

Direction générale

Maisons-Alfort, le 17 février 2016

AVIS

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

**relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides ou
métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (III)**

[AVIS pour PUBLICATION¹]

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 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 rendus publics.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 8 avril 2015 par la Direction générale de la santé (DGS) d'une demande d'avis relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides ou métabolites de pesticides². Cette demande fait suite au bilan de la qualité de l'eau du robinet du consommateur entre 2012 et 2013 réalisé par la DGS et les agences régionales de santé (ARS). Les demandes spécifiques formalisées par les ARS en 2014 sont également prises en compte.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La démarche générale d'évaluation des risques sanitaires associés aux situations de dépassement des limites et références de qualité dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) est présentée dans le rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) daté de novembre 2007 (Afssa, 2007a).

¹ Dans cet avis pour publication, le nom et les adresses des personnes réalisant des études sur vertébrés n'ont pas été publiés conformément à l'article 63, chapitre VI du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

² La liste des molécules de pesticides ou métabolites de pesticides pour lesquelles la DGS demande un établissement de V_{MAX} est : flufenacet, cyproconazole, propiconazole, terbumeton déséthyl, dinoterbe, ethidimuron, fenuron, déisopropyl-2-hydroxy atrazine, dithianon, métazachlore ESA, métazachlore OXA, acétochlore ESA et acétochlore OXA (cf. Tableau I page 3).

Cette démarche a été appliquée à l'évaluation des risques sanitaires associés aux situations de dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine présentée dans la fiche 17 annexée du rapport cité au paragraphe précédent (Avis 2004-SA-0069 daté du 8 juin 2007).

Dans cette fiche, la notion de valeur sanitaire maximale (ou V_{MAX}) est définie en attribuant 10 % de la dose journalière admissible (ou DJA) d'une molécule de pesticide ou de métabolite de pesticide pour l'exposition hydrique alimentaire et en considérant, dans le scénario d'exposition, un individu de 60 kg de poids corporel consommant 2 litres d'eau par jour, vie entière. Cette démarche s'inspirait de celle appliquée lors de la définition des valeurs guides pour l'eau de boisson par l'Organisation mondiale de la santé en 2004 (OMS, 2004). En 2011, l'OMS a proposé d'attribuer par défaut 20 % de la DJA à l'exposition hydrique bien que ce pourcentage soit inférieur à 20 % pour certaines molécules (OMS, 2011).

Le rapport de l'Anses de mars 2013 intitulé « Exposition aux résidus de pesticides par l'eau de distribution – Contribution à l'exposition alimentaire totale – Evaluation des risques » n'a pas remis en cause la méthode de construction des V_{MAX} telle que détaillée dans le rapport de l'Afssa de novembre 2007 (Anses, 2013a). Ainsi, l'ingestion d'une eau contenant un pesticide ou métabolite de pesticide à une concentration inférieure à la V_{MAX} n'entraîne aucun effet néfaste pour la santé sur la base des critères toxicologiques retenus et en l'état actuel des connaissances.

Plusieurs avis ont été publiés à propos de l'établissement de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides ou métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine :

- l'avis de l'Afssa du 7 février 2008 concernant des pesticides et des métabolites (I) (Afssa, 2008) ;
- l'avis de l'Afssa du 6 mars 2009 concernant le lénacile (Afssa, 2009) ;
- l'avis de l'Anses du 9 août 2010 concernant le flzasulfuron (Anses, 2010a) ;
- l'avis de l'Anses du 16 décembre 2010 concernant le métalaxyl-M et l'hydroxysimazine (Anses, 2010b) ;
- l'avis de l'Anses du 20 juin 2011 concernant le dinoterbe (Anses, 2011) ;
- l'avis de l'Anses du 22 avril 2013 concernant des pesticides et des métabolites (II) (Anses, 2013b) ;
- l'avis de l'Anses du 24 juin 2013 concernant le chlorure de chlorocholine, le boscalid et l'époxyconazole (Anses, 2013c) ;
- l'avis de l'Anses du 2 janvier 2014 concernant les acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de l'alachlore et du métolachlore (Anses, 2014).

Sur le plan réglementaire, les limites de qualité pour les pesticides ou métabolites pertinents sont fixées par l'arrêté du 11 janvier 2007³ :

- à 0,1 microgramme par litre pour chaque pesticide (sauf aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde : 0,03 microgramme par litre) et à 0,5 microgramme par litre pour le total des pesticides, pour ce qui concerne les eaux destinées à la consommation humaine ;
- à 2 microgrammes par litre pour chaque pesticide et à 5 microgrammes par litre pour le total des pesticides, pour ce qui concerne les eaux brutes utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine.

³ Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique

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 compétence des comités d'experts spécialisés (CES) « Eaux » et « Evaluation des risques liés aux contaminants de l'alimentation ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Evaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine ». Les travaux ont été présentés puis adoptés par le CES « Eaux » réuni le 3 novembre 2015. Le CES « Evaluation des risques sanitaires liés aux contaminants de l'alimentation » a été consulté le 18 décembre 2015.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « EAUX »

Le tableau I présente les noms et les numéros CAS des molécules qui font l'objet d'une demande de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) par la DGS dans le courrier de saisine du 8 avril 2015.

Tableau I : Noms et numéros CAS des molécules faisant l'objet de la présente saisine

Situation	Molécule	N° CAS
A l'origine de restriction d'usages (2012 ou 2013)	Fluthiamide / Flufenacet	142459-58-3
	Cyproconazole	113096-99-4
	Propiconazole	60207-90-1
	Terbumeton déséthyl *	30125-64-5
A l'origine de non-conformité sans restriction d'usage (2012, 2013 ou 2014)	Dinoterbe *	1420-07-1
	Ethidimuron *	30043-49-3
	Fenuron *	101-42-8
	Déisopropyl-2-hydroxy atrazine	7313-54-4
	Dithianon	3347-22-6
	Métazachlore ESA	172960-62-2
	Métazachlore OXA	1231244-60-2
	Acétochlore ESA	187022-11-3
	Acétochlore OXA	194992-44-4

* Du fait de l'absence de valeur toxicologique de référence disponible au moment de l'élaboration des avis précédents, l'Anses n'avait pas été en mesure d'évaluer le risque sanitaire

Il s'agit des molécules suivantes :

- Le fluthiamide (ou flufenacet), le cyproconazole, le propiconazole et le dithianon disposent d'une dose journalière admissible (DJA) citées dans les documents techniques de l'Union européenne dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009⁴. Leurs valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) sont présentées dans la partie 3.1. du présent avis ;
- La déisopropyl-2-hydroxy atrazine, dont la V_{MAX} est discutée dans la partie 3.2. du présent avis, est un métabolite de l'atrazine, molécule qui n'est plus autorisée depuis 2001 ;

⁴ Règlement CE n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

- Les V_{MAX} des acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) du métazachlore et de l'acétochlore sont présentées dans la partie 3.3. du présent avis ;
- Aucune V_{MAX} n'a pu être proposée dans le présent avis pour le terbuméton-déséthyl, le dinoterbe, l'ethidimuron et le fenuron en l'absence de valeur toxicologique de référence robuste dans la littérature scientifique pour des expositions chroniques par ingestion.

3.1. Valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) du fluthiamide (ou flufenacet), du cyproconazole, du propiconazole et du dithianon

Le fluthiamide (ou flufenacet), le cyproconazole, le propiconazole et le dithianon sont des substances actives pour lesquelles une dose journalière admissible (DJA) a été validée au niveau de l'Union européenne (cf. Tableau II). A partir de ces DJA, il est possible de déterminer des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) calculées selon un scénario d'exposition hydrique présenté dans la fiche 17 du rapport de l'Afssa de novembre 2007, c'est-à-dire en considérant l'ingestion de 2 L/j d'eau par un individu de 60 kg et en attribuant 10 % de la DJA à l'exposition hydrique par ingestion.

Le tableau II présente les molécules, leurs usages, leur date d'autorisation de mise sur le marché communautaire et leurs classements toxicologiques selon le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil⁵.

