

Maisons-Alfort, le 6 mars 2009

Avis

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
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**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie dans l'urgence le 23 février 2009 par la Direction générale de la santé d'une demande d'appui scientifique et technique 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.

Méthode d'expertise

Après consultation d'experts du CES "Eaux" et du CES « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques », l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant, sur la base de la méthodologie établie par l'Afssa pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, notamment des pesticides [1, 2, 3].

Contexte

Le lénacile est détecté dans une ressource destinée à la production d'eau destinée consommation humaine du département du Haut-Rhin. Cette eau est distribuée à une population d'environ 17500 habitants après dilution par mélange avec une eau prélevée dans d'autres ressources présentant des teneurs élevées en chlorures et nitrates. Il n'existerait actuellement pas d'autres ressources disponibles.

Les investigations entreprises depuis 2006 par la DRIRE Alsace et la Ddass du Haut-Rhin, suite à la découverte d'une contamination de certains champs captant de la région par du flusilazol, évoquent une activité industrielle locale de production de préparations phytopharmaceutiques. Parmi les substances actives manipulées figure le lénacile.

Dans le cadre d'un bilan sur l'état de la contamination de la nappe, les prélèvements réalisés en automne 2008 ont fait apparaître la présence de lénacile à une concentration de 5,5 µg/L (méthode d'analyse non renseignée par l'industriel). Ce niveau de contamination n'a pas été confirmé par le contrôle du 10 février 2009 effectué par la Ddass du Haut-Rhin ; néanmoins, la concentration de 0,82 µg/L retrouvée dans la ressource reste élevée (méthode NF EN ISO 11369). Il est indiqué que les teneurs en lénacile en eau distribuée peuvent être considérées comme identiques voire légèrement plus faibles que celles de la ressource et peuvent donc être considérées comme très supérieures à la limite de qualité de 0,1 µg/L.

La présence simultanée de bromacil à une concentration de 0,6 µg/L est par ailleurs signalée¹.

La base de données e-phy [4] permet de renseigner les usages autorisés du lénacile en France :

- Désherbant sur betteraves fourragères et industrielles
- Désherbant sur épinards
- Désherbant sur lin oléagineux
- Désherbant sur lin textile
- Désherbant avant mise en culture de plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires
- Désherbant en zone cultivée de plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires

Les données toxicologiques sont issues de la monographie européenne [5] et du « review report » [6] du lénacile établis pour l'inscription de cette substance active à l'annexe 1 de la directive 91/414/CE.

Argumentaire

1 – Concernant les traitements de l'eau destinée à la consommation humaine

A 25°C et à pH 7, la solubilité dans l'eau du lénacile est de 2,9 mg/L et le logarithme du coefficient de partage octanol / eau ($\log K_{OW}$) est de 1,69. Le pKa de cette substance active est de 10,7. Il est donc possible d'éliminer cette molécule par adsorption sur charbon actif en poudre ou en grain.

Dans le sol, la durée de demi-vie de cette molécule varie de 11 à 25 jours à 20°C en système aérobie à 40 % de la capacité maximale de rétention d'eau. Le coefficient de partage carbone organique / eau (K_{OC}) est compris entre 75 et 254 mL/g ce qui traduit une mobilité qualifiée de moyenne à élevée selon le type de sol d'après la classification de McCall [7].

2 – Concernant la toxicité du lénacile

Toxicité aiguë du lénacile

La toxicité aiguë par voie orale de ce composé est faible puisque la DL_{50} chez le rat est supérieure à 5000 mg/kg p.c.

Toxicocinétique

Chez le rat, le lénacile est rapidement absorbé par voie orale à un taux de 85 %.

Distribué via le sang, il est métabolisé au niveau du foie puis excrété, avec une quantité de résidu dans les tissus négligeable sept jours après administration. La voie majeure de métabolisation est une hydroxylation des groupements cyclohexyl ou cyclopentyl. La demi-vie plasmatique du lénacile varie de quelques heures à environ 30 heures.

L'excrétion est essentiellement urinaire (85 % de la dose administrée en 48 heures) et, dans une moindre mesure, fécale (environ 15 % de la dose administrée en 48 heures).

