumulative Assessment Group – CAG) pour les substances actives, l'EFSA a souhaité développer une approche permettant de réaliser des évaluations de risques associés à l'exposition à de multiples pesticides *via* l'alimentation. Les CAGs ont été principalement définis, selon une approche phénoménologique, en fonction d'un organe ou d'un groupe de cellules cibles communs et d'un même effet spécifique observé en affinant si possible avec un mode/mécanisme d'action toxicologique commun. Dans une première étape, le groupe scientifique de l'EFSA sur les produits phytopharmaceutiques et leurs résidus (PPR) a appliqué cette méthodologie pour définir des groupes de pesticides toxiques pour la thyroïde et le système nerveux central et n'a donc pas considéré spécifiquement les effets SDHI mentionnés ci-avant (certains SDHI ayant toutefois été identifiés comme des inducteurs enzymatiques à l'origine de possibles effets thyroïdiens lors des tests de toxicité animale).

Les démarches préconisées sont donc des approches par étapes avec affinement progressif de l'évaluation des dangers et de l'exposition. Cependant, à l'heure actuelle, le manque de données mécanistiques permettant d'établir les modes d'action sous-jacents aux effets spécifiques communs limite la mise en œuvre de niveaux supérieurs d'évaluation des dangers et la génération de telles données reste un enjeu fort. Par défaut pour les SDHI possédant un mode d'action commun, une première approche par sommation pondérée des expositions pourrait être retenue. Au vu des apports alimentaires documentés dans les études EAT les plus récentes pour les SDHI mesurés, l'approche par sommation ne semble pas remettre en cause la conclusion actuelle.

Plusieurs projets de recherche européens sont actuellement en cours afin de générer des méthodes alternatives de tests toxicologiques axées sur une approche mécanistique. Ainsi EU-ToxRisk⁶⁶ a pour vocation de développer des tests *in vitro* sur cellules humaines ainsi que des stratégies de tests. L'objectif poursuivi est de faire évoluer le paradigme de l'évaluation toxicologique fondée sur une approche phénoménologique dans les tests sur animaux à une approche basée sur les réponses de cellules humaines et sur une compréhension mécanistique des effets indésirables des produits chimiques. À terme, EU-ToxRisk intégrera les progrès de la biologie cellulaire, des technologies omiques, de la biologie des systèmes et de la modélisation informatique afin de définir les chaînes d'événements complexes reliant l'exposition chimique à des résultats toxiques.

Parallèlement à ces travaux portant sur les dangers, la Commission européenne et l'EFSA ont fait développer par le RIVM (Institut national néerlandais pour la santé publique et

⁶⁵ EFSA 2007: Suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005

EFSA 2008: Risk Assessment for a Selected Group of Pesticides from the Triazole Group to Test Possible Methodologies to Assess Cumulative Effects from Exposure through Food from these Pesticides on Human Health

EFSA 2012: Guidance on the Use of Probabilistic Methodology for Modelling Dietary Exposure to Pesticide Residues

EFSA 2013: Identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile

EFSA 2013: Relevance of dissimilar mode of action and its appropriate application for cumulative risk assessment of pesticides residues in food

EFSA 2018: Public consultation on the establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the nervous system

EFSA 2018: Public consultation on MIXTOX Guidance

⁶⁶ <http://www.eu-toxrisk.eu/page/en/about-eu-toxrisk.php>

l'environnement) pour le volet exposition via l'alimentation et l'eau de boisson un modèle probabiliste inscrit dans le logiciel MCRA (Monte Carlo Risk Assessment). Il permet d'utiliser les CAGs et les facteurs de puissance relative (« relative potency factors »). Il a pour objectif d'être utilisable pour une estimation de l'exposition cumulée (aiguë et chronique) aux résidus de pesticides dans un cadre a priori (exposition estimée pour la fixation de LMR) et a posteriori (exposition réelle des populations). Le modèle MCRA est également utilisé dans le cadre du projet EuroMix (projet Horizon 2020) qui vise à développer une stratégie, validée expérimentalement, de regroupement et d'analyse de risque de mélanges de produits chimiques provenant de sources multiples, au cours des différentes étapes de la vie. Les résultats des expérimentations réalisées seront, notamment, traduits en termes de guides pratiques pour la mise en œuvre de la future stratégie d'évaluation toxicologique. Faute de disponibilité de ces outils à ce jour, pour les SDHI comme pour d'autres familles de substances actives ou tout produit chimique, l'évaluation cumulée des risques n'est pas systématique.

Enfin, l'Anses a publié en 2017 une note d'appui scientifique et technique relative à la faisabilité de l'établissement d'une limite maximale globale de pesticides dans les aliments visant à protéger le consommateur de l'effet cumulé de ces substances. Il ressort de cet avis que :

- la fixation d'une LMR « globale » réduirait l'évaluation des expositions à une substance ou un groupe de substances à la seule mesure de leur teneur, sans intégrer totalement la notion de risque associé qui seule permet d'assurer la protection de la santé humaine. Cette notion de limite unique dans les aliments ne pourrait s'appliquer avec pertinence que si l'on vise l'absence de tout résidu dans les denrées alimentaires,
- les principales difficultés liées à la mise en place d'une LMR globale pour l'alimentation tiennent donc, d'une part à l'identification même du niveau à fixer pour cette limite et, d'autre part, à la justification de son intégration dans le système harmonisé européen et international sur la base de motifs sanitaires,
- le développement de méthodologies d'évaluation des risques cumulés actuellement en cours au niveau européen doit être accéléré par une mobilisation accrue de la communauté scientifique. Ces travaux doivent conduire à la mise en place de méthodologies communes et harmonisées d'évaluation des risques cumulés au niveau européen et international.

L'évaluation des risques réalisés pour les organismes de l'environnement dans le cadre réglementaire en vue de la mise sur le marché des produits et réalisées à partir de données de toxicité spécifiques à chaque substance active et chaque produit. Ainsi, dans le cas d'un produit qui contiendrait plusieurs substances actives, un potentiel effet combiné des substances serait mis en évidence. En complément, au-delà de l'établissement de valeurs de toxicité spécifiques à chaque groupe d'organismes de l'environnement, les études requises comportent également des observations sur le comportement des individus. Les éventuels comportements anormaux (i.e. lors de la nage des poissons, comportement d'évitement des vers de terre etc...) sont reportés et pris en compte dans les évaluations de risque.

L'Efsa a également initié des travaux afin de proposer des méthodologies harmonisées d'évaluation des risques liés à une exposition combinée à de multiples produits chimiques pour tous les domaines pertinents de la sécurité alimentaire européenne (EFSA), à savoir la santé humaine, la santé animale et les domaines écologiques⁶⁷.

⁶⁷ EFSA Scientific Committee, Hardy A, et al. Draft guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals Document en cours de consultation publique à l'adresse : <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/consultation/180626-1-ax1.pdf>

10. Conclusions du groupe de travail

10.1 Avis du GECU sur les hypothèses scientifiques identifiées auprès des lanceurs de l'alerte

À la lumière des éléments exposés ci-dessus, le GECU note que :

- il n'est pas possible de répondre de manière définitive à toutes les questions et hypothèses identifiées auprès des chercheurs lanceurs de l'alerte,
- certaines de ces questions ou hypothèses renvoient à des réflexions communes à toutes les substances actives phytopharmaceutiques et d'autres produits chimiques réglementés : contexte réglementaire ne prévoyant pas l'exclusion de substances sur la base du danger hors CMR/PE, gestion des risques par application de seuils de toxicité, expositions cumulées, caractère prédictif des tests d'écotoxicologie pour les substances persistantes. En raison de leur caractère transverse à toutes les substances phytopharmaceutiques, ces questions ne constituent pas une alerte spécifique à la famille des SDHI,
- à l'inverse, certaines de ces questions ou hypothèses sont plus spécifiques à la famille des SDHI : sensibilité croisée des enzymes humaines et fongiques, introduction d'études ciblées en sus des études réglementaires minimales pour considérer les risques mitotoxiques, pertinence d'études de cancérogénèse chez le rongeur pour détecter des cancers imputables à une altération de la fonction SDH.

Cependant, les incertitudes résiduelles sont à mettre en relief avec :

- l'apparent respect des bonnes pratiques agricoles pour cette famille de substances, objectivé par le caractère exceptionnel des dépassements de LMR lors des nombreuses analyses et probablement soutenu par la nécessité de limiter l'émergence des résistances fongiques (cf annexe 7),
- la faiblesse des expositions alimentaires totales rapportées aux seuils toxicologiques actuellement connus et appuyés sur une batterie importante de tests, dont des tests de cancérogénicité réalisés chez le rat,
- le métabolisme important de ces substances conduisant à des doses internes faibles au regard de l'exposition externe,
- l'état actuel des connaissances scientifiques relatives à la plausibilité d'un effet cancérogène en présence d'inhibition, probablement réversible, de la SDH et/ou d'accumulation limitée de succinate,
- l'absence, en l'état actuel des données portées à sa connaissance, de réel signal d'alerte sanitaire en termes d'effets spécifiques observés pour les organismes de l'environnement,
- l'absence, en l'état actuel des données portées à sa connaissance, de réel signal d'alerte sanitaire en termes d'augmentation de l'incidence des cancers spécifiques associés au

déficit en SDH, chez l'Homme non porteur de mutation (chez les professionnels exposés par exemple), malgré une commercialisation parfois ancienne de ces molécules.

