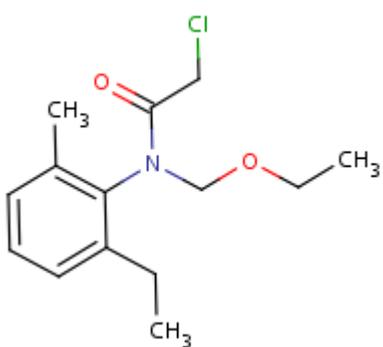


## ACETOCHLORE – N° CAS : 34256-82-1

### IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

<b>Substance chimique</b>	Acétochlore
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	2-chloro-N-éthoxyméthyl-6'-éthylacétate-o-toluidine 2-chloro-N-(éthoxyméthyl)-N-(2-éthyl-6-méthylphényl)acétamide
<b>Numéro CAS</b>	34256-82-1
<b>Formule moléculaire</b>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>
<b>Structure moléculaire</b>	

### VTR RETENUES

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Orale (chronique)	300	DJA = 3,6 µg.(kg pc) <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	EFSA, 2011

## **PRINCIPALES ÉTUDES**

### **Effets à seuil**

- **Voie orale**

#### *Exposition aiguë*

**Kilgour, (2001), citée dans les rapports EFSA, 2011 ; US EPA, 2015)**

**Espèce étudiée** : Rat Alpk :ApfSD (Wistar-derived)

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 10 animaux/sexe/lot.

**Voie d'exposition** : orale (pas d'information complémentaire).

**Substance - forme chimique** : Acétochlore, (pureté 94,7 %).

**Temps et fréquence d'exposition** : dose unique.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : dose unique de 150 - 500 - 1 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> d'acétochlore administré dans l'huile de maïs.

**Lot témoin** : oui (0 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>)

**Protocole** : les animaux mâles et femelles ont subi une série d'essais d'observation fonctionnelle et de tests de l'activité motrice avant le début de l'étude, puis aux jours 1 (pic d'effet), 8 et 15 après l'exposition. Les signes cliniques, le poids, la consommation d'eau et de nourriture ont été suivis à intervalles réguliers pendant toute la durée de l'étude. A la fin de l'étude, les animaux ont été euthanasiés et perfusés *in situ* pour un examen neuro-pathologique. Les résultats de l'étude ont fait l'objet d'une analyse statistique (analyse de variance).

**Résultats / effets observés** : le traitement administré à la plus forte dose de 1 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a entraîné la mort d'un mâle, ainsi qu'une baisse significative du poids des femelles (1, 8 et 15 jours) et des mâles (8 jours), la consommation alimentaire étant également significativement réduite au cours de la première semaine ayant suivi le traitement aussi bien chez les mâles que chez les femelles. Plusieurs signes cliniques attribuables au traitement (hypothermie, salivation, piloérection, respiration bruyante, etc) ont été décrits uniquement dans les premiers jours qui ont suivi le traitement administré à la plus forte dose, ces effets n'étant plus visibles au bout de huit jours chez la plupart des animaux. Dans le groupe exposé à la dose intermédiaire, les signes cliniques se sont limités le jour d'administration à une piloérection et une coloration du museau.

Les effets rapportés au cours des tests d'observation fonctionnelle et d'activité motrice sont, d'après les auteurs, plus le fait d'une toxicité générale que spécifique de l'atteinte du système nerveux. Des différences statistiquement significatives de l'activité motrice ont été décrites à J1 uniquement chez les femelles exposées aux deux plus fortes doses (augmentation à 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> et diminution à 1 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>), et limitées à J8 au groupe exposé à la plus forte dose.

**Dose critique** : Sur la base des effets cliniques et de la modification de l'activité motrice observés dans le groupe exposé à 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>, un NOAEL de 150 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> a été établi à partir de cette étude (EFSA , 2011). A noter que l'US EPA a retenu pour cette même étude un NOAEL de 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> (toxicité systémique), sans tenir compte des effets cliniques considérés comme mineurs et de l'augmentation de l'activité motrice dans les groupes exposés à 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>. En absence d'effet direct ou spécifique sur le système nerveux, un NOAEL de 1 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> pour la neurotoxicité a été retenu.