Tableau II : Présentation des molécules disposant d'une DJA, usages, dates d'autorisation de mise sur le marché communautaire et classements toxicologiques selon le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil

Nom	N° CAS	Formule brute	Usage	Date d'autorisation	Classement toxicologique selon le règlement (CE) 1272/2008
Fluthiamide (ou flufenacet)	142459-58-3	$C_{14}H_{13}F_4N_3O_2S$	herbicide	01/01/2004	Nocif en cas d'ingestion (Acute Tox. 4 - H302) Peut provoquer une allergie cutanée (Skin Sens. 1 - H317) Toxicité répétée spécifique pour certains organes cibles (STOT RE 2 - H373)
Cyproconazole	113096-99-4	$C_{15}H_{18}ClN_3O$	fongicide	01/06/2011	Nocif en cas d'ingestion (Acute Tox. 4 - H302) Susceptible de nuire au fœtus (Repr. 2 - H361d)
Propiconazole	60207-90-1	$C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2$	fongicide	01/06/2004	Nocif en cas d'ingestion (Acute Tox. 4 - H302) Peut provoquer une allergie cutanée (Skin Sens. 1 - H317)
Dithianon	3347-22-6	$C_{14}H_4N_2O_2S_2$	fongicide	01/06/2011	Nocif en cas d'ingestion (Acute Tox. 4 - H302)

Le tableau III présente les différentes étapes de construction des DJA validées au niveau de l'Union européenne et les valeurs sanitaires maximales du fluthiamide (ou flufenacet), du cyproconazole, du propiconazole et du dithianon.

⁵ Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006

Tableau III : Doses journalières admissibles et valeurs sanitaires maximales du fluthiamide (ou flufenacet), du cyproconazole, du propiconazole et du dithianon

Nom	Durée de l'étude pivot	Modèle animal	Effets retenus	DMENO ⁽¹⁾ DSENO ⁽²⁾	Facteur d'incertitude	DJA ⁽³⁾	V _{MAX} ⁽⁴⁾	Source
Fluthiamide (ou flufenacet)	2 ans	rat	Effets rénaux	DME0 = 1,2	250	0,005	15	« Review report » du flufenacet daté du 3 juillet 2003 (DG SANCO, 2003a)
Cyproconazole	1 à 2 ans	Étude sur plusieurs générations (rattes) et études sur le long terme chez le rat et la souris	Effets sur le poids corporel et effets hépatiques	DSENO = 2	100	0,02	60	« Review report » du cyproconazole daté du 17 mai 2013 (DG SANCO, 2013)
Propiconazole	2 ans	rat	Effets hépatiques	DSENO = 4	100	0,04	120	« Review report » du propiconazole daté du 14 avril 2003 (DG SANCO, 2003b)
Dithianon	2 ans	rat	Effets hépatiques et rénaux	DSENO = 1	100	0,01	30	« Review report » du dithianon daté du 11 mars 2011 (DG SANCO, 2011)

(1) dose minimale avec effet nocif observé (ou LOAEL pour *lowest observed adverse effect level*) en mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹

(2) dose sans effet nocif observé (ou NOAEL pour *no observed adverse effect level*) en mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹

(3) dose journalière admissible en mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹

(4) valeur sanitaire maximale en µg.L⁻¹

3.2. Valeurs sanitaires maximales de l'atrazine et des métabolites de l'atrazine

L'atrazine (C₈H₁₄ClN₅) est un herbicide de synthèse de la famille chimique des triazines. L'atrazine a été couramment utilisée en France principalement pour la culture de maïs entre 1960 et 2001, date de son interdiction. Dans les sols, l'atrazine se dégrade en plusieurs métabolites notamment ceux de la famille des chloro-s-triazines (déséthylatrazine, déisopropylatrazine et déséthyl déisopropylatrazine) et en d'autres métabolites dont ceux cités dans le présent avis (2-hydroxyatrazine et deisopropyl-2-hydroxyatrazine).

3.2.1. Données toxicologiques issues d'études chez le rongeur

Des valeurs sanitaires maximales de l'atrazine, de la déséthyl atrazine et de la 2-hydroxy atrazine ont été fixées égales à 2 µg/L dans l'avis de l'Afssa du 8 juin 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (Afssa, 2007b).

Une valeur sanitaire maximale de la déisopropylatrazine a été fixée égale à 1,5 µg/L (arrondie à 2 µg/L) dans l'avis de l'Afssa du 7 février 2008 relatif à la détermination des V_{MAX} de pesticides et métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine (Afssa, 2008).

Les évaluations de l'atrazine et de ses métabolites étaient basées sur l'évaluation des risques sanitaires de l'OMS de 2004⁶. La V_{MAX} de 2 µg/L de l'atrazine et ses métabolites était construite à partir d'une VTR de 0,5 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ issue d'une DSENO de 0,5 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ relative à l'observation à la DMENO de tumeurs mammaires dans une étude de cancérogénicité chez le rat Sprague-Dawley, DSENO à laquelle était appliqué un facteur d'incertitude de 1000 (OMS, 2004). Depuis, l'extrapolation à l'Homme des effets observés chez les rattes Sprague-Dawley a été jugée non pertinente par les réunions conjointes FAO/OMS sur les résidus de pesticides (*Joint FAO/WHO Meetings on Pesticide Residues* ou JMPR).

L'évaluation du risque sanitaire de l'atrazine a été revue en 2007 par le JMPR. Une nouvelle VTR égale à 0,02 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ a été proposée pour l'atrazine et les métabolites de l'atrazine de la famille des chloro-s-triazines. Cette VTR est issue d'une DSENO de 1,8 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ relative à l'observation à la DMENO de 3,6 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ d'une suppression du pic de l'hormone lutéinisante entraînant une perturbation du cycle œstral chez la ratte Sprague-Dawley dans une étude d'une durée de 6 mois. Sur la base de cette DSENO, un facteur d'incertitude de 100 est appliqué (JMPR, 2007). Dans l'avis de l'Anses du 22 avril 2013 relatif à la détermination de V_{MAX} de pesticides ou métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine, la publication de la nouvelle évaluation de l'atrazine du JMPR, reprise par l'OMS en 2009⁷, a conduit à appliquer une V_{MAX} de 60 µg/L aux molécules suivantes : atrazine, déséthyl atrazine, déisopropyl atrazine et déséthyl déisopropyl atrazine.

Concernant l'hydroxy atrazine, l'évaluation du risque sanitaire a été actualisée et une nouvelle VTR de 0,04 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ a été proposée (JMPR, 2007). Cette VTR est issue d'une DSENO de 1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ relative à l'observation à la DMENO de 7,8 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ d'une toxicité rénale chez le rat dans une étude d'une durée de 24 mois avec l'application d'un facteur d'incertitude de 25 à la DSENO. Dans l'avis de l'Anses du 22 avril 2013 pré-cité, une V_{MAX} de la 2-hydroxy atrazine a été fixée égale à 120 µg/L sur la base de cette nouvelle VTR.

Dans une publication récente de De Sesso *et al.* (2014), les auteurs étudient la toxicité sur la reproduction et le développement de rats exposés à l'atrazine à travers plusieurs études :

- une étude de la toxicité de l'atrazine sur la reproduction sur trois générations ;
- une étude de la toxicité de l'atrazine sur la reproduction sur deux générations ;
- une étude du développement post-natal de rats mâles après exposition des mères lors de la gestation ;
- une étude du développement post-natal de rats mâles après exposition lactationnelle.

Dans les études sur plusieurs générations, la toxicité systémique de l'atrazine s'exprime chez les parents à la dose de 500 ppm (38,7 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹). Aucun effet sur la reproduction n'est observé. Dans les études sur le développement prénatal, la toxicité maternelle et la mortalité embryo-fœtale surviennent à la dose de 125 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. Dans les portées de rats mâles, le taux de testostérone et le nombre de spermatozoïdes ne sont pas affectés, bien que le pourcentage de spermatozoïdes anormaux augmente à 125 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ 70 jours après la naissance et à 25 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ 170 jours après la naissance. Dans les études sur le développement post-natal, une toxicité maternelle et une réduction du poids corporel des portées de rats mâles s'observent à la dose de 125 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. De plus, une réduction de la masse testiculaire (70 et 170 jours après la naissance), une réduction de la masse de l'épididyme (70 jours après la naissance) et une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux (70 et 170 jours après la naissance) ont

⁶ 3^{ème} édition des lignes directrices relatives à la qualité de l'eau de boisson (OMS, 2004)

⁷ 4^{ème} édition des lignes directrices relatives à la qualité de l'eau de boisson de l'OMS (OMS, 2011)

été observés, sans modification du niveau plasmatique de testostérone ou du nombre total de spermatozoïdes.

Les auteurs concluent que l'administration d'atrazine *via* l'alimentation n'affecte pas la reproduction des rats jusqu'à la dose de toxicité parentale de 38,7 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (De Sesso *et al.*, 2014).

Une autre étude récente (Scialli *et al.*, 2014) relative aux effets de l'atrazine et de métabolites de l'atrazine sur le développement chez le rat et le lapin montre que l'administration d'atrazine par gavage du 6^e au 15^e jour de gestation chez la ratte et du 7^e au 19^e jour de gestation chez la lapine n'induit pas significativement d'anomalies ou de malformations sur le développement jusqu'à une dose de 100 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez la ratte et jusqu'à une dose de 75 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez la lapine. Il n'y avait pas de toxicité développementale observée suite à l'administration par voie orale de déséthylatrazine, de deisopropylatrazine, de déséthyldeisopropylatrazine ou d'hydroxyatrazine jusqu'à des doses de 100, 100, 150 ou 125 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ respectivement, à l'exception de l'observation d'une réduction de la masse foétale induite par une exposition de déséthyldeisopropylatrazine ou d'hydroxyatrazine, accompagnée d'une réduction du gain de poids corporel chez les mères.