Le GECU considère donc que les informations et hypothèses scientifiques apportées par les lanceurs de l'alerte, au regard des données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la vigilance :

- n'apportent pas d'éléments en faveur d'une exposition qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives concernées,
- mettent en évidence des incertitudes résiduelles sur des risques qui auraient pu ne pas être pris en compte dans l'évaluation des substances actives concernées. Ces incertitudes, en l'absence de signal d'alerte sanitaire, justifient les recommandations formulées au paragraphe ci-après.

10.2 Recommandations du GECU

Afin de lever certaines incertitudes résiduelles mises en évidence lors de l'étude des hypothèses scientifiques identifiées auprès des lanceurs de l'alerte, et plus généralement de renforcer la sécurité d'emploi des substances actives phytopharmaceutiques, le GECU préconise les recommandations suivantes, regroupées de manière thématique. Ces recommandations devraient être partagées au niveau européen, en cohérence avec les modalités d'évaluation des substances actives. Certaines de ces recommandations prévoient l'apport de connaissances nouvelles, pouvant nécessiter une ré-évaluation de la sécurité d'emploi des SA SDHI au fur et à mesure de leur production.

Afin de mieux caractériser les dangers des SA SDHI :

- caractériser les propriétés d'inhibition des SDHI, de leurs métabolites et produits de dégradation sur des enzymes humaines en utilisant des tests appropriés et en considérant des associations de SA au mécanisme d'action commun. Ces propriétés d'inhibition seront mises en regard des expositions internes estimées pour les consommateurs,
- caractériser les propriétés d'inhibition des SDHI, de leurs métabolites et produits de dégradation sur des enzymes des organismes non cibles. Ces propriétés d'inhibition seront mises en regard des expositions estimées pour ces organismes,
- développer l'utilisation d'outils de détection et caractérisation utilisables lors des évaluations réglementaires, pour les effets mitotoxiques.

Afin de mieux caractériser les expositions :

- poursuivre les plans de surveillance et de contrôle apportant des informations objectives sur l'exposition réelle de la population et des organismes de l'environnement et permettant de mettre en relief les données contenues dans les dossiers d'autorisation,
- ajouter d'autres substances actives SDHI dans les plans de surveillance et de contrôle et les futurs travaux de l'EAT, puis mettre à jour l'évaluation des risques a posteriori qui en découle,

- prendre en compte les expositions par voie aérienne lorsque ces données seront disponibles, notamment dans le cas du boscalid qui est le seul SDHI retenu dans le cadre du travail d'expertise relatif à la définition de modalités de surveillance des pesticides dans l'air.

Afin de mieux caractériser les risques associés aux SA, dont les SDHI :

- tester la faisabilité d'un suivi rétrospectif et prospectif de l'évolution de l'incidence de pathologies connues en lien avec des mutations « SDH » (registres),
- quantifier l'exposition interne des travailleurs et consommateurs exposés,
- poursuivre les travaux relatifs au développement de tests toxicologiques et écotoxicologiques plus sensibles, en lien avec le mécanisme d'action des substances actives,
- poursuivre les travaux d'expertise et de recherche sur le cumul des expositions pour un effet donné, prenant en compte jusqu'aux mécanismes d'actions toxiques communs. Dans le cas particulier des SDHI, cette approche devrait notamment être appliquée à des associations de fongicides inhibant la respiration mitochondriale, en particulier afin de documenter l'effet attendu sur des cellules humaines,
- poursuivre les efforts de création, de collecte et d'interprétation des données de phytopharmacovigilance afin de détecter les éventuels signaux découlant des usages des produits, sur l'ensemble du territoire national,
- développer l'utilisation ou le recours aux AOP (Adverse Outcome Pathway)⁶⁸ pour considérer les effets combinés des mélanges⁶⁹

Afin de renforcer les dispositifs réglementaires existants :

- introduire des requis réglementaires sur la pertinence chez l'Homme et les organismes non cibles du mécanisme d'action pesticide des substances actives, sous réserve que la cible soit connue et présente chez l'Homme et/ou les organismes non cibles,
- considérer la possibilité d'identifier, à l'image de la génotoxicité, des effets toxiques pouvant justifier une précaution de principe équivalente à celle dont bénéficient, dans la réglementation, les substances CMR.
- considérer le recours plus systématique aux tests écotoxicologiques complexes simulant les conditions naturelles (cosmes),
- considérer la possibilité d'un suivi régulier des matrices non aqueuses (sols en particulier) afin de documenter l'imprégnation en substances actives et métabolites persistants et d'évaluer après la mise sur le marché, le possible risque écotoxique cumulé,
- Poursuivre l'intégration des approches cumulées dans les processus réglementaires d'évaluation.

⁶⁸ Séquence d'événements conduisant à la survenue d'un effet indésirable in vivo, à partir de la structure chimique d'un produit chimique cible ou d'un groupe de produits chimiques similaires et de l'événement initiateur au niveau moléculaire

⁶⁹ Souders CL 2nd, Liang X, Wang X, Ector N, Zhao YH, Martyniuk CJ. High-throughput assessment of oxidative respiration in fish embryos: Advancing adverse outcome pathways for mitochondrial dysfunction. *Aquat Toxicol.* 199 (2018) 162-173.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 13/12/2018

ANNEXES

Annexe 1 : Décision d'autosaisine



2018 -SA- 0 1 1 3

Décision N° 2018-05-144

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Il s'agit de déterminer si les informations et hypothèses scientifiques mentionnées par les auteurs d'une tribune sur les risques potentiels pour la santé de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) apportent, au regard des données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la phytopharmacovigilance, des éléments en faveur d'une exposition et de risques qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives fongicides concernées.

1.2 Contexte de l'autosaisine

Dans une tribune publiée le 16 avril 2018 dans la presse, plusieurs scientifiques ont souhaité alerter sur les risques potentiels pour la santé de l'usage en agriculture des fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI). Dans ce contexte, l'Anses mobilise son expertise afin de prendre en compte l'ensemble des données scientifiques disponibles sur ce sujet et notamment examiner sans délai les éléments évoqués par les scientifiques lanceurs d'alerte. L'analyse de ce signal est confiée à un groupe d'experts.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

- Les informations et hypothèses scientifiques apportées par les lanceurs de l'alerte, apportent-elles au regard des données de la littérature et des données issues de la

phytopharmacovigilance, des éléments en faveur d'une exposition et de risques qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives concernées?

- Si des éléments nouveaux sont mis en évidence, doivent-ils être portés au niveau européen et le cas échéant des mesures immédiates de gestion des risques pour les produits autorisés à base de ces substances ?
- Faire des recommandations pour les suites à donner à cette alerte.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

3 mois

Article 2.- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le 24 mai 2018



Dr Roger Genet
Directeur général

Annexe 2 : Liste des méthodes d'essai et les lignes directrices pertinentes pour l'application du Règlement (UE) no 283/2013

- Etudes toxicologiques et du métabolisme

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
5.1. Études de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion chez les mammifères		
5.1.1. Absorption, distribution, métabolisme et excrétion après exposition orale	OCDE Essai n° 417: Toxicocinétique	Généralement réalisée chez le rat, sauf si une autre espèce s'avère plus sensible et plus pertinente pour l'homme
Etudes comparatives <i>in vitro</i> du métabolisme sur des espèces animales, qui seront utilisées comme études pivot, et sur du matériel humain (microsomes ou systèmes cellulaires intacts)	Absence de ligne directrice validée Protocoles disponibles sur le site de l'ECVAM: http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu/f_main.cfm?idmm=6	
5.1.2. Absorption, distribution, métabolisme et excrétion après exposition par d'autres voies	OCDE Essai n° 417: Toxicocinétique	Ex : étude par inhalation si la substance active est sous forme gazeuse.
Toxicité aigue		
5.2.1. Toxicité par voie orale	OCDE Essai n° 420: Toxicité orale aiguë - Méthode de la dose prédéterminée OCDE Essai n° 423: Toxicité orale aiguë - Méthode par classe de toxicité aiguë OCDE Essai n° 425: Toxicité aiguë par voie orale: méthode de l'ajustement des doses	

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
	OCDE Essai n° 401: Toxicité orale aiguë (si réalisé avant décembre 2002)	
5.2.2. Toxicité par voie cutanée	OCDE Essai n° 402: Toxicité cutanée aiguë	
5.2.3. Toxicité par inhalation	OCDE Essai n° 403: Toxicité aiguë par inhalation OCDE Essai n° 436: Toxicité aiguë par inhalation – Méthode par classe de toxicité aiguë	
5.2.4. Irritation cutanée	OCDE Essai n° 404: Effet irritant/corrosif aigu sur la peau OCDE Essai n° 431: Corrosion cutanée in vitro : Essai sur modèle de peau humaine OCDE Essai n° 430: Corrosion cutanée in vitro : Essai de résistance électrique transcutanée (RET) OCDE Essai n° 435: Méthode d'essai in vitro sur membrane d'étanchéité pour la corrosion cutanée OCDE Essai n° 439: Irritation cutanée in vitro: essai sur épiderme humain reconstitué	Démarche séquentielle afin de limiter les tests sur vertébrés.
5.2.5. Irritation oculaire	OCDE Essai n° 405: Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux OCDE Essai n° 437: Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves ou ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire OCDE Essai n° 438: Méthode d'essai sur œil de poulet isolé pour l'identification des produits chimiques i) provoquant des lésions oculaires graves et ii) ne relevant d'aucune classification pour irritation oculaire ou lésion oculaire grave	Démarche séquentielle afin de limiter les tests sur vertébrés.
5.2.6. Sensibilisation cutanée	OCDE Essai n° 429: Sensibilisation cutanée OCDE Essai n° 406: Sensibilisation de la peau essai de	Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques à privilégier