**Qualité de l'étude** : La validité des données est considérée de qualité recevable, **cotation 2**, selon les critères de Klimisch *et al.*, 1997. Il s'agit d'une étude qui n'a pas été réalisée sous BPL, mais qui répond aux principaux critères de la ligne directrice de l'OCDE 401 avec des limites concernant notamment les informations relatives aux conditions d'exposition.

**Brooker, Stubbs et John, (1989, citée dans le rapport US EPA, 2015)**

**Espèce étudiée** : Lapin New Zealand.

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 16 femelles gestantes/lot.

**Voie d'exposition** : orale via gavage.

**Substance - forme chimique** : Acétochlore, (pureté 90,5 %).

**Temps et fréquence d'exposition** : du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation.

**Doses d'exposition / formes chimiques** : 0 – 30 – 100 - 300 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> d'acétochlore administré dans l'huile de maïs.

**Lot témoin** : oui (0 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)

**Protocole** : les signes cliniques des mères, le poids, la consommation d'eau et de nourriture ont été suivis à intervalles réguliers pendant toute la durée de la gestation. Des césariennes ont été réalisées sur toutes les femelles au 29<sup>ème</sup> jour de gestation. Le contenu de l'utérus a été examiné pour déterminer le nombre d'implants, de fœtus vivants et morts. Les fœtus ont été pesés, leur sexe déterminé et d'éventuelles anomalies morphologiques et viscérales ont été recherchées. Les résultats de l'étude ont fait l'objet d'une analyse statistique.

**Résultats / effets observés** : le traitement administré à la plus forte dose de 300 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a entraîné de fortes difficultés de déplacement chez une femelle (pattes postérieures) nécessitant son euthanasie au 11<sup>ème</sup> jour de gestation, ainsi que la mort spontanée prématurée d'une seconde femelles au 19<sup>ème</sup> jour de gestation consécutif à un avortement spontané. Dans ce même groupe, les auteurs ont observé une baisse significative de la croissance pondérale des mères entre les 6 et 8<sup>èmes</sup> jours de gestation (baisse de -30, -21, -20 et -83 g, dans les groupes exposés respectivement à 0 – 30 - 100 et 300 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> d'acétochlore), de même que du 6 au 7<sup>ème</sup> jour une baisse significative de leur consommation alimentaire (moyenne de 125, 126, 120 et 86 g par lapine et par jour dans les groupes exposés respectivement à 0 – 30 - 100 et 300 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> d'acétochlore). Après ajustement du poids des femelles corrigé du poids de l'utérus gravide, aucune différence entre la croissance pondérale des femelles traitées ou non n'a été observée. L'examen post-mortem des femelles n'a mis en évidence aucun effet lié au traitement.

Le traitement n'a pas eu d'incidence sur la taille ou le poids des portées, le sex ratio, les pertes pré- ou post-implantatoires et le poids des fœtus, ni sur la présence de malformations ou d'anomalies des viscères et du squelette.

**Dose critique** : En s'appuyant sur la mortalité de deux femelles, ainsi que sur la baisse de croissance pondérale et consommation alimentaire dans le groupe exposé à 300 (kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, un NOAEL de 100 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> pour la toxicité maternelle a été établi. En absence d'effet sur le développement, le NOAEL est de 300 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Qualité de l'étude** : Les données sont considérées de qualité recevable, et validées avec une cotation 2, selon les critères de Klimisch *et al.*, 1997. Il s'agit d'une étude qui n'a pas été réalisée sous BPL, mais qui répond aux principaux critères de la ligne directrice de l'OCDE 414 avec des limites concernant notamment la durée de l'exposition qui ne couvre pas la totalité du développement.

