

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 2 janvier 2014

AVIS

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

**relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour des
acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de l'alachlore et du métolachlore**

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'Anses a été saisie le 1^{er} octobre 2013 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante :

Évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'alachlore OXA,alachlore ESA, métolachlore OXA et métolachlore ESA dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) et détermination des valeurs sanitaires maximales associées.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 1^{er} octobre 2013 par la Direction générale de la santé d'une demande d'avis relatif à une évaluation des risques sanitaires (ERS) liés à la présence d'acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de l'alachlore et du métolachlore et à la détermination des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) associées à ces métabolites de l'alachlore et du métolachlore.

En effet, dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine, la délégation territoriale des Landes de l'Agence régionale de santé (ARS) d'Aquitaine a signalé à la DGS avoir détecté dans les eaux brutes et les EDCH de deux unités de distribution (UDI) (Saint-Gein et Orist) des teneurs enalachlore ESA (ALCL-ESA), métolachlore ESA (MTC-ESA) et métolachlore OXA (MTC-OXA) dépassant très significativement la limite de qualité (LQ) réglementaire de 0,1 µg/L fixée par substance individuelle de pesticide. Dans ce contexte, la concentration enalachlore OXA (ALCL-OXA) ne dépasse pas la limite de quantification analytique de 50 ng/L.

L'avis du 8 juin 2007 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) développe la méthodologie de l'ERS liée aux situations de dépassement de la LQ des pesticides dans les EDCH et précise en particulier les V_{MAX} associées à l'alachlore (2 µg/L) et au métolachlore (10 µg/L).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise collective a été menée en urgence avec des experts du Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Eaux » qui ont appliqué la démarche d'ERS liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité dans les EDCH, notamment concernant le paramètre « pesticides » (Afssa, 2007).

Ce document a été transmis à la Direction des produits réglementés de l'Anses.

L'avis relatif à la détermination de V_{MAX} pour des acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de l'alachlore et du métolachlore dans les EDCH a été présenté au CES Eaux le 5 novembre 2013 et validé le 3 décembre 2013. Le CES « Évaluation des risques liés aux contaminants de l'alimentation » a été consulté le 20 novembre 2013.

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

3.1. Usage des molécules

L'alachlore et le métolachlore sont des herbicides de la famille des chloroacétamides (avec l'acétochlore et le diméthénamide) interdits à la mise sur le marché de l'Union européenne depuis fin 2006¹ et 1991² respectivement. Le S-métolachlore, énantiomère actif encore approuvé au niveau européen³, est principalement utilisé pour le désherbage du maïs en prélevée des adventices. Il présente en effet une régularité d'action contre les graminées estivales (panics, sétaires, digitales...) accompagnée d'une persistance d'action. Pour d'autres usages, il peut être appliqué au sol en post-levée des adventices jusqu'en post émergence précoce, où il est absorbé par les jeunes pousses et par les racines (Index Phytosanitaire ACTA, 2013).

Les acides sulfoniques et oxaniliques de l'alachlore et du métolachlore ne sont pas des substances actives de pesticides mais des produits de dégradation de l'alachlore et du métolachlore présents dans l'environnement.

¹ Décision de la Commission du 18 décembre 2006 concernant la non-inscription de l'alachlore à l'annexe I de la directive 91/414/CEE du Conseil et le retrait des autorisations accordées aux produits phytopharmaceutiques concernant cette substance active.

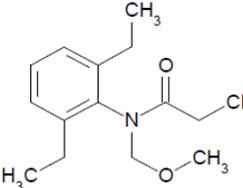
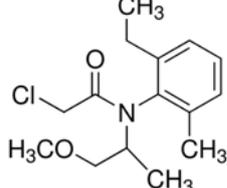
² Règlement (CE) n°2076/2002 de la Commission du 20 novembre 2002 prolongeant la période visée à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 91/414/CEE du Conseil et concernant la non-inclusion de certaines substances actives à l'annexe I de cette directive, ainsi que le retrait des autorisations relatives à des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances.

³ Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, en ce qui concerne la liste des substances actives approuvées.

3.2. Propriétés physico-chimiques

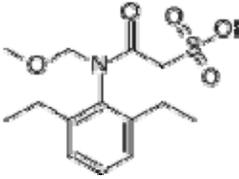
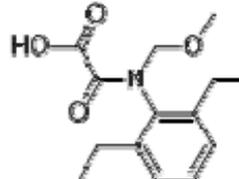
Le tableau I résume les principales caractéristiques physico-chimiques de l'alachlore (ALCL) et du métolachlore (MTC).

Tableau I : Principales caractéristiques physico-chimiques de l'alachlore et du métolachlore (Pesticide Manual, 2011).

Nom commun	Alachlore	Métolachlore
Numéro CAS	15972-60-8	51218-45-2
Abréviation retenue dans l'avis	ALCL	MTC
Nom systématique	2-Chloro-N-(2,6-diéthylphényl)-N-(méthoxyméthyl)acétamide	2-Chloro-N-(2-éthyl-6-méthylphényl)-N-(1-méthoxy-2-propanyl)acétamide
Formule brute	$C_{14}H_{20}ClNO_2$	$C_{15}H_{22}ClNO_2$
Formule semi-développée		
Masse molaire	269,8 g/mol	283,8 g/mol
Pression de vapeur	2,7 mPa (à 20 °C)	4,2 mPa (à 25 °C)
Constante de Henry	$4,3 \cdot 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$2,4 \cdot 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$
log K_{ow}	3,1	2,9 (à 25 °C)
Solubilité dans l'eau	170,3 mg/L (pH 7, 20 °C)	488 mg/L (25 °C)

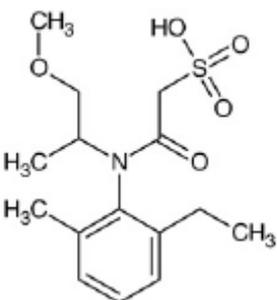
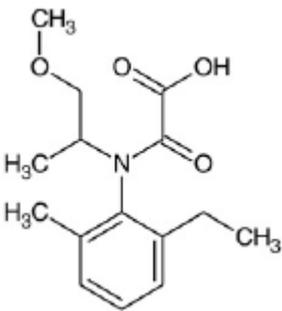
Le tableau II précise l'identité des métabolites de l'alachlore qui font l'objet du présent avis.

Tableau II : Identité des acides sulfoniques et oxaniliques de l'alachlore, objets du présent avis.