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
	stimulation locale des ganglions lymphatiques OCDE Essai n° 442A: Sensibilisation cutanée: essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques: DA OCDE Essai n° 442B: Sensibilisation cutanée: essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques: BrdU-ELISA	
5.2.7. Phototoxicité	OCDE Essai n° 432: Essai de phototoxicité <i>in vitro</i> 3T3 NRU	
5.3. Toxicité à court terme		
5.3.1. Étude de toxicité par voie orale sur 28 jours	OCDE Essai n° 407: Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs	
5.3.2. Étude de toxicité par voie orale sur 90 jours	OCDE Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours OCDE Essai n° 409: Toxicité orale à doses répétées - non-rongeurs: 90 jours	Espèces testées : rat et chien (éventuellement souris)
5.3.3. Autres voies d'exposition	OCDE Essai n° 410: Toxicité cutanée à doses répétées: 21/28 jours OCDE Essai n° 411: Toxicité cutanée sub-chronique: 90 jours OCDE Essai n° 412: Toxicité subaigüe par inhalation : étude sur 28 jours OCDE Essai n° 413: Toxicité sub-chronique par inhalation : 90 jours	Tests par inhalation réalisés si la substance active est un gaz.
5.4. Essais de génotoxicité		
5.4.1. Études in vitro	OCDE Essai n° 471: Essai de mutation réverse sur des bactéries OCDE Essai n° 476: Essais in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant les gènes Hprt et xprt	Démarche séquentielle: 3 tests in vitro:

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
	<p>OECD Essai n° 490 : Essai In Vitro de Mutation Génique Sur Cellules de Mammifères Utilisant le Gène de la Thymidine Kinase</p> <p>OCDE Essai n° 473: Essai d'aberration Chromosomique In Vitro chez les Mammifères</p> <p>OCDE Essai n° 487 : Essai in vitro de micronoyaux sur cellules de mammifères</p> <p>Essai des Comètes peut être utilisé si justifié (Absence de ligne directrice validée)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 test de mutation génique sur bactéries • 1 test de mutation génique sur cellules de mammifères • 1 test du micronoyau ou d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères <p>A minima un test du micronoyau <i>in vivo</i> si tous les tests <i>in vitro</i> négatifs</p>
5.4.2. Études in vivo sur cellules somatiques	<p>OCDE Essai n° 474: Test du Micronoyau sur Érythrocytes de Mammifères</p> <p>OCDE Essai n° 475: Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères</p> <p>OCDE Essai n° 486: Essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur des hépatocytes de mammifères in vivo</p> <p>OCDE Essai n° 488: Essais de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques</p> <p>OCDE Essai n° 489 : Test des Comètes In Vivo en Conditions Alcalines sur Cellules de Mammifères</p>	Sinon, tests nécessaires pour explorer <i>in vivo</i> l'alerte signalée <i>in vitro</i>
5.4.3. Études in vivo sur cellules germinales	<p>OCDE Essai n° 483: Essai d'aberration chromosomique sur spermatogonies de mammifères</p> <p>OCDE Essai n° 488: Essais de mutations génétiques des cellules somatiques et germinales de rongeurs transgéniques</p>	
5.5. Toxicité à long terme et cancérogénicité		
5.5. Toxicité à long terme et cancérogénicité	<p>OCDE Essai n° 451: Études de cancérogénèse</p> <p>OCDE Essai n° 452: Études de toxicité chronique</p>	Espèces testées : rat et souris

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
	OCDE Essai n° 453: Études combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse	
5.6. Toxicité pour la reproduction		
5.6.1. Études multigénérationnelles	OCDE Essai n° 416: Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations OCDE Essai n° 443: Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération	Espèce testée : rat
5.6.2. Études de la toxicité pour le développement	OCDE Essai n° 414: Étude de la toxicité pour le développement prénatal OCDE Essai n° 426: Étude de neurotoxicité pour le développement	Espèces testées : rat et lapin
5.7. Études de neurotoxicité		
5.7.1. Études de neurotoxicité chez les rongeurs	OCDE Essai n° 424: Étude de neurotoxicité	Etudes réalisées par dose unique ou répétée, seule ou combinée avec étude de toxicité générale
5.7.2. Études sur la polyneuropathie retardée	OCDE Essai n° 418: Neurotoxicité différée de substances organophosphorées à la suite d'une exposition aiguë OCDE Essai n° 419: Neurotoxicité différée de substances organophosphorées: Étude à dose répétée sur 28 jours	Etudes ciblées pour les inhibiteurs des cholinestérases.
5.8. Autres études toxicologiques		
5.8.1. Études de toxicité des métabolites		Existence d'un document guide pour l'évaluation des métabolites retrouvés dans les eaux souterraines EU Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
		groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC (SANCO/221/2000 – rev.10. final)
5.8.2. Études complémentaires sur la substance active		Etudes mécanistiques permettant d'explorer un mode d'action et sa pertinence chez l'homme
5.8.3. Effets perturbateurs endocriniens	<p>OCDE Essai n° 493 : Ligne directrice axée sur la performance pour les essais in vitro faisant appel au récepteur d'œstrogène recombinant humain (hrER) pour la détection des substances ayant une affinité de liaison avec les récepteurs des œstrogènes</p> <p>OCDE Essai n° 455: Ligne directrice axée sur la performance pour les essais in vitro de transactivation par transfection stable visant la détection des substances agonistes et antagonistes des récepteurs des œstrogènes</p> <p>OCDE Essai n° 456: Essai de stéroïdogénèse H295R</p> <p>Essai n° 457 : Essai de transactivation faisant appel au récepteur des œstrogènes BG1Luc pour identifier les agonistes ou antagonistes des récepteurs des œstrogènes</p> <p>Essai n° 458: Essai d'activation transcriptionnelle faisant intervenir le récepteur des androgènes humain transfecté de façon stable pour la détection de l'activité androgénique agoniste et antagoniste des produits chimiques</p> <p>OCDE Essai n° 440: Bio-essai utéro-trophique chez les rongeurs</p> <p>OCDE Essai n° 441: Bio-essai de Hershberger sur le rat</p> <p>OCSPP Guideline 890.1500: Pubertal Development and Thyroid</p>	<p>Existence d'un document guide EFSA/ECHA pour l'identification de perturbateurs endocriniens</p> <p>Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 Pre-publication version Drafted by EFSA and ECHA staff, with support from JRC</p> <p>07 June 2018</p>

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
	Function in Intact Juvenile/Peripubertal Male Rats Assay OCSP Guideline 890.1450: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal Female Rats Assay U.S. Environmental Protection Agency (2007): 15-Day Intact Adult Male Rat Assay	
5.9. Données médicales		Surveillance médicale du personnel de l'installation de fabrication et études sur la surveillance Cas cliniques Etudes épidémiologiques
Revue systématique de littérature publiée		Document guide disponible GUIDANCE OF EFSA Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009 EFSA Journal 2011;9(2):2092

- Etudes écotoxicologiques

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
8.1.1. Effets sur les oiseaux		
8.1.1.1. Toxicité orale aiguë pour les oiseaux	OECD Test Guideline No 223: Avian acute oral toxicity study	
	OECD Test Guideline No 223: Avian acute oral toxicity study (updated version of July 2016)	
	US EPA OCSPP 850.2100: Avian oral toxicity test	
8.1.1.2. Toxicité alimentaire à court terme chez les oiseaux	OECD Test Guideline 205: Avian Dietary Toxicity Test	
	US EPA OCSPP 850.2200: Avian dietary toxicity test.	
8.1.1.3. Toxicité subchronique et toxicité pour la reproduction chez les oiseaux	OECD Test Guideline 206: Avian Reproduction Test	
	US EPA OCSPP 850.2300: Avian Reproduction Test	
8.1.2.1. Toxicité orale aigue chez les mammifères	voir 5.2.1	
8.1.2.2. Toxicité à long terme et toxicité pour la reproduction chez les mammifères	voir 5.5 et 5.6	
8.1.3 Bioconcentration de la substance active chez les proies d'oiseaux et de mammifères (voir 8.2.2.3.)		
8.1.4. Effets sur les vertébrés terrestres sauvages (oiseaux, mammifères, reptiles et amphibiens)	OECD Test Guideline 231: Amphibian Metamorphosis Assay	
8.2. Effets sur les organismes aquatiques		
8.2.1. Toxicité aiguë chez les poisson	OECD Test Guideline 203: Fish, Acute Toxicity Test	
8.2.2. Toxicité à long terme et toxicité chronique pour les poissons		

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
8.2.2.1. Essais de toxicité chez les poissons aux premiers stades de la vie	OECD Test Guideline 210: Fish, Early-Life Stage Toxicity Test	
8.2.2.2. Essai sur le cycle biologique complet des poissons	US EPA protocol OCSP 850.1500 Fish life cycle toxicity.	
8.2.2.3. Bioconcentration chez le poisson	OECD Test Guideline 305: Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure (as updated in October 2012)	
8.2.3. Effets perturbateurs endocriniens	OECD Test Guideline 319A: Determination of in vitro intrinsic clearance using cryopreserved rainbow trout hepatocytes (RT-HEP)	
	OECD Test Guideline 319B: Determination of in vitro intrinsic clearance using rainbow trout liver S9 sub-cellular fraction (RT-S9)	
	OECD Test Guideline 229: Fish Short Term Reproduction Assay	
	OECD Test Guideline 230: 21-day Fish Assay: A Short-Term Screening for Oestrogenic and Androgenic Activity, and Aromatase Inhibition	
	OECD Test Guideline 231: Amphibian Metamorphosis Assay	
	OECD Test Guideline 234 Fish Sexual Development Test	
	OECD Test Guideline 240: Medaka Extended One-Generation Reproduction Test	
	Method C.52 Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT) (Annex of Regulation (EC) No 440/2008, as amended by the 8th ATP)	