Ces récentes études toxicologiques relatives aux effets de l'atrazine et de ses métabolites chez l'animal ne remettent pas en question les V_{MAX} proposées par l'Anses pour ces molécules dans l'avis du 22 avril 2013 (Anses, 2013b).

3.2.2. Données épidémiologiques

Etude de Chevrier *et al.* (2011)

Le courrier de saisine de la DGS du 8 avril 2015 fait mention de l'article de Chevrier *et al.* (2011) intitulé « *Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort* ». Cette étude est une étude de type cas-cohorte qui s'appuie sur la cohorte-mère constituée initialement pour l'étude PELAGIE.

La cohorte de l'étude PELAGIE est constituée de 3399 femmes enceintes, recrutées entre 2002 et 2006, avant leur 19^e semaine de grossesse et vivant en Bretagne (France). Lors de leur recrutement, elles ont répondu à un questionnaire permettant de définir leurs caractéristiques socio-démographiques, modes de vie et habitudes alimentaires ; entre autres, le questionnaire a permis de renseigner les activités agricoles éventuellement présentes dans la commune de résidence des femmes enceintes. De plus, les femmes ont fourni un échantillon d'urine permettant la recherche d'atrazine et d'autres pesticides auxquels elles auraient potentiellement été exposées. Par ailleurs, les données du contrôle sanitaire de l'eau, recueillies entre 2000 et 2002 dans le département d'Ille-et-Vilaine, ont été utilisées pour estimer le niveau d'exposition des femmes enceintes de la cohorte PELAGIE à l'atrazine et à d'autres pesticides *via* l'eau du robinet : couplées aux données de consommation hydrique déclarées par les femmes enceintes, ces données ont permis d'estimer la quantité de pesticides ingérés au cours du premier trimestre de grossesse.

L'étude de Chevrier *et al.* (2011) a pour objet de rechercher d'éventuelles associations entre des indicateurs de santé périnatale (tels que la restriction de croissance foétale⁸, la diminution du périmètre crânien, et la présence de malformations congénitales majeures (hypospadias⁹,

⁸ La restriction de croissance foétale (RCF), désigne un état observé chez un enfant n'ayant pas atteint son potentiel de croissance *in utero*, compte tenu de ces caractéristiques à la naissance (sexe, poids et taille), ainsi que des caractéristiques maternelles et obstétricales (taille et poids maternels, âge gestationnel, rang de naissance).

⁹ Malformation caractérisée par une ouverture de l'urètre sur la face inférieure (et non terminale) du pénis.

cryptorchidies¹⁰, micro-pénis)) et des biomarqueurs maternels urinaires de l'exposition prénatale à l'atrazine ; l'exposition prénatale à d'autres herbicides potentiellement utilisés en culture du maïs (dont la simazine, l'alachlore, le métolachlore et l'acétochlore) a également été considérée.

Cette étude est basée sur un design de type cas-cohorte. Les cas sont représentés par tous les enfants présentant des anomalies congénitales majeures (n=88), des anomalies génitales (n=26), une restriction de croissance fœtale (n=180) ou une diminution du périmètre crânien (n=105). La sous-cohorte est constituée de 601 enfants nés vivants (soit 18% des enfants nés vivants dans la cohorte PELAGIE), sélectionnés par tirage au sort à partir de la cohorte-mère.

Les analyses de pesticides étaient réalisées d'une part dans les urines de toutes les mères d'enfants présentant une anomalie congénitale majeure ou une anomalie génitale, de 178 mères d'enfants avec une restriction de croissance fœtale, de 103 mères d'enfants avec une diminution du périmètre crânien, et d'autre part dans les urines de 579 mères de la sous-cohorte.

Douze molécules de la famille des triazines étaient recherchées, ainsi que des herbicides de la famille des chloroacétanilides (alachlore, acétochlore, métolachlore et 2,6-diéthylaniline). Les analyses étaient réalisées par chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS-MS) avec des limites de quantification comprises entre 0,001 et 1,7 µg/L.

L'exposition prénatale des femmes enceintes à l'atrazine était définie par la présence quantifiée, dans les urines, d'atrazine ou d'un ses métabolites spécifiques (atrazine mercapturate, déséthylatrazine, hydroxyatrazine ou hydroxy déséthylatrazine). La présence d'atrazine ou d'atrazine mercapturate était considérée comme traduisant une exposition directe.

Les auteurs de cette étude rapportent les principaux résultats suivants :

- une prévalence d'exposition directe à l'atrazine chez les femmes enceintes de 6 % ;
- une association entre la survenue d'anomalies congénitales majeures chez les enfants et les biomarqueurs maternels urinaires d'exposition à la simazine (OR = 1,8 ; IC95% [1 ; 3,5]) ; aucune association n'est constatée avec l'atrazine ou ses métabolites spécifiques ;
- une association entre une restriction de croissance fœtale observé chez les enfants et les biomarqueurs maternels urinaires d'exposition à l'atrazine ou à ses métabolites spécifiques (OR = 1,5 ; IC95% [1 ; 2,2]) ; une telle association ne s'observe pas avec les autres molécules de pesticides étudiées ;
- une association entre une diminution du périmètre crânien chez les enfants et les biomarqueurs maternels urinaires d'exposition à l'atrazine ou ses métabolites spécifiques (OR = 1,7 ; IC95% [1 ; 2,7]) ; une telle association ne s'observe pas avec d'autres molécules de pesticides étudiées ;

Cependant, aucune association n'a été mise en évidence entre la restriction de croissance fœtale ou la diminution du périmètre crânien et les biomarqueurs maternels urinaires d'exposition directe à l'atrazine. Aucune association n'était observée entre l'ensemble des effets recherchés chez les enfants et une exposition maternelle caractérisée par l'ensemble des métabolites alkylés ou hydroxylés des triazines dans les urines.

Commentaires sur l'étude de Chevrier *et al.* (2011)

L'étude de Chevrier *et al.* (2011) suggère qu'une exposition environnementale à l'atrazine pourrait impacter l'issue de grossesse, et induire en particulier une restriction de croissance fœtale et une diminution du périmètre crânien. Le design d'étude cas-cohorte est parfaitement adapté à l'étude d'événements rares (comme les événements indésirables à l'issue de la grossesse) et il permet de réduire les coûts (analyses des biomarqueurs pour une partie seulement des femmes enceintes de

¹⁰ Malformation caractérisée par l'absence de testicules dans les bourses, due à un défaut de migration du ou des testicules de l'abdomen vers les bourses pendant la vie fœtale.

la cohorte-mère). De plus, il permet de minimiser les biais de sélection lors du choix des témoins et les biais d'information.

Dans cette étude, l'exposition à l'atrazine a été estimée au niveau individuel par la mesure de biomarqueurs maternels urinaires, ce qui est une force indéniable. Néanmoins, l'exposition individuelle est estimée par un seul échantillon d'urine, ce qui ne permet pas d'évaluer la variabilité intra-individuelle des concentrations urinaires en atrazine et autres pesticides. Par ailleurs, les niveaux de contamination de l'eau sont évalués à partir des données du contrôle sanitaire du seul département d'Ille-et-Vilaine sur une période antérieure à la réalisation de l'étude. Ainsi, le niveau de concentration urinaire en atrazine ne peut pas être mis en relation univoque avec la contamination hydrique en atrazine.

Par ailleurs, il faut considérer comme point fort de cette étude, outre la mesure de l'exposition par biomarqueur, la prise en considération de nombreux facteurs de confusion possibles :

- pour la restriction de croissance fœtale sont considérés l'âge et niveau d'éducation de la mère, consommation d'alcool et de tabac, pression artérielle maternelle ;
- pour la diminution du périmètre crânien sont considérés la naissance par césarienne, la parité (1, 2 ou >3 enfants), et l'index de masse corporelle de la mère avant la grossesse.

Le faible nombre de cas incidents (à savoir, les événements indésirables à l'issue de la grossesse) et les limites mentionnées plus haut sur l'estimation de l'exposition, font qu'une relation dose-effet n'a pas pu être déterminée.

Autres études épidémiologiques

En 2014, Goodman *et al.* ont effectué une revue de la littérature ciblées sur les études épidémiologiques relatives à la recherche d'associations entre une exposition prénatale à l'atrazine et la survenue d'événements indésirables à l'issue de la grossesse. La plupart des études antérieures à 2011 évoquées dans cet article sont citées dans l'introduction ou la discussion de l'article de Chevrier *et al.* (2011).

