

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 17 novembre 2023

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

relatif à l'évaluation de l'exposition des consommateurs français aux 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 25/07/2019 pour la réalisation de l'expertise suivante : Evaluation de l'exposition des consommateurs français aux SDHI.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de la saisine relative à l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI) (saisine 2018-SA-0113¹), il a été conclu que le niveau des expositions chroniques alimentaires liées à chaque substance rapportée à leur valeur toxicologique de référence respective était faible. Néanmoins, cette évaluation a été conduite pour chaque substance active individuellement. A ce jour, 21 substances actives SDHI sont référencées en Europe. Parmi celles-ci, 11 sont actuellement approuvées pour des usages phytopharmaceutiques (fongicides et insecticide/acaricide) en Europe et sont donc susceptibles d'être présentes dans l'alimentation.

¹ ANSES, 2019a Avis de l'Anses relatif à l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI), Janvier 2019.

Dans ce contexte, une évaluation des risques cumulés aux substances SDHI via l'alimentation est pertinente. La poursuite des travaux concernant les approches cumulées est par ailleurs une recommandation du groupe d'experts. Le calcul de l'exposition cumulée chronique présenté dans ce rapport ne se limite pas aux 11 substances approuvées, et prend en compte les données disponibles pour 16 substances actives sur les 21 référencées en Europe. Une analyse d'incertitude couvre l'absence de données pour les 5 autres substances. L'évaluation prend en compte la variabilité des données individuelles de consommation des français obtenues sur la période 2014-2015² et le niveau de résidus mesuré dans les denrées sur la période 2017-2021³.

Cette évaluation suit les dernières recommandations européennes en termes de méthodologie d'évaluation du risque (EFSA, 2019b) et intègre les dernières avancées techniques utilisées dans les études de cas publiées au niveau européen (EFSA, 2020a et EFSA 2021). Elle s'appuie sur une méthodologie par niveaux d'affinement progressif proposée par la Commission européenne (SANTE-2015-10216 rev. 7, 2018).

Le premier niveau (I) consiste en une évaluation très conservatrice *via* une méthode déterministe et l'utilisation d'hypothèses maximalistes : l'index de danger (HI) est utilisé pour caractériser le risque. Il a été calculé soit en considérant la Dose Journalière Admissible (DJA) de chaque substance (analyse principale), soit en utilisant, pour toutes les substances, la DJA la plus basse (analyse maximaliste).

Le second niveau (II) consiste en des évaluations affinées, mais toujours conservatrices, de l'exposition *via* une méthode probabiliste en utilisant le logiciel MCRA⁴. L'affinement est possible par la prise en compte des fréquences d'occurrence et de co-occurrence des substances actives dans les denrées (OP) ainsi que des facteurs de transformation (PF). L'exposition cumulée est calculée grâce l'utilisation des facteurs de toxicité relative (RPF) de chaque substance. La marge d'exposition (ME ou « MOE » en anglais)⁵ permet de caractériser le risque. Les RPF et la MOE sont calculés en considérant soit la dose sans effet néfaste observé liée à l'effet critique retenu au niveau européen (NOAEL UE) de chaque substance (analyse principale A), soit la NOAEL UE la plus basse pour toutes les substances (analyse maximaliste). Une évaluation des risques cumulés de niveau II a également été réalisée à partir des NOAEL proposées dans le cadre de la saisine n° 2019-SA-0202 (ANSES, 2019a) (analyse principale B).

Aux niveaux I et II, l'exposition cumulée calculée *via* l'analyse maximaliste a permis de déduire une VTR théorique minimale à partir de laquelle un risque lié à l'exposition aux substances SDHI ne pourrait être exclu.

Enfin l'identification et l'évaluation des incertitudes liées à l'évaluation des risques au niveau II sont présentées pour toutes les étapes de l'évaluation.

² Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA3). ANSES 2017a.

³ Plans de Surveillance et Plans de Contrôle.

⁴ Dans le cadre du projet Européen [EU project EuroMix](#) (2015-2019), le RIVM a développé le logiciel MCRA « Monte Carlo Risk Assessment » qui permet de calculer l'exposition cumulée probabiliste (aiguë et chronique) aux résidus de pesticides à partir des données d'exposition réelles des populations. <https://mcra.rivm.nl>

⁵ La Marge d'Exposition (ME) ou « Margin Of Exposure en anglais (MOE) » est un rapport entre deux facteurs qui permet d'évaluer, pour une *population* donnée, la *dose* à laquelle est observé un *effet indésirable* faible mais mesurable associé à la substance, et le niveau d'*exposition* effectif à cette substance

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 relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Produits et substances phytopharmaceutiques, biocontrôle ». L'ANSES a confié l'expertise à l'Unité Résidus et Sécurité des Aliments (URSA) de la Direction de l'Évaluation des Produits Réglementés (DEPR) qui s'est appuyée sur des données fournies par l'Unité Méthodologie et Etudes (UME) de la Direction de l'Évaluation des Risques (DER) (données INCA3 et recettes) et l'Unité Phytopharmacovigilance (UPPV) de la DER (données des plans de surveillance et des plans de contrôles et données issues de la base SISE-Eaux). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 14 avril 2020 et le 06 juillet 2023. Ils ont été adoptés par le CES réuni le 06 juillet 2023.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Matériels et Méthodes

3.1.1. Description des données

3.1.1.1. Substances actives incluses

D'après le FRAC⁶, la famille des SDHI comprend 24 substances actives (SA) fongicides. Parmi elles, 11 sont approuvées en Europe au titre du règlement (CE) n°1107/2009. La carboxine n'est plus autorisée depuis mai 2021, l'izopyrazam n'est plus autorisé depuis septembre 2022, 4 ne sont plus approuvées depuis 2002, 4 substances sont en cours d'évaluation (fluindapyr, inpyrfluxam, isoflucypram et pydiflumétofène), et 4 ne sont pas identifiées comme SA phytopharmaceutiques (non référencées dans la « EU Pesticide database »⁷ de la Commission Européenne). D'après l'IRAC⁸, 3 autres substances actives insecticides ont une action inhibitrice du complexe II de la succinate déshydrogénase: le cyflumetofène (approuvé en Europe), le cyénopyrafène (jamais notifié⁹ en Europe) et le pyflubumide (non référencé comme SA phytopharmaceutique).

Dans cet avis, l'évaluation ne prend en compte que les substances référencées et notifiées comme SA phytopharmaceutiques en Europe (SA approuvée, SA non approuvée, SA dont la procédure d'approbation est en cours), soit 21 substances. Bien que des données de concentration soient disponibles pour seulement 16 SA parmi les 21 (cf § 3.1.1.4), l'analyse d'incertitude réalisée (cf § 3.2.4.2.2) couvre l'absence de données pour les 5 autres SA (Tableau 1).

⁶ Fungicide Resistance Action Committee

⁷ <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>

⁸ Insecticide Resistance Action Committee

⁹ Aucun dossier de demande d'approbation soumis par un quelconque notifiant.

Tableau 1 Statut des substances actives de la famille SDHI et gestion des informations disponibles.

	Substance Active*	Date d'approbation en Europe**	Gestion de l'information ¹
Fongicides	Bénodanil	plus approuvée depuis 2002	Données
	Benzovindiflupyr	02/03/2016	Données
	Bixafène	01/10/2013	Données
	Boscalide	01/08/2008	Données
	Carboxine	plus approuvée depuis 31/05/2021	Données
	Fenfurame	plus approuvée depuis 2002	Analyse d'incertitude
	Fluindapyr	procédure d'approbation en cours	Analyse d'incertitude
	Fluopyram	01/02/2014	Données
	Flutolanil	01/03/2009	Données
	Fluxapyroxade	01/01/2013	Données
	Inpyrfluxam	procédure d'approbation en cours	Analyse d'incertitude
	Isofétamide	15/09/2016	Données
	Isoflucypram	procédure d'approbation en cours	Analyse d'incertitude
	Isopyrazam	plus approuvée depuis 08/09/2022	Données
	Mépronil	plus approuvée depuis 2002	Données
	Oxycarboxine	plus approuvée depuis 2002	Données
	Penflufène	01/02/2014	Données
	Penthiopyrade	01/05/2014	Données
	Pydiflumétofène	procédure d'approbation en cours	Données
		Sédaxane	01/02/2014
	Cyclobutrifluram	¥	-
	Furametpyr	¥	-
	Pyraziflumide	¥	-
	Thifluzamide	¥	-
Insecticides/ acaricides	Cyflumetofène	01/06/2013	Analyse d'incertitude
	Cyénopyrafène	¥	Données
	Pyflubumide	¥	-

* Les SA **en gras** sont celles prises en compte dans l'évaluation

** selon FRAC, IRAC et EU Pesticide database en janvier 2023

¥ ne sont pas notifiées et ou pas référencées comme SA phytopharmaceutiques en Europe (EU Pesticide database)

¹ : Gestion de l'information : prise en compte des données de concentration disponibles ou analyse d'incertitude en cas d'absence de données de concentration.

3.1.1.2. Liste des seuils toxicologiques

Deux types de seuils toxicologiques ont été utilisés dans le cadre de l'évaluation de l'exposition et du risque cumulé des consommateurs français aux SDHI :

1) **Les doses journalières admissibles (DJA)** ont été utilisées pour calculer le risque cumulé selon une **méthode déterministe (Niveau I)** (cf § 3.1.2.1)

a) Analyse principale : les DJA fixées dans l'Union européenne (DJA UE) de chaque SA SDHI ont été considérées (EU pesticide database). Pour les SA qui ne sont plus approuvées en Europe et pour lesquelles une DJA n'était pas disponible dans la base de données européenne, la DJA de la carboxine (DJA la plus basse parmi les DJA relatives aux SA SDHI) a été utilisée par défaut.

b) Analyse maximaliste : la DJA UE la plus basse fixée dans l'Union européenne (DJA de la carboxine) a été utilisée dans le calcul du risque cumulé ainsi que dans le cadre d'un calcul inverse théorique qui permet de définir une exposition maximaliste au niveau I.

2) **Les doses maximales n'entraînant pas d'effet néfaste observé (NOAEL)** ont été utilisées pour calculer l'exposition cumulée et le risque cumulé selon une **méthode probabiliste (Niveau II)** (cf § 3.1.2.2)

a) Analyse principale A : les NOAEL correspondantes aux seuils toxicologiques liés à l'effet critique retenu au niveau européen pour chaque substance (NOAEL UE) ont été considérées.

b) Analyse principale B : les NOAEL correspondantes aux seuils toxicologiques liés à l'effet spécifique SDHI et proposées dans le cadre de la saisine n°2019-SA-0202 ont été considérées.

Pour ces deux analyses, dans le cas où seule une dose minimale entraînant un effet néfaste observé (LOAEL) était disponible, un facteur d'incertitude d'extrapolation d'une LOAEL vers une NOAEL (UFe) a été utilisé pour re-calculer une NOAEL (NOAEL = LOAEL /UFe). Par ailleurs, pour les SA qui ne sont plus approuvées en Europe et pour lesquelles aucune NOAEL ou LOAEL ne sont disponibles dans la base de données européenne, la NOAEL de la carboxine (NOAEL la plus basse parmi les NOAEL relatives aux SA SDHI) a été utilisée par défaut.

c) Analyse maximaliste : la NOAEL UE la plus basse (NOAEL UE de la carboxine) a été utilisée. Les NOAEL UE et celles proposées dans le cadre de la saisine n°2019-SA-0202 sont présentées dans le Tableau A3. 1 de l'Annexe I.

3.1.1.3. Données de consommation

Les données de consommation proviennent de l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3) menée de 2014 à 2015 en France métropolitaine (ANSES, 2017a). Les consommations alimentaires de 3960 individus âgés de 3 à 79 ans ont été recueillies sur 3 jours non-consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, par la méthode des rappels de 24h pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode de l'enregistrement de 24h (*via* un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans. Une table de données françaises regroupant les recettes des aliments tels que consommés a été utilisée pour décomposer les aliments composites¹⁰ en ingrédients (ie. : denrées brutes et/ou denrées transformées). Deux types de recettes ont été utilisées dans cette table :

- D'une part, une liste de 300 recettes existantes utilisées dans les projets Epcoval¹¹ et INCA 2¹², pour lesquelles des décompositions standards de denrées composites en ingrédients étaient renseignées.
- D'autre part, une liste nouvellement créée dans le cadre de cette saisine, comprenant environ 900 recettes. Les décompositions proposées dans cette seconde liste se basent sur la moyenne des quantités des ingrédients les plus souvent retrouvés dans 5 recettes disponibles sur internet et portant le même libellé. Les recettes faites maison peu citées ou celles fréquemment consommées sous forme industrielle mais pour lesquelles aucune information n'était disponible n'ont pas été décomposées.

Des facteurs de rendements (YF), qui correspondent au pourcentage de changement de poids des aliments lors de la préparation ont été utilisés. Ils sont issus de la littérature (EFSA et al., 2019a).

3.1.1.4. Données de concentration

Les données de concentrations en SDHI dans les aliments sont issues des plans de surveillance et de contrôle (PSPC) réalisés en France entre 2017 et 2021 sur les denrées brutes d'origine végétale (DoV) et animale (DoA).

Les données PSPC françaises utilisées couvrent les 17 SA suivantes appartenant au groupe des SDHI: bénodanil, benzovindiflupyr, bixafène, boscalide, carboxine, cyénopyrafène, fluopyram, flutolanil, fluxapyroxade, isofétamide, isopyrazam, mépronil, oxycarboxine, penflufène, penthiopyrade, pydiflumétofène et sédaxane (Tableau 1). Cette liste contient 10

¹⁰ Aliment composé de plusieurs denrées (EFSA 2021).

¹¹ « European food consumption validation »

¹² Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2

des 11 SA fongicides et insecticides/acaricides SDHI approuvées au niveau européen en janvier 2023 (sauf le cyflumétofène). Elle contient également la carboxine et l'isopyrazam (qui ne sont plus approuvées depuis mai 2021 et septembre 2022 respectivement), le pydiflumetofène (seule SA sur les 4 dont la procédure d'approbation est en cours), 3 des 4 SA SDHI interdites depuis 2002, ainsi que le cyénopyrafène (SA jamais notifiée en Europe). En revanche, aucune analyse n'a été effectuée pour le fenfurame (SA non approuvées en Europe), l'inpyrfluxam, l'isoflucypram et le fluyindapyr (SA en cours d'évaluation).

Conformément au scénario défini au niveau européen, les calculs d'exposition cumulée ont été effectués à partir des données issues des PSPC dont les analyses sont réalisées selon la définition du résidu pour la surveillance et le contrôle (DR-Surv) telle qu'établie réglementairement (EU Pesticide Database). Le Tableau A3. 2 (Annexe 1) synthétise les définitions du résidu pour la surveillance et le contrôle dans les denrées d'origine végétale, animale et le miel pour toutes les substances SDHI prises en compte dans cette étude. La seule exception constatée concerne les couples denrée-carboxine analysés entre 2017 et 2018. Au cours de cette période, les analyses n'ont pas toutes été réalisées suivant la DR-Surv en vigueur mais parfois selon le parent seul (carboxine). Au regard de l'ensemble des résultats analytiques disponibles sur la période 2017-2019, quelle que soit la méthode analytique utilisée (« parent seul » ou DR-Surv), aucun facteur de correction n'a été appliqué car l'ensemble des analyses effectuées présentaient des résultats inférieurs à la limite de quantification (LOQ). A partir de 2019, les analyses ont été réalisées conformément à la DR-Surv en vigueur (« carboxine et ses métabolites « carboxine sulfoxide et oxycarboxine » exprimés en carboxine »).

Les graphiques et tableaux décrivant la table de données de concentration sont présentés en annexe 2. Cette table contient 250 880 analyses (mesures réalisées par couples denrées-échantillons/SA) (Annexe 2, Graphique A4. 1). La majorité des analyses ont été effectuées sur les DoV (Annexe 2, Graphique A4. 2) et seulement une minorité sur les DoA (uniquement sur du lait et des œufs) et sur du miel (Annexe 2, Graphique A4. 3). Pour 98,9 % des analyses, les valeurs mesurées sont inférieures à la LOQ et, pour le bénomol, la carboxine, l'isofétamide, l'isopyrazam, l'oxycarboxine, le penflufène, le pydiflumétofène et le sédaxane, aucune mesure n'est supérieure à la LOQ. Le boscalide et le fluopyram sont les SA avec le plus grand nombre d'analyses supérieures à la LOQ (Annexe 2, Graphique A4. 4). Dans les denrées d'origine animale, aucune des mesures n'est supérieure à la LOQ. Dans le miel seul un unique échantillon à un niveau de résidus supérieur à la LOQ pour le boscalide (non montré).

Sur les 339 denrées brutes consommées selon INCA3, 181 ont été analysées pour au moins une substance SDHI. Parmi ces 181 denrées, 42 d'entre elles ont entre 10 et 186 résultats analytiques quantifiables toutes SA confondues. Le nombre de résultats quantifiables rapportés au nombre d'analyses effectuées par denrée est compris entre 0,19% pour la pomme de terre et 7,0% pour la pêche (Annexe 2, Graphique A4. 5). Sur l'ensemble des 2693 résultats analytiques quantifiables toutes substances SDHI confondues (N=16), plus de 75% des résultats quantifiables (2053, soit 76,2%) ont été mesurés dans 19 denrées (Annexe 2, Tableau A4. 1).

La répartition des analyses par SA est relativement homogène pour le bixafène, le boscalide, la carboxine, le fluopyram, le flutolanil, le fluxapyroxade et le mépronil (environ 25000 résultats par SA) (Annexe 2, Graphique A4. 1). Pour chacune de ces substances, le nombre de denrées analysées rapporté au nombre total de denrées brutes consommées selon INCA3 (N=339) est de 64% (Annexe 2, Tableau A4. 2). Le pourcentage de couverture des DoV¹³ ayant une LMR supérieure à la LOQ est compris entre 60 et 80% pour ces SA (excepté pour le mépronil car aucune LMR n'est supérieure à la LOQ dans le règlement applicable en 2021 pour cette SA) (Annexe 2, Tableau A4. 3). Entre 10000 et 20000 analyses ont été réalisées pour le bénomol, le benzovindiflupyr, l'izopyrazam et le penthiopyrade. Pour ces SA, environ 70% des DoV ayant une LMR supérieure à la LOQ sont couvertes. En revanche, peu d'analyses ont été effectuées pour l'isofétamide, l'oxycarboxine, le penflufène, le pydiflumetofène et le sédaxane (<3000 analyses par SA) et la couverture des DoV ayant une LMR supérieure à la LOQ pour ces SA varie de 50% pour l'isofétamide à 99,9% pour le sédaxane.

3.1.1.5. Données supplémentaires

3.1.1.5.1. *Facteurs de transformation*

Pour affiner l'estimation de l'exposition cumulée (niveau II), des facteurs de transformation (PF), spécifiques à un couple denrée-SA, ont été utilisés. Ils sont issus de la base de données européenne (Scholz et al., 2018). Ces facteurs prennent en compte l'impact des procédés de transformation (épluchage, fabrication de sauces, compotes, jus...) sur le niveau de résidus dans les produits transformés. Parmi les PF disponibles, les facteurs calculés identifiés comme fiables (« *reliable* ») dans la base de données ont été pris en compte (Annexe 5.1, Tableau A5. 1). Une version mise à jour de cette base de donnée¹⁴ a été très récemment publiée mais n'a pas été prise en compte dans notre évaluation car elle n'était pas disponible lorsque les calculs ont été réalisés. Toutefois l'ensemble des PF disponibles dans les avis de l'EFSA

¹³ Dans le cadre de cette étude, une DoV est considérée comme couverte si au moins 10 échantillons par couple denrées SA ont été analysés.