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
	OECD Test Guideline 241: Larval Amphibian Growth and Development Test	
	Method C.53 The Larval Amphibian Growth and Development Assay (LAGDA) (Annex of Regulation (EC) No 440/2008, as amended by the 8th ATP)	
8.2.4.Toxicité aiguë pour les invertébrés aquatiques		
8.2.4.1. Toxicité aiguë pour <i>Daphnia magna</i>	OECD Test Guideline 202: <i>Daphnia sp.</i> Acute Immobilisation Test	
8.2.4.2. Toxicité aiguë pour une espèce d'invertébré aquatique supplémentaire	US EPA OCSPP 850.1035 Mysid Acute Toxicity Test	
	OECD Test Guideline 235: <i>Chironomus sp.</i> , Acute Immobilisation Test	
8.2.5.Toxicité à long terme et toxicité chronique pour les invertébrés aquatiques		
8.2.5.1. Toxicité pour la reproduction et le développement chez <i>Daphnia magna</i>	OECD Test Guideline 211: <i>Daphnia magna</i> Reproduction Test	
8.2.5.2. Toxicité pour la reproduction et le développement chez une espèce invertébrée aquatique supplémentaire	US EPA OCSPP 850.1350 Mysid Chronic Toxicity Test	
8.2.5.3. Développement et émergence chez <i>Chironomus riparius</i>	OECD Test Guideline 219: Sediment-Water Chironomid Toxicity Using Spiked Water	
	OECD Test Guideline 218: Sediment-Water Chironomid Toxicity Using Spiked Sediment	
	OECD Test Guideline 233: Sediment-Water Chironomid Life-Cycle Toxicity Test Using Spiked Water or Spiked Sediment	

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
8.2.5.4. Organismes vivant dans les sédiments	OECD Test Guideline 218: Sediment- Water Chironomid Toxicity Using Spiked Sediment	
8.2.6.Effets sur la croissance des algues		
8.2.6.1. Effets sur la croissance des algues vertes	OECD Test Guideline 201: Algae growth inhibition test.	
8.2.6.2. Effets sur la croissance d'une espèce d'algue supplémentaire	OECD Test Guideline 221: <i>Lemna sp.</i> Growth Inhibition Test	
8.2.7.Effets sur les macrophytes aquatiques	ASTM E1913-04: Standard Guide for Conducting Static, Axenic, 14-Day Phytotoxicity Tests in Test Tubes with the Submersed Aquatic Macrophyte, <i>Myriophyllum sibiricum Komarov</i>	
	OECD Test Guideline 238: Sediment-Free <i>Myriophyllum Spicatum</i> Toxicity Test	
8.2.8. Autres essais sur les organismes aquatiques	OECD Test Guideline 239: Water-Sediment <i>Myriophyllum Spicatum</i> Toxicity Test	
8.3. Effets sur les arthropodes		
8.3.1. Effets sur les abeilles	EPPO Standard PP1/170 (4): Test methods for evaluating the side-effects of plant protection products on honeybees	
8.3.1.1. Toxicité aiguë pour les abeilles		
8.3.1.1.1. Toxicité orale aiguë	OECD Test Guideline 213: Honeybees, Acute Oral Toxicity Test	
	EPPO Standard PP1/170 (4): Test methods for evaluating the side-effects of plant protection products on honeybees	
8.3.1.1.2.Toxicité aiguë par contact	OECD Test Guideline 214: Honeybees, Acute Contact Toxicity Test	

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
	EPPO Standard PP1/170 (4): Test methods for evaluating the side-effects of plant protection products on honeybees.	
8.3.1.2. Toxicité chronique pour les abeilles	OECD Test Guideline 245: Honey Bee (<i>Apis mellifera</i> L.), Chronic Oral Toxicity Test (10-day feeding)	
8.3.1.3. Effets sur le développement des abeilles mellifères et sur les autres phases de la vie des abeilles mellifères	OECD Test Guideline 237 Honey bee (<i>Apis mellifera</i>) larval toxicity test, single exposure	
	OECD Series on Testing & Assessment No. 239: Guidance Document on Honey Bee Larval Toxicity Test following Repeated Exposure	
8.3.1.4. Effets sublétaux	Oomen PA, de Ruijter A and van der Steen J, 1992. Method for honeybee brood feeding tests with insect growth - regulating insecticides. Bulletin OEPP/EPPO Bulletin 22, 613-616.	
	OECD Series on Testing & Assessment Number 75: Guidance Document on the honey bee (<i>Apis mellifera</i> L.) brood test under semi-field conditions	
	EPPO Standard PP1/170 (4): Test methods for evaluating the side-effects of plant protection products on honeybees	
8.3.2. Effets sur les arthropodes non ciblés autres que les abeilles	M.P. Candolfi, S. Blümel, R. Forster et al. (2000): Guidelines to evaluate side-effects of plant protection products to non-target arthropods. IOBC, BART and EPPO Joint Initiative. ISBN: 92-9067-129-7.	
8.3.2.1. Effets sur <i>Aphidius rhopalosiphii</i> 8.3.2.2. Effets sur <i>Typhlodromus pyri</i>	M.P. Candolfi, S. Blümel, R. Forster et al. (2000): Guidelines to evaluate side-effects of plant protection products to non-target arthropods. IOBC, BART and EPPO Joint Initiative. ISBN: 92-9067-129-7	
8.4. Effets sur la mésofaune et la macrofaune non ciblées du sol		

Renvoi à la partie A de l'annexe du règlement (UE) no 283/2013	Méthodes d'essai	Remarques
8.4.1. Ver de terre – effets sublétaux	OECD Test Guideline 222: Earthworm Reproduction Test (<i>Eisenia fetida</i> / <i>Eisenia andreï</i>) (updated version of July 2016)	
8.4.2. Effets sur la mésofaune et la macrofaune non ciblées du sol (autres que vers de terre)	OECD Test Guideline 232: Collembolan Reproduction Test in Soil (updated version of July 2016)	
8.4.2.1. Essais au niveau de l'espèce	OECD Test Guideline 226: Predatory mite (<i>Hypoaspis (Geolaelaps) aculeifer</i>) reproduction test in soil	
8.5. Effets sur la transformation de l'azote dans le sol	OECD Test Guideline 216: Soil Microorganisms: Nitrogen Transformation Test	
8.6. Effets sur les végétaux supérieurs terrestres non ciblés	OECD Test Guideline 208: Terrestrial Plant Test: Seedling Emergence and Seedling Growth Test	
8.6.2. Essais sur les végétaux non ciblés	OECD Test Guideline 227: Terrestrial Plant Test: Vegetative Vigour Test	
8.8. Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées	OECD Test Guideline 209: Activated Sludge, Respiration Inhibition Test	
Revue systématique de littérature publiée	Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009 EFSA Journal 2011;9(2):2092	

Annexe 3 : Liste des usages des produits autorisés en France contenant une substance active de la famille des SDHI

N° de l'usage	Intitulé
12103201	Amandier*Trt Part.Aer.*Cloque(s)
12103202	Amandier*Trt Part.Aer.*Coryneum et polystigma
12103203	Amandier*Trt Part.Aer.*Monilioses
14053200	Arbres et arbustes*Trt Part.Aer.*Maladies diverses (1)
14053204	Arbres et arbustes*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
16153203	Asperge*Trt Part.Aer.*Maladies des taches brunes
16153201	Asperge*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
00106014	Avoine*Trt Part.Aer.*Fusariose à microdochium
00106013	Avoine*Trt Part.Aer.*Fusarioses
15103206	Avoine*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
15103230	Avoine*Trt Part.Aer.*Piétin verse
15103231	Avoine*Trt Part.Aer.*Rouille couronnée
00106011	Avoine*Trt Part.Aer.*Septoriose(s)
15101255	Avoine*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
13153201	Bananier*Trt Part.Aer.*Cercosporioses
00108036	Blé*Trt Part.Aer.*Fusariose à microdochium
15103202	Blé*Trt Part.Aer.*Fusarioses
00108034	Blé*Trt Part.Aer.*Helminthosporiose
15103209	Blé*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
15103210	Blé*Trt Part.Aer.*Piétin verse
15103211	Blé*Trt Part.Aer.*Rhizoctone
15103214	Blé*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
15103221	Blé*Trt Part.Aer.*Septoriose(s)
15101201	Blé*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
16203203	Carotte*Trt Part.Aer.*Maladies des taches brunes
16203201	Carotte*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
16203207	Carotte*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses

N° de l'usage	Intitulé
12153204	Cassissier*Trt Part.Aer.*Maladies du feuillage
12153202	Cassissier*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
12153208	Cassissier*Trt Part.Aer.*Pourriture grise
15101901	Céréales à paille*Trt Sem.*Répulsif Corbeaux
12203208	Cerisier*Trt Part.Aer.*Monilioses
16361202	Chicorées - Production de chicons*Trt Sem. Plants*Champignons autres que pythiacées
00516023	Choux à inflorescence*Trt Part.Aer.*Bactérioses
00516026	Choux à inflorescence*Trt Part.Aer.*Maladies des taches brunes
00517025	Choux pommés*Trt Part.Aer.*Maladies des taches brunes
16323203	Concombre*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
16342203	Concombre*Trt Sol*Champignons autres que pythiacées
16322501	Concombre*Trt Sol*Nématodes
15203204	Crucifères oléagineuses*Trt Part.Aer.*Cylindrosporiose
15203201	Crucifères oléagineuses*Trt Part.Aer.*Maladies fongiques des siliques
15203207	Crucifères oléagineuses*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
15203203	Crucifères oléagineuses*Trt Part.Aer.*Phoma
15203202	Crucifères oléagineuses*Trt Part.Aer.*Sclérotiniose
17403202	Cultures florales et plantes vertes*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
17403201	Cultures florales et plantes vertes*Trt Part.Aer.*Pourriture grise
16553207	Fraisier*Trt Part.Aer.*Maladies des taches brunes
16553205	Fraisier*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
16553201	Fraisier*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses
12353206	Framboisier*Trt Part.Aer.*Maladies du feuillage
12353204	Framboisier*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
12353205	Framboisier*Trt Part.Aer.*Pourriture grise
16851206	Graines protéagineuses*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
15301201	Graminées fourragères*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
00518010	Haricots écosés frais*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses
00516015	Haricots et pois non écosés frais*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses
16563202	Haricots*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses (1)

N° de l'usage	Intitulé
16703208	Laitue*Trt Part.Aer.*Maladies des taches brunes
16603201	Laitue*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses
15451202	Légumineuses fourragères*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
15503201	Lin*Trt Part.Aer.*Phoma
16661202	Maïs doux*Trt Sem. Plants*Champignons autres que pythiacées
16661901	Maïs doux*Trt Sem.*Répulsif Corbeaux
00120037	Maïs*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
15551202	Maïs*Trt Sem.*Charbon des inflorescences (1)
15551901	Maïs*Trt Sem.*Répulsif Corbeaux
16753205	Melon*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
16752205	Melon*Trt Sol*Champignons autres que pythiacées
16752501	Melon*Trt Sol*Nématodes
00211002	Noisetier*Trt Part.Aer.*Anthracnose(s)
12453202	Noyer*Trt Part.Aer.*Anthracnose(s)
16803204	Oignon*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses
16053201	Oignon*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
00121016	Orge*Trt Part.Aer.*Fusariose à microdochium
00121015	Orge*Trt Part.Aer.*Fusarioses
15103226	Orge*Trt Part.Aer.*Helminthosporiose et ramulariose
15103225	Orge*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
15103207	Orge*Trt Part.Aer.*Piétin verse
15103229	Orge*Trt Part.Aer.*Rhynchosporiose
15103205	Orge*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
15101245	Orge*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
12553233	Pêcher*Trt Part.Aer.*Monilioses
12553224	Pêcher*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
12553208	Pêcher*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
16843203	Poireau*Trt Part.Aer.*Maladies des taches brunes
16843201	Poireau*Trt Part.Aer.*Mildiou(s)
00517100	Pois écosés frais*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses
16851201	Pois*Trt Sem. Plants*Champignons autres que pythiacées (1)

N° de l'usage	Intitulé
16863203	Poivron*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
16863201	Poivron*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses
16862202	Poivron*Trt Sol*Champignons autres que pythiacées
16862501	Poivron*Trt Sol*Nématodes
01141024	Pomme de terre*Trt Sol*Champignons autres que pythiacées
15651203	Pomme de terre*Trt Tuber. Semences*Champignons autres que pythiacées
12603212	Pommier*Trt Part.Aer.*Maladies de conservation
12603202	Pommier*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
12613208	Pommier*Trt Part.Aer.*Stemphyliose
12603203	Pommier*Trt Part.Aer.*Tavelure(s)
00607005	Porte graine - Betterave industrielle et fourragère*Trt Part.Aer.*Maladies des taches foliaires
10993207	Porte graine - Graminées fourragères et à gazons*Trt Part.Aer.*Maladies des taches foliaires
10993208	Porte graine - Graminées fourragères et à gazons*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
00604006	Porte graine - Légumineuses fourragères*Trt Part.Aer.*Maladies à sclérotés
00606004	Porte graine - PPAMC, Florales et Potagères*Trt Part.Aer.*Maladies à sclérotés
10993214	Porte graine - PPAMC, Florales et Potagères*Trt Part.Aer.*Maladies des taches foliaires
00606008	Porte graine - PPAMC, Florales et Potagères*Trt Part.Aer.*Phoma
10993200	Porte graine*Trt Part.Aer.*Maladies diverses
19993200	PPAMC*Trt Part.Aer.*Maladies fongiques (1)
12653204	Prunier*Trt Part.Aer.*Monilioses
12653201	Prunier*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
17303203	Rosier*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
17303211	Rosier*Trt Part.Aer.*Pourriture grise
01145004	Salsifis*Trt Part.Aer.*Maladies des taches brunes
16903201	Salsifis*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
16903202	Salsifis*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
00125012	Seigle*Trt Part.Aer.*Fusariose à microdochium
00125011	Seigle*Trt Part.Aer.*Fusarioses
00125016	Seigle*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)

N° de l'usage	Intitulé
00125008	Seigle*Trt Part.Aer.*Piétin verse
15103232	Seigle*Trt Part.Aer.*Rhynchosporiose
15103208	Seigle*Trt Part.Aer.*Rouille(s)
15101212	Seigle*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
15801201	Soja*Trt Sem.*Champignons autres que pythiacées
15853205	Tabac*Trt Part.Aer.*Pourriture grise
15853204	Tabac*Trt Part.Aer.*Sclérotiniose
16953206	Tomate*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
16953203	Tomate*Trt Part.Aer.*Pourriture grise et sclérotinioses
16952206	Tomate*Trt Sol*Champignons autres que pythiacées
16952501	Tomate*Trt Sol*Nématodes
15903204	Tournesol*Trt Part.Aer.*Phoma
15903203	Tournesol*Trt Part.Aer.*Phomopsis
12703206	Vigne*Trt Part.Aer.*Black rot
12703204	Vigne*Trt Part.Aer.*Oïdium(s)
12703205	Vigne*Trt Part.Aer.*Pourriture grise

Annexe 4 : Synthèse des paramètres toxicologiques des substances actives de la famille des SDHI

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
benzovindiflupyr	Acute Tox. 3, H301 Acute Tox. 3, H331 (ATP09, 2016)	Acute Tox. 3, H301 Acute Tox. 3, H331 EFSA, 2015	Augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde chez les rats males. Mode d'action (MoA) sous-jacent: induction enzymatique de l'UDPGT (Uridine 5'-diphospho-glucuronyltransférase) via une activation du récepteur nucléaire CAR entraînant une clairance accrue des hormones thyroïdiennes et par rétrocontrôle une augmentation de TSH responsable de la prolifération des cellules folliculaires - considéré suffisamment étayé pas les études mécanistiques dédiées. MoA considéré comme non pertinent chez l'homme (Paragraphe 3.9.2.5.3 du Document guide CLP) → pas de classification Augmentation de l'incidence des adénomes de la glande de	EFSA, 2015	0,05	0,1	0,04	Absorption orale rapide totale à faible dose mais incomplète 60% à plus forte dose (40 mg/kg pc). Large distribution (foie, rein). Absence d'accumulation Excrétion rapide (principalement biliaire) Métabolisme très important par déméthylation, hydroxylation et conjugaison.

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
			Harder chez la souris à toutes les doses. En l'absence de relation dose-réponse, de lésions pré néoplasiques et de carcinomes, en l'absence d'augmentation des tumeurs de la glande de Harder chez le rat et du fait que cette structure n'existe pas chez l'homme du fait de l'absence de membrane nictitante (Paragraphe 3.9.2.3.2 du Document guide CLP) → pas de classification Avis du RAC 04/12/2014 CLH-O-0000001426-86-28/F					
bixafen	Pas de notification	NC EFSA, 2012	Absence de potentiel cancérogène chez le rat et la souris. EFSA, 2012	EFSA, 2012	0,02	0,2	0,13	Absorption rapide et importante (85%) Large distribution (foie et rein) Absence d'accumulation Excrétion rapide (principalement biliaire) Métabolisme par déméthylation, hydroxylation et conjugaison (acide glucuronique et glutathion) et minoritairement par clivage de la fonction amide.