Vingt-deux études épidémiologiques recherchant d'éventuelles associations entre une exposition à l'atrazine et des effets sur la grossesse ont été analysées par Goodman *et al.* (2014). Douze études se sont intéressées à la relation entre exposition prénatale à l'atrazine et à la survenue de malformations congénitales, neuf autres études se sont focalisées sur les autres événements indésirables à l'issue de la grossesse, et une étude (Chevrier *et al.* 2011) a pris en compte les deux types d'événements. Les résultats obtenus sont difficilement comparables compte tenu des différentes méthodologies utilisées (en particulier analyse basée sur différents événements indésirables à l'issue de la grossesse, estimation de l'exposition à partir de données environnementales agrégées ou individuelles, et/ou de biomarqueurs). En particulier, l'estimation de l'exposition aux pesticides est très souvent le facteur limitant des études épidémiologiques. Les limites de la caractérisation de l'exposition sont notamment qu'elle est le plus souvent déterminée de façon agrégée plutôt qu'à un niveau individuel et qu'elle ne prend pas en compte la « fenêtre de susceptibilité fœtale » (à savoir la période de gestation la plus à même d'être impactée par un xénobiotique, en fonction de son mécanisme d'action).

Goodman *et al.* (2014) jugent donc que l'ensemble des résultats issus des études épidémiologiques analysées ne permettent pas de démontrer une quelconque causalité entre une exposition environnementale à l'atrazine et la survenue d'effets indésirables lors de la grossesse.

3.2.3. Conclusion relative aux V_{MAX} de l'atrazine et de ses métabolites

Les études toxicologiques chez l'animal sont habituellement retenues pour la construction de valeurs toxicologiques de référence pour les pesticides et les métabolites de pesticides. En particulier, les effets sur la reproduction et le développement sont pris en compte dans la caractérisation de la relation dose-réponse de ces molécules.

Les études épidémiologiques chez l'Homme recherchant d'éventuelles associations entre une exposition environnementale à l'atrazine et la survenue d'effets indésirables à la naissance montrent occasionnellement une faible association mais l'évaluation de l'exposition apparaît souvent peu robuste (exposition agrégée et non individuelle). Dans le cas de la publication de Chevrier *et al.* (2011), l'exposition à l'atrazine a été estimée au niveau individuel par la mesure de biomarqueurs maternels urinaires. Néanmoins, s'agissant de mesures ponctuelles, aucune relation dose-effet n'a pu être déterminée et aucun lien n'a été montré avec les concentrations présentes dans l'eau ou l'alimentation. Il n'est donc pas possible d'utiliser ces résultats pour dériver un niveau d'exposition sans effet.

Pour répondre à la saisine de la DGS et déterminer une V_{MAX} pour la déisopropyl-2-hydroxy atrazine (numéro CAS : 7313-54-4), il est possible de l'extrapoler à partir de la V_{MAX} de la déisopropylatrazine (numéro CAS 1007-28-9) car la substitution d'un groupement hydroxyle à la place de l'atome de chlore devrait augmenter le caractère hydrophile et rendre la déisopropyl-2-hydroxyatrazine moins toxique que la déisopropylatrazine par une meilleure élimination. Il en résulte que la V_{MAX} de la déisopropyl-2-hydroxyatrazine peut être fixée égale à 60 µg/L.

A titre indicatif, la valeur guide pour l'eau de boisson de l'OMS de l'atrazine et de ses métabolites de la famille des chloro-s-triazines est de 100 µg/L et celle de l'hydroxy atrazine de 200 µg/L (OMS, 2011). Les V_{MAX} de l'Anses sont généralement plus conservatrices que les valeurs guide de l'OMS pour les pesticides et leurs métabolites. En effet, bien que les doses journalières tolérables soient les mêmes, l'OMS attribue 20 % de ces doses de référence à l'exposition hydrique par ingestion, alors que les V_{MAX} proposées par l'Anses sont construites sur la base de 10 %.

3.3. Valeurs sanitaires maximales des acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) du métazachlore et de l'acétochlore

Le tableau IV présente le métazachlore et l'acétochlore, leurs usages, leur date d'autorisation de mise sur le marché communautaire et leur classification toxicologique selon le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil.

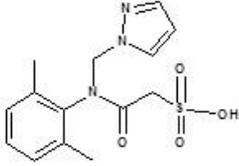
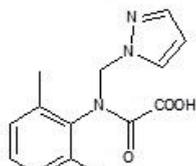
Tableau IV : Présentation du métazachlore et de l'acétochlore, usages, dates d'autorisation de mise sur le marché communautaire et classements toxicologiques selon le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil

Nom	N° CAS	Formule brute	Usage	Date d'autorisation	Classements toxicologiques selon le règlement (CE) 1272/2008
Métazachlore	67129-08-2	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O	herbicide	01/08/2009	Peut provoquer une allergie cutanée (Skin Sens. 1B - H317) Susceptible de provoquer le cancer (Carc. 2 – H351)
Acétochlore	34256-82-1	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	herbicide	Non autorisé	Provoque une irritation cutanée (Skin Irrit. 2 – H315) Peut provoquer une allergie cutanée (Skin Sens. 1 - H317) Nocif par inhalation (Acute tox. 4 – H332) Peut irriter les voies respiratoires par exposition répétée (STOT SE 3 – H335)

3.3.1. Présentation des acides sulfonique et oxanilique du métazachlore et de l'acétochlore

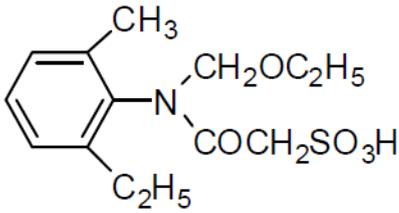
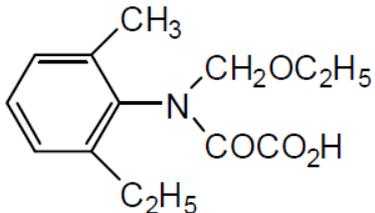
Le tableau V présente les métabolites du métazachlore qui font l'objet du présent avis.

Tableau V : Présentation des acides sulfonique et oxanilique du métazachlore, objets du présent avis.

Nom commun	Métazachlore-ESA	Métazachlore-OXA
Abréviation retenue dans l'avis	MTZC-ESA	MTZC-OXA
Numéro CAS	172960-62-2	1231244-60-2
Nom systématique	acide N-(2,6-diméthylphényl)-N-(1H-pyrazol-1-ylméthyl)amino carbonyl méthyl sulfonique	acide [(2,6-diméthylphényl)(1H-pyrazol-1-ylméthyl)amino](oxo)acétique
Formule brute	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃
Formule semi-développée		
Masse molaire	323,4 g/mol	273,3 g/mol

Le tableau VI présente les métabolites de l'acétochlore qui font l'objet du présent avis.

Tableau VI : Présentation des acides sulfonique et oxanilique de l'acétochlore, objets du présent avis.

Nom commun	Acétochlore-ESA	Acétochlore-OXA
Abréviation retenue dans l'avis	ACETC-ESA	ACETC-OXA
Numéro CAS	187022-11-3	194992-44-4
Nom systématique	acide 2-[(éthoxyméthyl)(2-éthyl-6-méthyl phényl)amino]-2-oxo éthane sulfonique	acide [(éthoxyméthyl)(2-éthyl-6-méthyl phényl)amino](oxo)acétique
Formule brute	C ₁₄ H ₂₀ NO ₅ S	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄
Formule semi-développée		
Masse molaire	314,4 g/mol	265,3 g/mol

3.3.2. Dose journalière admissible du métazachlore

La DJA du métazachlore a été construite par l'Efsa sur la base d'une étude de toxicité chronique (de un à deux ans) chez le rat Wistar exposé *via* l'alimentation au métazachlore (2002a *in Draft Assessment Report metazachlor*, 2005). Le tableau VII résume le mode de construction de cette DJA.

Tableau VII : Résumé de l'étude pivot servant à construire la DJA du métazachlore (source : DAR metazachlor, 2005)

Molécule	Durée de l'étude	Modèle animal	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
Métazachlore	deux ans	rat Wistar	50 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0 ; 8,5 ; 87 ou 361 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 11,6 ; 114 ou 442 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	2002a in DAR metazachlor 2005

A partir de l'observation de la diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, ainsi que l'observation de l'augmentation de la concentration plasmatique en bilirubine une DSENO de 8,5 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez les mâles a été identifiée par l'Efsa. Après application d'un facteur d'incertitude de 100, l'Efsa propose une DJA pour le métazachlore de **0,08 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Efsa, 2008).

3.3.3. Description des principales études toxicologiques subchroniques par voie orale du métazachlore et des métabolites du métazachlore (MTZC-ESA et MTZC-OXA)

En l'absence d'étude de toxicité chronique par voie orale pour les métabolites du métazachlore, et afin de comparer les données de toxicité subchronique par voie orale de ces molécules avec celles du métazachlore, les principales études reprises dans les conclusions de l'évaluation du métazachlore par l'Efsa sont présentées dans le tableau VIII (Efsa, 2008).