Nom commun	Alachlore-ESA	Alachlore-OXA
Abréviation retenue dans l'avis	ALCL-ESA	ALCL-OXA
Numéro CAS	142363-53-9	171262-17-2
Nom systématique	acide 2-[(2,6-diéthylphényl) (méthoxyméthyl) amino]-2-oxo-éthane sulfonique	acide 2-[(2,6-diéthylphényl) (méthoxyméthyl) amino]-2-oxo-acétique
Formule brute	$C_{14}H_{21}NO_5S$	$C_{14}H_{19}NO_4$
Formule semi-développée		
Masse molaire	315,4 g/mol	262,3 g/mol

Le tableau III précise l'identité des métabolites du métolachlore qui font l'objet du présent avis.

Tableau II : Identité des acides sulfoniques et oxaniliques du métolachlore, objets du présent avis.

Nom commun	Métolachlore-ESA	Métolachlore-OXA
Abréviation retenue dans l'avis	MTC-ESA	MTC-OXA
Numéro CAS	171118-09-5	152019-73-3
Nom systématique	acide 2-[(2-éthyl-6-méthylphényl) (2-méthoxy-1-méthyléthyl)amino]-2-oxo-éthane sulfonique	acide [(2-éthyl-6-méthylphényl)(2-méthoxy-1-méthyléthyl)amino]oxo-acétique
Formule brute	C ₁₅ H ₂₂ NO ₅ S	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄
Formule semi-développée		
Masse molaire	328,4 g/mol	279,3 g/mol

3.3. Comportement et devenir dans l'environnement

3.3.1. Alachlore, ALCL-ESA et ALCL-OXA

L'ALCL est stable au cours de processus abiotiques comme l'hydrolyse ou la photodégradation dans les sols ou dans l'eau. En revanche, il existe une dégradation possible dans les sols ou dans l'eau *via* l'action de micro-organismes. Kalkhoff *et al.* (1998) suggèrent que sa dégradation en métabolites sulfonés ou non sulfonés pourrait s'expliquer par un mécanisme de conjugaison au glutathion pouvant intervenir chez les plantes, les algues et des micro-organismes.

La durée de demi-vie de l'ALCL dans les sols en milieu aérobie est de l'ordre de deux à trois semaines avec formation de plusieurs métabolites majeurs, dont l'ALCL-ESA et l'ALCL-OXA apparaissant plus persistants dans les sols que l'alachlore.

L'ALCL, l'ALCL-ESA et l'ALCL-OXA sont des molécules très mobiles car très faiblement adsorbées dans les sols et présentent ainsi un fort potentiel de lixiviation vers les eaux souterraines (US EPA – RED Alachlor, 1998).

3.3.2. Métolachlore, MTC-ESA et MTC-OXA

Le MTC est stable au cours de processus abiotique comme l'hydrolyse ou la photodégradation dans les sols ou dans l'eau. En revanche, il existe une dégradation possible dans les sols ou dans l'eau *via* l'action de micro-organismes.

Sa durée de demi-vie dans les sols en milieu aérobie est de l'ordre de deux semaines avec formation de plusieurs métabolites majeurs, dont le MTC-ESA et le MTC-OXA qui apparaissent plus persistants dans les sols que le MTC.

Le MTC, le MTC-ESA et le MTC-OXA sont des molécules très mobiles car très faiblement adsorbées dans les sols et présentent ainsi un fort potentiel de lixiviation vers les eaux souterraines. Les coefficients d'adsorption dans les sols (K_{OC}) du MTC-ESA et du MTC-OXA, estimés sur 7 types de sols, sont compris respectivement entre 2,8 et 62 L/kg et entre 3 et 22 L/kg. Le potentiel de lixiviation vers les eaux souterraines de ces deux métabolites a pu être mis en évidence lors d'une étude sur trois années de deux lysimètres sablo-limoneux où une application de 1250 g/ha/an de S-métolachlore a été réalisée. Les concentrations en moyenne annuelle mesurées dans le lixiviat des deux lysimètres étaient comprises entre 1,1 et 28,0 µg/L pour le MTC-ESA et entre 0,3 et 16,3 µg/L pour le MTC-OXA (DG SANCO, 2004).

L'étude Transpolar (BRGM), ayant mis en œuvre des essais d'adsorption sur des sols pour les quatre molécules (MTC, S-métolachlore, MTC-OXA, MTC-ESA), a montré que celle-ci décroissait dans l'ordre suivant : MTC ~ S-métolachlore > atrazine > déséthylatrazine >> MTC-ESA > MTC-OXA. La présence de MTC-ESA et de MTC-OXA dans des niveaux plus profonds que l'horizon de surface et avec des teneurs plus importantes que le MTC (dès 56 jours) semblent également confirmer un risque de lessivage plus important des métabolites que de la molécule mère (Baran *et al.*, 2011).

3.4. Contexte de pollution diffuse dans les Landes et procédés de traitement de l'eau destinée à la consommation humaine

Entre mars et septembre 2013, des teneurs supérieures à la limite de qualité par substance individuelle de pesticide (0,1 µg/L) ont été mises en évidence par la délégation territoriale des Landes de l'ARS d'Aquitaine pour l'ALCL-ESA, le MTC-ESA et le MTC-OXA. Les analyses ont été réalisées par le « Laboratoire des Pyrénées et des Landes », par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en tandem. Les limites de quantification étaient de 0,05 µg/L pour les quatre métabolites. Les tableaux III et IV présentent ces résultats d'analyses pour les deux UDI concernées (Saint-Gein et Orist).

Tableau III : Résultats d'analyses (en µg/L) du captage et de l'UDI desservie (Saint-Gein) (2013)

Installations	Dates de prélèvement	Molécules (µg/L)			
		ALCL-ESA	ALCL-OXA	MTC-ESA	MTC-OXA
Captage (eau brute)	11/03/2013	1,10	< 0,05	2,60	0,06
	29/04/2013	0,76	< 0,05	2,00	< 0,05
	06/05/2013	0,72	< 0,05	2,10	0,06
	10/06/2013	2,00	< 0,05	5,60	0,16
	16/09/2013	1,10	< 0,05	2,80	0,11
Eau distribuée	16/09/2013	1,10	< 0,05	2,50	0,07

Tableau IV : Résultats d'analyses (en µg/L) des captages et de l'UDI desservie (Orist) (2013)

Installations	Dates de prélèvement	Molécules (µg/L)			
		ALCL-ESA	ALCL-OXA	MTC-ESA	MTC-OXA
Captage F1	12/03/2013	0,38	0,03	1,10	0,20
Captage F1bis	13/09/2013	0,37	0,05	0,79	0,27
Captage F2	12/03/2013	0,18	< 0,05	1,80	0,12
Captage F2bis	13/09/2013	0,16	< 0,05	1,30	0,11
Captage F3	12/03/2013	< 0,05	< 0,05	2,50	0,15
Captage F3	13/09/2013	< 0,05	< 0,05	1,60	0,06
Sortie station	09/09/2013	0,19	< 0,05	1,30	0,17
Sortie station	13/09/2013	0,19	< 0,05	1,20	0,15

Ces résultats montrent une plus grande présence des acides sulfoniques de l'ALCL et surtout du MTC, ces molécules étant quantifiées aux teneurs les plus élevées en eau brute comme en eau traitée.