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
boscalid	Pas de notification	NC, Dossier d'examen, Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale, CE 2008 (évaluation non vue par l'EFSA)	Augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde chez les rats mâles. Mode d'action sous-jacent: induction enzymatique de l'UDPGT (Uridine 5'-diphosphoglucuronyltransférase) étayé pas des études mécanistiques. Mode d'action considéré comme non pertinent pour l'homme (Paragraphe 3.9.2.5.3 du Document guide CLP) → pas de classification proposée Dossier d'examen, Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale, CE 2008	Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale, CE 2008 En cours de réévaluation au niveau européen	0,04	Non	0,1	Absorption orale rapide mais incomplète 44%. Large distribution (foie et tissus adipeux et dans une moindre mesure rein, thyroïde). Absence d'accumulation Excrétion rapide (principalement biliaire) Métabolisme très important par hydroxylation du noyau diphenyle et glucuronocouplage.
carboxin	Skin Sens. 1B H317 STOT RE 2 H373 Avis du RAC, 05/12/2017	Skin Sens. 1B H317 Carc 2 H351 EFSA, 2010	Augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les rats mâles et augmentation de l'incidence et apparition précoce des adénomes pulmonaires chez les souris mâles. → proposition de classification: cancérogène cat.2 H351 EFSA, 2010 Les carcinomes	EFSA, 2010	0,008	Non nécessaire	0,055	Absorption rapide et importante (80%) Large distribution Absence d'accumulation Excrétion rapide et importante (principalement urinaire) Métabolisation par oxydation, hydroxylation, clivage de la fonction amide et glucuronocouplage

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
			<p>hépatocellulaires augmentés uniquement chez les mâles et à une dose dépassant la dose maximale tolérable (forte mortalité).</p> <p>L'incidence des tumeurs pulmonaires (adénomes et adénocarcinomes combinés) n'excèdent pas les contrôles historiques</p> <p>→ pas de classification Avis du RAC 04/12/2014 CLH-O-0000001412-86-180/F</p>					

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
fluopyram	NC (ATP09, 2016)	Carc 2 H351 EFSA, 2013	<p>Augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les rats femelles et augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde pulmonaires chez les souris mâles.</p> <p>→ proposition de classification: cancérogène cat.2 H351 EFSA, 2013</p> <p>Mode d'action sous-jacent des tumeurs hépatiques chez le rat et thyroïdiennes chez la souris: induction enzymatique de l'UDPGT (Uridine 5'-diphospho-glucuronyltransférase) via une activation du récepteur nucléaire CAR - considéré suffisamment étayé pas les études mécanistiques dédiées.</p> <p>Mode d'action considéré comme non pertinent pour l'homme.</p> <p>→ pas de classification Avis du RAC 04/12/2014 CLH-O-0000001412-86-46/F</p>	EFSA, 2013	0,012	0,5	0,05	<p>Absorption rapide et importante (93%), cycle entéro-hépatique</p> <p>Large distribution (foie, rein et dans une moindre mesure érythrocytes, surrénales, thyroïde et ovaires)</p> <p>Faible potentiel d'accumulation</p> <p>Excrétion presque complète après 168h (urinaire et biliaire)</p> <p>Métabolisme important (hydroxylation, oxydation, clivage puis conjugaison)</p>

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
flutolanil	Intention (NL): NC date de soumission 09/2018	NC EFSA, 2008	Absence de potentiel cancérogène chez le rat et la souris. EFSA, 2008	EFSA, 2008	0,09	Non nécessaire	0,56	Absorption rapide mais incomplète (70%) Large distribution large Absence d'accumulation Excrétion rapide et importante (principalement urinaire) Métabolisme important par hydroxylation dépropylation, hydroxylation et conjugaison.
fluxapyroxad	Intention (UK): NC Consultation publique 05/2018	Carc 2 H351 EFSA, 2012	Augmentation de l'incidence des adénomes (mâles & femelles) et carcinomes (mâles) hépatocellulaires chez les rats et augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes des cellules folliculaires de la thyroïde chez les rats mâles. → proposition de classification: cancérogène cat.2 H351 EFSA, 2012	EFSA, 2012	0,02	0,25	0,04	Absorption orale rapide mais incomplète (68%) Large distribution (foie, tissus adipeux et surrénales) Faible potentiel d'accumulation. Excrétion presque complète en 3 jours majoritairement par voie biliaire Métabolisme très important principalement par hydroxylation du noyau diphenyle, perte d'un atome de fluor, N-déméthylation puis conjugaison et minoritairement par clivage de la fonction amide.

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
isofetamid	Pas de notification	NC EFSA, 2015	Absence de potentiel cancérogène chez le rat et la souris. EFSA, 2015	EFSA, 2015	0,02	1	0,05	Absorption rapide et vaste (> 80%) Large distribution Absence d'accumulation Excrétion complète à 48h principalement par voie biliaire Métabolisme très important (>80%) par O-désalkylation, oxydation, hydroxylation puis conjugaison.
isopyrazam	Intention (UK) : Acute Tox. 4, H302 Skin Sens. 1, H317 Carc. 2, H351 Repr. 2, H361d date de soumission 09/2018	Acute Tox. 4, H302 Skin Sens. 1, H317 Carc. 2, H351 Repr. 2, H361d EFSA, 2012	Chez le rat, augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins. → proposition de classification: cancérogène cat.2 H351 EFSA, 2012	EFSA, 2012	0,03	0,2	0,05	Absorption orale rapide mais incomplète (64%) Large distribution (foie, rein et surrénales). Faible potentiel d'accumulation. Excrétion presque complète en 2 jours lors d'administration unique, plus lente en après administration répétée, majoritairement par voie biliaire. Métabolisme très important principalement par hydroxylation du groupement bicycle-isopropyle, oxydation, N-déméthylation et conjugaison.

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
penflufen	Carc. 2, H351 Avis du RAC, 15/10/2018	Carc. 2, H351 EFSA, 2012	<p>Chez le rat, augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et ovariens chez les femelles et de l'incidence des sarcomes histiocytaires et des astrocytomes chez les mâles. Chez la souris, augmentation des adénomes hépatocellulaires (mâles et femelles) et des adénocarcinomes hépatiques chez les mâles.</p> <p>Mode d'action sous-jacents aux tumeurs hépatiques par activation du récepteur nucléaire CAR CAR/PXR étayé par des données mécanistiques. Le(s) mode(s) d'action sous-jacent(s) des autres tumeurs non établi(s), mais leur incidence est non statistiquement significative et est faiblement augmentée par rapport aux contrôles historiques respectifs. → Classification: cancérogène cat.2 H351 Avis du RAC du 15/10/2018 CLH-O-0000001412-86-233/F</p>	EFSA, 2012	0,04	0,5	0,077	<p>Absorption orale rapide et complète Large distribution (foie, érythrocytes, rein, surrénales et tissus adipeux) Faible potentiel d'accumulation Excrétion rapide par voie biliaire et urinaire.</p> <p>Métabolisme très important principalement par hydroxylation, N-déméthylation, oxydation puis conjugaison.</p>

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
penthiopyrad	NC (ATP10, 01/12/2018)	Carc. 2, H351 EFSA, 2013	<p>Chez le rat, augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde chez les mâles. Chez la souris, augmentation des adénomes hépatocellulaires chez les mâles. → proposition de classification: cancérogène cat.2 H351 EFSA, 2013</p> <p>Mode d'action sous-jacent des tumeurs thyroïdiennes chez le rat et hépatiques chez la souris par activation du récepteur nucléaire CAR, considéré suffisamment étayé pas les études mécanistiques disponibles. Mode d'action considéré comme non pertinent chez l'homme. → pas de classification Avis du RAC 04/12/2015 CLH-O-0000001412-86-78/F</p>	EFSA, 2013	0,1	0,75	0,1	<p>Absorption rapide et importante (> 83%) Distribution large et rapide Absence d'accumulation Excrétion rapide (>95% en 24h) principalement biliaire</p> <p>Métabolisme très important par N-déméthylation et oxydation.</p>

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
sedaxane	Intention (FR): Carc. 2, H351 Consultation publique 03/08/2018	Carc. 2, H351 EFSA, 2013	Chez le rat, augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et des cellules folliculaires de la thyroïde chez les mâles et de l'incidence des adénocarcinomes utérins chez les femelles. Chez la souris, augmentation des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles. → proposition de classification: cancérogène cat.2 H351 EFSA, 2013 Données mécanistiques fournies dans le cadre du dossier de classification (CLH report) permettent d'étayer un mode d'action via activation du récepteur CAR CAR/PXR pour les tumeurs hépatiques et thyroïdiennes. Pour les tumeurs utérines le mode d'action considéré comme insuffisamment étayé pour exclure leur pertinence chez l'homme. → proposition de classification : cancérogène cat.2 H351 (CLH report en cours de consultation publique)	EFSA, 2013	0,11	0,3	0,28	Absorption orale rapide et importante (> 80%) Large distribution (foie et rein). Absence d'accumulation Excrétion rapide majoritairement par voie biliaire. Métabolisme très important principalement par déméthylation, hydroxylation, oxydation puis conjugaison.

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Classement toxicologique harmonisé (n°ATP)	Classement toxicologique proposé conclusion de l'EFSA	Cancérogénicité * Conclusion de l'EFSA et/ou de l'ECHA (RAC) ou du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (pour le Boscalid)	Source des valeurs toxicologiques de référence	DJA (mg/kg pc/j)	ARfD (mg/kg pc)	AOEL (mg/kg pc/j)	ADME (% absorption, distribution, métabolisation, excrétion métabolites majeurs chez le rat)
pydiflumetofen	Intention (FR): NC Consultation publique 03/06/2018	NC EFSA, 2018 (sous presse)	Augmentation de l'incidence des adénomes at adénocarcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles. Mode d'action sous-jacents aux tumeurs hépatiques par activation du récepteur nucléaire CAR CAR/PXR étayé par des données mécanistiques → pas de classification En revanche, un manque de données afin de conclure sur l'adversité potentielle de l'inhibition de la succinate déshydrogénase chez l'homme, est souligné. EFSA, 2018	EFSA, 2018	0,09	0,3	0,1	Absorption orale rapide et > 85%. Large distribution (foie et rein). Absence d'accumulation Excrétion rapide majoritairement par voie biliaire Métabolisme très important clivage de la molécule résultant au métabolite majeur TCP (trichlorophénol) et à des métabolites pyrazolés d'autre part. Autre voies métaboliques: déméthylation, hydroxylation, oxydation puis conjugaison

NC: non classé

H301: Toxique en cas d'ingestion

H302: Nocif en cas d'ingestion

H317: Peut provoquer une allergie cutanée

H331: Toxique par inhalation

H373: Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée

H351: Susceptible de provoquer le cancer

H361: Susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus

NA: Non applicable

NE: Non évalué

*: La classification harmonisée d'une substance chimique selon le Règlement (CE) No 1272/2008 est du ressort de l'ECHA. Cependant, une proposition de classification d'une substance phytopharmaceutique est rapportée dans les conclusions de l'EFSA suite à son évaluation selon le Règlement (CE) No 1107/2009. Dans cette colonne sont rapportés les éléments expliquant les deux colonnes précédentes.