¹⁴ <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-7453>

relatifs aux SA SDHI depuis 2018 et considérés comme suffisamment fiables ont été ajoutés à la table initiale (Tableau A5. 2). L'Annexe 5.1 synthétise l'ensemble des PF pris en compte dans cette étude.

3.1.1.5.2. Usages agricoles autorisés

L'annexe 5.2 décrit la méthodologie utilisée pour établir la « liste des usages agricoles autorisés » et présente, par SA, le pourcentage de denrées (DoV et DoA) sur lesquelles au moins un usage agricole est autorisé en Europe.

Un « usage agricole autorisé » est défini comme l'utilisation d'un produit phytopharmaceutique (contenant une ou plusieurs substances actives approuvées au niveau européen) autorisé dans un pays d'Europe ou dans un pays tiers, suivant une bonne pratique agricole identifiée, pour traiter une culture végétale.

Pour les DoA, le terme « usage agricole » n'est pas approprié. Néanmoins, si la Limite Maximale en Résidu (LMR) d'un couple DoA-SA est supérieure à la LOQ, ou si la revue des LMR publiée par l'EFSA dans l'article 12 dans le cadre du règlement 396/2005, indique une exposition significative des animaux d'élevage, alors ces couples ont été ajoutés dans la liste des usages agricoles autorisés afin d'être pris en compte dans l'évaluation.

3.1.1.5.3. Gestion des valeurs non quantifiées

Dans notre étude, les valeurs non quantifiées ont été traitées selon deux modalités en fonction du niveau d'évaluation mis en œuvre, conformément à la méthodologie établie au niveau européen (European Commission, 2018).

Dans l'évaluation de niveau I, (méthode déterministe), l'ensemble des mesures non quantifiées a été remplacé par $\frac{1}{2}$ LOQ, ce qui représente une hypothèse très conservatrice.

Dans l'évaluation de niveau II (méthode probabiliste), les fréquences d'occurrence et de co-occurrence des SA (en anglais « Occurrence Pattern (OP) ») ont été déterminées à partir des données PSPC et de la liste des usages agricoles autorisés (voir ci-dessus). Elles ont ensuite été prises en compte afin de gérer les valeurs non quantifiées. Ainsi pour chaque couple denrée-SA, un certain pourcentage des valeurs non quantifiées est fixé à $\frac{1}{2}$ LOQ alors que le reste est fixé à 0 selon les OP mis en évidence (conformément à la méthodologie européenne reportée en l'annexe 5.3).

3.1.1.5.4. Extrapolation des données de concentration entre les denrées.

Dans l'évaluation de niveau II, des concentrations mesurées sur certaines denrées peuvent être extrapolées à d'autres denrées pour compléter le jeu de données initial. La liste des denrées pour lesquelles les niveaux de résidus sont extrapolables est identique à celle utilisée

par l'EFSA dans le cadre des précédentes évaluations du risque cumulé (EFSA et al., 2020a, EFSA et al., 2021).

Les extrapolations ne sont possibles que lorsque les quatre conditions suivantes sont remplies : 1) les LMR en vigueur pour les deux denrées sont identiques, 2) un usage agricole est autorisé sur les deux cultures (Cf § 3.1.1.5.2), 3) 10 résultats d'analyses au moins doivent être disponibles sur la denrée principale (« extrapolation de ») et 4) moins de 10 résultats sont disponibles dans la denrée dite « extrapolation à ».

3.1.2. Evaluation de l'exposition et du risque cumulé chronique, une méthodologie par niveau

3.1.2.1. Niveau I, méthode déterministe

Pour le niveau I, le « Hazard Index (HI) » (EFSA, 2012) a été utilisé pour caractériser le risque. Il correspond à la somme des quotients de danger. Les quotients de danger sont calculés en divisant l'exposition d'une SA par sa VTR. Pour calculer l'exposition chronique d'une SA, pour chaque couple denrée-SA, la concentration moyenne a été multipliée par la consommation moyenne de chaque denrée. Si l'index de danger est inférieur à 1, alors le risque pour la population est considéré comme acceptable (A).

$$HI = \frac{Exp SA1}{VTR_{SA1}} + \frac{Exp SA2}{VTR_{SA2}} + \frac{Exp SA_n}{VTR_{SA_n}} < 1 \quad (A)$$

Cette méthode ne permet pas de calculer une exposition chronique cumulée puisque les VTR de chaque SA diffèrent. Ainsi, au niveau I et pour l'analyse principale A, seul, le risque cumulé a pu être calculé.

Pour l'analyse maximaliste, la VTR la plus basse ayant été utilisée pour toutes les SA, une exposition maximaliste a pu être déterminée à partir du HI. Elle correspond à la somme des expositions à chaque substance (B).

$$HI = \sum HQ_i$$

$$HI = \sum \frac{Exposition i}{DJA Carboxine} = \frac{Exposition cumulée}{DJA Carboxine}$$

$$Exposition cumulée = HI \times DJA Carboxine$$

(B)

3.1.2.2. Niveau II, méthode probabiliste

Pour le niveau II, un calcul probabiliste avec le logiciel MCRA a été réalisé. L'exposition a été modélisée à l'aide du modèle « Observed Individual Means (OIM) ». Pour chaque individu, la

consommation journalière de chaque denrée, moyennée par le nombre de jours de suivi, est multipliée par la concentration moyenne de chaque substance analysée dans cette denrée (Dodd, 2006; EFSA, 2012).

Au niveau II, l'ensemble des données disponibles (OP et PF) a été utilisé pour affiner le calcul de l'exposition chronique. Le Tableau A6. 1 de l'annexe 6 décrit le paramétrage de MCRA pour le niveau II, proposé par van Klaveren et al. (2019) et par l'EFSA (2019b) dans le cadre de l'évaluation probabiliste de l'exposition chronique.

Pour le niveau II, l'exposition cumulée relative a été calculée en utilisant la méthode du facteur de toxicité relative (RPF). Le RPF permet d'exprimer la toxicité de chaque SA par rapport à celle d'une SA de référence (ici, la carboxine). Il a été calculé en divisant la NOAEL de la SA de référence par la NOAEL de la SA d'intérêt (C).

$$RPF = \frac{NOAEL_{sa \text{ de référence}}}{NOAEL_{sa \text{ d'intérêt}}} \quad (C)$$

Les RPF ont été déterminés pour les analyses principales A et B (Annexe 3, Tableau A3. 1). Pour l'analyse maximaliste, un RPF de 1 a été utilisé pour toutes les SA, ce qui revient à considérer que toutes les SA exercent le même potentiel toxique et qu'il est maximal.

L'exposition cumulée relative est calculée de la manière suivante (D).

$$Exposition \text{ cumulée relative} = \sum_{sa} Exposition \times RPF \quad (D)$$

Grâce à l'utilisation du « bootstrap¹⁵ » par MCRA, l'exposition cumulée relative calculée est encadrée par un intervalle de confiance au seuil de 95%.

Pour le niveau II, la MOE a été calculée pour caractériser le risque. Elle correspond au ratio entre la NOAEL de la SA de référence et l'exposition cumulée relative (E).

$$MOE = \frac{NOAEL_{sa \text{ de référence}}}{Exposition \text{ cumulée relative}} \quad (E)$$

En Europe, la marge d'exposition critique est établie à 100. Par ailleurs, le percentile 99,9 (P99,9) de l'exposition cumulée a été défini comme percentile d'intérêt pour l'évaluation du risque cumulé (European Commission, 2018¹⁶). Ainsi, si au P99,9, la MOE est inférieure à 100, un risque sanitaire ne peut être exclu.

¹⁵ Technique de ré-échantillonnage aléatoire permettant de quantifier de l'incertitude d'échantillonnage (EFSA, 2021).

¹⁶ EUROPEAN COMMISSION (2018). Commission working document on risk management aspects related to the assessment of cumulative exposure, SANTE-2015-10216 rev. 7.

Le Tableau 2 synthétise les données utilisées pour chaque niveau.

Tableau 2 Données utilisées pour l'évaluation du risque pour niveaux I et II.

		NIVEAU I	NIVEAU II
	Méthode de l'exposition	Déterministe	Probabiliste Modèle OIM
Evaluation de l'exposition	Consommation	INCA 3, moyenne	INCA 3
	Concentration	PSPC 2017-2021, moyenne	PSPC 2017-2021
Affinement de la concentration utilisée	Remplacement des analyses < LOQ	1/2 x LOQ	1/2 x LOQ ou 0 selon les fréquences d'occurrence
	Autres données utilisés	NON	Facteurs de transformation
Evaluation du risque	Seuils toxicologiques	DJA* (UE) (analyse principale)	NOAEL* (UE) (analyse principale A)
		-	NOAEL* nouvellement proposées (saisine 2019-SA-0202, analyse principale B)
		DJA (UE) la plus basse pour toutes les SA (analyse maximaliste)	NOAEL (UE) la plus basse pour toutes les SA (analyse maximaliste)
	Caractérisation du risque	HI (seuil de 1)	MOE (seuil de 100) P99,9 de l'exposition

* pour les SA qui ne sont plus approuvées en Europe et pour lesquelles aucune DJA et donc aucune NOAEL critique ne sont disponibles dans la base de données européenne, la DJA ou NOAEL de la carboxine (la plus basse) a été utilisée par défaut.

3.1.3. Détermination par calcul inverse de la DJA et de la NOAEL théoriques en-dessous desquelles un risque pour la santé humaine lié à l'exposition aux SDHI ne pourrait pas être exclu

Pour chaque niveau, à partir de l'exposition cumulée maximaliste, la DJA et la NOAEL théoriques pour lesquelles un risque chronique lié à l'inhibition de la succinate déshydrogénase ne pourrait être exclu ($HI > 1$ ou $MOE < 100$) ont été calculées. Ce calcul inverse indique quelle serait la valeur minimale de DJA ou de NOAEL en dessous de laquelle un risque chronique lié à l'inhibition de la succinate déshydrogénase ne pourrait pas être exclu.

Les calculs effectués sont détaillés en dessous :

Niveau I : méthode déterministe :

$$HI = \frac{\text{Exposition cumulée}}{VTR}$$

$$\text{Si } HI = 1$$

$$\boxed{\text{alors } VTR \text{ théorique} = \text{exposition cumulée}}$$

Niveau II : méthode probabiliste :

$$MOE = \frac{NOAEL_{s.a \text{ de référence}}}{\text{Exposition cumulée relative}}$$

$$\text{Si } MOE = 100$$

$$\text{alors } 100 = \frac{NOAEL_{s.a \text{ de référence théorique}}}{\text{Exposition cumulée relative}}$$

$$\boxed{\text{et } NOAEL_{s.a \text{ de référence théorique}} = \text{Exposition cumulée relative} \times 100}$$

3.2. Résultats et discussion

Le risque cumulé lié à l'exposition chronique *via* l'alimentation à 16 SA de la famille SDHI a été estimé pour la population française. L'évaluation a été réalisée en deux temps, du niveau le plus conservateur (niveau I) vers le niveau le plus affiné (niveau II).

3.2.1. Evaluation de l'exposition cumulée

Au niveau I, l'analyse principale ne permet pas de calculer une exposition chronique cumulée puisque c'est le risque cumulé (*ie.* : $HI = \sum HQ$) qui est directement calculé. Une exposition maximaliste correspondant à la somme des expositions à chaque substance a toutefois été déterminée pour l'analyse maximaliste.

Au niveau II, l'analyse maximaliste fait tripler l'exposition cumulée relative au P99,9 par rapport à l'analyse principale A. L'impact est d'autant plus prononcé que l'estimation au niveau II concerne le P99,9 alors qu'au niveau I, l'exposition chronique cumulée est estimée *via* les consommations moyennes et les niveaux en résidus moyens.

Le Tableau 3 présente les résultats de l'estimation de l'exposition cumulée selon les différents niveaux d'affinement pour les consommateurs français âgés de 3 à 79 ans.

Tableau 3 Exposition chronique cumulée ($\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$) pour les consommateurs français entre 2017-2021.

	Exposition cumulée relative [$IC_{95\%}$] en $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ *		
	Analyse principale A	Analyse principale B	Analyse maximaliste
NIVEAU I (a)	Non calculable	Non calculable	2,14
NIVEAU II (b)	0,46 [0,35; 0,50]	0,32 [0,26 ; 0,37]	1,39 [1,20; 1,81]

* exprimée en équivalents carboxine

(a) Niveau I : Exposition moyenne selon l'analyse maximaliste (DJA de la carboxine).

(b) Niveau II : Exposition médiane au P99,9 avec intervalle de confiance 95% ($IC_{95\%}$) selon l'analyse principale A (NOAEL UE), selon l'analyse principale B (nouvelles NOAEL proposées, saisine n°2019-SA-0202) et selon l'analyse maximaliste (NOAEL UE de la carboxine).

3.2.1.1. Couples denrée-SA contributeurs à l'exposition cumulée aux percentiles >99 pour les analyses de niveau II

Les contributions moyennes par couple denrée-SA à l'exposition aux percentiles >99 ont été obtenus pour les analyses du niveau II.

Le Tableau 4 ci-dessous présente les couples denrées-SA qui contribuent le plus à l'exposition aux percentiles >99 pour le niveau II selon les analyses principales A et B et l'analyse maximaliste.

Tableau 4 Contribution des couples denrées-SA (%) à l'exposition cumulée aux percentiles >99 pour le niveau II – (analyse principale A, à gauche, analyse principale B, au centre et analyse maximaliste, à droite).

Analyse principale A		Analyse principale B		Analyse maximaliste	
Denrées	% Contribution (IC _{95%})	Denrées	% Contribution (IC _{95%})	Denrées	% Contribution (IC _{95%})
fraises-fluopyram	19,1 (12,4 – 26,9)	fraises-fluopyram	32,0 (21,8 – 43,5)	raisin de table-boscalide	19,1 (11,5 – 27,7)
pêche - fluopyram	14,1 (9,8 – 19,4)	pêche-fluopyram	23,4 (15,9 – 31,1)	pêche-boscalide	9,3 (4,7 – 13,3)
raisin de table-boscalide	10,5 (5,8 – 14,8)	cerise-fluopyram	5,1 (1,8 -9,1)	fraises-boscalide	7,8 (3,9 – 11,9)
pêche-boscalide	7,6 (5,3 – 10,4)	pêche-boscalide	4,1 (2,8 – 5,4)	pomme-boscalide	7,8 (5,4 – 11,5)
fraises-boscalide	5,9 (3,8 – 8,3)	fraises-boscalide	3,2 (2,2 – 4,4)	mâche-boscalide	7,7 (2,0 – 15,0)
raisin de table-fluxapyroxade	4,6 (2,5 – 6,4)	raisin de table-fluopyram	2,8 (1,1 – 5,0)	poire-boscalide	7,2 (3,7 – 11,7)
pomme-boscalide	4,5 (3,1 – 6,0)	abricot-fluopyram	2,4 (1,1 – 4,7)	fraises-fluopyram	7,1 (3,5 – 10,8)
poire-boscalide	3,4 (1,6 – 6,3)	poire-fluopyram	2,4 (1,0 – 4,3)	pêche-fluopyram	4,8 (2,4 – 6,9)
cerise-fluopyram	2,3 (0,6 – 4,5)	tomate-fluopyram	2,3 (1,7 – 3,3)	raisin de table-fluxapyroxade	4,0 (2,4 – 5,8)
raisin de table-fluopyram	2,3 (1,1 – 4,1)	raisin de table-boscalide	2,0 (0,9 – 3,9)	grenade-boscalide	2,0 (0,0 – 7,3)

autres, contribution moyenne <2%

Selon l'analyse principale A, les 3 couples denrée-substance contribuant le plus à l'exposition cumulée au P99,9 sont la fraise-fluopyram (19,1%), la pêche-fluopyram (14,1%) et le raisin de table-boscalide (10,5%) (Tableau 4, gauche).

Pour l'analyse principale B, le fluopyram est la seule SA contribuant à l'exposition cumulée à voir sa NOAEL diminuée (divisée par 3 par rapport à la NOAEL UE). Le RPF du fluopyram (0,68) est environ 10 fois supérieur à celui du boscalide (0,06), alors que pour l'analyse

principale A, le facteur entre les deux RPF n'était que de 3,6 (Annexe 3, Tableau A3. 1). Cela a pour effet d'accentuer le poids du fluopyram dans la contribution (79,9% pour l'analyse principale B vs 49,3% pour l'analyse principale A, non montré). Sept couples parmi les 10 contributeurs les plus importants contiennent alors du fluopyram (fraise, pêche, cerise, raisin de table, abricot, poire et tomate). Leur contribution totale représente plus de 70% (Tableau 4, centre).

Pour les analyses principales A et B, la contribution des couples denrée-SA à l'exposition aux percentiles >99 est liée à la consommation journalière moyenne des denrées (Annexe 7, Tableau A7. 1), au pourcentage de résultats analytiques supérieur à la LOQ pour chaque couple denrée-SA, aux OP, aux niveaux de résidus mesurés (Annexe 7, Tableau A7. 2), aux RPF des SA mesurées dans ces denrées (Annexe 3, Tableau A3. 1) et aux valeurs de PF pour les denrées consommées transformées (Annexe 5, Tableau A5. 1).

Lorsque l'on s'affranchit de la toxicité relative des SA (analyse maximaliste, RPF=1), les six premiers couples contributeurs, représentant près de 60% de la contribution, ont en commun le boscalide (raisin de table 19,1%, pêche 9,3%, fraise 7,8%, pomme 7,8%, mâche 7,7% et poire 7,2%). L'exposition liée au boscalide est alors supérieure à celle du fluopyram. Ce résultat est cohérent avec le nombre de résultats analytiques quantifiés dans les plans PSPC : 819 pour le fluopyram contre 1774 pour le boscalide (Annexe 4, Graphique A4. 4).

3.2.2. Evaluation du risque

Au niveau I, pour l'analyse principale, le risque cumulé estimé par l'indice de danger (HI) est de 0,12 (elle est de 0,27 suite à l'analyse maximaliste) et par conséquent très en-dessous du seuil de 1. Ainsi, sur la période considérée il n'est pas attendu de risque inacceptable pour les consommateurs français au sens du règlement (CE) n°546/2011 lié à l'exposition chronique aux 16 SA de la famille des SDHI.

De plus, il est à noter que les hypothèses utilisées au niveau I sont très conservatrices. Pour rappel, dans ce niveau, tous les niveaux en résidus < LOQ sont remplacés par $\frac{1}{2}$ LOQ.

Le Tableau 5 présente les résultats du risque cumulé pour le niveau II selon les différents scénarios. Au P99,9, la MOE est estimée à 1798 [1631 – 2311] pour l'analyse principale A. Avec l'analyse maximaliste, la MOE la plus basse obtenue est de 592 [453 -686]. Enfin, en prenant en compte les NOAEL proposées dans le cadre de la saisine n°2019-SA-0202 (analyse principale B), la MOE est de 834 [721 – 1058]. Dans tous les cas, au P99,9, la MOE, intervalle de confiance au seuil de 95% compris, reste très supérieure au seuil de 100. Ainsi, sur la période considérée il n'est pas attendu de risque inacceptable pour les consommateurs

français au sens du règlement (CE) n°546/2011 lié à l'exposition chronique aux 16 SA de la famille des SDHI.

Tableau 5 Marges d'exposition (MOE) et intervalles de confiance 95% (IC_{95%}) estimées en niveau II au P99,9 pour l'analyse principale A (NOAEL UE), pour l'analyse principale B (NOAEL proposées, saisine n°2019-SA-0202) et pour l'analyse maximaliste (NOAEL UE de la carboxine) pour les consommateurs français entre 2017-2021.