L'eau produite par l'unité de Saint-Gein est issue d'un traitement consistant à refouler la moitié du débit d'exhaure de 300 m³/h issu des forages vers une bache de stockage et de mélange de 1000 m³, l'autre moitié étant traitée par trois filtres à charbon actif en grain (CAG) fonctionnant en parallèle avant de rejoindre cette même bache. Les eaux mélangées sont ensuite envoyées vers une bache de reprise de 300 m³ au sein de laquelle est injecté du dioxyde de chlore.

L'eau produite par l'unité d'Orist est traitée par une préchloration suivie d'une déferrisation par aération, une étape de floculation puis de filtration sur sable, une acidification et une désinfection au dioxyde de chlore.

Ces procédés de traitement ne présentent pas l'efficacité nécessaire pour réduire la concentration des métabolites de l'ALCL et du MTC en dessous de la limite de qualité. Les logarithmes du coefficient de partage octanol / eau (log K_{OW}) des métabolites de l'ALCL et du MTC ont été estimés à partir du log K_{OW} du 2,4-D en faisant l'hypothèse d'une proportionnalité du log K_{OW} avec les temps de rétention de ces molécules lors d'une séparation sur une phase C18 de chromatographie liquide. Selon cette hypothèse, l'ALCL-ESA, l'ALCL-OXA, le MTC-ESA et le MTC-OXA présenteraient des log K_{OW} estimés inférieurs à 2 voire négatifs, ce qui ne plaide pas en faveur d'une bonne rétention de ces molécules lors d'une filtration sur CAG.

3.5. Effets sur la santé

3.5.1. Toxicité aiguë après ingestion

Alachlore, ALCL-OXA et ALCL-ESA (US EPA, 1998)

La dose létale 50 % (DL₅₀) par voie orale (VO) chez le rat de l'ALCL est estimée à 930 mg/kg et les signes cliniques observés montrent une ataxie, des tremblements musculaires, une dyspnée et des convulsions.

Chez le rat, les DL₅₀ par VO de l'ALCL-ESA et de l'ALCL-OXA ont été estimées respectivement supérieures à 6000 mg/kg et 5000 mg/kg.

Métolachlore, MTC-OXA et MTC-ESA (US EPA, 2002)

La DL₅₀ du MTC chez le rat par VO est estimée égale à 2780 mg/kg.

La toxicité aiguë des métabolites MTC-ESA et MTC-OXA est comparable à celle du MTC. Toutefois, le MTC-ESA est un irritant oculaire modéré chez le lapin et le MTC-OXA est un irritant oculaire sévère chez le lapin, alors que le MTC n'induit pas cet effet.

Deux études chez le rat concluent à des DL₅₀ par VO du MTC-ESA supérieure à 2000 mg/kg et supérieure à 5000 mg/kg.

Dans une étude chez le rat, la DL₅₀ par VO MTC-OXA est jugée supérieure à 2000 mg/kg.

3.5.2. Toxicité des métabolites de l'alachlore (ALCL-ESA et ALCL-OXA)

Toxicité par ingestion de l'ALCL-ESA

S'il n'existe pas d'étude de toxicité chronique par ingestion pour l'ALCL-ESA, le tableau V résume les études de toxicité subchroniques par ingestion pour cette molécule. La synthèse de ces études a été réalisée par Gadagbui *et al.*, 2010.

Tableau V : Résumé des études de toxicité subchronique par VO disponibles pour l'ALCL-ESA

Durée de l'étude	Modèle animal	Nombre d'animaux	Véhicule	Concentration dans le véhicule (ppm) Doses d'exposition (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
28 jours	Rat F344	6 animaux / sexe / dose	Eau de boisson	0, 700, 2000, 7000 ou 20 000 ppm ♂ - 0, 68, 183, 656 ou 2217 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 75, 205, 749 ou 2378 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Siglin (1993)
91 jours	Rat F344	10 animaux / sexe / dose	Eau de boisson	0, 200, 2000 ou 10 000 ppm ♂ - 0, 16, 157 ou 896 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 23, 207 ou 1108 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Heydens <i>et al.</i> (1996)
90 jours	Rat Sprague- Dawley	15 animaux / sexe / dose	Nourriture	0, 3000, 6000 ou 12 000 ppm ♂ - 0, 195, 389 ou 788 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0, 222, 454 ou 926 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Kirkpatrick (2002)

Le tableau VI résume les effets observés après exposition par la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) et la dose sans effet nocif observé (DSENO) retenus par Gadagbui *et al.* (2010) pour les études citées dans le tableau V.

Tableau VI : Effets observés aux DMENO et DSENO retenus pour les études de toxicité par VO subchroniques de 28, 91 et 90 jours pour l'ALCL-ESA

Durée de l'étude	Effets observés à la DMENO	DMENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ , mâle / femelle)	DSENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ , mâle / femelle)	Référence
28 jours	- Mortalité (1 rat mâle et 1 rat femelle) - ↘ masse corporelle - ↘ consommation alimentaire - Déshydratation	2217 / 2378	656 / 749	Siglin (1993)
91 jours	- Déshydratation - ↘ masse corporelle	896 / 1108	157 / 207	Heydens <i>et al.</i> (1996)
90 jours	Aucun effet pertinent sur le plan clinique ou dose-dépendant	-	≥ 788 / ≥ 926	Kirkpatrick (2002)

Toxicité par VO de l'ALCL-OXA

S'il n'existe pas d'étude de toxicité chronique par VO pour l'ALCL-OXA, le tableau VII résume les études de toxicité subchroniques par VO pour ce composé (Gadagbui *et al.*, 2010).

Tableau VII : Résumé des études de toxicité par VO subchroniques disponibles pour l'ALCL-OXA

Durée de l'étude	Modèle animal	Nombre d'animaux / sexe / dose	Véhicule	Concentration dans le véhicule (ppm) Doses d'exposition (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
28 jours	Rat Sprague-Dawley	5 animaux / sexe / dose	Nourriture	0, 1000, 10 000 ou 20 000 ppm ♂ - 0 ; 74 ; 754 ou 1539 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 83 ; 830 ou 1595 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Stout et Thake (2000)
90 jours	Rat Sprague-Dawley	10 animaux / sexe / dose	Nourriture	0, 400, 1300, 4000 ou 13 000 ppm ♂ - 0 ; 25 ; 84 ; 261 ou 835 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 29 ; 96 ; 291 ou 1008 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Lemen <i>et al.</i> (2000)

Le tableau VIII résume les éventuels effets observés après exposition par la DMENO et la DSENO retenus par Gadagbui *et al.* (2010) pour les études citées dans le tableau VII.