ECHA: European Chemicals Agency

EFSA: European Food Safety Authority

RAC: Risk Assessment Committee (comité de l'ECHA chargé de formuler un avis sur les propositions de classification harmonisée)

CE : Commission Européenne

Annexe 5 : Synthèse des paramètres écotoxicologiques des substances actives de la famille des SDHI

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Reference	DT50 sol maximale [jours] DT50 sol moyenne [jours, valeur normalisée à 20°C et pF 2] Caractérisation de la persistance dans le sol	DT50 eau [jours]	Critères P, B, T	Toxicité aigue oiseaux [mg/kg pc/j]	Toxicité chronique oiseaux [mg/kg pc]	Toxicité aigue mammifères [mg/kg pc/j]	Toxicité chronique mammifères [mg/kg pc]	Toxicité pour les organismes aquatiques PNEC [µg as/L]	Classement éco-toxicologique	Toxicité chronique pour les organismes du sol Etude laboratoire PNEC [mg as/kg d.w.soil]	Toxicité orale pour les abeilles Etude laboratoire [µg/bee]	Toxicité chronique pour les abeilles Etude laboratoire [µg/bee]
benzovindiflupyr	EFSA Journal 2015;13(3):4043	1000 (Lab) 184 (Field) Very high	27,1	P,T	1315	25	55	6,8	0,035 (fish)	H400 H410 ATP9 Reg. (EU) 1272/2008	1,562	>109	>100
bixafen	EFSA Journal 2012;10(11):2917	1235 (Field, biphasic) 203.2 (Field) Very high	26,4	P,T	>2000	24,5	>5000	33,3	0,46 (fish)	H400 H410 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008	20	>100	>121.4
boscalid	Review report SANCO/3919 /2007-rev. 5 21 January 2008	208 (Field) 232 (Lab)	5,2	P	>2000	24,1	>5000	67	12,5 (fish)	H411 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008	0.24	>166	>200
carboxin	EFSA Journal 2010;8(10):1857	11 (Field) 0.28 (Laboratory) Very low to low	13,6		>2150	83	2588	20	23 (fish)	H400 H410 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008 (RAC43-ECHA)	10	>100	>100

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Reference	DT50 sol maximale [jours] DT50 sol moyenne [jours, valeur normalisée à 20°C et pF 2]) Caractérisation de la persistance dans le sol	DT50 eau [jours]	Critères P, B, T	Toxicité aigue oiseaux [mg/kg pc/j]	Toxicité chronique oiseaux [mg/kg pc]	Toxicité aigue mammifères [mg/kg pc/j]	Toxicité chronique mammifères [mg/kg pc]	Toxicité pour les organismes aquatiques PNEC [µg as/L]	Classement éco-toxicologique	Toxicité chronique pour les organismes du sol Etude laboratoire PNEC [mg as/kg d.w.soil]	Toxicité orale pour les abeilles Etude laboratoire [µg/bee]	Toxicité chronique pour les abeilles Etude laboratoire [µg/bee]
fluopyram	EFSA Journal 2013;11(4):3052	347 (Field, biphasic) 123.1 (Field, median) High to very high	19,8	P	>2000	4,5	>2000	14,5	13,5 (fish)	H411 ATP9 Reg. (EU) 1272/2008	2,284	>102.3	>100
flutolanil	EFSA Scientific Report (2008) 126, 1-63	412 (Laboratory) 190 (Laboratory) High to very high	42	P	>2000	247	>10000	157	23,3 (fish)	H411 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008	2,58	>208.7	>200
fluxapyroxad	EFSA Journal 2012;10(1):2522	370 (Field, biphasic) 151 (Field) Medium to very high	4,1	P	>2000	33,6	>2000	10	2,9 (fish)	H400 H410 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008	0,598	>110.39	>100
isofetamid	EFSA Journal 2015;13(10):4265	55 (Laboratory) 37,1 (Laboratory) Moderate	18,1	P	>2000	25	>2000	57,1	18 (fish)	H411 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008	2,074	>30	>100
isopyrazam	EFSA Journal 2012;10(3):2600	629 (Field) 84 (Field) Medium to very high	2,3	P,T	>2000	32,5	>2000	41	0,258 (fish)	H400 H410 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008	12	>95.5	>100

Liste des SA de la famille des SDHI (source : FRAC)	Reference	DT50 sol maximale [jours] DT50 sol moyenne [jours, valeur normalisée à 20°C et pF 2] Caractérisation de la persistance dans le sol	DT50 eau [jours]	Critères P, B, T	Toxicité aigue oiseaux [mg/kg pc/j]	Toxicité chronique oiseaux [mg/kg pc]	Toxicité aigue mammifères [mg/kg pc/j]	Toxicité chronique mammifères [mg/kg pc]	Toxicité pour les organismes aquatiques PNEC [µg as/L]	Classement éco-toxicologique	Toxicité chronique pour les organismes du sol Etude laboratoire PNEC [mg as/kg d.w.soil]	Toxicité orale pour les abeilles Etude laboratoire [µg/bee]	Toxicité chronique pour les abeilles Etude laboratoire [µg/bee]
penthiopyrad	EFSA Journal 2013;11(2):3111	406 (Laboratory) 121,5 (Laboratory) Medium to very high	9,9	P	>2250	206,8	>2000	54	2,9 (fish)	H400 H410 ATP10 Reg. (EU) 1272/2008	9,6	>500	>500
sedaxane	EFSA Journal 2013;11(1):3057	438 (Field) 100 (Field) Moderate to medium	17,3	P	>2000	96,3	2000	103,8	6,2 (fish)	H400 H410 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008	0,28	>4	>100
pydiflumetofen	EFSA Journal 2018 (in press)	8540 (field) 1334 (field) Very high	16,2	P	>2000	90,1	>5000	36	2,5 (fish)	H400 H410 ANSES in accordance with Reg. 1272/2008	3,18	>116	>100

Critères PBT :

Persistence : Une substance active, un phytoprotecteur ou un synergiste satisfait au critère de persistance lorsque:

- la demi-vie en eau douce ou estuarienne est supérieure à quarante jours,
- la demi-vie dans des sédiments d'eau douce ou estuarienne est supérieure à cent vingt jours, ou
- la demi-vie dans le sol est supérieure à cent vingt jours

Biocumulable si BCF>2000

Toxique si NOEC ou EC10 < 0,01 mg/L aquatique

Annexe 6 : Analyse de publications sur l'écotoxicité des SDHI

Concernant la première publication⁷⁰, les auteurs ont étudié les effets du sédaxane sur des embryons de poissons (poisson zèbre) comme la mortalité, l'éclosion, la fréquence de battement de cœur et l'expression des gènes spécifique aux SDH. Des effets ont été décrits par les auteurs suivant les concentrations testées. Néanmoins, les concentrations testées lors de essais couvrent une gamme de concentration de 1 à 10 mg/L (soit 1000 µg/L à 10 000 µg/L) auxquels les embryons ont été exposés 5 jours. Ces concentrations sont 160 à 1600 fois supérieures à la PNEC (6,2 µg/L) utilisée pour les évaluations de risque a priori et de fait bien au-delà des concentrations attendues dans l'environnement et des concentrations réputées toxiques. Ces concentrations ne correspondent pas aux concentrations environnementales prédites dans les dossiers d'évaluation de cette SA.

Dans la seconde publication de la même équipe⁷¹, les auteurs ont étudié les effets de l'isopyrazam sur des embryons de poissons (poisson zèbre) comme la mortalité, l'éclosion, la fréquence de battement de cœur et l'expression des gènes spécifique aux SDH. Les concentrations testées lors de essais couvrent une gamme de concentration de 0,025 à 0,5 mg/L (soit 25 µg/L à 250 µg/L) auxquels les embryons ont été exposés 4 jours. Ces concentrations sont 100 à 1000 fois supérieures à la PNEC (0,258 µg/L) utilisée pour les évaluations de risque a priori et de fait bien au-delà des concentrations attendues dans l'environnement. Ces concentrations ne correspondent pas aux concentrations environnementales prédites dans les dossiers d'évaluation de cette SA.

Dans une troisième publication⁷², des lignées de cellules nerveuses d'insectes ont été exposées à une série de molécules de type pyrazole carboxamide pour essayer de développer une substance aux propriétés insecticides. Ces substances ont été élaborées notamment en retirant le groupe biphenyl et en ajoutant un groupement diarylamines). Les auteurs indiquent que l'une des substances créées pourrait être un potentiel insecticide après optimisation. Ces travaux ont donc une portée limitée à ce jour dans la mesure où aucune des substances testées n'est connue ni utilisée.