Percentiles de population	MOE [IC _{95%}]		
	Analyse principale A	Analyse principale B	Analyse maximaliste
P99,9	1798 [1631 – 2311]	834 [721 – 1058]	592 [453 – 686]

3.2.3. Détermination par calcul inverse de la DJA et de la NOAEL théoriques en-dessous desquelles un risque inacceptable pour le consommateur lié à l'exposition aux SDHI ne pourrait être exclu

Pour estimer les valeurs minimales de DJA et NOAEL au-dessus desquelles il ne serait pas attendu de risque inacceptable pour la santé humaine au sens du règlement (CE) n°546/2011 lié à l'exposition aux SDHI, le calcul inverse a été réalisé (cf § 3.1.3).

En niveau I, une DJA inférieure à 0,002 mg/kg pc/j pour les 16 SDHI conduirait à un dépassement de la valeur de 1 du Hazard Index (Tableau 6).

En niveau II, une NOAEL inférieure à 0,14 mg/kg pc/j pour les 16 SDHI conduirait à une MOE médiane inférieure à 100.

Tableau 6 DJA théorique en-dessous de laquelle l'HI est supérieur à 1, et NOAEL théorique en-dessous de laquelle la MOE au P99,9 est inférieure à 100 ; calculées à partir de l'exposition maximaliste.

	DJA théorique (mg/kg pc/j)
HI = 1	0,002
	NOAEL (mg/kg pc/j)
MOE = 100	0,14

En appliquant un facteur de sécurité de 100 à la NOAEL théorique minimale, la DJA théorique minimale serait de 0,0014 mg/kg pc/j *via* le niveau II ; les résultats des deux niveaux sont comparables.

3.2.4. Analyse des incertitudes

L'incertitude est inhérente au processus d'évaluation des risques. L'identification et l'évaluation des incertitudes liées à l'évaluation des risques dans le cadre de cette auto-saisine ont suivi les recommandations de l'Anses (ANSES, 2017b).

Les incertitudes sont présentes à toutes les étapes de l'évaluation des risques : dans l'identification et la caractérisation des dangers, dans l'estimation de l'exposition et dans la caractérisation des risques. Les incertitudes peuvent être 1) de type « standard » lorsque l'évaluation est basée sur des procédures déjà établies et 2) de type « non-standard » lorsque l'évaluation inclut des hypothèses en dehors des approches communes (EFSA Scientific Committee et al., 2018). Une estimation globale de l'incertitude de la marge d'exposition au P99,9 au niveau II, est exprimée de façon qualitative.

3.2.4.1. Incertitudes sur les données toxicologiques

3.2.4.1.1. *Principe d'additivité*

La question des effets synergiques des résidus de pesticides a été examinée dans un avis du groupe PPR (EFSA, 2008). Bien que les interactions des résidus de pesticides dans les aliments ne puissent être exclues, il n'existe aucune preuve empirique de celles-ci au vu des niveaux de résidus attendus et observés dans les aliments.

3.2.4.1.2. *Valeurs toxicologiques de références*

La précision des valeurs toxicologiques de référence établies au niveau européen ainsi que des facteurs de sécurité inter- et intra- espèces peut être affectée par la qualité des données utilisées et les méthodologies mises en œuvre pour fixer des seuils toxicologiques (méthodologie et design des études disponibles, provenance des données brutes, interprétation de ces données...). Aujourd'hui, les études fournies doivent permettre de répondre aux requis réglementaires et sont menées selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire, afin de réduire le risque d'erreurs analytiques. De plus, des évaluations indépendantes et successives (EFSA, Etats membres) sont réalisées selon des critères méthodologiques acceptés au niveau européen (documents guide de la Commission européenne, de l'EFSA et de l'OCDE) pour définir les valeurs toxicologiques de référence adoptées ensuite par la Commission européenne. Toutefois, dans le cas des SDHI, plusieurs des méthodologies proposées dans les documents guide mériteraient d'être approfondies, afin de mieux investiguer les effets en relation avec le mode d'action de cette famille. Cela peut conduire à des incertitudes, sur la caractérisation des niveaux des dangers pour ces substances, qui ont été largement discutées dans le cadre de la saisine n°2019-SA-0202. Cette expertise a conduit à des propositions de NOAEL/LOAEL et d'UFe différents de ceux fixés actuellement au niveau européen. L'utilisation des propositions de données

toxicologiques de référence plus critiques aboutit à une diminution de 50% de la MOE au P99,9 : 834 [721 – 1058] vs 1798 [1631 – 2311] au regard des données toxicologiques définies au niveau européen. La MOE au P99,9 reste néanmoins largement supérieure au seuil de sécurité de 100, ce qui démontre un risque acceptable pour le consommateur français.

3.2.4.2. Incertitudes d'exposition

3.2.4.2.1. *Incertitudes liées aux données de consommation*

a. Méthodologie mise en œuvre dans l'enquête de consommation.

Les incertitudes relatives aux données individuelles de l'enquête de consommation INCA3 sont des incertitudes liées à la représentativité de l'échantillon (recrutement et taux de participation, procédure de redressement), à la méthode de collecte données de consommation (capacités cognitives des participants, biais liés aux déclarations des participants), à la précision des outils de l'étude (appareils et outils de mesure, durée d'observation des consommations alimentaires) et finalement à la méthode utilisée (estimation des consommations alimentaires, poids corporel, incertitudes liées aux tests statistiques). Ces incertitudes de type « standard », inhérentes à toutes les évaluations utilisant les données de consommation INCA3, sont décrites et discutées dans le rapport d'expertise collective (saisine 2014-SA-0234 « Etude INCA3 »).

L'impact spécifique de certaines incertitudes liées aux données de consommation sur le calcul de l'exposition chronique est précisé.

- Méthode de recueil « rappel de 24h » sur 3 jours et modèle de calcul « Observed Individual Means (OIM) »

L'utilisation du modèle OIM dans MCRA pour le calcul de l'exposition chronique peut conduire à l'utilisation de données de consommation individuelles qui peuvent différer de la consommation individuelle réelle. En effet, plus le nombre de jours de suivi est faible, plus le calcul de l'exposition pour chaque individu peut être significativement différent de l'exposition chronique réelle.

Bien que la durée de recueil sur 3 jours non consécutifs utilisée dans INCA3 soit supérieure à celle recommandée par l'EFSA (2 jours), en raison de la durée limitée de l'enquête alimentaire, l'utilisation de l'approche OIM est susceptible de surreprésenter la fréquence individuelle de la consommation d'un aliment (EFSA, 2012; Goedhart et al., 2012). Les données recueillies sur une durée de suivi courte reflètent mieux les habitudes de consommation des produits de base (pain, pomme de terre...) que celle des produits consommés périodiquement (fraises, raisin de table, pêches, cerises, ...). En effet, cette méthode de recueil peut conduire à surestimer

la consommation moyenne des denrées peu fréquemment consommées pour peu que celles-ci l'aient été exceptionnellement pendant l'enquête.

Ainsi, si la méthode de recueil sur 3 jours ne devrait pas impacter l'exposition au P50, elle peut entraîner une surestimation de l'exposition aux percentiles les plus forts (P99,9) et donc une possible sous-estimation de la MOE (EFSA, 2021).

- Biais de déclaration

Dans l'étude INCA3, le taux de sous déclarants est estimé à 14% chez les enfants et 18% chez les adultes (saisine 2014-SA-0234 « Etude INCA3 »).

Une sous-déclaration des quantités consommées peut entraîner la sous-estimation de l'exposition alimentaire moyenne dans la population (notamment les aliments riches en gras ou en sucre). Il est toutefois fort probable qu'une sous-déclaration n'ait que peu d'effet aux percentiles élevés d'exposition alimentaire exprimée en kg de poids corporel au P99,9 (EFSA, 2021).

b. Taille de la population

Selon les lignes directrices de l'EFSA sur l'utilisation des tables de données de consommation alimentaire, le nombre minimum d'individus nécessaires dans une population pour atteindre une robustesse statistique (avec un intervalle de confiance à 95%) augmente avec le percentile à calculer. Au P95, le nombre d'individus minimum est de 59 personnes ; pour atteindre le P99,9, il faut plus de 3000 personnes (EFSA, 2011). Le nombre d'individus suivi dans INCA 3 (3960 personnes) est donc suffisamment élevé pour assurer la robustesse de l'exposition au P99,9.

c. Représentativité des données de consommation

Bien que les données de consommation de l'étude INCA3 soient les plus récentes disponibles à ce jour (collecte datant de 2014-2015), elles ne prennent pas en compte l'évolution des pratiques alimentaires de ces huit dernières années. Cependant, l'impact des incertitudes liées à l'évolution des habitudes de consommation est non quantifiable.

d. Surreprésentation des quantités d'herbes aromatiques et épices dans les recettes

Une table de données françaises regroupant les recettes des aliments tels que consommés a été utilisée pour décomposer les aliments composites¹⁷ en ingrédients. Dans les recettes, les quantités utilisées de certaines épices et herbes aromatiques sont difficiles à estimer et sont potentiellement surestimées (source interne). Dans les données PSPC 2017-2021, le

¹⁷ Aliment composé de plusieurs denrées (EFSA 2021).

boscalide, et dans une moindre mesure le fluopyram, sont retrouvés dans des herbes aromatiques (basilic, persil, thym) et dans les graines de coriandre mais les fréquences d'occurrence et les niveaux de résidus moyens sont faibles (Annexe 7, Tableau A7. 4). Aucun impact sur l'exposition cumulée et sur la MOE au P99,9 n'est attendue en lien avec la surestimation des quantités d'herbes aromatiques et épices dans les recettes car la contribution à l'exposition de l'ensemble des herbes aromatiques et épices, toutes SA confondues, est inférieure à 1% (non montré).

e. Utilisation des facteurs de rendement inverse

Les denrées transformées sont converties en quantités correspondantes de denrées brutes, en utilisant des facteurs de rendement inverse (YF) issus de la littérature européenne (« *RPC model* », EFSA 2019a). Au niveau européen, il n'existe actuellement pas de liste harmonisée regroupant l'ensemble des facteurs de rendement disponibles. Les facteurs de rendement pris en compte dans le cadre de notre évaluation sont ceux précédemment utilisés pour évaluer le risque cumulé lié à l'utilisation de pesticides au niveau européen (EFSA, 2020a ; EFSA, 2021). Dans ces différentes évaluations une incertitude concernant la robustesse de ces facteurs a été relevée car un unique YF est dérivé pour chaque procédé de transformation. Or en réalité, les rendements peuvent varier entre une fabrication industrielle ou domestique. Cette incertitude ne devrait pas avoir d'incidence sur la consommation et l'exposition au P50, mais l'utilisation de YF uniques peut entraîner une sous-estimation de l'exposition au P99,9 (EFSA, 2021).

3.2.4.2.2. *Incertitudes liées aux données de concentration*

a. Représentativité des données de concentration

Les plans de surveillance et de contrôle (PSPC) coordonnés au niveau européen s'organisent selon des prescriptions réglementaires et/ou une analyse de risque fondée sur le principe d'une programmation « en fonction des risques », telle que prévue par le règlement (CE) n°882/2004 relatif aux contrôles officiels¹⁸. La nécessité de surveiller chaque couple denrée/SA dans les plans PSPC français est établie par la direction générale de l'alimentation. Sur la base de prélèvements représentatifs de la production ou de la distribution, les plans de surveillance (PS) permettent d'évaluer l'exposition globale du consommateur à un risque particulier et ainsi d'identifier des mesures de gestion pour le maîtriser. Les plans de contrôle (PC), quant à eux, portent sur des denrées ciblées qui représentent un risque accru de

¹⁸ Règlement (CE) n°882/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relatif aux contrôles officiels effectués pour s'assurer de la conformité avec la législation sur les aliments pour animaux et les denrées alimentaires et avec les dispositions relatives à la santé animale et au bien-être des animaux.

contamination et vont permettre notamment d'évaluer l'efficacité des mesures de gestion précédemment mises en œuvre. Les données des plans de contrôle ne sont en général pas prises en compte dans le cadre des évaluations du risque car elles conduisent à une surestimation de l'exposition de la population. Leur prise en compte dans cette évaluation représente donc une approche plus conservatrice.

Dans notre évaluation, pour chaque SA SDHI (excepté l'isofétamide, voir paragraphe spécifique), les analyses conduites entre 2017 et 2021 couvrent entre 60% et 100% des DoV ayant une LMR supérieure à la LOQ (Annexe 4, Tableau A4. 3). Les DoV ayant une LMR supérieure à la LOQ mais qui sont non couvertes (moins de 10 échantillons analysés par couple denrée-SA) sont des DoV peu consommées par les Français (consommation comprise entre <0,0001 g/ jour/ individu et 1,4 g/jour/individu, non montré) et représentent moins de 0,1% de la ration alimentaire des Français (non montré). Pour les 8 SA qui contribuent à l'exposition, entre 57 et 64 % des denrées (DoV et DoA) consommées par les Français ont été analysées (Annexe 4, Tableau A4. 2), soit environ 90% de la ration alimentaire (non montré).

On note également que pour les 10 denrées les plus consommées selon INCA3 (Annexe 7, Tableau A7. 1), 100% des substances ayant des usages autorisés en Europe sur ces cultures ont été recherchées dans les PSCP 2017-2021 (Annexe 7, Tableau A7. 6). Pour le riz, 100% des substances autorisées ont été recherchées. Néanmoins, le sédaxane n'a été analysé que dans 3 échantillons. Comme la LMR du sédaxane dans le riz est actuellement fixée à la LOQ, l'exposition du consommateur liée au sédaxane via le riz peut être considérée négligeable et la faible couverture par les PSCP est considérée comme étant sans conséquence sur l'évaluation.

b. Prise en compte des nouvelles LMR votées depuis décembre 2021

L'exposition cumulée est calculée selon la méthodologie européenne, en prenant en compte les dernières données de concentration disponibles (PSCP 2017-2021). Les LMR et usages agricoles considérés dans le cadre de cette saisine sont donc ceux en vigueur fin décembre 2021. Depuis cette date, 36 couples denrées-substances (2,5%) ont fait l'objet d'une augmentation de la LMR. Sur ces 36 couples, 24 denrées sont consommées à moins de 1 g / jour / personne (INCA 3) et n'auront pas d'impact sur l'exposition au P99.9. Pour les 12 autres couples denrées-substances, au vu des RPF, des niveaux de consommation et du pourcentage d'augmentation des LMR pour ces couples (données non montrées), le risque de sous-estimer l'exposition au P99.9 est considéré comme faible.

c. Prise en compte des données « non conformes »

Parmi l'ensemble des données d'occurrence disponibles (N= 250880 résultats analytiques sur 25199 échantillons), les niveaux de résidus de 18 analyses (représentant 14 couples denrées-SA) sont supérieurs à la LMR fixée au niveau européen (Annexe 7, Tableau A7. 3). Aux percentiles >99, aucun des couples concernés par « une non-conformité » ne contribue à plus de 1% de l'exposition cumulée aux SDHI. La prise en compte de ces données non conformes est un principe conservateur mais n'a que peu d'impact sur l'exposition cumulée du consommateur au P99,9.

d. Manque de données sur DoA et poisson.

Aucune analyse des niveaux de résidus des SDHI dans les DoA (excepté le lait et les œufs) et dans le poisson¹⁹ n'est disponible dans les PSPC 2017-2021. Pour les DoA, la majorité des LMR sont fixées à la LOQ. Cependant, certaines LMR dans les DoA sont supérieures à la LOQ, par exemple, pour le fluopyram (0,15 mg/kg dans la viande de bœuf et 0,07 mg/kg pour celle de poulet), le fluxapyroxade (0,02 mg/kg dans les viandes de boeuf et de poulet) et le bixafène (0,8 mg/kg dans la viande de bœuf) et la viande de poulet et de bœuf sont deux denrées fortement consommées (Annexe 7, Tableau A7. 1). Pour le poisson, il n'existe actuellement pas de LMR pour les SDHI. Le manque de données d'occurrence sur ces denrées pourrait entraîner une sous-estimation du risque lié à l'exposition aux SDHI via les DoA et le poisson, qu'il n'est pas possible de quantifier.

Néanmoins, il est important de noter que l'EFSA a démontré à plusieurs reprises que la contribution à l'exposition d'environ 30 à 35 denrées, ne comprenant ni denrée d'origine animale (viande, lait, œuf, miel) ni poisson, dépassait 80% (EFSA, 2020a et EFSA, 2021) de l'exposition théorique réelle.

e. Nombre important de valeurs non quantifiées

Dans les PSPC, le nombre de valeurs non quantifiées est très important. Entre 2017 et 2021, pour les SA SDHI, près de 99% des analyses étaient non quantifiées (concentration mesurée inférieure à la LOQ). Comme le montrent les analyses de sensibilité effectuées lors des précédentes évaluations européennes du risque cumulé (EFSA, 2021 and EFSA, 2022), la méthodologie établie au niveau européen (European Commission, 2018) pour gérer ces données permet une estimation assez réaliste de l'exposition cumulée.

¹⁹ Les poissons font partie des DoA mais ces denrées sont traitées à part dans cet avis car à ce jour aucune LMR poisson n'est fixée dans le cadre du règlement (CE) N°396/2005.

L'impact des incertitudes liées à l'utilisation de cette méthodologie dans le cadre de notre évaluation est discuté. Deux cas particuliers sont abordés.

- Cas 1 : ensemble des valeurs non quantifiées mais usage agricole existant (et LMR supérieure à la LOQ)

Exemple 1 : Pour certaines denrées les plus consommées dont le lait (> 400 g/individu/jour), la betterave sucrière (> 250 g/individu/jour) ou l'orange (> 100 g/individu/jour) l'ensemble des valeurs pour toutes les SA sont non quantifiées et les niveaux de résidus ont donc été fixés à 0. Toutefois, des usages agricoles existent sur ces denrées et plusieurs SA ont des LMR supérieures à la LOQ (7 SA pour le lait, 4 SA pour la betterave sucrière et 3 SA pour l'orange).

Exemple 2 : Pour le fluxapyroxade, parmi les 134 DoV couvertes et ayant des LMR supérieures à la LOQ, 119 présentent des niveaux de résidus non quantifiables soit 88 %. En comparaison, pour le fluopyram et le boscalide, le nombre de DoV pour lesquelles l'ensemble des valeurs étaient non quantifiées représente 62,6% (soit 77/123) et 44% (soit 59/134) respectivement. Ces résultats expliquent en partie la faible contribution du fluxapyroxade à l'exposition au P99,9 selon l'analyse principale A et ce malgré le fait que le nombre d'usages autorisés avec une LMR supérieure à la LOQ soit comparable entre ces 3 SA et que le RPF du fluxapyroxade soit intermédiaire (0,39) comparativement aux RPF des deux autres SA (Annexe 3, Tableau A3. 1).

Pour ces deux exemples, la gestion des valeurs non quantifiées basée uniquement sur l'existence d'un usage aurait entraîné une surestimation forte de l'exposition cumulée au P99,9 comme cela a été montré lors des précédentes évaluations européennes (EFSA, 2021 and EFSA, 2022). Dans le cadre de notre évaluation, avec la méthodologie établie, une sous-estimation de l'exposition au P99,9 ne peut être exclue.

- Cas 2 : faible nombre de résultats analytiques supérieurs à la LOQ pour un couple denrée-SA et usage existant

Pour les denrées ayant peu de résultats analytiques supérieurs à la LOQ (comme le blé et la pomme de terre, <1%) (Annexe 7, Tableau A7. 2), le principe d'ajustement des fréquences d'occurrence à 100% des SA autorisées dans ces denrées impacte le nombre de résultats dont la valeur est égale à $\frac{1}{2}$ de la LOQ et le niveau moyen de résidus. Cela peut contribuer à surestimer l'exposition cumulée au P99,9 notamment dans le cas où les SA ont un potentiel toxique fort et/ou dans le cas où les denrées sont fréquemment consommées.

f. Faible nombre de denrées analysées pour 4 substances SDHI.