Tableau VIII : Effets observés aux DMENO et DSENO retenus pour les études de toxicité par VO subchroniques de 28 et 90 jours pour l'ALCL-OXA

Durée de l'étude	Effets observés à la DMENO	DMENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ , mâle / femelle)	DSENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ , mâle / femelle)	Référence
28 jours	- Hyperplasie des cellules muqueuses de l'estomac - Inclusion éosinophiles dans le cytoplasme de cellules épithéliales de l'estomac	1539 / 1595	754 / 830	Stout et Thake (2000)
90 jours	Aucun effet clinique pertinent ou dose-dépendant	-	≥ 835 / ≥ 1008	Lemen <i>et al.</i> (2000)

L'ALCL-ESA et l'ALCL-OXA ne montrent pas de génotoxicité au cours des essais réalisés (US EPA, 1998)

Un essai de toxicité sur le développement a été réalisé sur des groupes de rattes Sprague-Dawley gravides (25 animaux / dose) exposées par gavage à l'ALCL-ESA à des doses de 0, 150, 400 et 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ entre le 6^e et le 15^e jour de gestation. Les

DSENO pour les effets de toxicité maternelle et de toxicité sur le développement sont jugées supérieures à 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, en l'absence d'effet observé au cours de cette étude même à la plus forte dose. Néanmoins, la pureté du produit administré étant de l'ordre de 90 %, ces DSENO ont été corrigées comme étant supérieures à 900 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (US EPA, 1998).

Les toxicités de l'ALCL-ESA et de l'ALCL-OXA apparaissent donc faibles, comparativement à celle de l'ALCL (Gadagbui *et al.*, 2010).

3.5.3. Toxicité des métabolites du métolachlore (MTC-ESA et MTC-OXA)

Toxicité par VO du MTC-ESA (US EPA, 2002)

Il n'existe pas d'étude de toxicité chronique par VO pour le MTC-ESA, le tableau IX résume les études de toxicité subchroniques par VO concernant ce composé.

Tableau IX : Résumé des études de toxicité par VO subchroniques disponibles pour le MTC-ESA

Durée de l'étude	Modèle animal	Nombre d'animaux	Véhicule	Concentration dans le véhicule (ppm) Doses d'exposition (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
90 jours	Rats Cri : CD BR	10 animaux / sexe / dose	Nourriture	0 ; 360 ; 1200 ; 6000 ou 20 000 ppm ♂ - 0 ; 25,1 ; 86,2 ; 427 ou 1545 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 28,4 ; 98,3 ; 519 ou 1685 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Bachmann (1999)
90 jours	Chien beagle	4 animaux / sexe / dose	Capsule	0 ; 50 ; 200 ; 500 ou 1000 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Altmann (1999)

Le tableau X résume les éventuels effets observés après exposition par la DMENO et la DSENO retenus dans les études citées dans le tableau IX.

Tableau X : Effets observés aux éventuelles DMENO et DSENO retenus pour les études de toxicité par VO subchroniques de 90 jours pour le MTC-ESA

Durée de l'étude	Effets observés à la LOAEL	DMENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ , mâle / femelle)	DSENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ , mâle / femelle)	Référence
90 jours	Aucun effet pertinent sur le plan clinique ou dose-dépendant	-	≥ 1545 / ≥ 1685	Bachmann (1999)
90 jours	A la plus forte dose, effets très modérés (vomissement, légère augmentation de l'ALAT et du poids du foie) dont la significativité toxicologique est discutable	-	≥ 1000	Altmann (1999)

Toxicité par voie orale du MTC-OXA (US EPA, 2002)

Il n'existe pas d'étude de toxicité chronique par VO sur le long terme pour le MTC-OXA, le tableau XI résume l'étude de toxicité subchronique par ingestion disponible concernant cette molécule.

Tableau XI : Résumé de l'étude de toxicité par VO subchronique disponible pour le MTC-OXA

Durée de l'étude	Modèle animal	Nombre d'animaux	Véhicule	Concentration dans le véhicule (ppm) Doses d'exposition (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence
90 jours	Rats albinos	10 animaux / sexe / dose	Nourriture	0 ; 300 ; 1000 ou 15 000 ppm ♂ - 0 ; 18,7 ; 62,1 ou 1000 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ ♀ - 0 ; 20,6 ; 67,3 ou 1020 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Schneider (1992)

Le tableau XII résume les éventuels effets observés après exposition par la DMENO et la DSENO retenus par l'US EPA (2002) dans l'étude citée dans le tableau XI.

Tableau XII : Effets observés aux niveaux des éventuelles DMENO et DSENO retenus pour l'étude de toxicité par VO subchronique de 90 jours pour le MTC-OXA

Durée de l'étude	Effets observés à la LOAEL	DMENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ , mâle / femelle)	DSENO (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ , mâle / femelle)	Référence
90 jours	Aucun effet clinique pertinent ou dose-dépendant	-	≥ 1000 / ≥ 1020	Schneider (1992)

L'agence sanitaire de l'Etat du Minnesota (MDH) (États-Unis) dispose d'une étude de toxicité subchronique par VO chez le chien pour le MTC-OXA qui n'est pas citée en 2002 par l'US EPA. Les résultats de cette étude ont été communiqués au MDH par une société productrice de produits phytopharmaceutiques. Cette étude est très peu détaillée et le MDH identifie une NOAEL égale à 500 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. Les effets associés à la LOAEL, dont la valeur n'est pas précisée, sont des modifications de paramètres sanguins qui ne sont néanmoins pas associés à des effets toxiques sur des organes spécifiques (MDH, 2011b).

Le MTC-ESA et le MTC-OXA ne montrent pas de génotoxicité au cours des essais réalisés (US EPA, 2002).

Un essai de toxicité sur le développement a été réalisé sur des rattes gravides Wistar B : Hanlbn :WIST (28 animaux / dose) traitées par gavage avec du MTC-ESA à des doses de 0, 250, 500 ou 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ entre le 6^e et le 15^e jour de gestation. Les DSENO pour les effets de toxicité maternelle et de toxicité sur le développement sont supérieures à 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, en l'absence d'effet observé au cours de cette étude (US EPA, 2002).

Un essai de toxicité sur le développement a été réalisé sur des groupes de rats femelles gravides Tif :RAI f (SPF) (hybrides de RII/1 x RII/2) (24 animaux / dose) traités par gavage avec du MTC-OXA à des doses de 0, 10, 100 ou 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ entre le 6^e et le 15^e jour de gestation. Les DSENO pour les effets de toxicité maternelle et de toxicité sur le développement sont jugés supérieures à 1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, en l'absence d'effet observé au cours de cette étude (US EPA, 2002).

La toxicité des MTC-ESA et MTC-OXA apparaît donc faible, comparativement à celle du MTC, comme indiqué dans l'évaluation du risque pour le S-métolachlore pour laquelle la toxicité de ces métabolites a été étudiée (DG SANCO, 2004).