### *Exposition chronique*

#### **Amyes (1989, citée dans le rapport EFSA, (2006, 2010)**

**Espèce étudiée :** Souris CD-1

**Sexe et nombre d'animaux par lot :** 60 animaux/sexe/lot

**Voie d'exposition :** voie orale via l'alimentation

**Substance - forme chimique :** Acétochlore, SC-5676, (pureté 90,8 %)

**Temps et fréquence d'exposition :** 78 semaines, quotidienne.

**Doses d'exposition / formes chimiques :** Doses de 10 - 100 - 1000 ppm ce qui correspond chez les mâles (M) à 1,1 – 11,21 – 115,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et chez les femelles (F) à 1,38 – 13,04 - 134,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

**Lot témoin :** oui (0 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>)

**Protocole :** Cette étude a été conduite sous BPL et selon la ligne directrice de l'OCDE 453: « Etude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse ». Les animaux ont fait l'objet d'un examen clinique quotidien. Le poids et la consommation de nourriture ont été mesurés à intervalles réguliers. Des examens hématologiques ont également été réalisés régulièrement à partir de prélèvements sanguins. Un lot intermédiaire de 10 animaux a été sacrifié et autopsié après 52 semaines de traitement, les autres animaux ont été sacrifiés à la fin des 78 semaines de l'étude. A l'autopsie, les animaux ont été pesés, de même que les différents organes qui ont fait l'objet d'un examen anatomo-pathologique, tant macroscopique que microscopique. A noter dans cette étude, l'absence d'examen biochimique au niveau sanguin ou d'analyse d'urine.

**Résultats / effets observés :** A la fin de l'étude, une augmentation dose-dépendante et statistiquement significative du poids absolu et relatif des reins a été observée chez les mâles traités aux doses de 100 et 1000 ppm d'acétochlore (11,21 et 115,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>).

Chez les mâles exposés à 1000 ppm (115,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) il a été observé une augmentation statistiquement significative de l'incidence des lésions compatibles avec une néphropathie chronique, notamment une basophilie tubulaire (observée également à 10 et 100 ppm, équivalents à 1,1 et 11,21 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> respectivement), une fibrose interstitielle, une minéralisation corticale et la présence d'agrégats hyalins.

Chez les femelles exposées à 1000 ppm d'acétochlore (134,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>), la seule altération rénale décrite est la dilation des tubes corticaux, lésion augmentée de façon statistiquement significative par rapport au lot témoin. A cette dose, une augmentation statistiquement significative de l'incidence de vacuoles de la région polaire antérieure du cristallin a été observée chez les femelles.

Au niveau des poumons, l'incidence d'apparition d'une hyperplasie broncholaire a été statistiquement augmentée chez les mâles des lots 100 et 1000 ppm (11,21 et 115,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) et chez les femelles du lot 10 ppm (1,38 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>). Cependant, pour cet effet, aucune relation dose-réponse n'a pu être établie.

A la fin de l'étude, des altérations de certains paramètres hématologiques, indicatifs d'une anémie, ont été décrits chez les mâles traités avec 100 et 1000 ppm (11,21 et 115,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>). En effet, dans ces deux lots il a été observé une diminution statistiquement significative du nombre d'érythrocytes ainsi que de l'hématocrite.

Une augmentation de l'incidence d'adénomes pulmonaires a été mise en évidence chez les femelles à 1000 ppm (134,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>).

**Dose critique** : En s'appuyant sur l'augmentation du poids des reins et la présence d'une basophilie rénale, le LOAEL pour des effets non cancérogènes est 10 ppm (1,1 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) chez les mâles. Dans cette étude, le NOAEL pour cet effet n'a pas pu être établi.

Concernant les effets cancérogènes, le LOAEL est 1 000 ppm (115,9 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) pour l'apparition d'adénomes pulmonaires et le NOAEL pour des effets cancérogènes correspondant au même effet, 100 ppm (11,21 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>).

**Qualité de l'étude** : La validité des données est considérée acceptable, **cotation 1**, selon les critères de Klimisch *et al.*, 1997.