Le faible nombre d'analyses effectuées pour le penflufène et le sedaxane (SA approuvées), l'oxycarboxine (SA plus approuvée depuis 2002) et le pydiflumétofène (SA en cours d'approbation) et la faible couverture, pour ces substances, des denrées consommées (24 à 32%) (Annexe 4, Tableau A4. 2) pourraient avoir entraîné une sous-estimation de l'exposition cumulée au P99,9. Néanmoins, pour ces substances, compte tenu du faible nombre d'usages agricoles autorisés en Europe et du pourcentage de couverture de ces usages (Annexe 7, Tableau A7. 6), la sous-estimation de l'exposition cumulée au P99,9 est probablement assez limitée.

g. Faible nombre de denrées analysées pour l'isofétamide, cas particulier.

Comparativement aux quatre substances précédentes, l'isofétamide présente un nombre plus important d'usages agricoles autorisés en Europe (N=48) dont 42 ont une LMR supérieure à la LOQ. Sur ces 42 denrées, 21 (50%) ne sont pas couvertes (moins de 10 échantillons analysés par denrée). En France, la consommation totale des 21 denrées non couvertes pour l'isofétamide est inférieure à 4 g/personne/jour et la framboise est la denrée non couverte la plus consommée (1,42 g/personne/jour). En ce qui concerne les 21 denrées couvertes, la consommation totale par les Français est de 260 g/personne/jour et la pomme est la denrée la plus consommée (68 g/personne/jour). En moyenne, 20 échantillons par denrée couverte ont été analysés (min :10, max :102 échantillons), ce qui est suffisant pour réaliser le calcul mais reste faible pour déterminer avec précision le niveau de résidus présent dans le couple denrée-substance active. Pour information, aucune des analyses sur ces denrées n'était quantifiable. Le faible nombre d'analyses peut être expliqué par le fait que l'approbation de la substance soit relativement récente (2016). Les premières analyses en 2019 coïncident avec la mise sur le marché du premier produit à base d'isofétamide. Depuis 2019, le nombre d'analyses (nombre de couples denrée-isofétamide et nombre d'échantillons par couple) croît chaque année. Une sous-estimation de l'exposition cumulée chronique au P99,9 ne peut être exclue, mais peut-être considérée comme faible pour les raisons évoquées ci-dessus.

h. Non-prise en compte du cyénopyrafène (SA non notifiée²⁰ en Europe) dans les données de concentration.

Cette évaluation ne prend pas en compte les données de concentration du cyénopyrafène malgré la disponibilité de mesures dans les plans PSC 2017-2021 car le cyénopyrafène n'a jamais été notifié en Europe. Pour information, l'ensemble des 206 échantillons analysés sur cette période présentent des niveaux de résidus tous inférieurs à la limite de quantification.

²⁰ Au sens défini en page 4.

La non-prise en compte des données de concentration du cyénopyrafène n'a donc aucun impact sur l'exposition cumulée au P99,9.

i. Absence de données de concentration pour le fenfurame, l'inpyrfluxam, l'isoflucypram et le fluyindapyr.

Aucune analyse n'a été effectuée pour le fenfurame (SA non approuvée en Europe), l'inpyrfluxam, l'isoflucypram et le fluyindapyr (SA en cours d'évaluation).

L'absence de données de concentration pour ces quatre substances actives n'a aucun impact sur l'exposition cumulée au P99,9 puisque ces substances ne sont pas (inpyrfluxam, isoflucypram et fluyindapyr en cours d'évaluation) ou plus utilisées en Europe depuis près de 20 ans (fenfurame).

j. Absence de données de concentration pour le cyflumétofène.

Le cyflumétofène est une substance active approuvée en Europe. Or il n'a pas été recherché dans les PSPC 2017-2021. A ce jour, des usages agricoles sont autorisés sur quelques cultures en Europe pour cette substance dont un usage en France sur fraisier mais aucune vente de produits contenant du cyflumétofène n'est répertoriée sur la période 2017-2021 dans la banque nationale des ventes des distributeurs de produits phytopharmaceutiques. Compte tenu du nombre de denrées disposant d'une LMR supérieure à la LOQ (N = 42 dont 24 DoV et 18 DoA), l'absence de mesure pourrait entraîner une sous-estimation de l'exposition cumulée chronique au P99,9. Pour relativiser cet impact, il est important de noter que le cyflumétofène a la NOAEL UE la plus élevée du groupe. Comparée à la carboxine, sa toxicité est 20 fois plus faible. Il est également 3,8 fois moins toxique que le boscalide, lequel contribue le plus à l'exposition cumulée. Or plus de 200 denrées ont une LMR supérieure à la LOQ pour le boscalide (soit 5 fois plus que pour le cyflumétofène) et les PSPC 2017-2021 couvrent bien les denrées consommées (à hauteur de 64%, les DoV non couvertes représentent moins de 0,1% de la ration alimentaire des français) dans lesquelles des résidus de boscalide sont susceptibles d'être quantifiés (Annexe 4, Tableau A4. 2). En comparant la toxicité et le nombre d'usages autorisés de ces deux SA, on peut penser que si le cyflumétofène avait été recherché dans les PSPC, sa contribution à l'exposition cumulée aurait été environ 19 fois moindre que celle du boscalide aux percentiles >99.

L'absence de données de concentration pour le cyflumétofène pourrait donc entraîner une faible sous-estimation de l'exposition cumulée au P99,9.

k. Contribution des métabolites.

Conformément au scénario rétrospectif défini au niveau européen, les calculs d'exposition cumulée ont été effectués à partir des données issues des plans de surveillance dont les analyses sont réalisées selon la définition du résidu pour la surveillance et le contrôle telle qu'établie réglementairement (EU Pesticide Database). La non prise en compte des métabolites potentiellement inclus dans la définition du résidu pour l'évaluation du risque dans l'évaluation de l'exposition cumulée est un facteur d'incertitude. Quelques couples de substances, dont au moins un échantillon à un niveau de résidus supérieur à la LOQ, pour lesquels la définition pour la surveillance et le contrôle est différente de la définition pour l'évaluation du risque et disposant d'un facteur de conversion ont été présentés en Annexe 7, (Tableau A7. 7). La contribution de ces couples à l'exposition est également reportée. Seul 1 couple de cette liste contribue à plus de 1% de l'exposition : le fluopyram-tomate 1,5% (soit environ 12 fois moins que les 3 couples les plus contributeurs) et pour ce couple, le facteur de conversion (« conversion factor²¹ (CF) ») n'est que très légèrement supérieur à 1 (CF = 1,3). Le facteur de conversion le plus fort est de 3 et correspond au couple flutolanil-pomme de terre. La contribution de ce couple à l'exposition est très faible 0,2% (soit environ 90 fois moins que les couples les plus contributeurs). Compte tenu de la faible à très faible contribution de ces couples et des facteurs de conversion peu importants (1,3 en moyenne), l'impact de la non prise en compte de certains métabolites sur l'exposition cumulée au P99,9 est considéré comme faible.

l. Incertitude analytique des laboratoires.

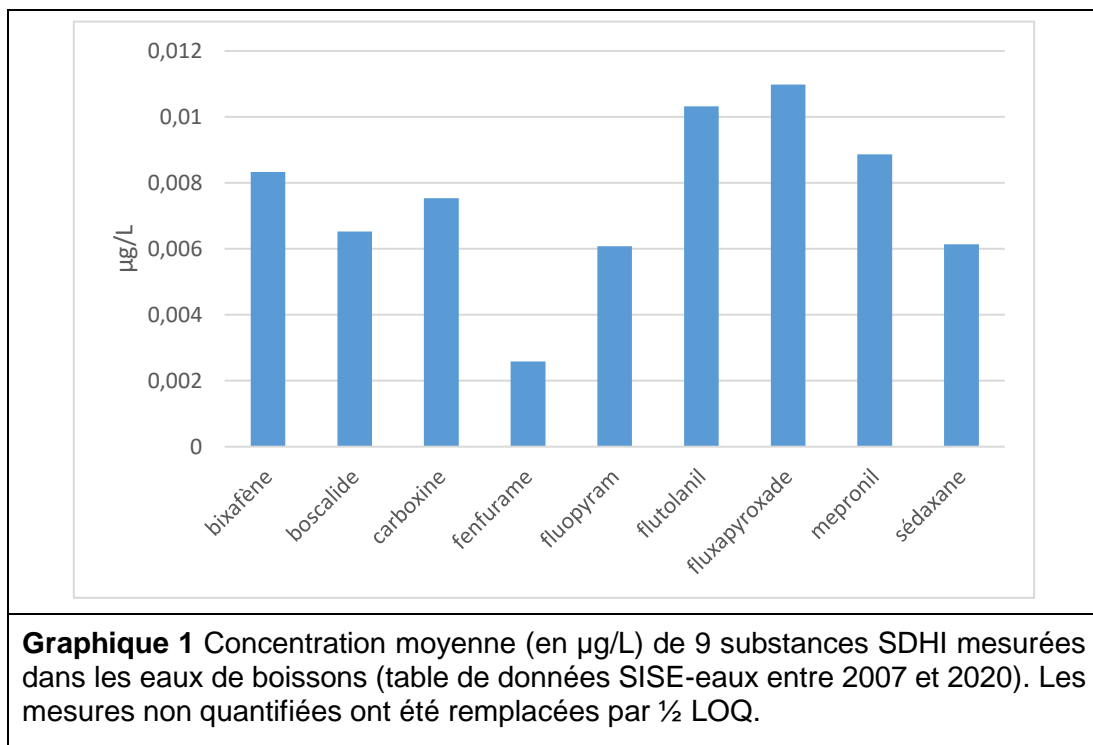
L'exactitude de la quantification des niveaux de résidus supérieurs à la LOQ est affectée par l'incertitude liée aux méthodes d'analyses. Conformément à l'article 37 du règlement (EU) 2017/625, les laboratoires désignés pour le contrôle des résidus de pesticides sont accrédités selon la norme ISO 17025. Ces laboratoires disposent en outre d'un modèle normalisé pour la communication de données harmonisées sur les mesures analytiques des substances chimiques présentes dans les denrées alimentaires. Le règlement prévoit que les analyses visant à quantifier les résidus de pesticides doivent être réalisées selon les définitions telles que prévues dans le règlement (EC) 396/2005. Dans un souci de comparabilité des données, l'incertitude analytique n'est pas prise en compte lors de la transmission des données. Cependant, l'échantillon est déclaré conforme ou non compte tenu de l'incertitude. En effet,

²¹ Facteur multiplicatif appliqué aux données de surveillance, lorsque suffisamment de données sont disponibles, afin de tenir compte de l'exposition à des métabolites non mesurés lors des plans de surveillance et de contrôle. Ce facteur est utilisé lorsque que la définition du résidu de surveillance diffère de celle pour l'évaluation des risques et que les paramètres toxicologiques de la substance et des métabolites sont identiques (adapté d'EFSA, 2012 et EFSA, 2020a).

les procédures de validation des méthodes pour l'analyse des résidus de pesticides dans les denrées alimentaires proposent une incertitude par défaut de mesure de 50% pour les méthodes d'analyses multi-résidus. En général, cette valeur de 50% couvre la variabilité des résultats obtenus entre laboratoires. Dans le cadre de cette étude, l'impact de cette incertitude est négligeable sur l'exposition au P99,9.

m. Non prise en compte des données d'occurrence dans l'eau dans le calcul de l'exposition cumulée au niveau II.

Aucune analyse des niveaux de pesticides dans l'eau n'est incluse dans les plans PSPC. La contribution des résidus de substances appartenant à la famille des SDHI dans les eaux de boissons destinées à la consommation humaine n'a donc pas été prise en compte dans le calcul de l'exposition cumulée. Toutefois, des données sont disponibles en France dans la table de données SISE-eaux entre 2007 et 2020 pour 9 substances SDHI : bixafène, boscalide, carboxine, fenfurane, fluopyram, flutolanil, mépronil et sédaxane. La concentration moyenne (en µg/L) dans les eaux de boissons de ces 9 substances est présentée ci-dessous. La concentration moyenne par SA ne dépasse pas 0,1 µg/L (maximum 0,011 µg/L pour le flutolanil et le fluxapyroxade). La concentration moyenne totale pour toutes les SDHI est de 0,067 µg/L soit largement inférieure à la limite de 0,5 µg/L définie dans l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.



Une consommation moyenne de 2 litres d'eau par jour pour un adulte de 60 kg ou d'un litre pour les enfants de 10 kg a été prise en compte (légère surestimation par rapport aux données INCA 3). Au niveau I (analyse maximaliste utilisant la DJA de la carboxine), le risque cumulé lié à l'eau, estimé par l'indice de danger HI est de 0,00028 pour un adulte et de 0,00084 pour un enfant. Pour rappel, l'HI prenant en compte l'ensemble des denrées consommées excepté l'eau était de 0,27 suite à l'analyse maximaliste (soit plus de 300 fois supérieur). L'impact de la non prise en compte des niveaux de résidus présents dans l'eau sur le risque cumulé au niveau I peut donc être considéré comme négligeable. Les hypothèses du niveau I étant plus conservatrices que celle du niveau II, l'impact sur l'exposition cumulée au P99,9 (niveau II) est considéré comme nul.

3.2.4.2.3. *Incertitudes liées aux extrapolation des niveaux de résidus*

Dans le cadre de cette évaluation, aucune extrapolation des niveaux de résidus d'une denrée vers une autre n'a été nécessaire. Par conséquent, dans cette étude l'incertitude liée aux extrapolations est nulle.

3.2.4.2.4. *Incertitudes liées aux facteurs de transformations*

Plusieurs incertitudes sont liées à des hypothèses ou décisions concernant la prise en compte et l'utilisation de facteur de transformations (PF) :

- L'hypothèse selon laquelle, lorsque les facteurs de transformations ne sont pas disponibles, les résidus de pesticides sont transférés sans aucune perte aux produits transformés est source d'incertitude.

Les denrées associées aux couples contributeurs suivants sont consommées brutes mais aussi sous formes transformées (plus de 10% de la consommation de l'ingrédient) par la population française dans INCA3: raisin de table-fluopyram, raisin de table-boscalide, raisin de table-fluxapyroxade, pomme-boscalide et la poire-boscalide (Tableau 4, gauche).

- a) Le raisin de table est consommé à 46,5% sous forme brute, à 35,8% sous forme de jus et à 17,5% sous forme déshydratée.
- b) La pomme est consommée à 66,4% sous forme brute et à 29,6% sous forme de jus.
- La poire est consommée à 59,6% sous forme brute et 37,7% sous forme de jus.

La déshydratation d'une denrée est associée à une concentration des résidus, indépendamment de la substance et de la denrée. L'utilisation d'un PF par défaut de 1, pour les couples raisin de table-fluopyram et raisin de table-fluxapyroxade peut entraîner une sous-estimation de l'exposition au P99,9.

A l'inverse, la production de jus est associée à une dilution (réduction de la concentration en résidus) quelles que soient la SA et la denrée concernée. En l'absence d'un PF relatif à la production de jus pour les couples raisin de table-boscalide, raisin de table-fluxapyroxade et poire-boscalide, un PF par défaut et conservateur de 1 a été utilisé.

De manière générale, la part des transformations industrielles entraînant une réduction du niveau de résidus dans les produits transformés est plus importante comparativement à celles entraînant une concentration. Une surestimation significative de l'exposition de au P99,9 liée à cette incertitude est attendue mais n'est pas quantifiable.

- Pour chaque étude de transformation, la valeur du PF est affectée par l'incertitude analytique dans la denrée brute et la denrée transformée ainsi que par le nombre d'essais indépendants.
- L'attribution de facteurs de transformation (PF) par couple denrée transformée-substance est dérivée des résultats de plusieurs études standardisées (elles-mêmes soumises à incertitude).

L'impact de ces deux dernières sources d'incertitude au P99,9 est négligeable.

La méthodologie pour l'évaluation du risque suivie dans le cadre de cette auto-saisine est basée sur des méthodes de type standard proposées au niveau européen (van Klaveren et al., 2019, EFSA et al., 2019b). Pour résumer, plusieurs sources d'incertitudes telles que la méthode de recueil de l'étude de surveillance alimentaire (INCA3, 3 jours de suivi), la prise en compte des données issus des plans de contrôle (PC) français, la prise en compte des résultats « non conformes » et le manque de facteurs de transformation pourraient entraîner une surestimation de l'exposition au P99,9.

A l'inverse, les incertitudes liées aux VTR fixées, le faible nombre de denrées (et d'échantillons) analysées dans les PSPC pour l'isofétamide et le cyflumétofène, le manque d'analyses sur des DoA, la non prise en compte des métabolites des SA et l'utilisation de facteurs de rendements fixes peuvent conduire à une sous-estimation au P99,9.

Dans le cas de cette évaluation, bien qu'aucune analyse quantitative de l'impact des sources d'incertitude n'a été réalisée, le poids des incertitudes conduisant à sous-estimer le risque est considéré comme faible. La MOE étant largement supérieure au seuil de sécurité de 100 au P99,9 (5 fois pour l'analyse maximaliste et de 8 à 17 fois pour les analyses principales A et B), aucune diminution de la MOE (au P99,9) en dessous du seuil de sécurité n'est attendue après prise en compte des incertitudes, et ce, quel que soit le scénario envisagé. Par conséquent il n'est pas attendu de risque inacceptable pour le consommateur.

Le Tableau 7 ci-dessous liste les incertitudes recensées et classées en différentes catégories. La direction (sur ou sous-estimation) et l'amplitude de l'impact de chaque incertitude sur le risque cumulé ont été estimées comme étant faibles, fortes ou non quantifiables. L'impact global est considéré comme faible.

Tableau 7 Sources d'incertitudes et impact sur les résultats de l'évaluation d'exposition rétrospective et du risque cumulé au P99,9 dans le cadre de l'auto-saisine 2019-SA-0315.