3.6. Classification

Il n'existe pas de classement relatif à la cancérogénicité, à la mutagénicité et aux effets sur la reproduction et le développement pour les acides sulfoniques ou oxaniliques de l'ALCL ou du MTC.

A titre informatif, le tableau XIII résume les informations disponibles concernant le classement CMR ainsi que d'autres critères pour l'ALCL et le S-métolachlore selon le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008⁴ (Reg. 1272/2008) (source : base de données EU Pesticides).

Tableau XIII : Classements de l'alachlore et du S-métolachlore selon le règlement (CE) 1272/2008.

Molécule	Classements selon le règlement (CE) 1272/2008
Alachlore	Nocif en cas d'ingestion (Acute Tox. 4* - H302) Peut provoquer une allergie cutanée (Skin Sens. 1 - H317) Susceptible de provoquer le cancer (Carc. 2 - H351)
S-métolachlore	Peut provoquer une allergie cutanée (Skin Sens. 1 - H317)

3.7. Valeurs toxicologiques de référence par voie orale

3.7.1. Valeurs toxicologiques de référence de l'alachlore

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'appuie sur les résultats issus d'une étude menée sur une durée de deux ans chez le rat Long-Evans (Stout *et al.*, 1984) et observe l'incidence de tumeurs bénignes et malignes du cornet nasal, de tumeurs malignes de l'estomac et de tumeurs bénignes de la thyroïde induites par l'administration d'ALCL *via* l'alimentation. Une modélisation des données d'incidence de tumeurs du cornet nasal, selon une approche sans seuil d'effet, conduit l'OMS à associer les concentrations dans l'eau de boisson de 200, 20 et 2 µg/L à des excès de risque individuels (ERI) chez l'Homme de 10⁻⁴, 10⁻⁵ et 10⁻⁶ respectivement (OMS, 2003a).

Avec l'hypothèse d'un individu de 60 kg p.c. consommant quotidiennement 2 litres d'eau de boisson, l'excès de risque unitaire (ERU) de l'ALCL serait proche de **0,015 (mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹)⁻¹**.

L'US EPA propose une VTR chronique par VO (RfD) pour l'ALCL égale à **0,01 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (US EPA, 1998).

Le tableau XIV résume les principales hypothèses conduisant à cette RfD.

Tableau XIV : Synthèse du mode de construction de la RfD de l'alachlore par l'US EPA (US EPA, 1998)

Source	Étude pivot	Effets observés	DSENO	Facteur d'incertitude	Valeur toxicologique de référence	
US EPA, 1998	Étude de un an chez le chien (Naylor <i>et al.</i> , 1984)	Hémosidérose Anémie hémolytique	1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	100 (10 inter-espèce et 10 intra-espèce)	RfD	0,01 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹

⁴ Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification 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. Pour une substance active seule, la classification selon ce règlement est officielle.

L'OEHHA⁵ retient, *via* l'alimentation, la valeur de 0,5 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ comme la plus forte dose d'exposition sans observation de tumeur du cornet nasal dans l'étude de Stout *et al.* (1984) choisie également comme étude pivot par l'OMS. En appliquant à cette dose d'exposition un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique et 10 pour la sévérité de l'effet toxique observé), l'OEHHA s'appuie sur une valeur toxicologique de **0,5 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** pour construire une valeur guide dans l'eau de boisson (Public Health Goal) de l'ALCL (OEHHA, 1997).

3.7.2. Valeurs toxicologiques de référence du métolachlore

L'OMS (2003b) s'appuie sur les résultats d'une étude menée pendant un an chez le chien (Hazelette et Arthur, 1989) et observe une diminution significative de la masse des reins aux deux plus fortes doses de l'étude après administration de MTC par VO. La DSENO retenue à partir de cette étude est de 3,5 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹. L'OMS propose une valeur guide dans l'EDCH pour le MTC en s'appuyant sur une valeur toxicologique construite à partir de cette DSENO après application d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique et 10 pour des effets potentiellement cancérogènes chez le rat). La dose journalière tolérable (DJT) ainsi obtenue est de **3,5 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹**.

L'US EPA (2002) propose une RfD par VO d'une valeur de **0,1 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** pour le MTC. Le tableau XV résume les principales hypothèses conduisant à cette RfD.

Tableau XV : Synthèse du mode de construction de la RfD du métolachlore par l'US EPA (US EPA, 2001)

Source	Étude pivot	Effets observés	DSENO	Facteur d'incertitude	Valeur toxicologique de référence	
US EPA, 2002	Étude de un an chez le chien (Hazelette et Arthur, 1989)	Diminution de la masse corporelle	9,7 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ .	100 (10 inter-espèce ; 10 intra-espèce)	RfD	0,1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹

Santé Canada (1990) propose une valeur relative à l'apport quotidien journalier négligeable (AQN) pour le MTC égale à **0,005 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹**. Le tableau XVI résume les principales hypothèses conduisant à cet AQN.

Tableau XVI : Synthèse du mode de construction de l'AQN du métolachlore par Santé Canada (Santé Canada, 1990)

Source	Étude pivot	Effet observé	DSENO	Facteur d'incertitude	Valeur toxicologique de référence	
Santé Canada, 1990	Étude de deux ans chez le rat (Tisdell <i>et al.</i> , 1983)	Effets testiculaires et effets rénaux	1,5 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ .	300	AQN	0,005 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹

3.7.3. Valeurs toxicologiques de référence de l'ALCL-ESA

Afin d'établir une valeur toxicologique à partir de laquelle une VG dans l'EDCH de l'ALCL-ESA pourrait être élaborée, l'agence sanitaire du Minnesota (MDH) s'appuie sur la DMENO de 157 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ observée chez le rat mâle F344 (Heydens *et al.*, 1996) associée à des effets sur des paramètres sanguins, une diminution de la masse corporelle. Le MDH applique à cette DMENO un facteur d'incertitude très important de 10000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique, 10 pour le manque de données toxicologiques, 3 pour le fait que l'étude pivot est subchronique et 3

⁵ Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie - USA)

pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO). La valeur toxicologique ainsi retenue par le MDH pour l'ALCL-ESA est de **0,0157 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (MDH, 2009).

Comme précisé dans le tableau VI, l'interprétation par Gadagbui *et al.* (2010) de l'étude toxicologique de Heydens *et al.* (1996) diffère de celle du MDH. Gadagbui *et al.* (2010) considèrent que les modifications de paramètres sanguins observés dans cette étude toxicologique à la dose de 2000 ppm (équivalent chez les mâles à la dose de 157 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ retenue par le MDH comme DMENO) ne sont pas pertinents car, à la dose supérieure (10 000 ppm), il n'apparaît pas de relation dose-réponse. Par ailleurs, ces modifications sont qualifiées de « mineures » et ne sont pas corrélées à des anomalies histopathologiques. Gadagbui *et al.* (2010) interprètent les modifications observées sur les paramètres sanguins non comme la conséquence d'une toxicité directe de l'ALCL-ESA administré aux rats *via* l'eau de boisson, mais comme la conséquence d'une variation de volume sanguin due à la diminution de l'ingestion d'eau de boisson (déshydratation). En effet, les modifications sur les paramètres sanguins ne sont pas observées à des doses équivalentes dans l'autre étude subchronique (Kirkpatrick, 2002) avec administration d'ALCL-ESA *via* la nourriture.

Gadagbui *et al.* (2010) retiennent finalement la plus forte dose chez les rats mâles Sprague-Dawley de l'étude de Kirkpatrick (2002) comme DSENO, soit 788 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, car elle est plus faible que la plus forte dose chez les rats mâles de l'étude de Heydens *et al.* (1996). Après application d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique, 10 pour le manque de données toxicologiques et pour le fait que l'étude pivot est subchronique), Gadagbui *et al.* (2010) proposent une VTR pour l'ALCL-ESA égale à **0,8 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹**.

3.7.4. Valeurs toxicologiques de référence de l'ALCL-OXA

Le MDH considère que la comparaison des données toxicologiques de l'ALCL-ESA avec celles de l'ALCL-OXA ainsi que leur structure chimique relativement proche sont de nature à caractériser le danger de l'ALCL-OXA par extrapolation avec l'ALCL-ESA (MDH, 2009).

Gadagbui *et al.* (2010) retiennent la plus forte dose de l'étude de Lemen *et al.* (2000) estimée chez le rat mâle Sprague-Dawley, soit 835 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹, identifiée comme la DSENO de l'ALCL-OXA (*cf.* tableaux VII et VIII). En effet, seules quelques modifications mineures de la masse corporelle des animaux ont été observées. Après application d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique et 10 pour le manque de données toxicologiques ainsi que pour le fait que l'étude pivot est subchronique), Gadagbui *et al.* (2010) proposent une VTR pour l'ALCL-OXA égale à **0,8 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹**.

3.7.5. Valeurs toxicologiques de référence du MTC-ESA

Afin d'établir une valeur toxicologique à partir de laquelle une VG dans l'EDCH du MTC-ESA pourrait être élaborée, le MDH s'appuie sur la dose de 500 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ administrée chez le chien beagle (Altmann, 1999) et identifiée comme une DSENO. En effet, l'interprétation du MDH de cette étude toxicologique diffère de celle de l'US EPA (2002) (*cf.* tableaux IX et X) car le MDH considère que la légère augmentation de l'ALAT et du poids du foie sont des effets adverses qui justifient de ne pas retenir comme DSENO la plus forte dose de l'étude (1000 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹) comme le propose l'US EPA (2002). Après application d'un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique, 3 pour le manque de données toxicologiques et 10 pour le fait que l'étude pivot est subchronique), le MDH propose une VTR pour le MTC-ESA égale à **0,17 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (MDH, 2011a).

3.7.6. Valeurs toxicologiques de référence du MTC-OXA

À partir d'une étude non détaillée de 90 jours chez le chien (*cf.* autres études du paragraphe 3.5.3.), le MDH applique à la DSENO identifiée de 500 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique, 3 pour le manque de données toxicologiques et 10 pour le fait que l'étude pivot est subchronique) et propose une VTR pour les effets chroniques du MTC-OXA égale à **0,17 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹** (MDH, 2011b).

Le tableau XVII résume les valeurs toxicologiques de référence des métabolites ALCL-ESA, ALCL-OXA, MTC-ESA et MTC-OXA.

Tableau XVII : Synthèse des valeurs toxicologiques de référence publiées pour les métabolites ALCL-ESA, ALCL-OXA, MTC-ESA et MTC-OXA

Molécule	Source	Étude pivot	Effets observés	Dose repère (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Facteur d'incertitude	Valeur toxicologique de référence (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	
ALCL-ESA	MDH (2009)	90 jours Rat (Heydens <i>et al.</i> , 1996)	Paramètres sanguins, diminution du poids corporel	DMENO minimale (157)	10 000	0,0157	
	Gadagbui <i>et al.</i> (2010)	90 jours Rat (Kirkpatrick, 2002)	Absence d'effet	DSENO (788)	1000	0,8	
ALCL-OXA	MDH (2009)	<i>Idem</i> ALCL-ESA					0,0157
	Gadagbui <i>et al.</i> (2010)	90 jours Rat (Lemen <i>et al.</i> , 2000)	Absence d'effet	DSENO (835)	1000	0,8	
MTC-ESA	MDH (2011a)	90 jours Chien (Altmann, 1999)	Augmentation de l'ALAT et du poids du foie	DSENO (500)	3000	0,17	
MTC-OXA	MDH (2011b)	90 jours Chien	Modification de paramètres sanguins	DSENO (500)	3000	0,17	

3.8. Valeurs guides dans l'EDCH

3.8.1. Alachlore

Tableau XVIII : Valeurs guides dans l'EDCH pour l'alachlore proposées par l'OMS, l'US EPA et l'OEHHA

Source	Valeur toxicologique de référence	Contribution de l'apport hydrique	Masse corporelle individuelle (kg p.c.)	Consommation hydrique (L/jour)	Valeur guide dans l'EDCH
OMS (2011)	0,015 (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	Sans objet car approche sans seuil d'effet	60	2	20 µg/L (associé à un excès de risque individuel de 10 ⁻⁵)
US EPA (2009)	Sans objet car cette valeur guide n'est pas élaborée selon les seuls critères sanitaires				MCL (*) : 2 µg/L MCLG (**): 0 µg/L
OEHHA (1997)	0,5 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	20 %	70	2	PHG (***) : 4 µg/L

(*) Maximum Concentration Level : niveau de concentration maximale

(**) Maximum Concentration Level Goal : Objectif de concentration maximale à atteindre

(***) Public Health Goal : objectif de santé publique

3.8.2. Métolachlore

Tableau XIX : Valeurs guides dans l'EDCH pour le métolachlore proposées par l'OMS et Santé Canada

Source	Valeur toxicologique de référence	Contribution de l'apport hydrique	Masse corporelle individuelle (kg p.c.)	Consommation hydrique (L/jour)	Valeur guide dans l'EDCH
OMS (2011)	3,5 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	10 %	60	2	10 µg/L
Santé Canada (1990)	0,005 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	20 %	70	1,5	CMAF (*) : 50 µg/L

(*) Concentration Maximale Acceptable Provisoire

L'US EPA et l'OEHHA ne proposent pas de VG dans l'EDCH pour le métolachlore.

3.8.3. ALCL-ESA, ALCL-OXA, MTC-ESA et MTC-OXA

Le MDH propose des VG dans l'EDCH pour l'ALCL-ESA, l'ALCL-OXA, le MTC-ESA et le MTC-OXA. Le tableau XX résume la démarche retenue par le MDH.

Tableau XX : Valeurs guides dans l'EDCH pour l'ALCL-ESA, l'ALCL-OXA, le MTC-ESA et le MTC-OXA proposées par le MDH

Molécule	Valeur toxicologique de référence	Contribution de l'apport hydrique	Apport hydrique journalier (L.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Valeur guide dans l'EDCH	Référence
ALCL-ESA	0,0157 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	20 %	0,043	70 µg/L	MDH, 2009
ALCL-OXA	<i>Idem</i> ALCL-ESA				MDH, 2009
MTC-ESA	0,17 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	20 %	0,043	800 µg/L	MDH, 2011a
MTC-OXA	0,17 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	20 %	0,043	800 µg/L	MDH, 2011b

Bien qu'identiques, les VG du MTC-ESA et du MTC-OXA publiées par le MDH ne reposent pas sur la même étude pivot (*cf.* tableau XVII).

3.9. Valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de l'EDCH

3.9.1. Rappels concernant les V_{MAX} de l'alachlore et du métolachlore

L'avis du 8 juin 2007 de l'Afssa précise la V_{MAX} de l'ALCL fixée à 2 µg/L associée à un ERI de 10^{-6} à partir de l'ERU présenté au paragraphe 3.7.1 estimé à partir de la démarche de l'OMS.

Dans ce même avis de l'Afssa, la V_{MAX} du MTC est donnée égale à 10 µg/L, selon une approche identique à celle de l'OMS présentée dans le tableau XIX.

3.9.2. V_{MAX} des métabolites ALCL-ESA, ALCL-OXA, MTC-ESA et MTC-OXA

Trois *scenarii* de construction de V_{MAX} ont été envisagés, les résultats étant présentés dans le tableau XXI.

Scénario 1 : considérant que les métabolites présentent une toxicité par ingestion moindre que celle des substances actives initiales, les V_{MAX} de ces dernières seraient appliquées aux métabolites.

Scénario 2 : les valeurs guides proposées par le MDH seraient retenues, ces dernières étant élaborées à partir des VTR présentées dans le tableau XVII en allouant 20 % de leur valeur à l'exposition hydrique et en retenant un apport hydrique journalier par ingestion de 0,043 L.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

Scénario 3 : les VTR par ingestion seraient construites à partir des DSENO retenues par Gagagbui *et al.* (2010) pour les métabolites de l'ALCL et des DSENO retenues par l'US EPA (2002) pour les métabolites du MTC, en appliquant un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique et 10 pour le fait que les études pivots sont subchroniques et que les données toxicologiques sont limitées). Les V_{MAX} seraient ensuite élaborées à partir des VTR par ingestion selon une méthodologie détaillée dans l'avis de l'Afssa (2007), soit une allocation de 10 % de la VTR à l'exposition hydrique, avec un scénario d'exposition hydrique d'un individu de 60 kg consommant 2 litres d'eau par jour.

Tableau XXI : V_{MAX} des métabolites de l'alachlore et du métolachlore selon les trois *scenarii* (en $\mu\text{g/L}$)

	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
ALCL-ESA	2	70	2400
ALCL-OXA	2	70	2400
MTC-ESA	10	800	3000
MTC-OXA	10	800	3000

Les experts estiment le scénario 1 trop conservateur, les données toxicologiques par ingestion des métabolites montrant une moindre toxicité que les substances actives et considèrent le scénario 2 comme satisfaisant.

Néanmoins, s'agissant du scénario 2 retenu, les valeurs guides dans l'eau de boisson proposées par le MDH sont construites sur la base d'hypothèses différentes de celles habituellement retenues pour les V_{MAX} . Ainsi, à partir des VTR par ingestion proposées par le MDH, les V_{MAX} ont été recalculées. Les résultats sont précisés dans le tableau XXII.

Tableau XXII : Valeurs sanitaires maximales dans l'EDCH pour l'ALCL-ESA, l'ALCL-OXA, le MTC-ESA et le MTC-OXA

Molécule	Valeur toxicologique de référence (VTR) (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹)	Référence citée pour la VTR	Contribution de l'apport hydrique	Consommation hydrique journalière (L.j ⁻¹)	Masse corporelle (kg)	V_{MAX} ($\mu\text{g/L}$)
ALCL-ESA	0,0157	MDH, 2009	10 %	2	60	47 (arrondi à 50 $\mu\text{g/L}$)
ALCL-OXA	<i>Idem</i> ALCL-ESA					
MTC-ESA	0,17	MDH, 2011a	10 %	2	60	510
MTC-OXA	0,17	MDH, 2011b	10 %	2	60	510

3.10. Conclusions du CES Eaux

Le CES « Eaux » :

- rappelle :

- qu'il convient d'agir par tous les moyens raisonnables pour la préservation et la restauration de la qualité des ressources en eau brute utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) ;
- que pour les pesticides ou leurs métabolites, la limite réglementaire de qualité dans les eaux brutes destinées à la production d'EDCH est fixée à 2 $\mu\text{g/L}$ par substance individualisée ;
- qu'il convient de mettre en œuvre les moyens permettant de ramener la concentration en pesticides, ou en leurs métabolites d'intérêt, dans les EDCH, au moins au niveau de la limite de qualité réglementaire de 0,1 $\mu\text{g/L}$ dans les meilleurs délais possibles ;

- propose des valeurs sanitaires maximales dans les EDCH (V_{MAX}) :
 - de 50 µg/L pour l'ALCL-ESA et pour l'ALCL-OXA ;
 - de 510 µg/L pour le MTC-ESA et le MTC-OXA ;

- propose, du fait de la présence simultanée de ces molécules dans les EDCH, d'adopter une démarche qui suppose que leur mode d'action est caractérisé par l'additivité des effets.