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0084
Saisine liée n° 2004-SA-0069

Tableau VIII : Résumé des principales études de toxicité subchronique par ingestion disponibles pour le métazachlore, le MTZC-ESA et le MTZC-OXA (source : DAR metazachlor, 2005, 2013 ; Efsa, 2008)

Molécule	Durée de l'étude	Modèle animal	Nombre d'animaux / sexe / dose	Mode d'exposition	Doses d'exposition (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Effets observés à la DMENO	DMENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
Métazachlore	90 jours	Rat Sprague-Dawley	25 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0, 110, 330 ou 989 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 110, 330 ou 989 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↗ du poids relatif du foie chez les mâles	330 (♂)	110 (♂)	1979a in DAR metazachlor 2005
	90 jours	Rat Wistar	10 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0, 21, 137 ou 1186 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 30, 199 ou 1559 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↗ du taux de bilirubine chez les mâles (effets hématologiques et effet sur le poids du foie chez les femelles)	137 (♂)	21 (♂)	1996 in DAR metazachlor 2005
	90 jours	Chien Beagle	4 animaux / sexe / dose	gavage	0, 30, 90 ou 270 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Salivation, vomissement, ↘ poids corporel, ↗ phosphatase alcaline sérique et ↗ poids du foie	270 (♂ et ♀)	90 (♂ et ♀)	1979b in DAR metazachlor 2005
	90 jours	Chien Beagle	4 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0, 49, 142 ou 356 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 48, 129 ou 342 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ poids corporel, effets sur des paramètres biochimiques, ↗ du poids du foie et des reins	129 (♀)	48 (♀)	2003 in DAR metazachlor 2005
	12 mois	Chien Beagle	5 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0, 6, 29 ou 148 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 6, 31 ou 159 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ poids corporel, effets sur des paramètres biochimiques, ↗ du poids du foie et des reins	148 (♂)	29 (♂)	2002b in DAR metazachlor 2005
MTZC-ESA	28 jours	Souris CD-1	5 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0, 106, 350 ou 986 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 144, 538 ou 1361 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ du gain de masse corporelle et signes d'anémie chez les femelles	1361 (♀)	538 (♀)	2011a ¹¹ in DAR metazachlor 2013
	90 jours	Rat Wistar	10 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0, 109, 322 ou 992 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 127, 382 ou 1154 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ masse relative et absolue des reins chez les femelles	1154 (♀)	382 (♀)	1999 in DAR metazachlor

¹¹ Cette étude est réalisée avec le métabolite M18 qui est le sel de sodium du MTZC-ESA.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2015-SA-0084
Saisine liée n° 2004-SA-0069

									2005
	7, 28 ou 91 jours	Souris CD-1 mâle	10 animaux / durée d'exposition	alimentation	0 ou 398-437 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Absence d'effet rénal	-	398-437	2011c ¹² in DAR metazachlor 2013
MTZC-OXA	28 jours	Rat Wistar	10 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0, 116, 377 ou 1128 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 120, 469 ou 1174 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↗ lymphocytes chez les femelles	1174 (♀)	469 (♀)	2010 in DAR metazachlor 2013
	28 jours	Souris CD-1	5 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0, 101, 348 ou 1005 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 129, 426 ou 1595 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ de la bilirubine totale chez les mâles ; ↘ du cholestérol chez les femelles ; Hypertrophie hépatique centrilobulaire mineure chez les mâles	1005 (♂) / 1595 (♀)	348 (♂) / 426 (♀)	2011b in DAR metazachlor 2013
	7, 28 ou 91 jours	Souris CD-1 mâle	10 animaux / durée d'exposition	alimentation	0 ou 328-348 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Absence d'effet rénal	-	328-348	2011c in DAR metazachlor 2013

¹² C'est une étude mécanistique qui explore la toxicité du MTZC-OXA et du M18 uniquement sur la fonction rénale.

3.3.4. Données relatives aux effets cancérogènes, aux effets sur la reproduction et sur le développement du métazachlore et des métabolites du métazachlore (MTZC-ESA et MTZC-OXA)

En 2011, l'ECHA a considéré le métazachlore comme susceptible de provoquer le cancer chez l'animal (Carc. 2 – H351), en particulier sur la base de l'observation de tumeurs hépatiques chez le rat et de tumeurs rénales chez la souris. L'ECHA n'a pas proposé de classement du métazachlore pour les effets sur la reproduction et sur le développement (ECHA, 2011).

Il n'y a pas d'étude de cancérogénicité pour les métabolites du métazachlore, par ailleurs le MTZC-ESA et le MTZC-OXA ne montrent pas de génotoxicité au cours des essais publiés et répertoriés par l'Efsa. (Efsa, 2008).

Un essai de toxicité sur le développement a été réalisé sur des groupes de rattes Wistar gravides (25 animaux / dose) exposées par gavage au MTZC-ESA (sous la forme sel de sodium) à des doses de 0, 65, 195 ou 585 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ entre le 6^e et le 20^e jour de gestation. Une DSENO pour les effets de toxicité maternelle a été estimée supérieure à 585 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ en l'absence d'effet chez les mères. Une DSENO pour les effets de toxicité sur le développement a été jugée égale à 195 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, basée sur une augmentation significative de perte fœtale après implantation et une plus forte incidence de retard de résorption à la plus forte dose d'exposition de cette étude (2000 *in DAR metazachlor*, 2005).

Un essai de toxicité sur le développement a été réalisé sur des groupes de rattes Wistar gravides (25 animaux/dose) exposées par gavage au MTZC-OXA à des doses de 0 ou 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ entre le 6^e et le 20^e jour de gestation. Une DSENO pour les effets de toxicité sur le développement a été jugée supérieures à 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, en l'absence d'effet tératogène observé. Une DSENO pour les effets de toxicité maternelle n'a pas pu être établie (1990 *in DAR metazachlor*, 2005).

3.3.5. Dose journalière admissible de l'acétochlore

La DJA de l'acétochlore a été construite par l'Efsa sur la base d'une étude de toxicité sur 78 semaines chez des souris mâles et femelles exposés à des doses de 0, 10, 100 ou 1000 ppm d'acétochlore *via* l'alimentation (1989a *in DAR acetochlor*, 2005). Le tableau IX résume le mode de construction de cette DJA.

Tableau IX : Résumé de l'étude pivot servant à construire la DJA de l'acétochlore (source : DAR acetochlor, 2005)

Molécule	Durée de l'étude	Modèle animal	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
Acétochlore	78 semaines	Souris CD-1	60 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0 ; 1,1 ; 11,2 ou 115,9 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 1,38 ; 13,0 ou 134,9 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	1989a <i>in</i> DAR acetochlor, 2005

A partir de l'observation d'une anémie chez les souris mâles aux doses d'exposition de 100 et 1000 ppm, une DMENO de 10 ppm (soit 1,1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹) a été identifiée par l'Efsa. Après application d'un facteur d'incertitude de 300, l'Efsa a proposé une DJA pour l'acétochlore de **0,0036 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (Efsa, 2011).

3.3.6. Description des principales études toxicologiques subchroniques par voie orale de l'acétochlore et des métabolites de l'acétochlore (ACETC-ESA et ACETC-OXA)

En l'absence d'étude de toxicité chronique par voie orale pour les métabolites de l'acétochlore, et afin de comparer les données de toxicité subchronique par voie orale de ces molécules avec celles de l'acétochlore, les principales études reprises dans les conclusions de l'évaluation de l'acétochlore par l'Efsa sont présentées dans le tableau X (Efsa, 2011).