Classes	Sous-classes	Sources d'incertitude			Amplitude de l'impact sur le résultat Nulle, faible, fort ou non qualifiable	Direction Sur/sous-estimation, non qualifiable, non applicable
		Objet	Choix effectués	Origine : informations disponibles expliquant le choix		
	Type					
Corpus de connaissances	Modèles existants Adéquation, validité, paramètres	Extrapolation des effets observés chez les espèces animales à l'Homme, sensibilité des effets entre les espèces et facteurs de sécurité utilisés (inter- et intra- espèces) appliqués pour la fixation des valeurs de référence	a) DJA établie au niveau européen et NOAEL basée sur l'effet critique (DJA et NOAEL de la carboxine en cas d'absence de valeur au niveau européen (substance non approuvée)) b) VTR proposées dans le cadre de la saisine 2019-SA-0202	a) Application des méthodologies harmonisées actuellement en vigueur au niveau européen et international b) Interprétations des données toxicologiques (saisine 2019-SA-0202)	Non qualifiable	Sous-estimation
Méthode d'évaluation	Groupe de substances actives	Liste des substances reportées comme ayant une activité inhibitrice de la succinate déshydrogénase	Evaluation du risque pour le consommateur limité aux 16 SA phytopharmaceutiques (fongicides) mesurées dans les plans PSPC	L'ensemble des SA SDHI approuvées en Europe a été considéré (dans le calcul ou l'analyse d'incertitudes). Les données disponibles	Faible	Sous-estimation

		incluant les fongicides et insecticides	2017-2021. Analyse de l'incertitude prenant en compte le cyflumétofène (insecticide/acaricide)	dans les PSPC 2017-2021 relatives à des SA plus approuvées ou en cours d'approbation ont également été prises en compte.		
Données sélectionnées Critères de sélection	Données de consommation		Durée de suivi de 3 jours et utilisation du modèle OIM	Suivi des recommandations européennes harmonisées,	Non qualifiable	Sous-estimation
			Prise en compte du taux de sous déclarant dans l'enquête INCA3	Biais de déclaration dans toute étude de suivi	Faible	Sous-estimation
			Taille population : environ 4000 individus dans INCA 3	Au minimum, 3000 individus sont nécessaires dans une population pour atteindre une robustesse statistique au P99,9.	Nulle	Non applicable
			Données de consommation de 2014-2015 (INCA 3)	Dernières données disponibles en France	Non qualifiable	Non qualifiable
			Possible surreprésentation des herbes aromatiques dans les recettes	Estimation complexe des quantités, considérée comme « pire cas »	Nulle	Non applicable

			Un unique YF par procédé de transformation (peu robuste)	Prise en compte des YF pour les transformations industrielles disponibles dans la littérature. Pas de liste européenne harmonisée.	Non qualifiable	Surestimation
		Données de concentration	Données PSPC entre 2017 et 2021	Dernières données disponibles en France au moment de l'évaluation	Faible	Non qualifiable
			Non prise en compte des nouvelles LMR et nouveaux usages agricoles postérieurs à décembre 2021	Application de la méthodologie européenne	Faible	Sous-estimation
			Prise en compte des données de plans contrôle	Hypothèse conservatrice pour l'évaluation du risque chronique	Faible	Surestimation
			Données de concentration dans les eaux destinées à la consommation humaine non prise en compte	Le risque cumulé (niveau I, maximaliste) lié à l'ingestion des SDHI <i>via</i> l'eau de boisson a été déterminé et comparé à celui lié à l'ingestion des SDHI <i>via</i> l'alimentation	Faible	Sous-estimation
	Méthodes d'intégration des données	Données de concentration limitées	Prise en compte de toutes les données disponibles dans les plans de contrôle et de	Sélection des données PSPC entre 2017-2021 – plans non exhaustifs	Faible	Sous-estimation

	choix des paramètres, extrapolation, logiciels utilisés, nombre de simulations		surveillance pour les 16 SA phytopharmaceutiques (fongicides) mesurées			
		Extrapolation de données de concentration	Extrapolations non réalisées	-	Nulle	Non applicable
		Traitement des valeurs < LOQ	Remplacement des valeurs < LOQ par ½ LOQ ou 0 selon les fréquences d'occurrence (niveau II)	Le facteur de ½ x LOQ est recommandé au niveau européen. Hypothèse conservatrice : valeur de ½ de la LOQ attribuée en fonction de la fréquence d'occurrence.	Non qualifiable	Sous-estimation ou surestimation
		Facteurs de transformation	Données limitées pour les facteurs de transformation	Transfert total en cas d'absence de facteur de transformation	Forte	Surestimation
Communication des résultats	Présentation et Expression des résultats	Evaluation du risque, HI et MOE	Pas d'incertitude particulière identifiée liée à la présentation ou l'expression des résultats			
		DJA et NOAEL théoriques	Il s'agit de valeurs qui sont susceptibles d'évoluer en fonction de l'état des connaissances en particulier sur les substances de la famille des SDHI			

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Une évaluation rétrospective des risques cumulés pour les consommateurs français liée à l'exposition aux substances actives inhibitrices de la succinate deshydrogénase a été réalisée en s'appuyant sur deux méthodes distinctes d'évaluation du risque cumulé, l'une déterministe, l'autre probabiliste.

L'évaluation qui a été conduite suit les dernières recommandations européennes en termes de méthodologie d'évaluation du risque (EFSA, 2019b) et intègre les dernières avancées scientifiques et techniques utilisées dans les études de cas publiées au niveau européen (EFSA, 2020a et EFSA 2021). Elle s'appuie sur une méthodologie par niveaux d'affinement progressif proposée par la Commission européenne (SANTE-2015-10216 rev. 7, 2018).

Le premier niveau (I) consiste en une évaluation très conservatrice *via* **une méthode déterministe** et en l'utilisation d'hypothèses maximalistes. L'index de danger (HI) est utilisé pour caractériser le risque. Il a été calculé soit en considérant la Dose Journalière Admissible (DJA) de chaque substance (analyse principale) soit en utilisant, pour toutes les substances, la DJA la plus basse (analyse maximaliste).

Le second niveau (II) consiste en des évaluations affinées, mais toujours conservatrices, de l'exposition chronique *via* une **méthode probabiliste** en utilisant le logiciel MCRA « Monte Carlo Risk Assessment ». Le principe est basé sur la prise en compte pour chaque individu de la consommation journalière de chaque denrée, moyennée par le nombre de jours de suivi et multipliée par la concentration moyenne de chaque substance analysée dans cette denrée. Le calcul affiné prend en compte les fréquences d'occurrence et de co-occurrence des substances actives dans les denrées ainsi que des facteurs de transformation.

L'exposition cumulée est calculée grâce à l'utilisation des facteurs de toxicité relative (RPF) de chaque substance. La marge d'exposition (MOE) permet de caractériser le risque. Les facteurs de toxicité relative et la marge d'exposition sont calculés en considérant soit la dose sans effet néfaste observé liée à l'effet critique retenu au niveau européen (NOAEL) de chaque substance (analyse principale A), soit la NOAEL la plus basse pour toutes les substances (analyse maximaliste). Une évaluation des risques cumulés de niveau II a également été réalisée à partir des NOAEL proposées dans le cadre de la saisine n° 2019-SA-0202 (ANSES, 2019a) (analyse principale B).

Ces évaluations prennent en compte les données des plans de surveillance et de contrôle français des résidus de pesticides dans les denrées entre les années 2017 et 2021 ainsi que les données de consommation 2014-2015 couvrant les individus de 3 à 79 ans (INCA3).

Sur la base des données utilisées et sur les périodes considérées, **les résultats obtenus avec les deux méthodes d'évaluation du risque cumulé montrent qu'il n'est pas attendu de risque inacceptable pour les consommateurs, au sens du règlement (CE) n°546/2011, liés à l'exposition chronique des consommateurs français aux substances actives de la famille des SDHI.**

En effet, avec la méthode déterministe le risque cumulé estimé par l'indice de danger (HI) est de 0,12 pour l'analyse principale utilisant les DJA (dose journalière autorisée) identifiées lors de l'évaluation européenne. L'indice de danger est de 0,27 avec une analyse maximaliste (prise en compte de la valeur toxicologique la plus basse des substance SDHI). Ces résultats sont largement inférieurs au seuil de sécurité de 1.

Avec la méthode probabiliste, la marge d'exposition au percentile 99,9 (exposition de 99,9% des consommateurs) est estimée à 1798 [1631 – 2311 intervalle de confiance au seuil de 95%] pour l'analyse principale utilisant les doses maximales n'entraînant pas d'effet néfaste observé identifiées lors de l'évaluation européenne (NOAEL UE). Avec l'analyse maximaliste utilisant la NOAEL UE la plus basse, la marge d'exposition obtenue est de 592 [453 -686 intervalle de confiance au seuil de 95%]. Enfin, en prenant en compte les NOAEL proposées dans le cadre de la saisine n°2019-SA-0202, la marge d'exposition est de 834 [721 – 1058 intervalle de confiance au seuil de 95%]. Toutes ces valeurs sont supérieures au seuil de sécurité de 100 (intervalle de confiance inclus) défini par la Commission européenne (2018).

Cette évaluation intègre également une analyse des sources des incertitudes et l'impact estimé sur l'exposition pour 99,9% des consommateurs et sur le risque cumulé. Dans cette étude, bien qu'aucune analyse quantitative de l'impact des sources d'incertitude n'ait été réalisée, le poids des incertitudes conduisant à sous-estimer le risque est considéré comme faible.

Afin de diminuer le niveau des incertitudes dans le cadre de l'évaluation de risque cumulé, il est recommandé de :

1) dans le cadre de la caractérisation des dangers :

- réduire les incertitudes relatives à l'extrapolation des effets observés chez les espèces animales à l'Homme. Il est à noter que l'avis n°2019-SA-0202 sur l'autosaisine a notamment intégré cette problématique. Le présent avis présente également une évaluation complémentaire qui prend en compte les valeurs toxicologiques proposées dans le cadre de l'autosaisine n°2019-SA-0202.

2) dans le cadre de l'évaluation de l'exposition :

- améliorer la connaissance sur les facteurs de transformation (transfert des denrées brutes aux denrées transformées) disponibles pour les substances actives de la famille SDHI ;
- améliorer les connaissances générales relatives aux facteurs de rendements (changement de poids des aliments dû à la cuisson) et prise en compte plus exhaustive des recettes dans les données de consommation ;
- augmenter le nombre d'analyses pour l'isofétamide à mesure que le nombre d'usages augmente ;
- actualiser les données de consommation afin d'améliorer la prise en compte de l'évolution des consommations alimentaires en France depuis 2015 ;
- en fonction des résultats observés dans les plans de surveillance et de contrôle sur la contamination des denrées par des substances de la famille des SDHI, mettre en œuvre un suivi du risque cumulé rétrospectif lié aux substances inhibitrices de la succinate deshydrogénase ;
- dans le cadre de la fixation d'une nouvelle LMR sur une substance de la famille SDHI et sur la base de l'évaluation rétrospective des risques cumulés réalisée dans cette saisine, mener une évaluation prospective des risques cumulés dès lors que la méthodologie sera validée au niveau européen (Van Klaveren, 2021).

Pr Benoit Vallet

5. BIBLIOGRAPHIE

- ANSES 2017a. AVIS et rapport de l'ANSES relatif à la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Etude INCA3). pages 566. Maisons-Alfort.
- ANSES 2017b. AVIS et rapport de l'ANSES relatif aux illustrations et actualisation des recommandations pour l'évaluation du poids des preuves et l'analyse d'incertitude à l'Anses. pages 80. Maisons-Alfort.
- ANSES 2019a. AVIS et rapport de l'ANSES relatif à l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI). Saisine 2018-SA-0113. pages 103. Maisons-Alfort.
- ANSES 2019b. AVIS révisé du 2 décembre 2019 et rapport d'expertise collective relatif à l'optimisation des plans de surveillance et de contrôles officiels de la contamination chimique des denrées alimentaires à toutes les étapes de la chaîne alimentaire (hors alimentation pour animaux et eau). pages 400. Maisons-Alfort.
- EFSA 2008. Scientific Opinion to evaluate the 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 Journal 2008;6(4):705, 84 pp.
- DODD KW, GUENTHER PM, FREEDMAN LS, SUBAR AF, KIPNIS V, MIDTHUNE D, TOOZE JA, KREBS-SMITH SM. 2006. Statistical methods for estimating usual intake of nutrients and foods: a review of the theory. J Am Diet Assoc. 106:1640–50.
- EFSA 2011. Guidance of EFSA on the use of the EFSA Comprehensive European Food Consumption Database in Intakes Assessment. EFSA Journal 2011;9(3):2097, 34 pp.
- EFSA 2012. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR); Guidance on the Use of Probabilistic Methodology for Modelling Dietary Exposure to Pesticide Residues. EFSA Journal, 10, 2839.
- EFSA SCIENTIFIC COMMITTEE, BENFORD, D., HALLDORSSON, T., JEGER, M. J., KNUtSEN, H. K., MORE, S., NAEGELI, H., NOTEBORN, H., OCKLEFORD, C., RICCI, A., RYCHEN, G., SCHLATTER, J. R., SILANO, V., SOLECKI, R., TURCK, D., YOUNES, M., CRAIG, P., HART, A., VON GOETZ, N., KOUTSOUMANIS, K., MORTENSEN, A., OSSENDORP, B., MARTINO, L., MERTEN, C., MOSBACH-SCHULZ, O. & HARDY, A. 2018. Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments. EFSA Journal 2018;16(1):5123, 39 pp.
- EFSA, DUJARDIN B AND KIRWAN L, 2019a. Technical report on the raw primary commodity (RPC) model: strengthening EFSA's capacity to assess dietary exposure at different levels of the food chain, from raw primary commodities to foods as consumed. EFSA supporting publication 2019:EN-1532. 30pp. doi:10.2903/sp.efsa.2019.EN-1532
- EFSA, DUJARDIN, B. & BOCCA, V. 2019b. Cumulative dietary exposure assessment of pesticides that have chronic effects on the thyroid using SAS® software. EFSA Journal, 17, e05763.
- EFSA, CRAIG PS, DUJARDIN B, HART A, HERNANDEZ-JEREZ AF, HOUGAARD BENNEKOU S, KNEUER C, OSSENDORP B, PEDERSEN R, WOLTERINK G AND MOHIMONT L, 2020a. Scientific report on the cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have chronic effects on the thyroid. EFSA Journal 2020;18(4):6088, 71 pp.

- EFSA, ANASTASSIADOU M, BERNASCONI G, BRANCATO A, CARRASCO CABRERA L, GRECO L, JARRAH S, KAZOCINA A, LEUSCHNER R, MAGRANS JO, MIRON I, NAVE S, PEDERSEN R, REICH H, ROJAS A, SACCHI A, SANTOS M, STANEK A, THEOBALD A, VAGENENDE B AND VERANI A, 2020b. Reasoned Opinion on the review of the existing maximum residue levels for bixafen according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal 2020;18(1):5998, 48 pp.
- EFSA, ANASTASSIADOU M, BERNASCONI G, BRANCATO A, CARRASCO CABRERA L, GRECO L, JARRAH S, KAZOCINA A, LEUSCHNER R, MAGRANS JO, MIRON I, NAVE S, PEDERSEN R, REICH H, ROJAS A, SACCHI A, SANTOS M, STANEK A, THEOBALD A, VAGENENDE B AND VERANI A, 2020c. Reasoned Opinion on the review of the existing maximum residue levels for fluxapyroxad according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal 2020;18(1):5984, 99 pp.
- EFSA, ANASTASSIADOU M, CHOI J, COJA T, DUJARDIN B, HART A, HERNANDEZ-JEREZ AF, JARRAH S, LOSTIA A, MACHERA K, MANGAS I, MIENNE A, SCHEPENS M, WIDENFALK A and MOHIMONT L, 2021. Scientific report on the cumulative dietary risk assessment of chronic acetylcholinesterase inhibition by residues of pesticides. EFSA Journal 2021;19(2):6392, 151 pp.
- EFSA, ANAGNOSTOPOULOS C, ANASTASSIADOU M, CASTOLDI AF, CAVELIER A, COJA T, CRIVELLENTI F, DUJARDIN B, HART A, HOOGHE W, JARRAH S, MACHERA K, MENEGOLA E, METRUCCIO F, SIEKE C AND MOHIMONT L, 2022. Scientific Report on retrospective cumulative dietary risk assessment of craniofacial alterations by residues of pesticides. EFSA Journal 2022;20(10):7550, 255 pp.
- EUROPEAN COMMISSION (2018) Commission working document on risk management aspects related to the assessment of cumulative exposure, SANTE-2015-10216 rev. 7.
- GOEDHART PW, VAN DER VOET H, KNUPPEL S, DEKKERS ALM, DODD KW, BOEING H AND VAN KLAVEREN JD, 2012. A comparison by simulation of different methods to estimate the usual intake distribution for episodically consumed foods. supporting publications 2012;en-299, 65 pp.
- SCHOLZ, R., VAN DONKERSGOED, G., HERRMANN, M., KITTELMANN, A., VON SCHLEDORN, M., GRAVEN, C., MAHIEU, K., VAN DER VELDE-KOERTS, T., ANAGNOSTOPOULOS, C., BEMPELOU, E. and MICHALSKI, B. 2018. Database of processing techniques and processing factors compatible with the EFSA food classification and description system FoodEx 2 Objective 3: European database of processing factors for pesticides in food. EFSA Supporting Publications, 15, 1510E.
- VAN KLAVEREN, J. D., KRUISSELBRINK, J. W., DE BOER, W. J., VAN DONKERSGOED, G., BIESEBEEK, J. D. T., SAM, M. and VAN DER VOET, H. 2019. Cumulative dietary exposure assessment of pesticides that have chronic effects on the thyroid using MCRA software. EFSA Supporting Publications, 16, 1707E.
- VAN KLAVEREN, J.D., VAN DEN BRAND, A.D., VAN DONKERSGOED, G., VAN DER VELDE-KOERTS, T., VAN DER VOET, H., KRUISSELBRINK, J.W., DE BOER, W.J., VAN LENTHE, M., SPRONG, C., 2021. Proposed prospective scenarios for cumulative risk assessment of pesticide residues. EFSA supporting publication 2021:EN-6811. 137 pp.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Avis de l'Anses relatif à l'évaluation de l'exposition des consommateurs français aux SDHI. (saisine 2019-SA-0135). Maisons-Alfort : Anses, 70 p.

MOTS-CLÉS

Evaluation du risque cumulé, Exposition cumulée rétrospective, risque pour le consommateur, Inhibiteurs de la succinate deshydrogénase, fongicides, insecticides/acaricides

Cumulative risk assessment, retrospective cumulative exposure, consumer risk, succinate dehydrogenase inhibitors, fungicides, insecticides/acaricides

ANNEXE 1

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.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été adoptés par le CES suivant :

CES « Substances et produits phytopharmaceutiques, biocontrôle » du 06/07/2023

Président

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien militaire (Service de santé des Armées). Spécialité : Toxicologie, Evaluation des risques, Réglementation, Radionucléides, Chimie Analytique

Vice-président

M. Christian GAUVRIT – Retraité de l'Institut national de la recherche agronomique - INRA. Spécialité : Efficacité, Herbicides, physiologie végétale, adjuvants, formulants

Membres

M. Marc BARDIN – Directeur de recherche (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement - INRAE). Spécialité : Efficacité, Biocontrôle, phytopathologie, microbiologie

M. Enrique BARRIUSO – Directeur de recherche (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement - INRAE). Spécialité : Environnement, devenir, transferts, sols, chimie

M. Philippe BERNY – Enseignant – Chercheur (Vetagro Sup). Spécialité : Ecotoxicologie, oiseaux et mammifères

Mme Marie-France CORIO-COSTET – Directrice de recherche (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement - INRAE). Spécialité : Efficacité, fongicides, herbicides, vigne, résistance, stimulateurs des Défenses des Plantes, Biocontrôle,

M. Jean-Pierre CUGIER – Retraité du Ministère de l'agriculture, Senior Scientific Officer (Autorité européenne de sécurité des aliments) jusqu'au 30/09/2016. Spécialité : Résidus et sécurité consommateur

M. Marc GALLIEN – Chargé de mission (MSA). Spécialité : Application des produits phytopharmaceutiques, Exposition des opérateurs et des travailleurs, Analyse des conséquences sur la santé humaine des expositions aux produits phytopharmaceutiques

Mme Sonia GRIMBUHLER – Chercheuse (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement - INRAE). Spécialité : Evaluation de l'exposition des agriculteurs - Machinisme agricole - Mesurage de terrain

Mme Guillermina HERNANDEZ RAQUET – Directrice de recherche (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement - INRAE) . Spécialité : Microbiologie, écologie microbienne, biodégradation, chimie analytiques, polluants persistants, écotoxicologie, biotechnologie

M. François LAURENT – Chargé de recherche (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement - INRAE). Spécialité : Métabolisme, résidus composés organiques, Contamination de l'environnement, Physiologie Végétale

Mme Laure MAMY – Directrice de recherche (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement - INRAE). Spécialité : Devenir des pesticides dans l'environnement – Modélisation

M. Patrick SAINDRENAN Patrick – Retraité du Centre national de la recherche scientifique – CNRS. Spécialités : Phytopathologie, Fongicides, Stimulateurs des Défenses des Plantes, Modes d'action, Biocontrôle, Métabolisme de résidus de pesticides dans les végétaux

Mme Jeanne STADLER – Consultante en Toxicologie, Retraîtée du Centre de recherche Pfizer. Spécialité : Toxicologie de la reproduction

ANNEXE 2

Texte de l'autosaisine 2019-SA-0135

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 réaliser une évaluation de l'exposition des consommateurs français exposés aux fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI).