Ainsi, l'utilisation d'une EDCH dont 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 : $\sum(C_{eau}/V_{MAX}) < 1$.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Pesticides, eau, pollution, Landes, alachlore, métolachlore, métabolites

SIGLES ET ACRONYMES

Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ALCL	alachlore
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AQN	apport quotidien journalier négligeable
ARS	Agence régionale de santé
BRGM	Bureau de recherches géologiques et minières
CAG	charbon actif en grains
CES	Comité d'experts spécialisés
DGS	Direction générale de la santé
DMENO	dose minimale avec effet nocif observable
DSENO	dose sans effet nocif observable
EDCH	eau destinée à la consommation humaine
ERS	évaluation des risques sanitaires
ERU	excès de risque unitaire
ESA	acide éthane sulfonique
LQ	limite de qualité
MDH	Minnesota Department of Health
MTC	métolachlore
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation mondiale de la santé
OXA	acide oxanilique
PHG	public health goal
RfD	Reference dose
UDI	unité de distribution
US EPA	United States Environmental Protection Agency
V _{MAX}	Valeur sanitaire maximale dans les eaux destinées à la consommation humaine

BIBLIOGRAPHIE

- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2007) Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. ISBN 978-2-11-095843-3. 250 p.
- Altmann, B. (1999) 3-Month subchronic, comparative oral toxicity study in beagle dogs. Novartis Crop Protection AG, Toxicology, Stein, Switzerland. Laboratory Study Identification 971089, January 25, 1999. Unpublished.
- Bachmann, P. (1999) 3-Month Oral Toxicity Study in Rats (Administration in Food): CGA-354743: Final Report: Lab Project Number: 971142: 1187-98. Unpublished study prepared by Novartis Crop Protection AG.
- Baran N., Saplaïroles M., Dictor M. C. et Denux J.P. (2011) – Etude des transferts de solutés (nitrates et produits phytosanitaires) dans la plaine alluviale de l'Ariège et de l'Hers Vif – Année 3. BRGM/RP-59821-FR. Rapport d'avancement – 138 p., 97 ill., 2 ann.
- DG SANCO (2004) Review report for the active substance S-metolachlor. SANCO/1426/2001 - rev. 3. 25 pages
- European Union Pesticides database (DG SANCO) :
http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.selection
- Gadagbui, B., Maier, A., Dourson, M., Parker, A., Willis, A., Christopher, J.P., Hicks, L., Ramasamy, S., Roberts, S.M. (2010) Derived Reference Doses (RfDs) for the environmental degradates of the herbicides alachlor and acetochlor: Results of an independent expert panel deliberation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57 (2-3), pp. 220-234.
- Hazelette, J.; Arthur, A. (1989) Supplement to 13/52 Week Oral Toxicity Study in Dogs: Metolachlor Technical: MIN 862253: Report No. 88086. Unpublished study prepared by Ciba-Geigy Corporation.
- Heydens, W.F., Siglin, J.C., Holson, J.F., Stegeman, S.D. (1996) Subchronic, developmental, and genetic toxicology studies with the ethane sulfonate metabolite of alachlor. *Toxicological Sciences*, 33 (2), pp. 173-181.
- Heydens, W.F., Wilson, A.G.E., Kraus, L.J., Hopkins II, W.E., Hotz, K.J. (2000) Ethane sulfonate metabolite of alachlor: Assessment of oncogenic potential based on metabolic and mechanistic considerations. *Toxicological Sciences*, 55 (1), pp. 36-43.
- Index Phytosanitaire ACTA 2013. 49^e édition. ISBN 978.2.85794.274.0. 984 p.
- Kalkhoff, S.J., Kolpin, D.W., Thurman, E.M., Ferrer, I., Barcelo, D. (1998) Degradation of chloroacetanilide herbicides: The prevalence of sulfonic and oxanilic acid metabolites in Iowa groundwaters and surface waters. *Environmental Science and Technology*, 32 (11), pp. 1738-1740.
- Kirkpatrick, J.B. (2002) A 90-Day Oral (diet) Toxicity Study of MON 5775 in rats. Final Report. WIL Research Laboratories, Inc., Ashland, OH. Sponsor (Monsanto Company) Study No. WI-2002-073. Unpublished report.
- Lemen, J.K., Thake, D.C., Warneke, J.A. (2000) Three Month Study of MON 5760 Administered by Dietary Admix to Rats. Monsanto Company. Metabolism and Safety Evaluation-Newstead. St. Louis, MO. ML-2000-16. Unpublished report.
- Minnesota Department of Health (2009) Chemical Name : Alachlor ESA and Alachlor OXA. Health Risk Limits for Groundwater. www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/alachloresaoxa.pdf
- Minnesota Department of Health (2011a) Chemical Name : Metolachlor ESA. Health Risk Limits for Groundwater. www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/metolachloresa.pdf
- Minnesota Department of Health (2011b) Chemical Name : Metolachlor OXA. Health Risk Limits for Groundwater. www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/metolachloroxa.pdf

- Naylor, M., Ribelin, W., Thake, D., et al. (1984) Chronic Study of Alachlor Administered by Gelatin Capsule to Dogs: Project No. ML-82-279: Study No. 820165. Unpublished study prepared by Monsanto Company. 439 p.
- OEHHA (1997) Public Health Goal for Alachlor in drinking-water. December 1997. 20 pages
- OMS (2003a) Alachlor in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 10 pages
- OMS (2003b) Metolachlor in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 9 pages
- OMS (2011) Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition. ISBN 978-92-4-154845-1. 541 p.
- Pesticide Manual (2011) - 15^e edition. C.D.S. Tomlon (Editeur). ISBN-13: 978-1901396188
- Santé Canada (1990) Guidelines and technical documents. Le métolachlore. Février 1986 (révisé en novembre 1990). 4 pages.
- Schneider, M. (1992) CGA-51202: Final Report. 3-Month oral toxicity study in rats (Administration in food). CIBA-GEIGY Limited, Short/Long-term Toxicology, 4332 Stein, Switzerland. Laboratory Study ID: 911344, July 23, 1992. Non publié.
- Siglin, J.C. (1993) A 91-Day Drinking-Water Toxicity Study in Rats with MON 5775. Springborn Laboratories, Inc. (SLS). Spencerville, OH. SLS Study No. 3044.372. Monsanto Study No. SB-92-383. Rapport non publié.
- Stout, L. (1984) A Special Chronic Feeding Study With Alachlor in Long-Evans Rats: DMEH. Project No. ML-80-224. Étude non publiée présentée par Monsanto Co 902 p.
- Stout, L.D., Thake, D.C. (2000) Twenty-Eight Day Study of MON 5760 Administered by Dietary Admix to Rats. Monsanto metabolism and Safety Evaluation- Newstead (MSE-N). St. Louis, MO. ML-99-123. Rapport non publié.
- Tisdell M. (1983) Two-Year Chronic Oral Toxicity and Oncogenicity Study with Metolachlor in Albino Rats. Hazleton-Raltech, Inc., Madison, Wisconsin, Study Number: 80030, May 2, 1983. Non publié.
- US EPA (1998) Registration Eligibility Decision (RED) Alachlor. List A. Case 0063. EPA 738-R-98-020. 338 pages.
- US EPA (2002) Toxicology chapter for metolachlor / S-metolachlor. Toxicology Disciplinary Chapter for the Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED) Document. PC Codes: 108801, 108800. 65 pages
- US EPA (2009) National Primary Drinking Water Regulations. EPA 816-F-09-004. 9 p.
<http://water.epa.gov/drink/contaminants/upload/mcl-2.pdf>