**Broadmeadow (1988), citée dans le rapport USEPA (1991b,a)**

**Espèce étudiée** : Chien Beagle

**Sexe et nombre d'animaux par lot** : 5 animaux/sexe/lot.

**Voie d'exposition** : voie orale sous forme de capsule

**Substance - forme chimique** : Acétochlore, SC-5676 (pureté 91%)

**Temps et fréquence d'exposition** : 52 semaines; 1 capsule/jour

**Doses d'exposition / formes chimiques** : Mâles (M) et femelles (F) : 0 – 2 – 10 – 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>

**Lot témoin** : oui, capsule vide (0 mg mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> ).

**Protocole** : Les signes cliniques, le poids et la consommation de nourriture ont été mesurés à intervalles réguliers tout au long de l'étude. Des prélèvements sanguins ont régulièrement permis de réaliser des analyses hématologiques et biochimiques, des analyses d'urine ont également été pratiquées. Les animaux ont été sacrifiés et autopsiés à la fin des 52 semaines de traitement. Les différents organes (cerveau, foie, reins, rate, thyroïde, glandes surrénales et testicules) ont été pesés et ont fait l'objet d'une analyse histo-pathologique.

**Résultats / effets observés** : L'administration des capsules à l'acétochlore a entraîné une salivation excessive des mâles exposés à 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et des femelles à partir des doses  $\geq 10$  mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

A la semaine 24, différents signes de toxicité rénale (tels qu'une augmentation statistiquement significative du volume urinaire ainsi que des niveaux d'urée et de créatinine sanguins) ont été observés chez les mâles et les femelles traités à 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

Des signes de toxicité sévère au niveau du système nerveux, notamment des altérations des réflexes, de la posture et de la marche ainsi que de l'incoordination de mouvements, ont été observés chez 2/5 des mâles et chez 3/5 des femelles du lot exposé à 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>.

Chez les mâles du lot exposé à 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, une diminution statistiquement significative du poids des testicules ainsi qu'une dégénérescence des tubes testiculaires chez 5/5 mâles ont été observées. A cette dose, au cours de la semaine 39 chez les mâles et lors des semaines 26 et 39 chez les femelles, il a été observé une diminution statistiquement significative du poids corporel.

Le traitement à l'acétochlore a provoqué des altérations hépatiques, mises en évidence par des augmentations statistiquement significatives de l'alanine aminotransférase (ALT) (à des doses de 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles et  $\geq 10$  mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les femelles), de la gamma glutamyl transférase (GGT) (à des doses de 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles), de l'ornithine transcarbamylase (OCT) (à des doses de 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles et  $\geq 10$  mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les femelles) et des triglycérides (à des doses de 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les mâles). A la semaine 50, une diminution statistiquement significative du glucose sanguin a été mise en évidence à 10 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> chez les femelles.

A 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, une diminution du contenu en glycogène du foie a été observée chez 4/5 des mâles et chez 4/5 des femelles.

Une néphrite interstitielle chez 2/5 des mâles et une dégénérescence tubulaire des testicules chez 4/5 des mâles ont été observés dans le lot traité à 10 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> d'acétochlore.

**Dose critique** : un NOAEL de 2 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> et un LOAEL de 10 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> ont été déterminés pour les effets hématologiques et la salivation excessive chez les femelles, ainsi que les effets hépatiques et testiculaires chez les mâles.

**Qualité de l'étude** : La validité des données de cette étude est acceptable, cotation 1, selon les critères de Klimish (1997) pour l'évaluation des études de toxicologie. Il s'agit d'une étude qui n'a pas été réalisée sous BPL et qui ne suis aucune ligne directrice de l'OCDE. Cependant, cette étude satisfait les critères requis par d'autres guides et critères nationaux des Etats Unis, notamment le guide 83-1 pour les études de toxicité chronique chez non rongeurs par voie orale et les critères de 40 CFR 158.34 pour la neurotoxicité à 50 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (HDT) (USEPA, 1991a).

## ÉLÉMENTS COMPLEMENTAIRES (FACULTATIF)

## CLASSIFICATION

Les classifications du CLP, de l'IARC et l'US EPA sont rapportées. Elles peuvent être complétées si besoin par des éléments d'informations.

	Classement Cancérogène Mutagène Reprotoxique	Source
<b>Cancérogénèse</b>	<b>CLP</b> : la substance est classée dans la catégorie 2 « substance suspectée d'être cancérogène pour l'homme » (H351).	E.C., 2016
	<b>US EPA</b> : la substance est classée comme présentant des « Preuves suggestives d'un potentiel cancérogène »	US-EPA, 2014
<b>Mutagenèse</b>	<b>CLP</b> : la substance n'est pas classée pour des propriétés avérées ou suspectées de mutagénicité.	E.C., 2016
<b>Toxicité pour la reproduction</b>	<b>CLP</b> : la substance est classée dans la catégorie 2 des substances suspectées de toxicité pour la reproduction (H361f, susceptible de nuire à la fertilité).	E.C., 2016

L'IARC n'a procédé à aucun examen de l'acétochlore.