1.2 Contexte de l'autosaisine

Dans le cadre de la saisine relative à l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI) (saisine 2019-SA-0113¹), le groupe d'experts mandaté sur le sujet a conclu que le niveau des expositions chroniques alimentaires liées à chaque substance rapportée à leur valeur toxicologique de référence respective était faible. Néanmoins, cette évaluation a été conduite pour chaque substance active individuellement. Actuellement, 11 substances actives de cette famille entrent dans la composition de produits phytopharmaceutiques fongicides autorisés en France.

Dans ce contexte, une évaluation des risques cumulée aux SDHI via l'alimentation est pertinente. La poursuite des travaux concernant les approches cumulées est par ailleurs une recommandation du groupe d'experts.

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

La phase exploratoire ayant montré que ces travaux étaient faisables, une évaluation des risques cumulée aux substances fongicides inhibitrices de la succinate deshydrogénase via l'alimentation sera conduite. Elle s'appuiera sur l'approche en 2 étapes proposée par la Commission Européenne (SANTE-2015-10216 rev. 7, 2018) ; la première étape consistant en une évaluation de l'exposition conservatrice

¹ Avis de l'Anses relatif à l'évaluation du signal concernant la toxicité des fongicides inhibiteurs de la succinate deshydrogénase (SDHI), Janvier 2019. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PHYTO2018SA0113Ra.pdf>

via une approche déterministe basée sur l'index de danger, la seconde à une évaluation probabiliste conduite en utilisant le logiciel MCRA².

Pour l'évaluation probabiliste, les données de contamination des denrées seront issues des plans de surveillance et de contrôle français portant sur 3 années (2013-2015) et les données de consommation, de l'étude INCA 2. Pour cela, un formatage de ces données et la construction de scénarios d'exposition pour le paramétrage du logiciel MCRA sera nécessaire.

Les résultats de l'évaluation seront présentés selon les scénarios préalablement définis et comprendront des hypothèses d'exposition haute et basse pour les différentes catégories de populations.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

Fin prévisionnelle des travaux : Mars 2020

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

Fait à Maisons-Alfort, le **25 JUIL. 2019**



Dr Roger Genet
Directeur général

² Dans le cadre d'un projet Européen de recherche [EU project EuroMix](#) (2015-2019), le RIVM a développé le logiciel MCRA (Monte Carlo Risk Assessment) qui est à la disposition des Etats membres. Ce logiciel permet une estimation probabiliste de l'exposition cumulée (aiguë et chronique) aux résidus de pesticides à partir des données d'exposition réelles des populations.

ANNEXE 3 – SUBSTANCES ACTIVES SDHI PRISES EN COMPTE DANS CETTE EVALUATION

Tableau A3. 1 NOAEL UE des substances SDHI (à gauche) et NOAEL proposées par le groupe d'experts (à droite) en mg/kg pc/j. Lorsque des LOAELs et des facteurs d'incertitudes d'extrapolation (UFe) sont disponibles, la NOAEL a été re-calculé (NOAEL = LOAEL/UFe) ; RPF calculés pour l'analyse principale A et B.

Substance	NOAEL (EU)	RPF (analyse principale A)	NOAEL (saisine n°2019-SA-0202)	RPF (analyse principale B)	Commentaires
Bénodanil*	0,82	1	0,27	1	NOAEL de la carboxine
Benzovindiflupyr	4,9	0,17	4,9	0,06	
Bixafène	2	0,41	2	0,14	
Boscalide	4,4	0,19	4,4	0,06	
Carboxine	0,82	1	0,27	1	Saisine : LOAEL = 0,82 ; UFe = 3
Cyénopyrafène (a)	0,82	1	0,27	1	non notifiée comme SA phytopharmaceutique
Cyflumétofène (b)	17	0,05	10	0,03	
Fenfurame*	0,82	1	0,27	1	
Fluindapyr	na	na	na	na	En cours d'évaluation
Fluopyram	1,2	0,68	0,4	0,68	Saisine : LOAEL = 1,2 ; UFe = 3
Flutolanil	8,7	0,09	8,7	0,03	
Fluxapyroxade	2,1	0,39	2,1	0,13	
Inpyrfluxam	na	na	na	na	En cours d'évaluation
Isofétamide	1,57	0,52	1,57	0,15	
Isoflucypram	na	na	na	na	En cours d'évaluation
Isopyrazam	2,75	0,30	1,83	0,15	LOAEL (EU) = 5,5 ; UFe (EU) = 2 Saisine : UFe = 3
Mépronil*	0,82	1	0,27	1	NOAEL de la carboxine
Oxycarboxine*	0,82	1	0,27	1	NOAEL de la carboxine
Penflufène	4	0,21	4	0,07	
Penthiopyrade	11	0,07	3	0,09	Saisine : LOAEL = 9 ; UFe = 3
Pydiflumétofène	9,2	0,09	9,2	0,03	
Sédaxane	11	0,07	11	0,02	

* substances non autorisées depuis 2002, la NOAEL prise en compte dans le cadre de cette évaluation est celle de la carboxine.

(a) le cyénopyrafène n'a jamais été notifié comme SA phytopharmaceutique en Europe est n'est donc pas pris en compte dans cette évaluation.

(b) aucune donnée sur le cyflumétofène n'est disponible dans les plans PSPC 2017-2021, les calculs de l'exposition et du risque liés au SDHI ne prennent pas en compte cette substance.

Tableau A3. 2 Définitions du résidu dans les denrées d'origine végétale (DoV), les denrées d'origine animale (DoA) et le miel (N=16).

Définition du résidu pour la surveillance et le contrôle (DR-Surv) selon les règlements européens pendant les années 2017-2021.

SA	DR-Surv DoV	DR-Surv DoA
bénodanil	na	na
benzovindiflupyr	DoV: benzovindiflupyr	DoA: benzovindiflupyr
bixafène	DoV: bixafène	DoA: somme du bixafen et du desméthyl-bixafen, exprimée en bixafen ¹
boscalide	DoV: boscalide	DoA (uniquement rein et foie): Somme du boscalid et de son métabolite hydroxy 2-chloro-N-(4'-chloro-5-hydroxy-biphényl-2-yl)nicotinamide (sous forme libre et conjuguée), exprimée en boscalide Pour les autres DoA : boscalide
carboxine	DoV: somme de la carboxine et de ses métabolites le sulfoxyde de carboxine et l'oxycarboxine (sulfone de carboxine), exprimée en carboxine	DoA: somme de la carboxine et de ses métabolites le sulfoxyde de carboxine et l'oxycarboxine (sulfone de carboxine), exprimée en carboxine
fluopyram	DoV: fluopyram	DoA: somme du fluopyram et du fluopyram-benzamide (M25), exprimée en fluopyram ¹
flutolanil	DoV: flutolanil	DoA: flutolanil (flutolanil et ses métabolites contenant la fraction acide 2-trifluorométhylbenzoïque, exprimé en flutolanil) ¹
fluxapyroxade	DoV: fluxapyroxade	DoA: fluxapyroxade
isofétamide	DoV: isofétamide	DoA: isofétamide
isopyrazam	DoV: isopyrazam	DoA: isopyrazam
mépronil	na	na
oxycarboxine	na	na
pidyflumétofène	en cours d'approbation	en cours d'approbation
penflufène	DoV: penflufène (somme des isomères)	DoA: penflufène (somme des isomères)
penthiopyrade	DoV: penthiopyrade	DoA: penthiopyrade
sédaxane	DoV: sédaxane (somme des isomères)	DoA: sédaxane (somme des isomères)

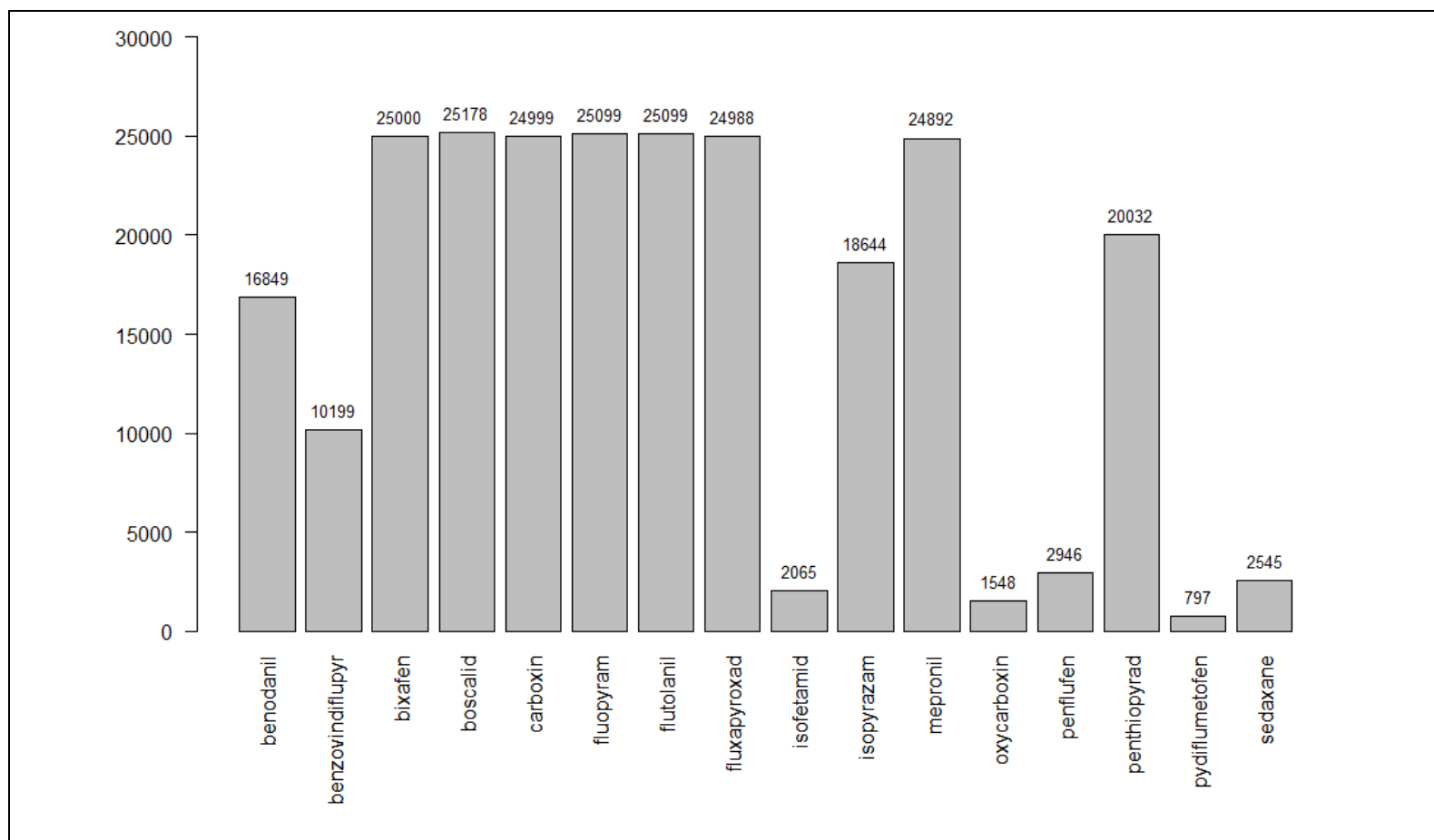
na : SA non approuvée.

¹ : Sauf pour miels et autres produits de l'apiculture.

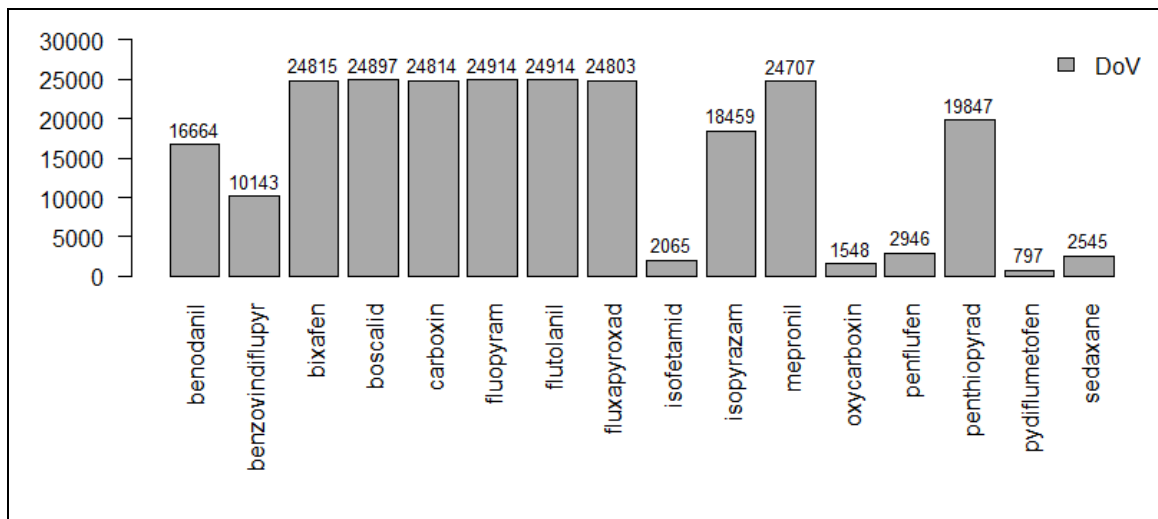
NB : Le cyénopyrafène n'a jamais été notifié comme SA phytopharmaceutique en Europe et n'est donc pas pris en compte dans cette évaluation ; Aucune donnée sur le cyflumétofène n'est disponible dans les plans PSPC 2017-2021, les calculs de l'exposition et du risque liés au SDHI ne prennent pas en compte cette substance.

ANNEXE 4 – DESCRIPTION DES DONNEES DE CONCENTRATION.

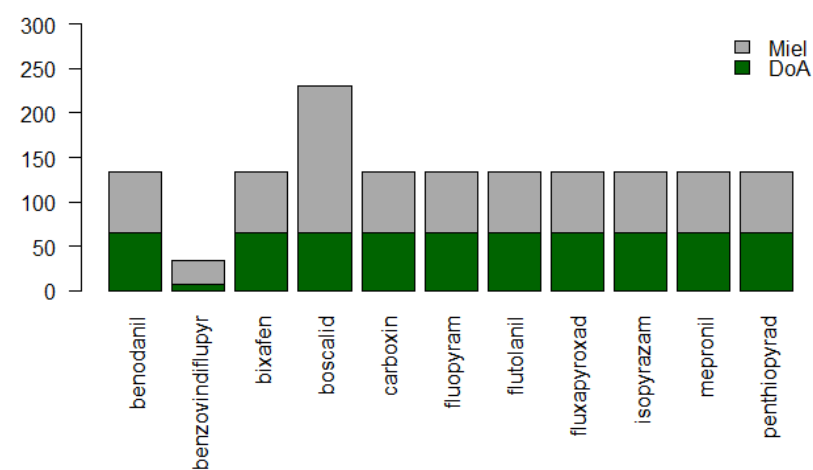
NB : Le cyénopyrafène n'a jamais été notifié comme SA phytopharmaceutique en Europe et n'est donc pas pris en compte dans cette évaluation ; Aucune donnée sur le cyflumétofène n'est disponible dans les plans PSPC 2017-2021, les calculs de l'exposition et du risque liés au SDHI ne prennent pas en compte cette substance. Ces 2 SA ne sont pas représentées dans les tableaux et graphiques suivants.



Graphique A4. 1 Nombre de mesures réalisées par SA (N=16) dans les PSPC 2017-2021 en France.

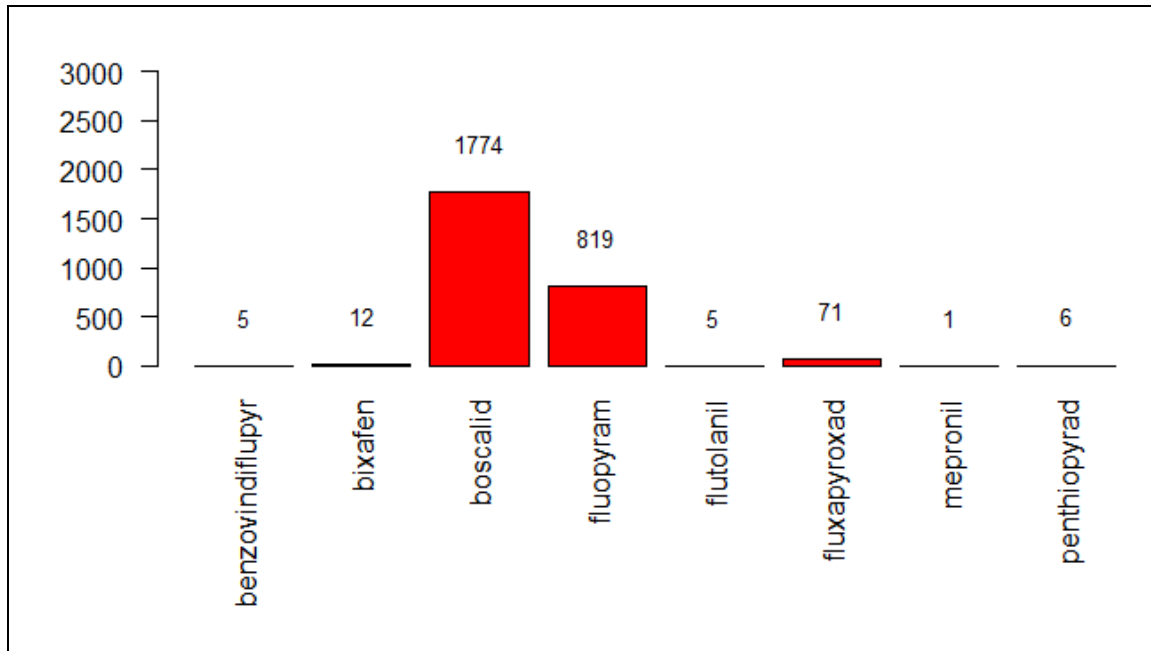


Graphique A4. 2 Nombre de mesures réalisées par SA (N=16) sur des denrées d'origine végétale (DoV) dans les PSPC 2017-2021 en France.



