

## **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 pour le métalaxyl-M et  
pour l'hydroxysimazine dans les eaux destinées à la consommation humaine**

#### **1. RAPPEL DE LA SAISINE**

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 27 septembre 2010 par la Direction Générale de la Santé (DGS) d'une demande d'avis relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (Vmax) pour le métalaxyl-M et pour l'hydroxysimazine dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

#### **2. CONTEXTE**

Dans le cadre du contrôle sanitaire, les agences régionales de santé (ARS) de Provence-Alpes-Côte d'Azur et du Languedoc-Roussillon ont signalé à la DGS avoir détecté des teneurs supérieures à la limite de qualité de 0,1 µg/L pour le métalaxyl-M et pour l'hydroxysimazine (métabolite de la simazine) dans des EDCH.

#### **3. METHODE D'EXPERTISE**

Une expertise interne du dossier a été réalisée par l'Unité d'Evaluation des Risques liés à l'Eau de la Direction de l'Évaluation des Risques avec une consultation en urgence d'experts des Comités d'Experts Spécialisés (CES) « Eaux » et « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques ». L'expertise s'appuie sur la méthodologie établie par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des EDCH, notamment des pesticides [1, 2, 3].

#### **4. ARGUMENTAIRE**

##### **1- Usages des molécules**

##### Métalaxyl-M

Selon les données récentes de l'Association de Coordination Technique Agricole [4], le métalaxyl-M est un fongicide qui agit principalement sur les champignons du groupe des Oomycètes (*Pythium*, *Phytophthora*, *Plasmopora*, *Peronospora*). Cette substance active est inscrite à l'annexe 1

de la Directive 91/414 CE concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques depuis le 15 juillet 2002<sup>1</sup>.

#### Hydroxysimazine

L'hydroxysimazine est un métabolite de la simazine, herbicide non inscrit à l'annexe 1 de la Directive 91/414 CE, et dont les usages ont été retirés par la décision du 10 mars 2004<sup>2</sup>.

## 2- Concernant le traitement des eaux destinées à la consommation humaine

#### Métalaxyl-M

A 25°C, la solubilité dans l'eau du métalaxyl-M est de 26 g/L et le logarithme du coefficient de partage octanol / eau ( $\log K_{OW}$ ) est de 1,71 à pH 7,6. Sa capacité d'adsorption sur le charbon actif en poudre ou en grain est donc très limitée.

Dans le sol, les données concernant la demi-vie du métalaxyl-M varient de 7 à 58 jours à 20-25°C en système aérobie au laboratoire. Néanmoins, les études de dissipation dans le sol réalisées au champ montrent des demi-vies dont la médiane se situe autour de 39 jours. Le coefficient de partage carbone organique / eau ( $K_{OC}$ ), fonction du pH du sol, est compris entre 20 et 1299 mL/g ce qui traduit une mobilité qualifiée de faible à très élevée selon le type de sol d'après la classification de McCall [5].

#### Hydroxysimazine

En l'absence de données spécifiques, les propriétés physico-chimiques de l'hydroxysimazine sont discutées à partir de celles de la simazine.

La solubilité dans l'eau à 20°C de la simazine est de 5 mg/L et le  $\log K_{OW}$  est de 2,1 [6]. Dans le sol, les demi-vies varient de 46 à 174 jours. La simazine a été classée parmi les substances actives présentant un potentiel de lixiviation vers les eaux souterraines (indice GUS = 3,19) [7]. Ces caractéristiques montrent qu'il n'est pas facile de procéder à l'élimination de la simazine dans les eaux selon les procédés conventionnels si elle est retrouvée à faibles teneurs. Les mêmes conclusions sont considérées comme valables pour le métabolite hydroxysimazine sachant que la substitution sur la simazine d'un atome de chlore par un groupement hydroxyle conduit à augmenter la polarité de la molécule.

## 3- Concernant les effets sur la santé

Il existe des données récentes relatives à la toxicité du métalaxyl-M [8]. En revanche, ceci n'est pas le cas pour l'hydroxysimazine. Ainsi, concernant l'hydroxysimazine, la démarche proposée porte sur la simazine pour laquelle des données sont accessibles, et s'appuie sur la démarche de l'OMS. Cette démarche est probablement sécuritaire car l'agence pour la protection de l'environnement américaine (US EPA) n'a pas retenu l'hydroxysimazine dans son évaluation des risques sanitaires relative à la molécule parent simazine par analogie avec la faible toxicité de l'hydroxyatrazine par rapport à la molécule parent atrazine [9]. Par conséquent, la construction d'une valeur sanitaire maximale ( $V_{max}$ ) de l'hydroxysimazine sera effectuée à partir des données toxicologiques de la simazine.

### Toxicité aiguë

#### Métalaxyl-M

Le métalaxyl-M est classé nocif par ingestion (Xn, R 22) avec des doses létales 50 % ( $DL_{50}$ ) chez le rat mâle et femelle respectivement de **953 mg/kg p.c.** et **375 mg/kg p.c.**.

<sup>1</sup> Directive 2002/64/CE de la Commission du 15 juillet 2002 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives cinidon-éthyl, cyhalofop butyl, famoxadone, florasulam, métalaxyl-M et picolinafène

<sup>2</sup> Décision de la Commission du 10 mars 2004 concernant la non-inscription de la simazine à l'annexe I de la directive 91/414/CEE du Conseil et le retrait des autorisations accordées pour les produits phytopharmaceutiques contenant cette substance active

Hydroxysimazine (à partir de données relatives à la simazine)

Les DL<sub>50</sub> par voie orale rapportées chez le rat, la souris et le lapin sont supérieures à **5000 mg/kg p.c.**

**Génotoxicité**

Métalaxyl-M

Le métalaxyl-M ne présente pas de potentiel mutagène ou clastogène *in vitro*. Il n'est pas génotoxique *in vivo* [8].

Hydroxysimazine (à partir de données relatives à la simazine)

La simazine n'induit pas de micronoyau chez la souris. Elle induit une faible augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs sur cellules humaines *in vitro* mais pas sur cellules de hamsters chinois. Elle induit aussi des aberrations chromosomiques chez plusieurs plantes modèles et le test de dominance létale sur *Drosophila melanogaster* est positif. Il n'est pas observé d'aneuploïdie chez des champignons, ni de conversion génique ou recombinaison mitotique sur bactérie [6]. Le Centre International de Recherche sur le Cancer classe la simazine dans le groupe 3 : « L'agent est *non classable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme* » [10].

**Études pivot de toxicité chronique par voie orale chez l'animal**

Métalaxyl-M

Le tableau I résume les résultats de l'étude pivot de toxicité à long terme par voie orale chez l'animal servant à dériver la dose journalière admissible du métalaxyl-M. Une dose sans effet nocif observable (DSENO) de **8 mg/kg p.c./j** est identifiée dans les études de un et deux ans réalisées chez le chien.

**Tableau I** : Résumé de l'étude pivot de toxicité à long terme du métalaxyl-M par voie orale [11]

Type d'étude	Espèce	Résultats	
		Dose critique	Effets
Observation à 52 puis 103 semaines  Doses : 0 ; 0,8 ; 8 ; 80 mg/kg p.c./j	chien Beagle mâles et femelles (6/sexe/dose)	DSENO : 8 mg/kg p.c./j	<ul style="list-style-type: none"><li>- augmentation de la phosphatase alcaline et de l'alanine transaminase chez les mâles et les femelles</li><li>- augmentation du poids du foie chez les mâles et les femelles</li><li>- augmentation du poids des reins chez les mâles</li><li>- anémie</li></ul>

Hydroxysimazine (à partir de données relatives à la simazine)

Le tableau II résume les résultats de l'étude pivot de toxicité à long terme par voie orale chez l'animal servant à dériver la DJA de la simazine retenue comme valeur toxicologique de référence chronique par voie orale de l'hydroxysimazine. Une dose sans effet nocif observable (DSENO) de **0,5 mg/kg p.c./j** est identifiée dans une étude de deux ans réalisées chez le rat Sprague Dawley.

Tableau II : Résumé de l'étude pivot de toxicité à long terme de la simazine par voie orale [6]

Type d'étude	Espèce	Résultats	
		Dose critique	Effets
2 ans  Doses : 0 ; 10 ; 100 ; 1000 mg/kg. aliment	Rats Sprague-Dawley mâles et femelles	DSENO : 0,5 mg/kg p.c./j	Augmentation significative de l'incidence des tumeurs mammaires

### Toxicité sur la reproduction et le développement

#### Métalaxyl-M

Une étude de reprotoxicité sur trois générations chez le rat Sprague-Dawley exposé à des doses de 0 ; 2,6 ; 13 et 58 mg/kg p.c./j de métalaxyl-M dans l'alimentation ne permet pas d'observer d'effet reprotoxique aux doses conduisant à des effets toxiques chez les parents. Ainsi, une DSENO pour les effets sur la reproduction du métalaxyl-M est identifiée à la plus forte dose de l'étude, soit **58 mg/kg p.c./j**.

Une étude de tératogénicité chez la ratte Tif:RAIf(SPF) exposée du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour après accouplement à des doses de 0 ; 10 ; 50 et 250 mg/kg p.c./j de métalaxyl-M par gavage ne permet pas d'observer d'effet embryo-toxique ou tératogène aux doses conduisant à des effets materno-toxiques. Ainsi, une DSENO pour les effets tératogènes du métalaxyl-M est identifiée à la plus forte dose de l'étude, soit **250 mg/kg p.c./j**.

#### Hydroxysimazine (à partir de données relatives à la simazine)

Aucun effet reprotoxique n'a été observé dans une étude sur trois générations au cours de laquelle la simazine a été administrée *via* l'alimentation à des rats jusqu'à une dose de 100 mg/kg aliment. Au cours d'études chez le rat et le lapin, la simazine ne s'est pas révélée être embryo-toxique ou tératogène à des doses non materno-toxiques (OMS, 2003).

### Construction des valeurs toxicologiques de référence (VTR) chroniques par voie orale

#### Métalaxyl-M

Pour le métalaxyl-M, une dose journalière admissible (DJA) a été construite sur la base de la DSENO de l'étude sur le long terme chez le chien. Cette DSENO de 8 mg/kg p.c./j a été établie essentiellement sur la base des effets hépatiques. A partir de cette DSENO et d'un facteur de sécurité de 100 (10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce), une DJA de **0,08 mg/kg p.c./j est retenue**.

#### Hydroxysimazine (à partir de données relatives à la simazine)

Pour l'hydroxysimazine, une valeur toxicologique de référence chronique par voie orale a été retenue égale à la DJA de la simazine. La DSENO de 0,5 mg/kg p.c./j est dérivée d'une étude sur le long terme chez le rat exposé pendant 2 ans par voie orale à la simazine sur la base d'effets cancérogènes (tumeurs mammaires). A partir de cette DSENO et d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour la variabilité inter-espèce, 10 pour la variabilité intra-espèce et 10 pour la cancérogénicité possible de la simazine). L'utilisation d'un facteur de 10 pour la cancérogénicité est conservateur pour la simazine. En effet, selon l'US EPA, l'examen de récentes données montre que le mécanisme de toxicité de la simazine sur les effets de cancérogénicité mammaire chez la ratte est similaire à celui de l'atrazine, et implique un mécanisme neuro-endocrinien. Or ce mécanisme d'action toxique est spécifique de l'espèce et n'est donc pas extrapolable à la femme et conduit l'US EPA à classer la simazine comme probablement non cancérogène chez l'Homme en 2005 [9].

Une VTR chronique par voie orale de **0,0005 mg/kg p.c./j est néanmoins retenue pour l'hydroxysimazine**, comme pour la simazine, selon une approche conservatrice.

## Construction de valeurs sanitaires maximales (Vmax) dans les EDCH

Concernant l'exposition hydrique, les Vmax sont calculées en se basant sur la démarche classiquement appliquée par l'OMS pour l'établissement des valeurs limites dans l'EDCH avec une consommation de deux litres d'eau par jour, une masse corporelle individuelle de 60 kg et une part de 10 % de la DJA allouée à l'exposition hydrique.

Métalaxyl-M : la Vmax calculée est de **240 µg/L**.

Hydroxysimazine (à partir de données relatives à la simazine) : la Vmax calculée est de **2 µg/L**.

## 5. CONCLUSION

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

- 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 (EDCH) afin de respecter la limite de qualité ;
- estime que la DJA du métalaxyl-M peut être fixée à **0,08 mg/kg p.c./j** et qu'en retenant la démarche proposée par l'OMS pour l'établissement des valeurs limites dans l'EDCH, la valeur de la valeur sanitaire maximale (Vmax) du métalaxyl-M est égale à **240 µg/L** ;
- estime qu'en l'absence de données spécifiques, la valeur toxicologique de référence chronique par voie orale de l'hydroxysimazine peut être considérée égale à la DJA retenue pour la simazine, soit **0,0005 mg/kg p.c./j** et qu'en retenant la démarche proposée par l'OMS pour l'établissement des valeurs limites dans l'EDCH, la valeur de la Vmax de l'hydroxysimazine est égale à **2 µg/L**.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

## MOTS-CLES

**Mots clés** : métalaxyl-M, hydroxysimazine, pesticides, eaux d'alimentation

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [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] Index Phytosanitaire ACTA (2010). 46<sup>e</sup> édition. pp. 752. ISBN : 2-85794-252-4
- [5] McCall P.J., Laskowski D.A., Swann R.L., Dishburger H.J. (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.
- [6] Organisation Mondiale de la Santé (2003) Simazine in drinking water. Background document for development of WHO for Guidelines for drinking water quality. WHO/SDE/WSH/03.04/42. Geneva. pp. 9. [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/simazine.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/simazine.pdf)
- [7] Gustafson D.I. (1989) Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. Environmental toxicology and chemistry, 8:339-357.
- [8] Review report for the active substance metalaxyl-M – SANCO/3037/99 – 18 septembre 2002. [http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/newactive/list1-15\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/newactive/list1-15_en.pdf)
- [9] US EPA (2006) Registration Eligibility Decision for simazine. EPA 738-R-06-008. pp. 267. [http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/simazine\\_red.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/simazine_red.pdf)
- [10] IARC (1999) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 73 - Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances. pp. 674. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-25.pdf>
- [11] Draft Assessment Report : monographie du métalaxyl-M – juillet 1999 – état membre rapporteur : Belgique