Projet d'avis du GT ERS EDCH

Saisine n° 2015-SA-0084

Saisine liée n° 2004-SA-0069

Tableau X : Résumé des principales études de toxicité subchronique par ingestion disponibles pour l'acétochlore, l'ACETC-ESA et l'ACETC-OXA (source : DAR acetochlor, 2005, 2006)

Molécule	Durée de l'étude	Modèle animal	Nombre d'animaux	Mode d'exposition	Doses d'exposition (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Effets observés à la DMENO	DMENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	DSENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
Acétochlore	13 semaines	Rat Sprague-Dawley CD albinos	10 animaux / sexe / dose	alimentation	♂ - 0 ; 1,6 ; 16,1 ou 161,1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 1,9 ; 18,8 ou 191,1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ de la consommation alimentaire et du poids corporel ; ↗ du poids relatif du foie et des reins	161 (♂)	16 (♂)	1986 <i>in</i> DAR acetochlor, 2005
	52 semaines	Chien Beagle	5 animaux / sexe / dose	capsule de gélatine	0, 2, 10 ou 50 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ de la consommation alimentaire et du poids corporel ; effets rénaux	10 (♂)	2 (♂)	1989b <i>in</i> DAR acetochlor, 2005
ACETC-ESA	28 jours	Rats CD Sprague Dawley IGS BR	5 animaux / sexe / dose	Alimentation	♂ - 0 ; 370 ; 767 ou 1579 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 375 ; 762 ou 1607 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Absence d'effet adverse	-	1579 (♂) / 1607 (♀)	2000a <i>in</i> DAR acetochlor, 2006
	90 jours	Rat Sprague Dawley	12 animaux / sexe / dose	Alimentation	♂ - 0 ; 75 ; 225 ou 919 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 85 ; 259 ou 1073 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ de la croissance chez les mâles et les femelles ; ↘ consommation alimentaire chez les mâles ; ↗ taux de bilirubine totale et du poids relatif du foie chez les mâles	919 (♂) / 1073 (♀)	225 (♂) / 259 (♀)	2000a <i>in</i> DAR acetochlor, 2005
ACETC-OXA	28 jours	Rats CD Sprague Dawley IGS BR	5 animaux / sexe / dose	Alimentation	♂ - 0 ; 373 ; 769 ou 1468 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 367 ; 737 ou 1507 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ du poids corporel chez les mâles ; ↘ du taux de T3 libre et de T3 totale chez les mâles ; ↗ du poids de la thyroïde chez les mâles ; ↘ de l'activité T4-UDPGT	769 (♂) / 737 (♀)	373 (♂) / 367 (♀)	2000b <i>in</i> DAR acetochlor, 2006

Projet d'avis du CES Eaux

Saisine n° 2015-SA-0084

Saisine liée n° 2004-SA-0069

	90 jours	Rat Sprague Dawley	12 animaux / sexe / dose	Alimentation	♂ - 0 ; 77 ; 230 ou 995 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 86 ; 268 ou 1083 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	↘ de la masse corporelle chez les femelles ¹³ ; ↗ de l'activité motrice et modification des paramètres hématologiques chez les mâles	995 (♂) / 1083 (♀)	230 (♂) / 268 (♀)	2000b <i>in DAR</i> acetochlor, 2005
--	----------	--------------------	-----------------------------	--------------	---	---	--------------------------	-------------------------	--

¹³ Dans cette étude, une diminution de la masse corporelle des rats mâles est observée à la dose de 3000 ppm (230 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹). Cet effet a été retenu par le MDH en 2011 pour construire une VTR de l'ACETC-OXA à partir d'une DSENO de 77 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (cf. paragraphe 3.3.8.).

3.3.7. Données relatives aux effets cancérigènes, aux effets sur la reproduction et le développement l'acétochlore et des métabolites le l'acétochlore (ACETC-ESA et ACETC-OXA)

En 2014, l'ECHA a considéré l'acétochlore comme susceptible de provoquer le cancer chez l'animal (Carc. 2 – H351), en particulier sur la base de l'observation de tumeurs de l'épithélium olfactif chez le rat, de tumeurs pulmonaires bénignes chez la souris ainsi que des tumeurs histiocytaires de l'utérus chez la souris. Sur la base d'effets testiculaires observés chez le chien, l'ECHA a proposé de classer l'acétochlore pour les effets sur la reproduction comme susceptible de nuire à la fertilité (Repr. 2 ; H361f) (ECHA, 2014). Cette nouvelle classification est de nature à modifier prochainement la classification toxicologique de l'acétochlore selon le règlement (CE) 1272/2008 présentée dans le tableau IV.

Il n'y a pas d'étude de cancérigénicité pour les métabolites de l'acétochlore, par ailleurs l'ACETC-ESA et l'ACETC-OXA ne montrent pas de génotoxicité au cours des essais publiés et répertoriés par l'Efsa. (Efsa, 2011).

Un essai de toxicité sur le développement a été réalisé sur des groupes de rattes gravides exposées par gavage à de l'ACETC-OXA à des doses de 0, 250, 500 ou 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ entre le 6^e et le 19^e jour de gestation. Deux rattes exposées à la plus forte dose sont mortes pendant l'étude, l'une au 8^e jour de gestation, l'autre, au 9^e jour de gestation. Aucune erreur expérimentale n'a été relevée. Ainsi, bien qu'aucun signe clinique ou autre preuve de toxicité n'ait été observé parmi les animaux, ces morts ont été reliées possiblement à la molécule chimique testée. Parmi les autres animaux exposés à la plus forte dose, les seuls effets observés sont des signes cliniques mineurs et une légère diminution de la consommation alimentaire. Une DSENO pour les effets de toxicité maternelle a été établie à 500 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ et une DSENO pour les effets de toxicité sur le développement a à 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (2000c *in* DAR acetochlor, 2005).

Un essai de toxicité sur le développement chez le rat pour l'ACETC-ESA a permis d'identifier une DSENO pour les effets de toxicité maternelle et une DSENO pour les effets de toxicité sur le développement à 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (1995 *in* DAR acetochlor, 2007).

3.3.8. Valeurs guide et valeurs sanitaires maximales dans les eaux destinées à la consommation humaine

Aucune valeur guide dans l'EDCH n'a été publiée pour les métabolites de pesticide faisant l'objet du présent avis, sauf pour les métabolites de l'acétochlore (ACETC-ESA et ACETC-OXA) pour lesquels le Département sanitaire du Minnesota (MDH) a construit des valeurs guides présentées dans le tableau XI.

Projet d'avis du GT ERS EDCH

Saisine n° 2015-SA-0084

Saisine liée n° 2004-SA-0069

Tableau XI : Valeurs guides dans l'EDCH pour l'ACETC-ESA et l'ACETC-OXA proposées par le département sanitaire du Minnesota – USA (MDH)

Molécule	Étude pivot	Effets observés	Dose repère (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Facteurs d'incertitude ¹⁴	Valeur toxicologique de référence (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Contribution de l'apport hydrique	Apport hydrique journalier (L.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Valeur guide dans l'EDCH	Référence
ACETC-ESA	90 jours Rat (Lees, 2000b)	Diminution de l'utilisation de nourriture et diminution du poids corporel et du gain de poids corporel	DSENO (225)	3000 (10 Flnter x 10 Flnter x 10 FM x 3 FS)	0,075	20 %	0,043	349 µg/L arrondi à 300 µg/L	MDH, 2011a
ACETC-OXA	90 jours Rat (Williams, 2000b)	Diminution de l'utilisation de nourriture et diminution du poids corporel et du gain de poids corporel	DSENO (77)	3000 (10 Flnter x 10 Flnter x 10 FM x 3 FS)	0,026	20 %	0,043	121 µg/L arrondi à 100 µg/L	MDH, 2011b

¹⁴ **Flnter** : facteur d'incertitude inter-espèces ; **Flnter** : facteur d'incertitude intra-espèce ; **FM** : facteur d'incertitude relatif au manque de données toxicologiques ; **FS** : facteur d'incertitude relatif à l'utilisation de données toxicologiques issues d'une étude subchronique

Cependant, des DJA ont été définies par l'Efsa pour l'acétochlore et le métazachlore. Il a été considéré qu'elles étaient extrapolables respectivement aux métabolites ACETC-ESA et ACETC-OXA d'une part ($0,0036 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$), et aux métabolites MTZC-ESA et MTZC-OXA d'autre part ($0,08 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$). En effet, les données de toxicité subchronique par voie orale ont été comparées entre chaque substance active et ses métabolites (cf. tableaux VIII et X). Les V_{MAX} construites sur la base de ces DJA conduisent à des concentrations inférieures aux valeurs guides dans l'EDCH pour l'ACETC-ESA et l'ACETC-OXA proposées par le MDH.

Le tableau XII présente les valeurs sanitaires maximales dans l'EDCH pour l'ACETC-ESA, l'ACETC-OXA, le MTZC-ESA et le MTZC-OXA construites à partir des DJA de l'acétochlore et du métazachlore validées par l'Efsa et extrapolées aux métabolites (Efsa, 2008, 2011).

Tableau XII : Valeurs sanitaires maximales dans l'EDCH pour l'ACETC-ESA, l'ACETC-OXA, le MTZC-ESA et le MTZC-OXA

Molécule	Dose journalière admissible (DJA) (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Contribution de l'apport hydrique	Consommation hydrique journalière (L.j ⁻¹)	Masse corporelle (kg)	V_{MAX} (µg/L)
ACETC-ESA	0,0036	10 %	2	60	10,8 (arrondi à 10 µg/L)
ACETC-OXA	0,0036	10 %	2	60	10,8 (arrondi à 10 µg/L)
MTZC-ESA	0,08	10 %	2	60	240
MTZC-OXA	0,08	10 %	2	60	240

Il en résulte que l'avis de l'Afssa du 7 février 2008 relatif à la détermination des V_{MAX} de pesticides et métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine doit être révisé. Il proposait une V_{MAX} de l'acétochlore de 60 µg/L et une V_{MAX} du métazachlore de 108 µg/L sur la base d'anciennes VTR de la Commission d'étude de la toxicité des produits antiparasitaires et assimilés (Comtox).