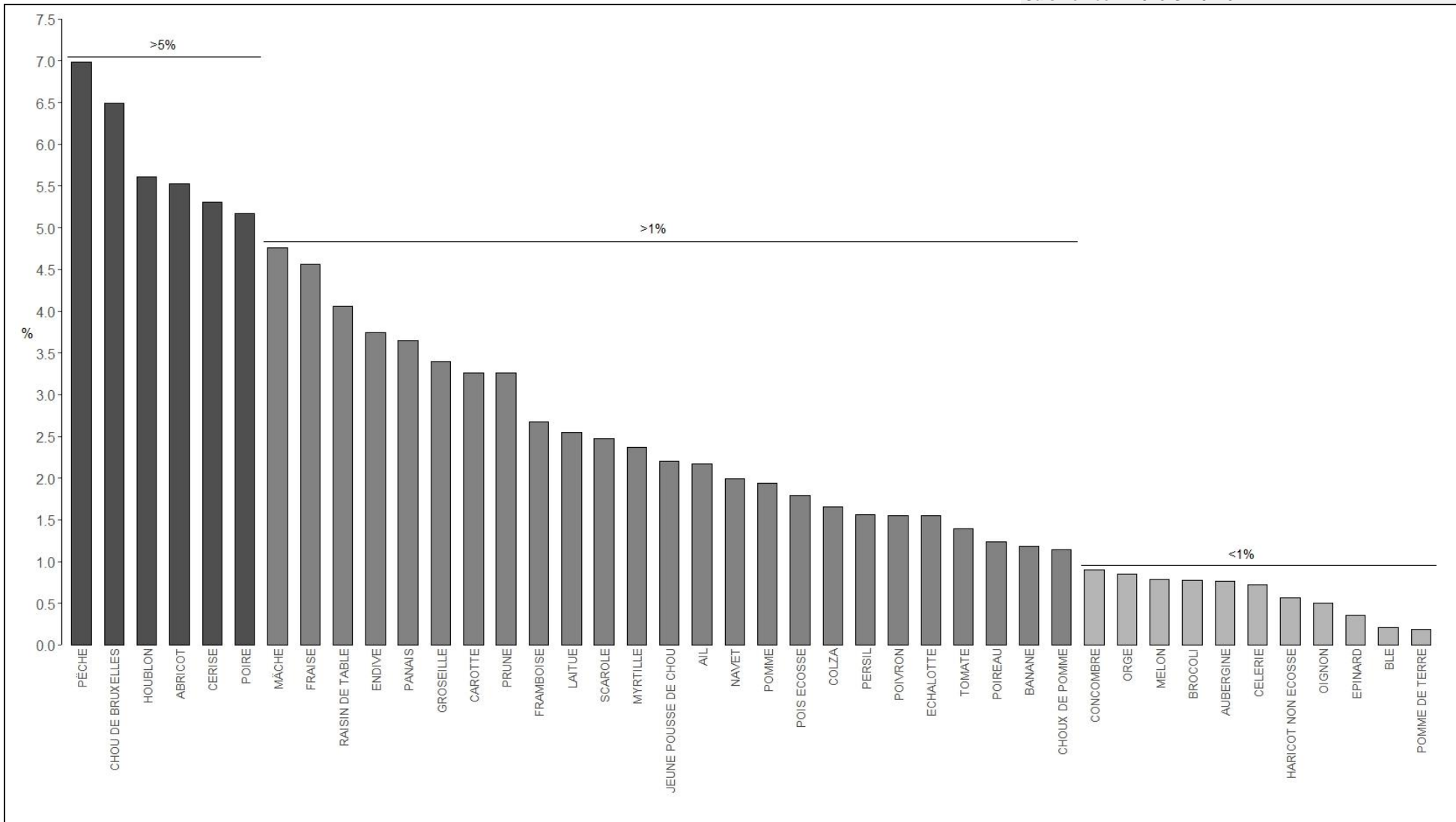
Graphique A4. 3 Nombre de mesures réalisées par SA (N=16) sur des denrées d'origine animale (DoA), uniquement œuf et lait en vert ; et dans le miel en gris, dans les PSPC 2017-2021 en France.

Aucune mesure n'a été effectuée sur des DoA et dans le miel pour l'isofétamide, l'oxycarboxine, le penflufène, le pydiflumétofène et le sedaxane.



Graphique A4. 4 Nombre de résultats analytiques quantifiables (supérieurs ou égaux aux limites de quantification) par SA (N=16) (PSPC 2017-2021 en France).

Aucune résultat analytique n'était quantifiable pour le bénomol, la carboxine, l'isofétamide, l'isopyrazam, l'oxycarboxine, le penflufène, le pydiflumétofène et le sexadane.



Graphique A4. 5 Nombre de résultats analytiques quantifiables (supérieurs ou égaux aux limites de quantification) rapporté au nombre d'analyses effectuées par denrée toutes substances confondues (N=16) (PSPC 2017-2021 en France) en pourcent (%). Les denrées ayant plus de 5% de résultats analytiques quantifiables sont représentés en gris foncé, celles entre 1 et 5% sont en gris et celles avec moins de 1% en gris clair. Seules les 42 denrées ayant plus de 10 résultats analytiques quantifiables sont présentées dans ce graphique.

Tableau A4. 1 Dix-neuf denrées classées selon le pourcentage de résultats analytiques quantifiés rapporté au nombre de mesures quantifiées toutes substances SDHI confondues (N=16).

Denrée	Fréquence de résultats quantifiables
PÊCHE	6,9%
CERISES	6,0%
CAROTTES	6,0%
POIRE	5,7%
RAISIN DE TABLE	5,2%
FRAISES	5,2%
POIVRONS	5,1%
ABRICOTS	4,8%
CHOUX DE BRUXELLES	4,1%
MÂCHE	3,9%
POMME	3,9%
ENDIVE	3,2%
POIS NON ECOSSES	3,2%
TOMATES	3,1%
LAITUE	3,0%
NAVET	2,3%
PRUNES	1,9%
PANAIS	1,5%
BANANE	1,4%
AUTRES (N=69)	23,8%

Tableau A4. 2 Nombre de mesures réalisées et nombre de denrées analysées par substance active dans les PSC 2017-2021 en France. Pourcentage par rapport au nombre total de denrées consommées selon INCA 3 (N=339)

Substance active	Nombre de mesures réalisées par SA	Nombre de denrées analysées (% par rapport au nombre total de denrées consommées en France selon INCA 3)
Bixafène	Environ 25000	216 (64%)
Boscalide		217 (64%)
Carboxine		216 (64%)
Fluopyram		217 (64%)
Flutolanil		217 (64%)
Fluxapyroxade		216 (64%)
Mépronil		217 (64%)
Bénodanil	Entre 10000 et 20000	208 (61%)
Benzovindiflupyr		194 (57%)
Isopyrazam		210 (62%)
Penthiopyrade		211 (62%)
Isofétamide	< 3000	102 (30%)
Oxycarboxine		80 (24%)
Penflufène		108 (32%)
Pydiflumétofène		82 (24%)
Sédaxane		107 (31%)

Tableau A4. 3 Pourcentage de couverture des DoV* ayant une LMR supérieure à la LOQ par SA dans les PSC 2017-2021 en France

Substance active	Pourcentage de couverture des DoV ayant une LMR > LOQ
Bixafène	75%
Boscalide	61,2%
Fluopyram	64,5%
Flutolanil	80%
Fluxapyroxade	81,1%
Benzovindiflupyr	69,8%
Isopyrazam	73,3%
Penthiopyrade	73,3%
Isofétamide	50%
Sédaxane	99,9%

* Dans le cadre de cette étude, une DoV est considérée comme couverte si au moins 10 échantillons par couple denrée-SA ont été analysés.

Le bénodanil, la carboxine, le mépronil, l'oxycarboxine, le penflufène, le pydiflumétofène n'ont aucune LMR > LOQ

ANNEXE 5 – DESCRIPTION DES DONNEES SUPPLEMENTAIRES

5.1 Facteurs de transformation (PF)

Tableau A5. 1 Facteurs de transformation (PF) utilisés, issus de la base de données européenne (Scholz et al., 2018)²². Les facteurs médians identifiés comme fiables ont été pris en compte.

Substance active	Denrée brute	Type de transformation	PF
Benzovindiflupyr	blé	mouture du grain	1,12
Benzovindiflupyr	blé	production d'amidon	0,42
Benzovindiflupyr	cacahuète	grillées	0,10
Benzovindiflupyr	cacahuète	production d'huile	0,11
Benzovindiflupyr	cacahuète	production huile à froid	0,11
Benzovindiflupyr	cacahuète	production huile à base de solvant	0,11
Benzovindiflupyr	cacahuète	beurre de cacahuète	0,10
Benzovindiflupyr	colza	production huile à base de solvant	1,23
Benzovindiflupyr	coton	production huile à base de solvant	0,09
Benzovindiflupyr	haricots ricin	production huile à froid	3,15
Benzovindiflupyr	orge	production de bière	0,08
Benzovindiflupyr	pomme	séché (déhydraté)	12,24
Benzovindiflupyr	pomme	Jus	0,06
Benzovindiflupyr	pomme	Mis en conserve	0,05
Benzovindiflupyr	pomme	purée	0,44
Benzovindiflupyr	pomme de terre	cuite dans l'eau	0,03
Benzovindiflupyr	pomme de terre	roties	0,13
Benzovindiflupyr	pomme de terre	pelée	0,03
Benzovindiflupyr	pomme de terre	production d'amidon	0,02
Benzovindiflupyr	raisin de cuve	Jus	0,83
Benzovindiflupyr	raisin de cuve	vinification	0,06
Benzovindiflupyr	raisin de table	séché (déhydraté)	2,53
Benzovindiflupyr	raisin de table	Jus	0,09
Benzovindiflupyr	soja	production huile à base de solvant	0,88
Benzovindiflupyr	soja	boisson à base de soja	0,13
Benzovindiflupyr	soja	tofu	0,13
Benzovindiflupyr	soja	sauce	0,13
Benzovindiflupyr	tomates	séché (déhydraté)	7,96
Benzovindiflupyr	tomates	Jus	0,06
		Jus / traitement haute pression	
Benzovindiflupyr	tomates	(pascalisation)	0,07
Benzovindiflupyr	tomates	Mis en conserve	0,03
Benzovindiflupyr	tomates	purée	0,15
Benzovindiflupyr	tomates	purée / Concentration, évaporation	0,38
Bixafène	orge	polissage	0,23
Bixafène	orge	maltage	0,75
Bixafène	orge	production de bière	0,13
Boscalide	blé	mouture du grain	1,82
Boscalide	carottes	cuite dans l'eau	0,11
		Jus / traitement haute pression	
Boscalide	carottes	(pascalisation)	0,11
Boscalide	carottes	Mis en conserve	0,11
Boscalide	cerise	Mis en conserve	0,58
Boscalide	colza	production d'huile	1,31
Boscalide	colza	production huile à froid	1,17
Boscalide	colza	production huile à base de solvant	1,09
Boscalide	orge	polissage	0,31

²² Scholz, R., et al. (2018). "Database of processing techniques and processing factors compatible with the EFSA food classification and description system FoodEx 2 Objective 3: European database of processing factors for pesticides in food." EFSA Supporting Publications 15(11): 1510E.

Substance active	Denrée brute	Type de transformation	PF
Boscalide	orge	maltage	0,48
Boscalide	orge	production de bière	0,02
Boscalide	pomme	Jus / pasteurisé	0,08
Boscalide	pomme	purée	0,91
Boscalide	prunes	séché (déhydraté)	3,02
Boscalide	prunes	purée	1,88
Boscalide	raisin de table	séché (déhydraté)	2,42
Boscalide	soja	production huile à base de solvant Jus / traitement haute pression	0,42
Boscalide	tomates	(pascalisation)	0,16
Boscalide	tomates	Mis en conserve	0,06
Boscalide	tomates	purée	0,35
Boscalide	tomates	purée / Concentration, évaporation	1,06
Fluopyram	fraises	Mis en conserve	0,32
Fluopyram	raisin de cuve	Jus	0,45
Fluopyram	raisin de cuve	vinification	0,37
Fluopyram	raisin de table	Jus	0,08
Fluopyram	raisin de table	Jus / pasteurisé	0,53
Fluopyram	tomates	séché (déhydraté)	4,32
Fluopyram	tomates	Jus	0,41
Fluopyram	tomates	Jus / pasteurisé	0,36
Fluopyram	tomates	Mis en conserve	0,21
Fluopyram	tomates	purée	0,91
Fluopyram	tomates	purée / Concentration, évaporation	0,46
Fluxapyroxad	canne à sucre	production de sucre	0,16
Fluxapyroxad	maïs	mouture du grain	0,58
Fluxapyroxad	maïs	mouture du grain	2,29
Fluxapyroxad	maïs	production d'amidon	0,14
Fluxapyroxad	riz	polissage	0,25
Fluxapyroxad	riz	mouture du grain	5,88
Isofétamide	raisin de cuve	vinification	0,30
Isofétamide	raisin de table	Jus / pasteurisé	0,13
Isopyrazam	blé	mouture du grain	0,92
Isopyrazam	orge	polissage	0,40
Isopyrazam	orge	maltage	0,42
Isopyrazam	orge	production de bière	0,13
Isopyrazam	pomme	séché (déhydraté)	6,01
Isopyrazam	pomme	Jus / pasteurisé	0,02
Isopyrazam	pomme	Mis en conserve	0,05
Isopyrazam	pomme	purée	0,19
Isopyrazam	tomates	séché (déhydraté)	8,70
Isopyrazam	tomates	Jus	0,25
Isopyrazam	tomates	Mis en conserve	0,22
Isopyrazam	tomates	purée	6,55
Isopyrazam	tomates	purée / Concentration, évaporation	7,42
Penthiopyrade	blé	mouture du grain	0,06
Penthiopyrade	cacahuète	production d'huile	1,55
Penthiopyrade	colza	production d'huile	1,54
Penthiopyrade	colza	production huile à froid	1,76
Penthiopyrade	colza	production huile à base de solvant	1,43
Penthiopyrade	orge	polissage	0,56
Penthiopyrade	orge	maltage	0,70
Penthiopyrade	orge	production de bière	0,13
Penthiopyrade	pomme	Jus / pasteurisé	0,04
Penthiopyrade	pomme	Mis en conserve	0,02
Penthiopyrade	pomme	purée	0,02
Penthiopyrade	pomme de terre	cuite dans l'eau	0,32
Penthiopyrade	pomme de terre	cuit au micro-onde	0,60
Penthiopyrade	pomme de terre	pelée	0,14
Penthiopyrade	prunes	séché (déhydraté)	1,40

Substance active	Denrée brute	Type de transformation	PF
Penthiopyrade	tomates	Jus / pasteurisé	0,31
Penthiopyrade	tomates	Mis en conserve	0,15
Penthiopyrade	tomates	purée	1,90
Penthiopyrade	tomates	purée / Concentration, évaporation	2,47

Tableau A5. 2 Facteurs de transformation (PF) disponibles depuis 2018 dans les avis raisonnés de l'EFSA relatifs aux SA SDHI et ajoutés à la table de données de transformation (ci-dessus).

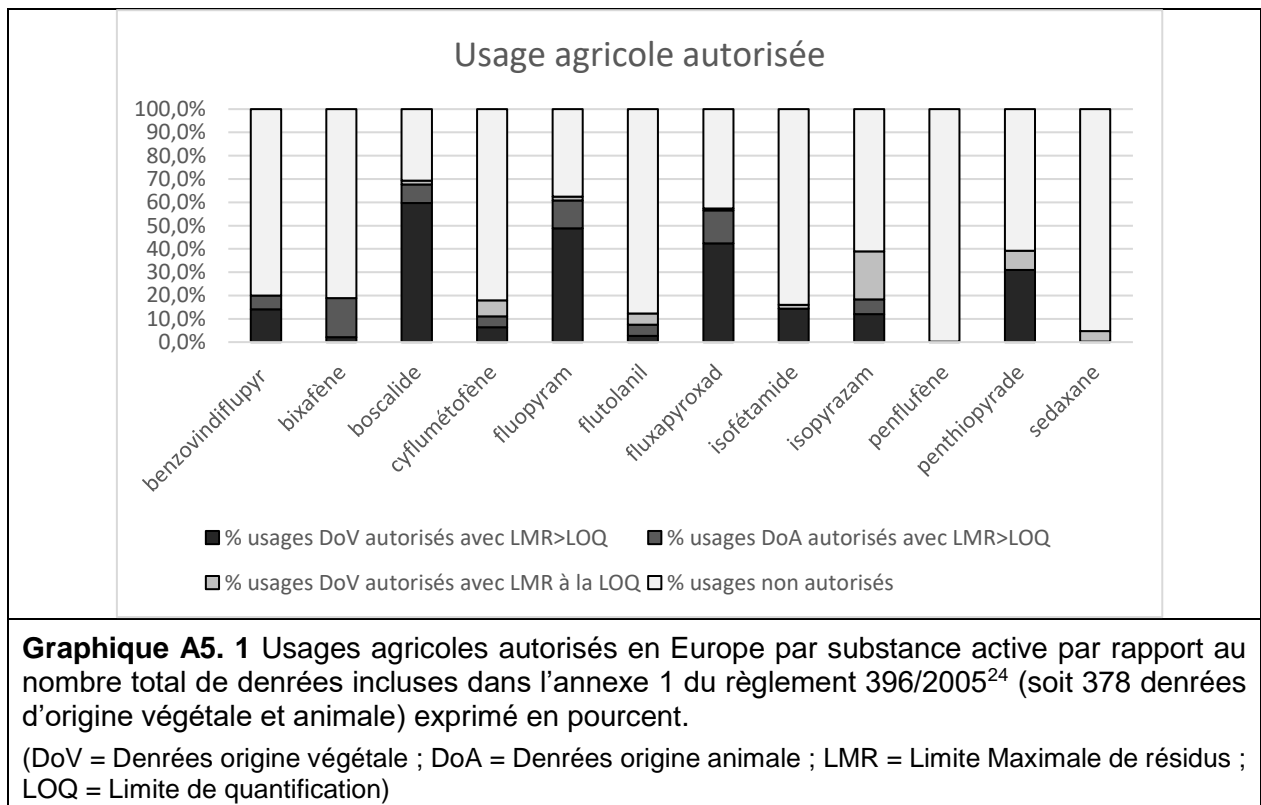
Substance active	Denrée brute	Type de transformation	PF	Référence
Bixafène	blé	mouture du grain, production de farine	0,25	EFSA, 2020b
Bixafène	colza	production d'huile	2,00	EFSA, 2020b
Fluxapyroxad	melon	épluché	0,38	EFSA, 2020c
Fluxapyroxad	blé	mouture du grain, production de farine	0,94	EFSA, 2020c

5.2 Usages agricoles autorisés

Méthodologie utilisée pour établir la liste des « usages agricoles autorisés » en Europe.

La liste des « usages agricoles autorisés » a été établie de la manière suivante :

- 1- Utilisation des Règlements LMR européens jusqu'à 2021 inclus (EU Pesticide database) : Si pour un couple denrée-SA, la Limite Maximale de Résidus (LMR) est supérieure à la LOQ, cela signifie que des résidus sont attendus dans la denrée. Par conséquent, on considère qu'un usage agricole est autorisé.
- 2- Utilisation des revues des LMR : si disponibles, les avis raisonnés de l'EFSA publiés pour chaque SA dans le cadre de l'Article 12 du Règlement EC 396/2005 ont été consultés. Si un usage agricole est listé, il a été considéré comme étant toujours autorisé en 2021.
- 3- Utilisation de la base e-phy²³ : la base nationale e-phy recense les usages agricoles autorisés en France. Elle a permis de compléter la liste des usages agricoles obtenue suite aux étapes 1 et 2 avec les usages qui ont été autorisés en France depuis la revue des LMR.



²³ [ephy | \(anses.fr\)](http://ephy.anses.fr)

²⁴ Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005, concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil (JOCE du 16/03/2005) et règlements modifiant ses annexes II, III et IV relatives aux limites maximales applicables aux résidus des produits figurant à son annexe I.

5.3 Gestion des valeurs non quantifiées

Ce paragraphe est traduit de EFSA, 2021 (Appendix C).

1) Définir la liste des combinaisons (COMB) de substances actives (SA) quantifiées dans une denrée brute. La liste est dérivée comme suit:

- a) Extraire de l'ensemble de données de concentration tous les échantillons qui ont au moins un résultat quantifiable.
- b) Identifier pour chacun des échantillons précédents les différentes COMB en concaténant les substances actives quantifiées dans chaque échantillon.
- c) Sélectionnez toutes les COMB distinctes et attribuez un identifiant.

Exemple : Parmi tous les échantillons de pommes, les substances X, Y et Z ont été mesurées, et les combinaisons suivantes ont été quantifiées dans des échantillons uniques : (X), (X-Y-Z), (Y), (X-Y) et (Y-Z). Ces combinaisons sont maintenant identifiées comme COMB1, COMB2, COMB 3, COMB 4 et COMB 5, respectivement.

2) Compter le nombre d'échantillons pour chaque COMB, c'est-à-dire le nombre de fois que la COMB apparaît dans l'ensemble de données.

Exemple : Le nombre d'échantillons de pommes où la COMB1 a été observée est de 200; le nombre d'échantillons de pommes où la COMB2 a été observée est de 23; etc

3) Identifier le périmètre analytique de chaque échantillon et, pour chaque COMB, indiquer le nombre d'échantillons où la COMB est couverte par celui-ci:

- a) À partir de l'ensemble de données de concentration, identifier pour chaque échantillon le périmètre analytique en concaténant les substances actives mesurées dans chaque échantillon.