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.

Les études mécanistiques sont en faveur d'un mode d'action non génotoxique pour l'induction tumorale. Certaines hypothèses ont été envisagée (déplétion du glutathion hépatique, génération d'espèces réactives de l'oxygène, etc.), mais font toujours l'objet de discussions (ECHA, 2014).

Dans l'état actuel des connaissances, les données disponibles concernant les effets cancérogènes de l'acétochlore ne sont pas suffisantes pour la construction de VTR sans seuil. Par ailleurs, dans sa dernière évaluation, l'US EPA a considéré que les preuves relatives aux tumeurs chez la souris étaient faibles et que le mécanisme d'action de l'acétochlore n'est pas mutagénique et donc que la construction d'une valeur pour les effets sans seuil pour des expositions par voie orale n'était pas justifiée pour cette substance. Ainsi, l'US-EPA considère que la VTR à seuil (RfD) est suffisamment protectrice pour couvrir les effets cancérogènes qui surviennent à des niveaux de doses plus élevés que les effets non cancérogènes (US-EPA, 2009b; US-EPA, 2013).

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).

**VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR**

Substances chimiques	Valeur de référence	Source, Année de révision
<b>EFFETS A SEUIL</b>		
<i>Orale (aiguë)</i>		
<b>Acétochlore</b>	RfD = 1,5 mg. (kg. pc) <sup>-1</sup>	EFSA, 2011
	RfD = 1 mg. (kg. pc) <sup>-1</sup>	US EPA, 2015
<i>Orale (chronique)</i>		
<b>Acétochlore</b>	DJA = 3,6 µg.(kg pc) <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	EFSA, 2011
	RfD = 20 µg.(kg pc) <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	US EPA, 1991a,b

**Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence****VTR à seuil**

- **Voie orale**

*Exposition aiguë***EFSA**

L'EFSA propose une RfD de 1,5 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> pour une exposition aiguë par voie orale à l'acétochlore (2011).

Cette valeur est établie à partir d'une étude de neurotoxicité aiguë chez le rat exposé à une dose unique de 0- 150 – 500 ou 1 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>. (Kilgour, 2001). Un NOAEL de 150 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> a été retenu par l'EFSA à partir des signes cliniques (piloérection, coloration du museau) et modification de l'activité motrice décrits dans le groupe exposé à la dose intermédiaire de 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>, les effets étant bien plus sévères à la dose supérieure de 1 500 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude de 100 a été retenu. Bien que cette valeur ne soit pas détaillée, elle semble avoir été utilisée pour tenir compte des variations inter- et intra-espèces.

**Calcul** : 150 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> x 1 / 100 = 1,5 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>

**Indice de confiance** : l'organisme ne propose pas d'indice de confiance

**US EPA**

L'US EPA propose une RfD de 1 mg.(kg pc)<sup>-1</sup> pour une exposition aiguë par voie orale à l'acétochlore (2015).

Cette valeur est établie à partir d'une étude expérimentale chez la lapine gestante exposée par gavage du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation à 0 – 10 – 100 – 300 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> (Brooker et al., 1989). Un NOAEL a été dérivé à partir des effets sur la toxicité maternelle (mortalité, baisse de croissance pondérale et diminution de la consommation alimentaire) observés à la plus forte doses testée de 300 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>. La dose juste en dessous de 100 mg.(kg pc)<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> a été retenue comme étant le NOAEL pour le calcul de la VTR.

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude de 100 a été retenu. Bien que cette valeur ne soit pas détaillée, elle semble avoir été utilisée pour tenir compte des variations inter- et intra-espèces.

**Calcul** :  $100 \text{ mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1 / 100 = 1 \text{ mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : l'organisme ne propose pas d'indice de confiance

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

**En 2017, l'INERIS ne propose pas de choix de VTR.**

En effet, l'analyse menée en 2013 n'avait pas porté sur les expositions aiguës. Les valeurs recueillies en 2017 se sont avérées sensiblement équivalentes dans ces conditions, il nous est apparu plus pertinent de mettre à disposition l'information le plus rapidement possible.

*Exposition chronique*

**EFSA**

**L'EFSA (2011) propose une DJA de  $3,6 \mu\text{g.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique à l'acétochlore par voie orale.**

Cette valeur est issue de l'étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénèse de Amyes, 1989 (citée dans le rapport de l'EFSA 2006 et 2010) dans laquelle des souris (60 animaux par sexe et par lot) ont été exposées via l'alimentation à des doses de 0 – 10 – 100 et 1000 ppm d'acétochlore (soit à 0 - 1,1 - 11,21 - 115,9  $\text{mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour les femelles (F) et 0 - 1,38 - 13,04 - 134,9  $\text{mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1}$  chez les mâles (M)) pendant 78 semaines.

Des lésions pulmonaires ont été observées aux deux plus fortes doses testées de 100 et 1 000 ppm chez les mâles (hyperplasie bronchiolaire) et à la plus forte de dose de 1 000 ppm chez les femelles (adénomes pulmonaires. Un LOAEL de 10 ppm a été établi à partir de l'augmentation du poids des reins et la présence d'une basophilie rénale à toutes les doses testées chez les mâles. Chez les femelles, une augmentation significative de la dilatation des tubes corticaux a été observée uniquement dans le lot exposé à 1 000 ppm. Une anémie est observée chez les souris mâles exposées à 100 et 1000 ppm. Sur la base de la toxicité rénale observée chez les souris mâles (augmentation du poids des reins et la présence d'une basophilie rénale à toutes les doses testées), l'EFSA a retenu pour cette étude un LOAEL de 10 ppm, soit  $1,1 \text{ mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1}$ .

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude de 100 et un facteur supplémentaire de 3 ont été retenus. Le facteur 100 n'est pas détaillé mais semble avoir été utilisé pour tenir compte des variations inter- et intra-espèces. Un facteur supplémentaire 3 a été ajouté du fait de l'utilisation d'un LOAEL.

**Calcul** :  $1,1 \text{ mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1 / 300 = 0,0036 \text{ mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1}$

Il est à noter que cette valeur prend en compte le potentiel cancérogène de l'acétochlore.

**Indice de confiance** : l'organisme ne propose pas d'indice de confiance

**US EPA**

**L'US EPA (1991) propose un RfD de  $20 \mu\text{g.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1}$  pour une exposition chronique à l'acétochlore par voie orale.**

Cette valeur repose sur une étude expérimentale de 52 semaines chez le chien Beagle (5/sexe/dose) exposé par voie orale à l'acétochlore (pureté 91%), sous forme de capsule, à des doses de 0 – 2 – 10 – 50  $\text{mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1}$  (Broadmeadow, 1988).

Un LOAEL de  $10 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  a été établi dans cette étude à partir de l'observation de la modification des paramètres biochimiques (l'ornithine transcarbamylyase) et à l'excès de salivation observés chez les femelles, ainsi qu'aux altérations rénales et testiculaires (dégénérescence tubulaire) chez les mâles.

Sur la base de ces effets, l'US EPA a retenu un NOAEL de  $2 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

**Facteurs d'incertitude** : Un facteur d'incertitude de 100 retenu pour tenir compte des variations inter- et intra-espèces

**Calcul** :  $2 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1} \times 1 / 100 = 0,02 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

**Indice de confiance** : Le niveau de confiance de l'US EPA dans sa valeur est élevé.

### ➤ CHOIX DE L'INERIS

**L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique à l'acétochlore par voie orale la VTR chronique de  $3,6 \mu\text{g} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  de l'EFSA.**

Deux VTR pour l'acétochlore sont disponibles, fondées sur deux études différentes : l'EFSA retient une étude chez la souris (Amyes 1989, citée dans le rapport EFSA, 2006; EFSA, 2010) alors que l'US EPA retient une étude chez le chien (Broadmeadow 1988, citée dans le rapport US-EPA, 1991a; US-EPA, 1991b). Ces deux études ont été évaluées et jugées de qualité acceptable.