Le présent avis actualise la V_{MAX} de l'acétochlore à 10 µg/L et la V_{MAX} du métazachlore à 240 µg/L.

3.4. Conclusions du CES Eaux

Considérant les valeurs toxicologiques de référence (VTR) chroniques proposées pour les pesticides par l'Union européenne, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et par le Joint FAO¹⁵/OMS Meeting on Pesticide Residues (JMPR) ;

Considérant les conclusions publiées dans le Journal de l'Efsa de la révision des monographies par les pairs de chaque pesticide, suite à l'évaluation des DAR (*Draft Assessment Report*) proposés par les Etats membres de l'Union européenne dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009.

Le CES Eaux :

- rappelle qu'il convient :

- d'assurer au maximum la préservation de la qualité des ressources en eau brute utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine ;
- de maintenir la limite de qualité dans les eaux brutes destinées à l'alimentation en eau potable à 2 µg/L par substance individualisée, pour les pesticides ou métabolites ;
- de mettre en œuvre les moyens permettant de ramener la concentration en pesticides ou en métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine, au moins au niveau de la limite de qualité de 0,1 µg/L dans les meilleurs délais possibles ;

- propose pour les pesticides ayant une dose journalière admissible (DJA) validée au niveau communautaire, *i.e.* publiée dans le journal de l'Efsa, de déterminer une valeur sanitaire maximale (V_{MAX}) calculée selon un scénario d'exposition hydrique¹⁶. Les V_{MAX} ainsi calculées sont présentées dans le tableau I ci-après :

Tableau I : Liste des pesticides disposant d'une DJA dans le journal de l'Efsa et des V_{MAX} correspondantes

Nom de la molécule	N° CAS	VTR (mg/kg p.c./j)	Année	Informations concernant la VTR	durée des études pivots	modèle animal	facteur d'incertitude	V_{MAX} (µg/L)
Fluthiamide / Flufenacet (*)	142459-58-3	0,005	2004	DG SANCO, 2003a	2 ans	rat	250	15
Cyproconazole	113096-99-4	0,02	2011	DG SANCO, 2013	1 à 2 ans	rat, souris	100	60
Propiconazole (*)	60207-90-1	0,04	2004	DG SANCO, 2003b	2 ans	rat	100	120
Dithianon	3347-22-6	0,01	2011	DG SANCO, 2011	2 ans	rat	100	30

(*) le flufenacet et le propiconazole sont deux substances actives en cours de réévaluation au niveau de l'Efsa

- constate que la réévaluation de l'OMS en 2011 de la valeur limite dans l'eau de boisson pour l'atrazine et ses métabolites chloro-s-triazines ainsi que pour l'hydroxy atrazine ne conduit pas à réévaluer les V_{MAX} dans l'EDCH de l'atrazine et de ses métabolites, issues des précédents travaux cités en partie I « Contexte » du présent avis. Ces V_{MAX} sont présentées dans le tableau II ci-après :

¹⁵ Food and Agriculture Organization

¹⁶ Scénario présenté dans la fiche 17 du rapport de l'Afssa de novembre 2007 : ingestion de 2 L/j d'eau par un individu de 60 kg et attribution de 10 % de la VTR à l'exposition hydrique par ingestion.

Tableau II : V_{MAX} de l'atrazine et de ses métabolites issues des précédents avis cités dans le contexte et faisant l'objet d'une réévaluation sur la base des recommandations de l'OMS (2011)

Nom de la molécule	N° CAS	VTR (mg/kg p.c./j)	Année	Informations concernant la VTR	durée des études pivots	modèle animal	facteur d'incertitude	V_{MAX} (µg/L)
Atrazine	1912-24-9	0,02	2009	JMPR, 2007	6 mois	rat	100	60
Déséthyl atrazine	6190-65-4	0,02	2009	JMPR, 2007	6 mois	rat	100	60
2-hydroxy atrazine	2163-68-0	0,04	2009	JMPR, 2007	2 ans	rat	25	120
Déiisopropyl atrazine	1007-28-9	0,02	2009	JMPR, 2007	6 mois	rat	100	60
Déséthyl déiisopropyl atrazine	3397-62-4	0,02	2009	JMPR, 2007	6 mois	rat	100	60
Déiisopropyl-2-hydroxy atrazine	7313-54-4	0,02	2015	Extrapolation à partir de la VTR de la déiisopropyl atrazine	6 mois	rat	100	60

- propose de s'appuyer sur les DJA du métazachlore et de l'acétochlore construites par l'Efsa pour fixer les V_{MAX} du métazachlore, de l'acétochlore et des acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de ces molécules. Les V_{MAX} ainsi calculées sont présentées dans le tableau III ci-après :

Tableau III : V_{MAX} du métazachlore et de l'acétochlore et des acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de ces molécules

Nom de la molécule	N° CAS	VTR (mg/kg p.c./j)	Année	Informations concernant la VTR	durée des études pivots	modèle animal	facteur d'incertitude	V_{MAX} (µg/L)
Métazachlore	67129-08-2	0,08	2008	Efsa, 2008	1 à 2 ans	rat	100	240
Métazachlore ESA	172960-62-2	0,08	2008	Efsa, 2008	1 à 2 ans	rat	100	240
Métazachlore OXA	1231244-60-2	0,08	2008	Efsa, 2008	1 à 2 ans	rat	100	240
Acétochlore	34256-82-1	0,0036	2011	Efsa, 2011	78 semaines	souris	300	10
Acétochlore ESA	187022-11-3	0,0036	2011	Efsa, 2011	78 semaines	souris	300	10
Acétochlore OXA	194992-44-4	0,0036	2011	Efsa ; 2011	78 semaines	souris	300	10

- signale qu'aucune V_{MAX} n'a pu être déterminée pour quatre¹⁷ des molécules faisant l'objet d'une demande de la DGS, en l'absence de VTR disponible suffisamment robuste ;

- estime que l'ingestion d'une eau contenant un pesticide ou métabolite à une concentration inférieure ou égale à la V_{MAX} pendant une durée d'exposition limitée au contexte d'une dérogation autorisée n'entraîne, sur la base des critères toxicologiques retenus et en l'état actuel des connaissances, pas d'effet néfaste pour la santé ;

- propose, en cas de présence simultanée de plusieurs pesticides ou métabolites, d'adopter une démarche identique à celle qui suppose que le mode d'action de ces substances est caractérisé par l'additivité des effets.

Ainsi, l'utilisation d'une eau pour laquelle les concentrations en pesticides sont telles que la somme des rapports calculés pour chaque molécule détectée entre sa concentration (C_{eau}) et sa V_{MAX} reste inférieure à 1, permettrait :

- a. la conformité à la V_{MAX} pour chaque pesticide ;
- b. la prise en compte d'éventuels effets combinés.

Soit, pour l'ensemble des substances présentes dans l'eau : $\sum(C_{eau}/V_{MAX}) < 1$.

¹⁷ Aucune V_{MAX} n'a pu être proposée pour le terbuméton-déséthyl, le dinoterbe, l'ethidimuron et le fenuron en l'absence de valeur toxicologique de référence pour des expositions chroniques par ingestion.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Eaux ».

La Directrice générale suppléante

Caroline GARDETTE

MOTS-CLES

PESTICIDES, EAUX, NON-CONFORMITES

BIBLIOGRAPHIE

- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2007a) Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Juin 2004 à avril 2007. Tome I. ISBN 978-2-11-095843-3. 250 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf>
- Afssa (2007b) Avis de l'Afssa du 8 juin 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2004-SA-0069. Pages 189 à 217. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf>
- Afssa (2008) Avis de l'Afssa du 7 février 2008 relatif à la détermination des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides et métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2007-SA-0091. 5 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2007sa0191.pdf>
- Afssa (2009) Avis de l'Afssa du 6 mars 2009 relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale pour le lénacile et à une évaluation des risques sanitaires liés à la situation locale de contamination par le lénacile des eaux destinées à la consommation humaine dans le département du Haut-Rhin. Saisine 2009-SA-0049. 6 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2009sa0049.pdf>
- Anses (2010a) Avis de l'Anses du 9 août 2010 relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale pour le flazasulfuron. Saisine 2010-SA-0167. 7 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2010sa0167.pdf>
- Anses (2010b) Avis de l'Anses du 16 décembre 2010 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales pour le métalaxyl-M et pour l'hydroxysimazine dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2010-SA-0237. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2010sa0237.pdf>
- Anses (2011) Avis de l'Anses du 20 juin 2011 relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale pour le dinoterbe dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2011-SA-0122. 6 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2011sa0122.pdf>
- Anses (2013a) Evaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution. Contribution à l'exposition alimentaire totale. Rapport d'étude scientifique. Septembre 2013. ISBN 978-2-11-138285-5. 214 p. <http://www.observatoire-pesticides.fr/upload/bibliotheque/230206191572191620118401138686/ERP-Ra-PesticidesEau.pdf>
- Anses (2013b) Avis de l'Anses du 22 avril 2013 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides ou métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2012-SA-0136. 9 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2012sa0136.pdf>
- Anses (2013c) Avis de l'Anses du 24 juin 2013 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales pour le chlorure de chlorocholine, le boscalid et l'époxiconazole dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2013-SA-0083. 13 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013sa0083.pdf>
- Anses (2014) Avis de l'Anses du 2 janvier 2014 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour des acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de l'alachlore et du métolachlore. Saisine 2013-SA-0187. 22 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013sa0187.pdf>
- Chevrier, C., Limon, G., Monfort, C., Rouget, F., Garlantézec, R., Petit, C., Durand, G., Cordier, S. (2011) Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the pelagie birth cohort. *Environmental Health Perspectives*, 119 (7), pp. 1034-1041.