Exemple : Les échantillons ont été mesurés soit pour la substance Y uniquement (périmètre analytique 1), soit pour les substances X et Y (périmètre analytique 2), soit pour les substances X, Y et Z (périmètre analytique 3) ou pour les substances Y et Z (périmètre analytique 4).

- b) Compter le nombre d'échantillons pour chaque périmètre analytique.

Exemple : Le nombre d'échantillons où le périmètre 1 a été mesuré est de 500; le nombre d'échantillons où le périmètre 2 a été mesuré est de 250; le nombre d'échantillons où le périmètre 3 a été mesuré est de 1250; Le nombre d'échantillons où le périmètre 4 a été mesuré est de 2000.

- c) Pour chaque COMB, identifiez les périmètres analytiques qui incluent tous les SA de cette COMB.

Exemple : COMB1 est couvert par le périmètre 2 et 3 uniquement.

- d) Pour chaque COMB, additionner le nombre d'échantillons pour tous les périmètres analytiques identifiés à l'étape 3c.

Exemple : Le nombre d'échantillons où les périmètres 2 et 3 ont été mesurés est de 250 et 1250. Par conséquent, le nombre total d'échantillons pour lesquels COMB1 est couverte par le périmètre analytique est de 1500.

4) Calculer la fréquence pour chaque COMB (N échantillons COMB/N échantillons périmètre analytique).

Exemple : Le nombre d'échantillons de pommes où COMB1 a été observée est de 200 (calculé à l'étape 2). Le nombre d'échantillons de pommes pour lesquels COMB1 est couverte par la portée analytique est de 1500 (calculé à l'étape 3). Par conséquent, la fréquence de COMB1 dans les pommes est de 13,3%.

5) Ajuster les fréquences des COMB autorisées (quand toutes les substances sont autorisées) afin d'obtenir une fréquence totale de COMB de 100 % par denrée brute. Cela suppose que chaque échantillon de l'ensemble de données de concentration a été traité selon une COMB.
Exemple : 5 COMB ont été observées dans les pommes et des fréquences pour chaque COMB ont été calculées : COMB1 (13,3 %), COMB 2 (2,3 %), COMB 3 (9,8 %), COMB 4 (1,2 %) et COMB 5 (0,2 %). Cependant, seules COMB1, COMB3 et COMB4 contiennent des substances qui sont toutes autorisées. Par conséquent, seuls ces COMB sont ajustés pour obtenir une fréquence totale de COMB de 100%. Les fréquences des COMB2 et COMB5 restent inchangées et les fréquences ajustées suivantes sont obtenues : COMB1 (53,4%), COMB 2 (2,3%), COMB 3 (39,3%), COMB4 (4,8%) et COMB5 (0,2%).

6) Calculer la fréquence d'utilisation pour chaque combinaison de denrée brute et de SA et identifier le nombre correspondant de mesures qui doit être réglé sur 1/2 LOQ:

a) Pour chaque combinaison denrée brute - SA, calculer la fréquence d'utilisation en additionnant les fréquences COMB de toutes les COMB qui contiennent la SA.

Exemple : 5 COMB ont été observées dans les pommes et les fréquences ajustées suivantes sont obtenues : COMB1 (53,4%), COMB 2 (2,3%), COMB 3 (39,3%), COMB4 (4,8%) et COMB5 (0,2%). Seules COMB1, COMB2 et COMB4 incluent l'utilisation de la substance X. Par conséquent, la fréquence d'utilisation estimée de la substance X dans les pommes est de 60,5%.

b) Pour chaque combinaison denrée brute - SA, calculer le pourcentage de zéros vrais (c.-à-d. 100 fréquences d'utilisation calculées à l'étape 6a).

Exemple : Si la fréquence d'utilisation estimée est de 60,5 %, le pourcentage attendu de zéros vrais est de 39,5 %.

c) Pour chaque combinaison denrée brute - SA, calculer le nombre de zéros vrais en multipliant le pourcentage de zéros vrais (calculé à l'étape 6.b) par le nombre de mesures pour cette SA et cette denrée et diviser par 100.

Exemple: Pour la substance X dans les pommes, si le pourcentage attendu de zéros vrais est de 39,5 % et le nombre total de mesures est de 3562. Le nombre estimé de mesures du zéro réel est de 1407.

d) Pour chaque combinaison denrée brute - SA, compter le nombre total de mesure. Soustraire de cette valeur le nombre d'échantillons qui ont déjà une valeur mesurée et le nombre de zéros vrai calculé à l'étape 6c. On obtient alors le nombre d'échantillon qui doivent être réglés à 1/2 de la LOQ. Si un nombre négatif est obtenu, régler à 0.

Exemple: Pour une substance X dans les pommes, si le nombre total de mesures est 3562, le nombre de mesures quantifiable est 126 et le nombre estimé de zéros vrai mesurés est 1407, le nombre de mesure à établir à 1/2 de la LOQ est 2029.

7) À partir des données inférieures à la LOQ de la table de concentration, sélectionnez au hasard pour chaque couple denrée brute - SA le nombre d'échantillons (tel que calculé ci-dessus). Attribuer une valeur de résidu de 1/2 LOQ.

8) Attribuer zéro à tous les enregistrements inférieurs à la LOQ restants dans la table des concentrations.

ANNEXE 6 - PARAMETRAGE DU LOGICIEL MCRA POUR LE NIVEAU II

Tableau A6. 1 Paramétrage du logiciel MCRA pour l'évaluation probabiliste de l'exposition cumulée (niveau II)

<u>Exposition alimentaire</u>	
Type évaluation	Exposition chronique cumulée
Niveau de calcul de l'exposition alimentaire	Personnalisé
Méthode d'estimation de l'exposition	Distribution
Modèle d'exposition chronique	OIM
Utilisation des facteurs de transformation	OUI
Nombre de simulation Monte Carlo	100 000
<u>Substances</u>	
Substance de référence	Carboxine
Analyse cumulée, plusieurs substances prises en compte	OUI
Utilisation des RPF	OUI
<u>Populations</u>	
Expression de l'exposition	Par kg de poids corporel
Poids corporel nominal de la population (kg)	70
<u>Concentration</u>	
Modèle de concentration	Empirique
Echantillonnage selon les co-occurrence dans même échantillons « sample based »	OUI
Imputation des valeurs manquantes	OUI
Retrait des échantillons dont le niveau de résidus dépasse la LMR fixée pour ce couple	NON
Prise en compte des données relatives aux concentration dans l'eau	NON
Remplacement des valeurs non quantifiées selon les OP	OUI
Valeur de remplacement des données non quantifiées, et facteur (f) utilisé	Par f x LOQ, f = 0,5
Utilisation règles d'extrapolation	OUI

<u>Fréquence et schéma d'occurrence (OP)</u>	
Ajustement des fréquences à 100 %	OUI
Limiter d'ajustement aux usages autorisés	OUI
Pour les denrées ayant au moins un profil d'occurrence spécifié, les profils d'occurrence non spécifiés sont associés à une absence d'utilisation	OUI
<u>Extrapolation</u>	
Seuil pour l'extrapolation	10
Restriction des extrapolations aux usages autorisés	OUI
Restriction des extrapolations aux denrées ayant des LMR identiques	OUI
<u>Consommation</u>	
Conversion des denrées selon la table de recette	OUI
Conversion selon les facteurs de transformations	OUI
Création d'une table de denrées « mesurées » d'après les données disponibles dans la table de concentration	OUI
Inclusion des denrées ayant uniquement des niveaux de résidus non quantifiés	OUI
Inclusion des substances pour lesquels les niveaux de résidus sont toujours non quantifiés	OUI
Prise en compte du « poids » de chaque individu dans l'étude de consommation « sampling weight »	NON
Restriction de la population aux seuls consommateurs	NON
Exclusion des individus ayant été suivi moins de 3 jours (soit la durée totale de l'étude de consommation)	NON
Restreindre les données de consommation à des denrées spécifiques	NON

<u>Incertitude</u>	
Analyse d'incertitude	OUI
Nombre d'itération pour l'analyse d'incertitude	100
Nombre d'itération par cycle	100 000
Ré-échantillonnage des données de concentrations	OUI
Ré-échantillonnage des individus	OUI
Ré-échantillonnage des facteurs de transformation	NON
Ré-échantillonnage des RPF	NON
Limite d'incertitude inférieure	2,5
Limite incertitude supérieure	97,5
<u>Expression des résultats</u>	
Percentile d'intérêt	99,9
Pourcentage pour l'extrémité supérieure de la distribution	99
Pourcentage inférieur de variabilité (%)	25
Pourcentage inférieur de variabilité (%)	75

ANNEXE 7 – RESULTATS

NB : Le cyénopyrafène n'a jamais été notifié comme SA phytopharmaceutique en Europe et n'est donc pas pris en compte dans cette évaluation ; Aucune donnée sur le cyflumétofène n'est disponible dans les plans PSPC 2017-2021, les calculs de l'exposition et du risque liés au SDHI ne prennent pas en compte cette substance. Ces 2 SA ne sont pas représentées dans les tableaux et graphiques suivants.

Tableau A7. 1 Consommation journalière moyenne (g/individu/jour) selon INCA 3 (population entière - 3-79 ans).

Denrée	Consommation moyenne (g/individu/jour)
LAIT	423
BETTERAVE SUCRIERE	267
BLE	162
ORANGE	107
POMME DE TERRE	69
POMME	68
RAISIN DE CUVE	54
TOMATE	44
ANANAS	35
OLIVE (HUILE)	33
OEUFS	24
RIZ	24
ORGE	23
GRAINS DE CAFE	20
CAROTTES	19
POULET (VIANDE)	17
VIANDE BOVINE	15
AUTRES	<15

Tableau A7. 2 Pourcentage de résultats analytiques > LOQ et égale à ½ de la LOQ par couple denrée-SA rapporté au nombre d'échantillons analysés par couple (niveau de résidus moyen en mg/kg). *Denrées les plus contributrices, SA les plus contributrices*

	boscalide	fluopyram	fluxapyroxade
FRAISES (N=304)	21,7% et 38,2% (0,037)	23,7% et 41,7% (0,033)	0,4% et 0,7% (0,00008)
PÊCHES (N=260-266)	36,2% et 27,5% (0,047)	33,8% et 26,3% (0,024)	0,8% et 0,6% (0,00012)
RAISIN DE TABLE (N=340-341)	21,8% et 38,5% (0,070)	13,2% et 23,4% (0,015)	6,2% et 10,9% (0,014)
POMME (N=522-531)	16,6% et 73,2% (0,017)	2,6% et 11,6% (0,0015)	0,4% et 1,7% % (0,00016)
POIRES (N=178-325)	34,5% et 56,7% (0,044)	12,3% et 20,7% (0,007)	0,3% et 0,5% (0,00006)
CERISES (N=329-331)	22,1% et 34,0% (0,036)	26,8% et 41,1% (0,026)	0% (0)
BLE (N=660-661)	0,9% et 42,0% (0,002)	0,5% et 21,0% (0,0011)	0,6% et 28,0% (0,0015)
TOMATES (N=600-609)	8,1% et 53,1% (0,007)	5,4% et 35,7% (0,003)	0% (0)
ABRICOTS (N=255)	26,3% et 40,1% (0,034)	20,8% et 31,7% (0,017)	3,1% et 4,8% (0,0008)
POMME DE TERRE (N=643-644)	0,3% et 15,1% (0,0008)	0% (0)	1,1% et 52,8% (0,003)
MÂCHES (N=223)	43,5% et 56,5% (0,65)	2,7% et 3,5% (0,008)	0% (0)
GRENADE (N=89)	2,3% et 0% (0,010)	0% (0)	0% (0)
FRAMBOISES (N=106)	23,6% et 62,6% (0,037)	3,7% et 10,0% (0,009)	0% (0)
CAROTTES (N=481)	32,2% et 65,1% (0,018)	1,0% et 2,1% (0,0003)	0% (0)

N : nombre d'échantillons analysés par couple denrée-SA.

Tableau A7. 3 Nombre de résultats analytiques par couple denrée-SA dans les PSPC 2017-2021 en France dont le niveau de résidus dépasse la LMR fixée pour ce couple ; LMR fixée pour le couple ; Niveau(x) de résidus mesurés dépassant la LMR (niveau de résidus moyen).

Couple Denrée – Substance	Nombre de résultats analytiques dont le niveau de résidus dépasse la LMR fixée pour ce couple (rapporté au nombre d'échantillons analysés par couple denrée substance)	LMR fixée pour le couple	Niveau(x) de résidus mesurés dépassant la LMR (niveau de résidus moyen)
FIGURES DE BARBARIES fluxapyroxad *	1 / 308	<0,01	0,01 (0,00003)
FEUILLES DE VIGNES fluxapyroxad	1 / 8	0,03	0,094 (0,0145)
FEUILLES DE VIGNES boscalide *	2 / 8	<0,01	0,028 ; 0,069 (0,012)
GRENADES boscalide *	2 / 89	<0,01	0,02 ; 0,84 (0,0097)
FIGUE boscalide*	1 / 173	0,01	0,018 (0,0001)
POIVRE boscalide	1 / 880	3	6,6 (00098)
CAROTTE flutolanil *	1 / 481	<0,01	0,031 (0,00006)
MÂCHE mépronil *	1 / 223	<0,01	0,085 (0,00038)
CELERI bixafène *	1 / 241	<0,01	0,27 (0,00011)
THE fluopyram *	1 / 1325	<0,01	0,01 (0,00001)
CHAMPIGNONS fluopyram *	1 / 351	<0,01	0,24 (0,0004)
KIWI fluopyram *	1 / 277	<0,01	0,011 (0,00004)
CELERI fluopyram	3 / 243	0,01	0,012 ; 0,017 ; 0,32 (0,0014)
FEUILLES DE FRAISIERS fluopyram	1 / 18	0,1	1,1 (0,061)

* Pas d'usage agricole autorisé

Tableau A7. 4 Pourcentage du nombre de résultats analytiques > LOQ par couple denrée-SA rapporté au nombre d'échantillons analysés par couple (niveau de résidus moyen en mg/kg). *Herbes aromatiques et épices**, SA : boscalide et fluopyram (aucun résultat > LOQ pour les autres SA)

	boscalide	fluopyram
BASILIC (N=91)	5,5% (0,118)	0%
FEUILLES DE CELERI (N=50)	4% (0,05)	0%
CIBOULETTE (N=38)	10,5% (0,008)	2,6% (0,0004)
PÊRSIL (N=191-192)	14,1% (0,081)	1,0% (0,0001)
THYM (N=36-38)	5,3% (0,016)	2,6% (0,0004)
GRAINE DE CORIANDRE (N=18)	5,6% (0,004)	0%

N : nombre d'échantillons analysés par couple denrée-SA.

* Les niveaux de résidus moyens du boscalide et du fluopyram dans les herbes aromatiques et épices non citées dans ce tableau sont inférieurs à la LOQ

Tableau A7. 5 Couverture des usages agricoles autorisés dans les PSPC 2017-2021 en France pour les denrées les plus consommées selon INCA 3. Pourcentage par rapport au nombre total d'usages agricoles autorisés et substances pour lesquelles moins de 10 mesures ont été effectuées dans les PSPC 2017-2021.

Denrées les plus consommées selon INCA 3	% Usages autorisés recherchés dans les PSPC 2017-2021	Substances avec des usages autorisés en Europe pour lesquelles moins de 10 mesures ont été effectuées dans les PSPC 2017-2021
LAIT	100%	
BETTERAVE SUCRIERE	100%	
BLE	100%	
ORANGE	100%	
POMME DE TERRE	100%	
POMME	100%	
RAISIN DE CUVE	100%	
TOMATE	100%	
ANANAS	na	
OLIVE (HUILE)	na	
OEUFS	100%	
RIZ	100%	sédaxane (seulement 3 mesures)
ORGE	100%	
GRAINS DE CAFE	100%	
CAROTTES	100%	
POULET (muscle)	0%	0 analyse ; fluopyram, fluxapyroxade,
BŒUF (muscle)	0%	0 analyse : bixafène, fluopyram, fluxapyroxade

na : non applicable, aucun usage autorisé en Europe sur ces denrées avec les substances SDHI.

Tableau A7. 6 Couverture analytique des usages agricoles autorisés en Europe pour le penflufène, le sédaxane, l'oxycarboxine et le pydiflumétofène

SA et statut	Nb usage(s) agricole(s) autorisé(s) en Europe	Pourcentage d'usages autorisés couverts*
Oxycarboxine (non approuvée)	0	/
Penflufène (approuvée)	1 usage sur pomme de terre LMR = LOQ	100%
Pydiflumétofène (en cours approbation)	0	/
Sédaxane (approuvée)	18 usages dont - 17 usages LMR = LOQ - 1 sur pomme de terre LMR > LOQ	80% dont l'usage avec LMR > LOQ

* un usage est couvert si au moins 10 échantillons par couple denrée-SA ont été analysés

Tableau A7. 7 Couples denrées substances dont au moins un échantillon a un niveau de résidus supérieur à la LOQ dans les plans PSPC 2017-2021 en France, pour lesquels la définition pour la surveillance et le contrôle pour les plantes (DR-Surv-DoV) est différente de la définition pour l'évaluation du risque pour les plantes (DR-Risq-DoV) selon les règlement européens et pour lesquels il existe un facteur de conversion (« conversion factor (CF) »).

DR-Surv-DoV	DR-Risq-DoV	Denrées	Contribution du couple à l'exposition (%)	concentration moyenne (mg/kg)	CF
bixafène	somme du bixafène et du desmethyl bixafène exprimé en bixafène	ORGE	0	0	1,3
		AVOINE	0	0	1,3
		BLE	0,13	0,001	1,3
flutolanil	somme du flutolanil, des métabolites M-2 et M44 et de leur conjugués exprimé en flutolanil	POMME DE TERRE	0,15	0,006	3
penthiopyrade	somme du penthiopyrade et du métabolite 753-A-OH exprimé en penthiopyram	CONCOMBRE	0,0014	0,00008	1,2
		POIRE	0,006	0,0003	1,4
fluopyram	somme du fluopyram et fluopyram-benzamide (M25) exprimé en fluopyram	CIBOULE	0	0	1,1
		OIGNONS	0,044	0,0002	1,1
		TOMATES	1,46	0,007	1,3
		ENDIVES	0	0	1,2
		HARICOTS (AVEC GOUSSE)	0,35	0,002	1,1
		POIS (AVEC GOUSSE)	0,007	0,00003	1,1
		GRAINE DE PAVOT	0	0	1,2
		COLZA	0,003	0,00002	1,2

ANNEXE 8 SIGLES ET ABREVIATIONS

CF	Facteurs de Conversion
DJA :	Dose Journalière Admissible
DoA :	Denrées d'origine Animale
DoV :	Denrées d'origine Végétale
EFSA :	European Food Safety Agency (Autorité européenne de sécurité des aliments)
EU	Union européenne
FRAC :	Fungicide Resistance Action Committee
HI :	Hazard Index (Indice de danger)
HQ :	Hazard Quotient (Quotient de danger)
IC	Intervalle de confiance
INCA :	Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires
LMR :	Limite Maximale de Résidus
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOQ :	Limite de quantification
MCRA :	Monte Carlo Risk Assessment
MOE :	Margin Of Exposure (Marge d'exposition)
NOAEL :	No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OIM :	Observed Individual Means
OP	Occurrence pattern (fréquence d'occurrence et de co-occurrence des substances actives)
P95 :	95 ^{ème} percentile
P99,9:	99,9 ^{ème} percentile
PF :	Processing factor (facteur de transformation)
PSPC :	Plans de Surveillance et Plans de Contrôle
RIVM :	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement)
RPF :	Relative Potency Factor (Facteur de Puissance (toxique) Relative)
SA :	Substance Active
SDHI :	Succinate dehydrogenase inhibitor (inhibiteur de la succinate déshydrogénase)
UF	Uncertainty Factor (Facteur d'incertitude)
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence