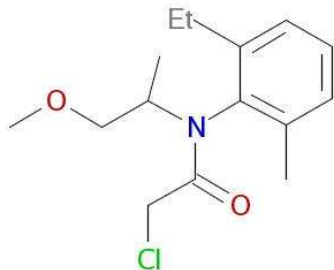


METOLACHLORE – N° CAS : 51218-45-2

AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Le métolachlore était commercialisé sous forme racémique jusque dans les années 90 puis celle-ci a été remplacée par le S métolachlore qui est la forme la plus active comme herbicide. Il est donc recommandé de s'assurer des formes mesurées. La présente analyse porte sur la toxicité du mélange racémique et qui devra être appliquée en l'absence d'autres éléments.

IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

Substance chimique	Métolachlore
Autres dénominations/synonymes	Mélange de (aRS, 1 S)-2-chloro-N-(6-ethyl-o-tolyl)-N-(2-methoxy-1-methylethyl) acetamide et (aRS, 1 R)-2-chloro-N-(6-ethyl-o-tolyl)-N-(2-methoxy-1-methylethyl) acetamide
Numéro CAS	51218-45-2 (métolachlore) -87392-12-9 (S-isomer) -178961-20-1 (R-isomer)
Formule moléculaire	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₂
Structure moléculaire	

VTR RETENUES

Type d'effet	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source, Année de révision
Effets à seuil	Orale (chronique)	100	DJA ¹ : 0,10 mg.(kg pc) ⁻¹ .j ⁻¹	EC, 2004, US EPA, 1995 et Agritox, 2005

¹ DJA= Dose Journalière Acceptable

PRINCIPALES ÉTUDES

Le paragraphe rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). Ces études n'ont pas été publiées dans la littérature, les descriptions ci-dessous s'appuient sur les rapports des organismes qui les ont utilisées pour la construction de leur VTR.

Effets à seuil

- **Voie orale**

John, 1981, citée dans le rapport US EPA (1990)

Espèce étudiée : Rat (CD albinos)

Sexe et nombre d'animaux par lot : 15 mâles et 30 femelles/traitement

Voie d'exposition : Orale (administration via la nourriture)

Substance - forme chimique : Métolachlore technique (pureté 95,4%)

Temps et fréquence d'exposition : exposition quotidienne sur les deux générations de rats

Doses d'exposition / formes chimiques : Doses de 30 - 300 – 1 000 ppm ce qui correspond à 1,5 – 15 – 50 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹

Lot témoin : oui (0 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹)

Protocole : Etude menée selon la ligne directrice 83-4. Les animaux de la génération parents notée F₀ ont été accouplés après 14 semaines d'exposition, et après 17 semaines d'exposition pour les animaux de la première génération (notée F₁). Les animaux sont observés deux fois par jour pour étudier la mortalité et les signes de toxicité. Les rats sont pesés toutes les semaines durant l'intégralité de la durée de l'expérience. La consommation de nourriture est également observée chaque semaine. La capacité de reproduction a été suivie durant la période d'accouplement. Les mâles F₀ ont été sacrifiés après 135 jours de test et les femelles F₀ après 164 jours. Un examen macroscopique a été effectué sur tous les mâles et toutes les femelles de cette génération. A la génération F₁, les mâles ont également été sacrifiés après 157 à 167 jours de traitement et les femelles après 197 à 208 jours. Des examens macroscopiques et histologiques ont été effectués sur tous les parents F₁. Cinq jeunes F_{1a} sélectionnés au hasard ont également été examinés histologiquement. Une analyse statistique a également été menée sur les différents paramètres.

Résultats / effets observés : Aucun des traitements n'a fait apparaître de signe clinique ni de baisse du poids corporel chez les parents (F₀), et aucun individu n'est mort à la suite des traitements.

Concernant la génération F₁, une baisse de la consommation a été observée chez les femelles exposées à 1 000 ppm (50 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) par rapport aux témoins. Il a été montré que les petits de la génération F₁ et certains de la génération F_{2f} exposés à 1 000 ppm (50 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) présentaient une baisse du poids corporel par rapport au témoin.

Il a également été montré à la fin de l'étude que le poids relatif de certains organes était statistiquement différent entre les lots testés et le lot témoin, cependant ces résultats n'ont pas été retenus car jugés non significatifs d'un point de vue biologique.

Dose critique : Il n'y pas d'effet néfaste chez les parents. En s'appuyant sur la baisse du poids corporel des petits de la génération F₁ et F₂ à partir de 1 000 ppm (50 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹). Un NOEL de 300 ppm (15 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) est donc retenu.

Qualité de l'étude : La validité des données est considérée acceptable, **cotation 1**. Cette étude satisfait les critères requis par des guides et critères nationaux des Etats Unis, notamment le guide 83-4 pour les études de toxicité multigénérationnelle chez le rat.

Hazelette, 1989, citée dans les rapports US EPA (1995), EC (2004) et OMS (2017)

Espèce étudiée : Chien (Beagle) mâles et femelles

Sexe et nombre d'animaux par lot : 6 animaux/sexe/lot témoin et dose élevée et 4 animaux/sexe/lot faible et moyenne dose

Voie d'exposition : Orale (administration via la nourriture)

Substance - forme chimique : métolachlore technique (pureté 96,8%)

Temps et fréquence d'exposition : 52 semaines, exposition quotidienne

Doses d'exposition / formes chimiques : Doses de 100 - 300 – 1 000 ppm ce qui correspond chez les mâles (M) à 3,5 - 9,7 – 32,7 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹ et chez les femelles (F) à 3,6 - 9,7 – 33 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹

Lot témoin : oui (0 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹)

Protocole : Etude menée selon la ligne directrice 83-1. Les chiens sont pesés toutes les semaines durant l'intégralité de la durée de l'expérience. Les consommations d'eau et de nourriture sont mesurées régulièrement. Des analyses d'urines ont été effectuées sur tous les individus aux semaines 12, 25, 40, 52, 56. A la fin de l'étude les animaux ont été sacrifiés. A l'autopsie, les animaux ont été pesés, de même que les différents organes qui ont fait l'objet d'un examen anatomo-pathologique. Le sang a également été analysé.

Résultats / effets observés : Aucun traitement n'a fait apparaître de signe clinique chez les animaux, ni de mortalité. Il n'a pas été observé d'effet sur le poids des organes, l'hématologie ou encore l'histopathologie.

Concernant le poids des individus, une baisse significative du gain de poids corporel, par rapport au témoin, a été observée chez les mâles et les femelles exposés à la plus forte concentration 1 000 ppm (33 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) à la semaine 13 et chez les femelles exposées à 300 ppm (9,7 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) à la semaine 52. Des réductions transitoires de la consommation alimentaire ont été constatées à plusieurs moments au cours de la période de traitement, mais cette réduction n'a pas été considérée comme significative du point de vue toxicologique de par la faible amplitude des résultats.

Une augmentation statistiquement significative de l'activité moyenne des phosphatases alcalines a été observée chez les mâles et les femelles recevant la dose élevée (1 000 ppm) aux semaines 12, 25, 40 et 52.

Une diminution du poids des reins a été mise en évidence chez les mâles exposés aux deux plus fortes concentrations, 300 et 1 000 ppm (9,7 – 32,7 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) mais l'US EPA estime que ce résultat n'est pas statistiquement significatif.

Dose critique : Au regard des résultats disponibles, un NOAEL de 100 ppm (3,5 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) est déterminé sur la baisse du gain de poids corporel chez les femelles. Toutefois, il est noté que l'analyse de l'US EPA est différente et propose de retenir 300 ppm (9,7 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹). Un NOAEL de 9,7 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹ est proposé pour l'augmentation de l'activité des phosphatases alcaline chez les deux sexes ou la diminution du poids des reins chez les mâles.

Qualité de l'étude La validité des données de cette étude est acceptable, **cotation 1**. Cette étude satisfait les critères requis par des guides et critères nationaux des Etats Unis, notamment le guide 83-1 pour les études de toxicité chronique chez non rongeurs par voie orale.

METOLACHLORE – N° CAS : 51218-45-2

Tisdal et al., 1983 citée dans les rapports de Santé Canada (1990) et US EPA (1990)

Espèce étudiée : Rats (CD-Crl:CD(SD) BR)

Sexe et nombre d'animaux par lot : 70 animaux/sexe/lot témoin et dose élevée et 60 animaux/sexe/lot faible et moyenne dose

Voie d'exposition : Orale (administration via la nourriture)

Substance - forme chimique : métolachlore (qualité technique)

Temps et fréquence d'exposition : 2 ans, exposition quotidienne

Doses d'exposition / formes chimiques : Doses de 30 - 300 – 3000 ppm ce qui correspond à 1,5 – 15 – 150 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹

Lot témoin : oui (0 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹)

Protocole : Les rats sont pesés toutes les semaines durant l'intégralité de la durée de l'expérience. La consommation de nourriture est également observée. Des analyses d'urines ont été effectuées pour tous les individus. A la fin de l'étude les animaux ont été sacrifiés. A l'autopsie, les animaux ont été pesés, de même que les différents organes qui ont fait l'objet d'un examen anatomo-pathologique. Le sang a également été analysé.

Résultats / effets observés : Aucun des traitements n'a fait apparaître de signe clinique chez les animaux, de même qu'aucun individu n'est mort à la suite des traitements.

Concernant le poids des individus, il a été observé une baisse du poids corporel significative, par rapport au témoin, pour les femelles exposés à la plus forte concentration 3 000 ppm (150 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) à partir de la deuxième semaine. Cette diminution est concomitante à une baisse de la consommation alimentaire.

Chez les mâles qui consommaient des aliments contenant 300 ou 3 000 ppm (15 ou 150 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) de métolachlore, une atrophie des testicules ainsi qu'une dégénérescence de l'épithélium tubulaire ont été observées.

Une augmentation de l'incidence des lésions hépatiques prolifératives a été signalée chez les rates dont l'alimentation renfermait 3 000 ppm (150 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) de métolachlore. Une augmentation de l'incidence des tumeurs des fosses nasales chez les rats mâles soumis à la dose de 3 000 ppm (150 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) a également été signalée mais aucune information concernant la significativité des résultats n'est rapportée.

Dose critique : Un NOAEL de 300 ppm soit 15 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹ est retenu pour les femelles en s'appuyant sur la baisse du poids corporel observée chez les deux sexes à la plus forte dose. Pour les mâles un NOAEL de 30 ppm soit 1,5 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹ est retenu basé sur l'observation d'atrophie des testicules à 300 ppm (15 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹).

Qualité de l'étude : La validité des données est considérée acceptable, **cotation 2**, selon les critères de Klimisch *et al.*, 1997. Bien que nous n'ayons pas eu accès au document original, ce dernier est décrit à la fois dans US-EPA et Santé Canada, le niveau de confiance repose sur la description réalisée par ces organismes. Il faut malgré tout souligner l'absence de précision quant à la pureté de la substance.

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
Cancérogène	CLP : La substance est inscrite à l'Annexe VI du règlement (CE) No 1272/2008 mais ne fait pas l'objet d'un classement pour la cancérogénèse.	CE, 2008
	US EPA : La substance est classée catégorie C comme étant un cancérogène possible pour l'homme	US EPA (IRIS), 1988
Mutagène	CLP : La substance est inscrite à l'Annexe VI du règlement (CE) No 1272/2008 mais ne fait pas l'objet d'un classement pour la mutagénèse.	CE, 2008
Toxicité pour la reproduction	CLP : La substance est inscrite à l'Annexe VI du règlement (CE) No 1272/2008 mais ne fait pas l'objet d'un classement pour la reproduction.	CE, 2008

Les effets cancérogènes du métolachlore ont été évalués chez les rats et les souris. Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence dans le cas des deux études sur les souris (Marias *et al.*, 1977 ; Tisdell *et al.*, 1982). Concernant l'étude de deux ans sur le rat (Tisdell *et al.*, 1983) une augmentation significative des tumeurs nodulaires des fosses nasales et hépatiques a été observée pour les individus exposés à la plus forte concentration (3 000 ppm) ce qui a conduit l'US EPA à classer cette substance en catégorie C en 1988.

Chez l'homme, en 2006, une augmentation du risque de cancers pulmonaires a été suspectée en présence de risques relatifs non significatifs mais croissants avec l'exposition (test de tendance significatif) (Rusiecki *et al.*, 2006). Ces effets n'ont pas été confirmés en 2015 dans une analyse avec un suivi médian de 15 ans (au lieu de 7 ans en 2006). En revanche, un risque de cancer hépatique et, dans une moindre mesure, de certains lymphomes est apparu (Silver *et al.*, 2015).

Ainsi si des tumeurs ont été décrites chez l'homme et l'animal et plaident en faveur d'un possible effet cancérogène du métolachlore, les éléments disponibles n'ont pas été considérés comme suffisants pour établir un lien de causalité clair.

La seule étude évaluant les effets sur la reproduction est l'étude sur deux générations de John en 1981 (présentée précédemment) et qui décrit une baisse du poids des individus juvéniles (F2) avec un NOEL pour la reprotoxicité de 300 ppm soit 23,5 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹.

VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE ET CHOIX DE VTR

Substances chimiques (n°CAS)	Valeur de référence	Source, Année de révision
EFFETS A SEUIL		
<i>Orale (chronique)</i>		
Metolachlore	DJA ² : 0,10 mg.(kg pc) ⁻¹ .j ⁻¹	EC 2004, US-EPA 1995 et Agritox 2005
	TDI ³ : 0,0035 mg.(kg pc) ⁻¹ .j ⁻¹	OMS, 2017
	AQN ⁴ : 0,005 mg.(kg pc) ⁻¹ .j ⁻¹	Santé Canada, 1990
	RfD ⁵ : 0,15 mg.(kg pc) ⁻¹ .j ⁻¹	US EPA (IRIS), 1990

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

VTR à seuil

- **Voie orale**

Exposition chronique

US-EPA, EC et Agritox

L'US-EPA (1995) et EC (2004) proposent une DJA de 0,10 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique au métolachlore par voie orale. La valeur de EC (2004) est reprise par Agritox (2005).

Cette valeur est issue de l'étude de toxicité répétée de Hazelette, 1989 dans laquelle des chiens ont été exposés pendant 1 an via l'alimentation à des doses de 100 - 300 – 1 000 ppm ce qui correspond chez les mâles (M) à 3,5 - 9,7 – 32,7 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹ et chez les femelles (F) à 3,6 - 9,7 – 33 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹. L'US EPA a retenu un NOEL de 300 ppm (soit 9,7 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹) pour la diminution de gain de poids corporel alors que l'EC retient un NOAEL de 300 ppm soit 9,7 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹ sur la base d'une augmentation de l'activité des phosphatases alcaline par rapport au lot témoin.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été retenu par ces deux organismes afin de prendre en compte les variations inter- et intra-spécifique.

Calcul : $9,7 \text{ mg.}(\text{kg pc})^{-1}.\text{j}^{-1} / 100 = 0,097$ arrondi à **0,10 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹**

Indice de confiance : les organismes ne proposent pas d'indices de confiance

² DJA= Dose Journalière Acceptable

³ TDI=Tolerable Daily Intake

⁴ AQN=Apport Quotidien Négligeable

⁵ RfD= Reference Dose for Chronic Oral Exposure

OMS

L'OMS (2017)⁶ propose une TDI de $3,5 \mu\text{g} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au métolachlore par voie orale.

Cette valeur est issue de l'étude de toxicité chronique de Hazelette, 1989 dans laquelle des chiens ont été exposés via l'alimentation à des doses de 100 - 300 - 1 000 ppm ce qui correspond chez les mâles (M) à $3,5 - 9,7 - 32,7 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ et chez les femelles (F) à $3,6 - 9,7 - 33 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Sur la base d'une diminution du poids du rein par rapport au lot témoin, L'OMS retient un NOAEL de 100 ppm soit $3,5 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 1 000 a été retenu afin de prendre en compte les variations inter- et intra-espèces (100) et les éléments relatifs aux effets cancérigènes (10).

Calcul : $3,5 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1} / 1\ 000 = 3,5 \mu\text{g} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

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

Santé Canada

Santé Canada (1990) propose un apport quotidien négligeable (AQN) de $0,005 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au métolachlore par voie orale.

Cette valeur est issue de l'étude de toxicité chronique de Tisdell *et al.*, 1983, dans laquelle des rats ont été exposés via l'alimentation à des doses de 30 - 300 - 3 000 ppm ce qui correspond à $1,5 - 13,5 - 150 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Sur la base des résultats observés mais sans préciser quel effet critique a été retenu, Santé Canada a retenu pour cette étude un NOAEL de 30 ppm soit $1,5 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 300 est appliqué par cet organisme, le détail de ce facteur n'est pas précisé, il s'agit probablement d'un facteur 10 pour la variabilité intra-espèce et d'un facteur 10 pour la différence de sensibilité inter-espèce et d'un facteur supplémentaire de 3.

Calcul : $1,5 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1} / 300 = 0,005 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

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

US-EPA

L'US-EPA (1990) propose une RfD de $0,15 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique au métolachlore par voie orale.

Cette valeur est issue d'une étude de toxicité chronique de Tisdell *et al.*, 1983 et d'une étude sur deux générations de John, 1981, dans lesquelles des rats ont été exposés via l'alimentation à des doses de 30 - 300 - 3 000 ppm pour l'étude chronique et de 30 - 300 - 1 000 ppm pour l'étude sur deux générations.

Concernant l'étude chronique, un NOEL de 300 ppm basé sur la diminution de prise de poids est retenu. Concernant l'étude de reproduction sur deux générations, l'effet critique retenu est un NOEL de 300 ppm pour la diminution du poids des fœtus. Sur la base des résultats des deux études, US-EPA a retenu une valeur de 300 ppm soit $15 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Facteurs d'incertitude : Un facteur d'incertitude de 100 a été retenu par ces deux organismes afin de prendre en compte les variations inter-espèces (10) et intra-espèce (10).

Calcul : $15 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1} / 100 = 0,15 \text{ mg} \cdot (\text{kg pc})^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

Indice de confiance : L'US EPA accorde une confiance moyenne dans l'étude, élevée dans la base de données et élevée dans la valeur développée.

⁶ Valeur élaborée en 2003 (OMS, 2003) et reprise dans la dernière mise à jour 2017 du guide pour l'eau de boisson.

➤ **CHOIX DE L'INERIS**

L'INERIS propose de retenir pour une exposition chronique au métolachlore par voie orale la VTR chronique de 10 mg.(kg pc)⁻¹.j⁻¹ de l'EC (2004) reprise par Agritox (2005), US EPA (1995).

Quatre VTR pour des expositions chroniques par voie orale au métolachlore sont disponibles et présentées de manière synthétique dans le tableau ci-dessous. Elles sont fondées sur trois études différentes :

Une étude de deux générations chez le rat (John, 1981), citée dans le rapport US EPA (1990), une étude d'un an chez le chien (Hazelette, 1989) et une étude de deux ans chez le rat (Tisdell *et al.*, 1983). Ces études ont été évaluées et jugées de qualité acceptable : les deux premières sont des études de bonne qualité alors que celle de Tisdell reste recevable malgré quelques limites. L'étude sur deux générations n'est pas bien adaptée à la construction d'une valeur pour une exposition chronique. Une étude d'un an chez le chien est un peu courte mais reste recevable pour l'élaboration d'une VTR chronique.

Référence	US EPA, 1995 EC, 2004 Agritox, 2005	OMS, 2017	Santé Canada, 1990	US EPA (IRIS), 1990
Etude	1 an chez le chien (Hazelette, 1989)	1 an chez le chien (Hazelette, 1989)	2 ans chez le rat (Tisdell <i>et al.</i> , 1983)	2 générations chez le rat (John, 1981)
Effets critiques	Diminution du gain de poids corporel (US EPA) Augmentation de l'activité phosphatase alcaline (EC)	Diminution du poids des reins	Atrophie des testicules	Diminution du gain de poids corporel
Dose critique (mg/kg/j)	NOAEL 9,7	NOAEL 3,5	NOAEL 1,5	NOEL 15
UF				
UFA	10	10	10	10
UFH	10	10	10	10
UFD	-	10	3	-
Valeur (mg/kg/j)	0,1	0,0035	0,005	0,15

Concernant les effets critiques si chacune des trois études a bien mis en évidence une diminution de gain de poids corporel, les diminutions de poids d'organes semblent plus discutables ainsi la diminution du poids du rein seul retenue par l'OMS n'est pas considérée comme un effet pertinent. L'atrophie des testicules observée dans l'étude de 2 ans chez le rat n'a pas été retrouvée dans l'étude sur deux générations. Par ailleurs, il y a été rapporté des effets cancérogènes à forte dose mais du fait de l'absence de génotoxicité et d'un effet promoteur, les éléments disponibles semblent en faveur d'un mécanisme de cancérogenèse à seuil.

Concernant les facteurs d'incertitude, les différents organismes retiennent un facteur de 10 pour l'extrapolation des données de l'animal à l'homme et un autre facteur 10 pour la variabilité de sensibilité chez l'homme : ces deux facteurs sont tout à fait justifiés. L'OMS retient un facteur 10 pour tenir compte des éléments de cancérogenèse : il s'agit d'une position prudente mais les éléments disponibles ne semblent pas confirmer les effets. Santé Canada ajoute un facteur 3 sans précision. Compte tenu des éléments du profil toxicologique, il ne nous apparaît pas nécessaire d'utiliser de facteur d'incertitude supplémentaire.