L'EFSA retient comme effet critique la survenue d'effets rénaux chez la souris mâle. En effet, l'acétochlore administré à des faibles doses ( $1,1 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ ) provoque des effets au niveau du rein, notamment une augmentation du poids absolu de cet organe et une augmentation statistiquement significative de l'incidence de basophilie tubulaire. Cette lésion, observée uniquement chez les mâles, présentait une incidence d'apparition plus élevée à  $10 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  qu'à  $100 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ . Toutefois, cette incidence était supérieure à celle observée chez les témoins historiques pour cette souche de souris, dans le même laboratoire. La basophilie tubulaire a donc été considérée comme un signe de toxicité précoce, pour lequel aucun NOAEL n'a été déterminé, le LOAEL étant de  $1,1 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

L'US EPA retient comme effets critiques les modifications des paramètres biochimiques, l'excès de salivation chez les femelles et les altérations au niveau des reins et des testicules. Ces effets ont été observés à  $10 \text{ mg/kg pc/j}$  d'acétochlore (LOAEL). La NOAEL pour ces effets est de  $2 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

L'acétochlore provoquant une toxicité hépatique et rénale chez plusieurs espèces animales, le choix de l'effet critique rénal semble adapté. L'apparition des effets aux doses les plus faibles est observée dans l'étude retenues par l'EFSA. La méthode de construction de la VTR de l'EFSA est recevable et sa VTR est retenue par l'INERIS.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Amyes SJ (1989). SC-56-76: 78-week feeding study in CD-1 mice. Zeneca Report CTL/C/2170. Unpublished. Submitted to WHO by Monsanto
- Broadmeadow A. (1988) - SC-5676: Toxicity Study by Oral (capsule) Administration to Beagle Dogs for 52 Weeks. Life Science Research, Ltd.
- Brooker AJ, Stubbs A, John DM (1989). Acetochlor : teratogenicity study in the rabbit. Zeneca Report CTL/C/2186. Unpublished. Submitted to WHO by Monsanto.
- ECHA (2014). Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level of Acetochlor (ISO); 2-chloro-N-(ethoxymethyl)-N- (2-ethyl-6-methylphenyl)acetamide. Adopted 04 December 2014.
- E.C. (2016) Règlement (UE) 2016/1179 de la Commission du 19 juillet 2016 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Journal officiel de l'Union européenne L 195/11. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1179&from=EN>
- EFSA (2006). Draft Assessment Report (DAR) - public version-. Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Spain for the existing active substance ACETOCHLOR of the third stage (part A) of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC. European Food Safety Authority
- EFSA (2010). Additional Report prepared under Article 18 of Regulation (EC) No 33/2008 in the context of the inclusion of the following active substance in Annex I of the Council Directive 91/414/EEC. ACETOCHLOR. European Food Safety Authority
- EFSA (2011). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetochlor. EFSA Journal 2011;9(5):2143, 109 pp. doi:10.2903/j.efsa.2011.2143
- Kilgour JD (2001). Acetochlor : acute neurotoxicity study in rats. Zeneca Report CTL/AR6884; Monsanto Study ZE-2000-57. Unpublished. Submitted to WHO by Monsanto
- Klimisch H.J., Andreae M. and Tillmann U. (1997) - A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol, 25, 1, 1-5.
- USEPA (1991a) - Carcinogenicity Peer Review Meeting on Acetochlor. United States Environmental Protection Agency.
- USEPA (1991b) - Integrated Risk Information System Acetochlor (CASRN 34256-82-1). United States Environmental Protection Agency.
- US-EPA (2006). Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential by the Office of Pesticide Programs. US-EPA - Office of Pesticide Programs
- US-EPA (2012). Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. US-EPA - Office of Pesticide Programs [http://npic.orst.edu/chemicals\\_evaluated.pdf](http://npic.orst.edu/chemicals_evaluated.pdf).
- US-EPA (2013). Federal Register Volume 78. Acetochlor; Pesticide Tolerances. U.S.E.P. Agency.Number 39.
- US-EPA (2015). Office of Pesticide Programs, EPA. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). First draft. Acetochlor 79-185.