¹ L'Afssa s'est d'ores et déjà positionnée sur le risque sanitaire de dépassement de la limite de qualité pour le bromacil dans l'eau destinée à la consommation humaine en 2008 [3].

Toxicité sub-chronique

Le tableau 1 résume les études de toxicité sub-chroniques (90 jours d'exposition) par voie orale du lénacile.

Tableau 1 : résumé des études de toxicité sub-chroniques du lénacile administré dans l'alimentation de l'animal (voie orale).

Espèces	Pureté de la substance	Résultats		
		NOAEL	LOAEL	Symptômes
rat	98,6 %	40,6 mg/kg p.c./j	412 mg/kg p.c./j	- leucopénie - augmentation de l'excrétion de protéines urinaires chez le mâle et la femelle. - taches de lipofuscine sur l'épithélium folliculaire de la thyroïde
souris	98,2 %	15,5 mg/kg p.c./j	157 mg/kg p.c./j	leucopénie chez le mâle et la femelle
chien	98,6 %	44 mg/kg p.c./j	221 mg/kg p.c./j	- augmentation relative du poids du foie chez la femelle - augmentation relative du poids de la thyroïde et des parathyroïdes chez le mâle et la femelle - hypertrophie hépatocytaire chez le mâle

Génotoxicité

Le lénacile ne présente pas d'activité mutagène *in vivo* et *in vitro*. Le lénacile a démontré un pouvoir clastogène *in vitro* sur des lymphocytes humains uniquement en l'absence d'activation métabolique. En revanche, administré par gavage chez la souris, il n'induit aucun dommage chromosomique sur les cellules souches sanguines de la moelle osseuse. Le lénacile n'induit pas de synthèse non programmée de l'ADN des hépatocytes de rats.

Le lénacile n'est pas classé comme génotoxique.

Toxicité chronique et cancérogénicité

Le tableau 2 résume les études de toxicité à long terme par voie orale chez le rongeur.

Tableau 2 : résumé des études de toxicité à long terme du lénacile administré dans l'alimentation du rongeur (voie orale).

Type d'étude	Espèce	Résultats		
		NOAEL	LOAEL	Symptômes
12 mois doses : 250 ppm 2 500 ppm 25 000 ppm	rat Wistar	2 500 ppm (139,1 mg/kg p.c./j)	25 000 ppm	- augmentation du poids des organes chez le mâle et la femelle - décoloration de la thyroïde chez le mâle et la femelle - hypertrophie hépatique chez le mâle - augmentation de l'excrétion de protéines urinaires chez le mâle et la femelle - quelques effets oculaires chez le mâle et la femelle
24 mois doses : 250 ppm 2 500 ppm 25 000 ppm	rat Wistar	250 ppm (12-16 mg/kg p.c./j)	2 500 ppm (118-160 mg/kg p.c./j)	- diminution du gain de masse corporelle chez la femelle - diminution de l'activité motrice chez le mâle - augmentation du poids des organes (rein, foie, cœur) chez le mâle et la femelle - décoloration de la thyroïde chez la femelle - augmentation des concrétions sur la thyroïde chez le mâle et la femelle - hypertrophie et vacuolisation hépatocytaire chez le mâle - tumeurs mammaires
18 mois doses : 100 ppm 2 500 ppm 7 000 ppm	souris CD	2 500 ppm chez le mâle (332 mg/kg p.c./j) et 7 000 ppm chez la femelle (1358 mg/kg p.c./j)	7 000 ppm	- adénomes hépatocellulaires chez le mâle - tumeurs pulmonaires chez le mâle

Reprotoxicité

Le tableau 3 résume les études de reprotoxicité et de tératogénicité du lénacile.

Tableau 3 : résumé des études de reprotoxicité et de tératogénicité du lénacile

Type d'étude	Pureté de la substance	Résultats		
		NOAEL	LOAEL	Symptômes
rat 2 générations doses administrées dans l'alimentation : 1 000 ppm 10 000 ppm 50 000 ppm	98,6 %	81,9 mg/kg p.c./j	1727 mg/kg p.c./j	Toxicité sur la thyroïde Diminution du gain de masse corporelle des portées pendant la lactation
		1727 mg/kg p.c./j	4278 mg/kg p.c./j	Altération de la lactation (phrase de risque R64)
rat Développement doses administrées par gavage : 100 mg/kg 300 mg/kg 1 000 mg/kg	98,6 %	> 1000 mg/kg p.c./j	-	Pas d'effet maternotoxique Pas d'effet sur le développement
lapin Développement doses administrées par gavage : 50 mg/kg 200 mg/kg 1 000 mg/kg 4 000 mg/kg	98,5 %	1000 mg/kg p.c./j	4000 mg/kg p.c./j	Modifications de la masse corporelle chez les mères
		> 4000 mg/kg p.c./j	-	Pas d'effet sur le développement

En 1974, Worden *et al.* ont publié une NOEL de 50 mg/kg identifiée dans une étude de deux ans chez le rat et le chien avec confirmation de l'absence d'effet reprotoxique sur trois générations [8].

3 – Concernant la caractérisation des risques sanitaires

La dose journalière admissible (DJA) du lénacile peut être fixée à **0,14 mg/kg p.c./j**. Cette valeur est obtenue à partir de la NOAEL de 14 mg/kg p.c./j identifiée dans l'étude de toxicité chronique et de cancérogénicité combinées (lignes directrices OCDE 453) de 24 mois chez le rat Wistar après application d'un facteur de sécurité de 100 (10 pour l'incertitude inter-espèce et 10 pour l'incertitude intra-espèce).

Dans le cas de la contamination signalée par la Ddass du Haut-Rhin, les données de contamination de l'eau sont de l'ordre de 0,8 à 5,5 µg/L. Une consommation de 2 litres par jour d'eau contaminée par 5,5 µg/L de lénacile conduit à une dose d'exposition journalière d'environ 0,2 µg/kg p.c. pour un individu de 60 kg de masse corporelle. Le quotient de danger (dose d'exposition / DJA) est donc très inférieur à 1 ($1,4 \times 10^{-3}$) et la marge d'exposition très élevée (NOAEL / dose d'exposition = 70 000).

En retenant la démarche classiquement appliquée à l'OMS pour l'établissement des valeurs limites dans l'eau destinée à la consommation humaine (consommation de 2 litres d'eau par jour, masse corporelle individuelle de 60 kg et 10 % de la DJA allouée à l'exposition hydrique), la VMAX du lénacile serait de l'ordre de **420 µg/L**.

Conclusion

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments :

- rappelle qu'il convient de mettre en œuvre les moyens permettant de réduire la concentration en pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine afin de respecter la limite de qualité ;
- estime que la DJA du lénacile peut être fixée à **0,14 mg/kg p.c./j** et qu'en retenant la démarche classiquement appliquée à l'OMS pour l'établissement des valeurs limites dans l'eau destinée à la consommation humaine, la VMAX serait de l'ordre de **420 µg/L** ;
- estime que l'ingestion d'une eau contenant du lénacile à des niveaux de contamination actuellement observés n'entraîne, sur la base des critères toxicologiques retenus et en l'état actuel des connaissances, aucun effet néfaste pour la santé des consommateurs dans les conditions habituelles ;

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments observe par ailleurs que, dans le cas spécifique de ce point de captage :

- la présence simultanée de bromacil à des teneurs supérieures à 0,1 µg/L, limite de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, est retrouvée ;
- l'eau est prélevée et mélangée avec des eaux d'une autre origine présentant des teneurs trop élevées en chlorures et en nitrates.

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND

Mots-clés : lénacile, pesticides, eaux d'alimentation

Références :

- [1] rapport de l'Afssa de novembre 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Tome I.
- [2] 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
- [3] avis de l'Afssa du 7 février 2008 relatif à la détermination des valeurs sanitaires maximales (VMAX) de pesticides et métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine
- [4] base de données e-phy du ministère chargé de l'agriculture (<http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>)
- [5] monographie du lénacile – novembre 2007 – état membre rapporteur : Belgique
- [6] review report for the active substance lenacil – SANCO/833/08 – rév. 2 – 7 mars 2008
- [7] McCall P.J. et al. (1981) Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis in Test protocols for environmental fate and movement of toxicants. Association of Official Analytical Chemists (IOAC). Arlington, Va.
- [8] Worden A.N. et al. (1974) Feeding studies on lenacil in the rat and dog in Toxicology and Applied Pharmacology. Volume 27, Issue 2, pp. 215-224