Enfin, dans la quatrième publication⁷³, les auteurs ont exposé des embryons de *Xenopus* à des fongicides de la famille de strobilurines et des SDHI. La toxicité des composés suite à une exposition à un ou à une association des molécules a été étudiée. Dans cette étude, les strobilurines ont été identifiées comme plus toxiques que les SDHI (doses létales de l'ordre du µg/L et du mg/L respectivement). Les auteurs indiquent que les malformations et les relations doses-réponses sont plus importantes quand les embryons de *xenopus* sont exposés à des mélanges de molécules.

⁷⁰ Yao H, Yu J, Zhou Y, Xiang Q, Xu C. The embryonic developmental effect of sedaxane on zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*. 197 (2018) 299-305

⁷¹ Yao H, Xu X, Zhou Y, Xu C. Impacts of isopyrazam exposure on the development of early-life zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Sci Pollut Res Int*. 25 (2018) 23799-23808

⁷² Ren Y, Yang N, Yue Y, Jin H, Tao K, Hou T. Investigation of novel pyrazole carboxamides as new apoptosis inducers on neuronal cells in *Helicoverpa zea*. *Bioorg Med Chem*. 26 (2018) 2280-2286

⁷³ Wu S. et al. Single and mixture toxicity of strobilurin and SDHI fungicides to *Xenopus tropicalis* embryos. *Ecotoxicol Environ Saf*. 153 (2018) 8-15

Annexe 7 : Données sur la résistance des champignons pathogènes aux SDHI

Depuis plus de 40 ans les SDHI sont utilisés et les premiers cas de résistance étaient limités à quelques basidiomycètes en raison du peu de cultures traitées (*Puccinia horiana* sur chrysanthème et rouille sur orge). Aujourd'hui de nombreux agents pathogènes sont résistants (mutations dans différentes sous-unités de la SDH (A, B, C ou D) avec un risque de résistance considéré comme moyen. La résistance croisée est non systématique ou pas complète^{74,75}. D'autres mécanismes de résistance aux SDHI, impliquent des phénomènes de métabolisation ou d'efflux actifs des molécules en dehors des cellules cibles^{76,77}, voire des mécanismes non élucidés⁷⁸.

La SDH est donc constituée d'une importante sous-unité avec une flavoprotéine qui se lie de manière covalente au FAD, une protéine fer-soufre, et deux sous unités (C et D) qui permettent l'ancrage dans la membrane interne de la mitochondrie des sous-unités A et B qui réalisent l'activité catalytique. Les sous-unités C et D se lient faiblement au noyau hème (s/u B). Chez l'Homme, des déficiences génétiques (mutations ou délétions dans des cellules germinales) dans les différentes sous-unités et/ou des épimutations sur les zones promotrices des gènes, conduisant à des altérations enzymatiques sont corrélées avec la transformation et la progression de cancers^{79,80}.

Toutes les cibles des SDHI en protection des cultures visent la poche de liaison de l'ubiquinone, défini structurellement par l'interface entre les sous-unités C, D et B. Bien que le nombre d'acides aminés important dans la catalyse de la réduction de l'ubiquinone soit faible, ils sont strictement conservés dans l'ensemble des espèces, mais la plupart des résidus d'acides aminés des sous-unités C et D montrent un haut degré de variabilité parmi l'ensemble des espèces, d'où la grande variabilité structurale des SDHI. La conservation des séquences primaires des sous-unités C et D est donc faible⁸¹.

Quelques cas de résistance avec mutations sont répertoriés dans de nombreuses publications scientifiques et sur le site du FRAC. Parmi ces mutations, certaines jouent sur la forme de la poche de liaison des SDHI (comme chez *Z. tritici*, *B. cinerea* ou de nombreux ascomycètes), d'autres sur les sous-unités C et D, et seraient impliqués dans la chélation du fer (noyau hème) comme chez *Alternaria*. Quelques résidus du site de l'ubiquinone (sous-unité A; sous-unité B) qui sont importants pour la liaison avec les SDHI ont été trouvés mutés dans des isolats naturels ou de laboratoire résistants. Les différentes mutations impliquées dans la résistance peuvent parfois avoir un effet temporaire sur la bonne santé des souches⁷⁴. Les mutations responsables de la résistance conduisent à des facteurs de résistance de 20 à 100, souvent liés à des mutations dans les différentes sous-unités. Plus de 27 mutations peuvent conférer

74 Sierotzki H, Scalliet G. A review of current knowledge of resistance aspects for the next-generation succinate dehydrogenase inhibitor fungicides. *Phytopathology* 103 (2013) 880–887

75 Scalliet G. et al. Mutagenesis and functional studies with succinate dehydrogenase inhibitors in the wheat pathogen *Mycosphaerella graminicola*. *PLoS One*. 7 (2012) e35429

76 Yamashita M., Fraaije B. Non-target site SDHI resistance is present as standing genetic variation in field populations of *Zymoseptoria tritici*. *Pest Manag Sci*. 74 (2018) 672-681

77 Sang H, Hulvey J, Popko JT Jr, Lopes J, Swaminathan A, Chang T, Jung G. A pleiotropic drug resistance transporter is involved in reduced sensitivity to multiple fungicide classes in *Sclerotinia homoeocarpa* (F.T. Bennett). *Mol Plant Pathol*. 16 (2015) 251-61

78 Menzies J., Mc Leod R., Tosi L., Cappelli C. Occurrence of a carboxin-resistant strain of *Ustilago nuda* in Italy. *Phytopathol. Mediterr*. 44 (2005) 216–219

79 Anderson NM, Mucka P, Kern JG, Feng H. The emerging role and targetability of the TCA cycle in cancer metabolism. *Protein Cell*. 9 (2018) 216-237

80 Gill AJ. Succinate Dehydrogenase (SDH)-deficient Neoplasia *Histopathology* 72 (2018) 106–116

81 Cecchini G. Function and structure of complex II of the respiratory chain. *Annu Rev Biochem*. 72 (2003) 77-109

de la résistance dans la SDH chez des agents pathogènes sélectionnés au champ. Ces mutations apportent un avantage vis-à-vis de la résistance et pour le fonctionnement de la liaison de l'ubiquinone et de la catalyse enzymatique. Dans ces cas, les mutations sélectionnées permettent le bon fonctionnement de l'enzyme cible.

Toutefois, il semble que de nombreux cas de forte résistance ne soient pas liés à la présence de mutations dans les sous-unités de la SDH. C'est notamment le cas de souches de *Z. tritici*, fortement résistantes au fluopyram et l'isofetamid. Des mécanismes de type ABC transporteurs (MDR multi drug transporter) et métabolisation accrue sont suspectés.

Du fait de la résistance chez de nombreux agents pathogènes aux SDHI, il est par exemple conseillé de limiter leur utilisation en grandes cultures et en viticulture à 2, dont 1 traitement annuel par groupe chimique⁸².

Les doses de SDHI permettant de limiter la croissance des agents pathogènes sensibles, varient selon la molécule et la plus efficace est généralement choisie sur une culture donnée contre des bioagresseurs identifiés. Quelques exemples de CI₅₀ (dose inhibant la croissance à 50%) obtenues avec différentes molécules montrent des doses comprises entre 0,02 à 1 mg/l selon la molécule et l'agent pathogène, soit 0,06 à 3 µM environ. À noter que ces doses inhibent des microorganismes entiers et non des extraits cellulaires ou enzymatiques, suggérant que les doses parvenant à l'enzyme cible sont nettement inférieures (passage de la paroi des champignons et des membranes cellulaires) (tableau ci-dessous).

Tableau : Exemple de concentrations (mg/l) de SDHI inhibant à 50% quelques agents pathogènes des cultures.

Nom	Fluopyram	Boscalid	Isofetamid	Bixafen	Fluapyroxad	Benzovindiflupyr	Pentiopyrad
<i>Z. tritici</i> ^{76,83}	0,51	-	0,16	0,073	0,10 ; 0,02		
<i>E. necator</i> ⁸⁴		≤ 1					
<i>Alternaria alternata</i> ⁸⁵	0,97	0,16					
<i>S. sclerotiorum</i> ⁸⁶		0,38-0,395					
<i>C. Acutatum</i> , <i>C. cereale</i> ⁸⁷					≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
<i>P. italicum</i>		0,15					

⁸² http://www.vignevin.com/fileadmin/users/fv/2015_New_Site/Home_page/Fichiers/2018/Note_technique_commune_Vigne_2018.pdf

⁸³ Gutiérrez-Alonso O, Hawkins NJ, Cools HJ, Shaw MW, Fraaije BA. Dose-dependent selection drives lineage replacement during the experimental evolution of SDHI fungicide resistance in *Zymoseptoria tritici*. *Evol Appl.* 10 (2017) 1055-1066

⁸⁴ Cherrad S., Charnay A., Hernandez C. Steva H., Belbahri L., Vacher S. Emergence of boscalid-resistant strains of *Erysiphe necator* in French vineyards. *Microbiological Research* 216 (2018) 79-84

⁸⁵ Avenot H., Michailides T.J. Progress in understanding molecular mechanisms and evolution of resistance to succinate dehydrogenase inhibiting (SDHI) fungicides in phytopathogenic fungi. *Crop Prot* 29 (2010) 643-51

⁸⁶ Hu S., Zhang J., Zhang Y., He S., Zhu F. Baseline sensitivity and toxic actions of boscalid against *Sclerotinia sclerotiorum*. *Crop Prot* 110 (2018) 83-90

⁸⁷ Ishii H, Zhen F, Hu M, Li X, Schnabel G. Efficacy of SDHI fungicides, including benzovindiflupyr, against *Colletotrichum* species. *Pest Manag Sci.* 72 (2016) 1844-53