DAR acetochlor (2005) Draft assessment report acetochlor. Volume III. Chapter 6. B-6 :Toxicology and metabolism. Reporter Member State : Spain. March 2005. 486 p.

- 1986 - SC-5676: Toxicity study by Dietary Administration to CD Rats for 13 Weeks. Non publié.
- 1989a - SC-5676:78 week feeding study in CD-1 Mice Final Report. Non publié.
- 1989b - SC-5676: Toxicity study by oral (capsule) administration to Beagle dogs for 52 weeks. Non publié.
- 2000a - R290131: 90-day dietary toxicity study in rats. Non publié.
- 2000b - R290130: 90 day dietary toxicity study in rats. Non publié.
- 2000c - A Prenatal Developmental Toxicity Study of MON 52755 in Rats. Non publié.

DAR acetochlor (2006) Draft assessment report acetochlor. Volume III. Chapter 6. B-6 :Toxicology and metabolism. Addendum I. Reporter Member State : Spain. July 2006. 101 p.

- 2000a - R 290131: 28 Day Dietary Toxicity Study in Rats (Dose Range Finder for a 90 Day Study). Non publié.
- 2000b - R290130: 28 Day Dietary Toxicity Study in Rats (Dose Range Finder for a 90 Day Study). Non publié.

DAR acetochlor (2007) Draft assessment report acetochlor. Volume I. Addendum. Relevant metabolites. Reporter Member State : Spain. January 2007. 20 p.

- 1995 - A developmental toxicity study of MON 5775 in rats. Non publié.

DAR metazachlor (2005) Draft assessment report metazachlor. Volume 3. Annex B.6 : Toxicology and metabolism. Reporter Member State : United Kingdom. June 2005. 228 p.

- 1979a - 3-months-toxicity of Reg.No. 114 252, degree of purity 91%, in Sprague-Dawley (SIV 50) rats after oral administration. Non publié.
- 1979b - 3-months-toxicity of Reg.No. 114 252, degree of purity 91% - hereafter called Reg.No. 114 252 - in beagle dogs after administration per stomach tube. Non publié.
- 1990 - Study of the prenatal toxicity of Reg.No. 211 193 in rats after oral administration (gavage) - Limit test. Non publié.
- 1996 - Subchronic (90 day) oral toxicity study with Metazachlor technical in Wistar rats. Non publié.
- 1999 - Metazachlorsulfonsaeure (BH 479-18) - Subchronic oral toxicity study in Wistar rats. Administration in the diet for 3 months. Non publié.
- 2000 - Prenatal toxicity study with Metazachlorsulfonsäure (BH 479-18) in the rat oral administration (gavage). Non publié.
- 2002a - Combined chronic toxicity and carcinogenicity study with Metazachlor technical in Wistar rats. Non publié.
- 2002b - Metazachlor - Chronic oral toxicity study in beagle dogs - Administration in the diet for 12 months. Non publié.
- 2003 - 90-day subchronic toxicity study of Metazachlor by repeated oral administration via the diet to Beagle dogs. Non publié.

DAR metazachlor (2013) Addendum – Confirmatory Data (Mammalian Toxicology and Relevance of Groundwater Metabolites) to the Report and Proposed Decision of the United Kingdom made to the European Commission under Article 8 (1) of 91/414/EEC, taking account of confirmatory data specified in Commission Directive 2008/116/EC. Reporter Member State : United Kingdom. Revised November 2013. 108 p.

- 2010 - Reg. No. 211193 (metabolite of BAS 479H, metazachlor) – Repeated dose 28-day oral toxicity study in Wistar rats – Administration in the diet over 4 weeks. Non publié.

- 2011a - Reg. No. 317909 (metabolite of BAS 479H, metazachlor) – Range-finding study - Repeated dose 28-day oral toxicity study in Crl:CD1(ICR) mice – Administration via the diet. Non publié.

- 2011b - Reg. No. 211193 (metabolite of BAS 479H, metazachlor) – Range-finding study - Repeated dose 28-day oral toxicity study in Crl:CD1(ICR) mice – Administration via the diet. Non publié.

- 2011c - Reg. No. 211193 (metabolite of BAS 479H, metazachlor) and Reg. No. 317909 (metabolite of BAS 479H, metazachlor) – S-phase response study in Crl:CD1(ICR) mice – Administration via the diet for 7, 28 and 91 days. Non publié.

DeSesso, J.M., Scialli, A.R., White, T.E.K., Breckenridge, C.B. (2014) Multigeneration reproduction and male developmental toxicity studies on atrazine in rats. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology*, 101 (3), pp. 237-253.

DG SANCO (2003a) Review report for the active substance flufenacet. 7469/VI/98-Final. 3 July 2003. 30 p.

DG SANCO (2003b) Review report for the active substance propiconazole. SANCO/3049/99-Final. 14 April 2003. 58 p.

DG SANCO (2011) Review report for the active substance dithianon. SANCO/10349/2011 final. 11 March 2011. 7 p.

DG SANCO (2013) Review report for the active substance cyproconazole. SANCO/10344/2011 final. 17 May 2013. 7 p.

ECHA (2011) Committee for Risk Assessment. RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of metazachlor. ECHA/RAC/CLH-O-0000001586-69-01/F. Adopted 8 March 2011. 20 p.

ECHA (2014) Committee for Risk Assessment. RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Acetochlor (ISO); 2-chloro-N-(ethoxymethyl)-N-(2-ethyl-6-methylphenyl)acetamide. EC number: 251-899-3. CAS number: 34256-82-1. CLH-O-0000001412-86-29/F. Adopted 04 December 2014. 56 p.

EFSA Scientific Report (2008) Conclusion on the peer review of metazachlor 145, 1-132, <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/145r.pdf>

EFSA Scientific Report (2011) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetochlor EFSA Journal 2011 ; 9(5):2143. 109 p. <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/2143.pdf>

Goodman, M., Mandel, J.S., Desesso, J.M., Scialli, A.R. (2014) Atrazine and pregnancy outcomes: A systematic review of epidemiologic evidence. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology*, 101 (3), pp. 215-236.

Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) (2007) Pesticide residues in food : 2007, toxicological evaluations. ISBN 978 92 4 166523 0. 544 p.

Minnesota Department of Health (2011a) Chemical Name : Acetochlor ESA. Health Risk Limits for Groundwater. <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/acetochloresa.pdf>

Minnesota Department of Health (2011b) Chemical Name : Acetochlor OXA. Health Risk Limits for Groundwater. <http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/acetochloroxa.pdf>

Organisation mondiale de la santé (2011) Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition. ISBN 978 92 4 154815 1. 541 p.

Organisation mondiale de la santé (2004) Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Geneva. ISBN 92 4 154638 7. 515 p.

Scialli, A.R., Desesso, J.M., Breckenridge, C.B. (2014) Developmental toxicity studies with atrazine and its major metabolites in rats and rabbits. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology*, 101 (3), pp. 199-214.

ANNEXE

Groupe de travail

Président

M. Michel JOYEUX

Membres

M. Pierre-Jean CABILLIC

M. Edmond CREPPY

M. Jean-Michel MAIXENT

M. Joseph de LAAT

Mme Laetitia KNOCKAERT

M. Patrick LEVALLOIS

M. Christophe ROSIN

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

Mme Bénédicte WELTÉ

Participation Anses

Direction de l'évaluation des risques

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

Mme Virginie SADÉ – Assistante secrétariat

Direction d'évaluation des produits réglementés

Mme Adeline CAVELIER - Unité évaluation toxicologie des produits réglementés