La valeur proposée par Santé Canada est basée sur un effet critique qui n'est pas retrouvé dans une autre étude plus spécifique, celle de l'OMS est basée sur un effet critique qui n'est pas considéré comme pertinent et celle de l'US EPA (1990) est basée sur une étude qui est peu recommandée pour la construction de ce type de VTR. Ces trois constructions ne sont pas retenues.

L'INERIS propose de retenir la valeur proposée par l'US EPA (1995) et l'EC (2004) et reprise par Agritox (2005). Cette valeur serait suffisamment protectrice pour protéger des effets cancérogènes.

BIBLIOGRAPHIE

Agritox (2005) - Base de données sur les substances actives phytopharmaceutiques- S-METOLACHLORE, dernière mise à jour de la fiche d'information le 18/11/2005. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <http://www.agritox.anses.fr/php/sa.php?sa=1210>.

CE (2008) - Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). European Union Law.

EC (2004) - Review report for the active substance S-Metolachlor. SANCO/1426/2001 - rev. 3. European Commission. SANCO/1426/2001 - rev. 3. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=381>

Hazelette J. (1989) - Metolachlor technical 13/52-week oral toxicity study in dogs. (Toxicology/Pathology Report 88086; MIN 862253), Ciba-Geigy Corporation, Pharmaceuticals Division.

John G. (1981) - Two-generation reproduction study in albino rats with metolachlor technical. Study number 450-0272 - MRID N° 800897. Greensboro, NC, Toxigenics, Inc for Ciba-Geigy Corporation.

Klimisch H.J., Andreae M. and Tillmann U. (1997) - A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **25**, 1, 1-5.

Marias A.J., Gesme J., Albanese E. and et al. (1977) - Carcinogenicity Study with CGA-24705 Technical in Albino Mice: IBT No. 622-07925 (8532-07925). (Unpublished study including submitter summary, received Jan 18, 1978 under 100-583. Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., submitted by Ciba-Geigy Corporation. Greensboro, N.C.

OMS (2003) - Metolachlor in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality (WHO/SDE/ WSH/03.04/39). World Health Organization,. Geneva. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/en/index.html

OMS (2017) - Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. World Health Organization,. Geneva. http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/drinking-water-quality-guidelines-4-including-1st-addendum/en/

Rusiecki J.A., Hou L., Lee W.J., Blair A., Dosemeci M., Lubin J.H., Bonner M., Samanic C., Hoppin J.A., Sandler D.P. and Alavanja M.C.R. (2006) - Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *International Journal of Cancer*, **118**, 12, 3118-3123.

Santé Canada (1990) - Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique (publié en février 1986 et révisé en novembre 1990) – le métolachlore



METOLACHLORE – N° CAS : 51218-45-2

http://canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/water-metolachlor-metolachloreau/index-fra.php?_ga=2.235942977.1972450243.1532437903-1517874123.1512647656

Silver S.R., Bertke S.J., Hines C.J., Alavanja M.C.R., Hoppin J.A., Lubin J.H., Rusiecki J.A., Sandler D.P. and Beane Freeman L.E. (2015) - Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study: An update. *International Journal of Cancer*, **137**, 11, 2630-2643.

Tisdell M., MacWilliams P., Dahlgren R. and et al. (1982) - Carcinogenicity Study with Metolachlor in Albino Mice: Study No. 79020. (Unpublished study received Nov 2, 1982 under 100-587). Hazleton Laboratories America, Inc., submitted by Ciba-Geigy Corp. Greensboro, NC.

Tisdell M., Jackson T., MacWilliams P. and et al. (1983) - Two-year chronic oral toxicity and oncogenicity study with metolachlor technical in albino rats : Raltech study n° 80030. (Unpublished study received May 24, 1983 under 100-587). Hazleton-Raltech, Inc. submitted by Ciba-Geigy Corp., NC.

US EPA (1995) - Reregistration Eligibility Decision (RED)--Metolachlor. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. EPA 738-R-95-006. United States Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0001.pdf>

US EPA (IRIS) (1988) - Metolachlor - Cancer Assessment. United States Environmental Protection Agency. Washington, DC. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0074_summary.pdf#nameddest=woe

US EPA (IRIS) (1990) - Metolachlor - Reference Dose for Oral Exposure (RfD). United States Environmental Protection Agency. Washington, DC. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0074_summary.pdf#nameddest=rfd