

## ETHYLENE-THIOUREE – n° CAS : 96-45-7

### VALEUR GUIDE ENVIRONNEMENTALE

#### EAU DOUCE

Moyenne Annuelle dans l'eau (eau destinée à la production d'eau potable) :  $VGE_{EAU-DOUCE} = 7,7 \cdot 10^{-2} \mu\text{g/L}$

Moyenne Annuelle dans l'eau (eau non destinée à la production d'eau potable) :  $VGE_{EAU-DOUCE} = 0,73 \mu\text{g/L}$

fondée sur la proposition de norme de qualité pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche

Concentration Maximale Acceptable dans l'eau:  $MAC_{EAU-DOUCE} = 220 \mu\text{g/L}$

#### EAU MARINE

Moyenne Annuelle dans l'eau :  $VGE_{EAU-MARINE} = 0,73 \mu\text{g/L}$

fondée sur la proposition de norme de qualité pour la protection de la santé humaine vis-à-vis de la consommation de produits de la pêche

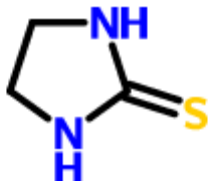
Concentration Maximale Acceptable dans l'eau:  $MAC_{EAU-MARINE} = 22 \mu\text{g/L}$

### VALEURS GUIDES POUR LE SEDIMENT

Avec un Koc de 2,6 et 146 L/kg et un log Kow de -0,85, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le document guide européen (E.C., 2011).

L'éthylène-thiourée est un métabolite issu de la dégradation de certains pesticide de la classe des éthylènebisdithiocarbamates tel que le mancozèbe, le manèbe, le zinèbe.... Il est utilisé dans le domaine industriel comme accélérateur de la transformation du caoutchouc. L'éthylène-thiourée est utilisé dans la production de pesticides tels que l'éthylènebisdithiocarbamate, le mancozèbe, le manèbe, le nabame, etc. Il est aussi utilisé en galvanoplastie comme intermédiaire de production d'antioxydants, de colorants, de produits pharmaceutiques, et de résines synthétiques.

## IDENTIFICATION DE LA SUBSTANCE

<b>Substance chimique</b>	Ethylene-thiouree
<b>Autres dénominations/synonymes</b>	imidazolidine-2-thione 2-imidazoline-2-thiol
<b>Numéro CAS</b>	96-45-7
<b>Formule moléculaire</b>	C3H6N2S
<b>Code SMILES</b>	C1NC(NC1)=S
<b>Structure moléculaire</b>	

**EVALUATIONS EXISTANTES ET INFORMATIONS REGLEMENTAIRES**

<b>Evaluations existantes</b>	-
<b>Phrases de risque et classification</b>	<i>Annexe VI Règlement (CE) No 1272/2008 ((C.E., 2008))</i> H360D : peu nuire au fœtus H302 : Nocif en cas d'ingestion
<b>Effets endocriniens</b>	L'éthylène thiourée est cité dans la liste des perturbateurs endocriniens de catégorie 1 listé dans la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens (E.C., 2004). L'éthylène thiourée est cité dans la liste des perturbateur endocrinien de catégorie 1 listés dans le rapport d'étude de la DG ENV sur la mise à jour de la liste prioritaire des perturbateurs endocriniens à faible tonnage (Petersen, Rasmussen, & Gustavson, 2007)
<b>Critères PBT / POP</b>	La substance n'est pas citée dans les listes PBT/vPvB <sup>1</sup> (C.E., 2006) ou POP <sup>2</sup> (PNUE, 2001).
<b>Normes de qualité existantes</b>	MPC = 5.10 <sup>-3</sup> µg/L pour l'eau (Pays-Bas) (ETOX, 2007) <sup>3</sup>
<b>Mesure de restriction</b>	-
<b>Substance(s) associée(s)</b>	-

<sup>1</sup> Les PBT sont des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques et les vPvB sont des substances très persistantes et très bioaccumulables. Les critères utilisés pour la classification des PBT sont ceux fixés par l'Annexe XIII du règlement n° 1907/2006 (REACH).

<sup>2</sup> Les Polluants Organiques Persistants (POP) sont des substances persistantes (aux dégradations biotiques et abiotiques), fortement liposolubles (et donc fortement bioaccumulables), et volatiles (et peuvent donc être transportées sur de longues distances et être retrouvée de façon ubiquitaire dans l'environnement). Les critères utilisés pour la classification POP sont ceux fixés par l'Annexe 5 de la Convention de Stockholm placée sous l'égide du PNUE (Programme des Nations Unies pour l'Environnement).

<sup>3</sup> Les données issues de cette source (<http://webetox.uba.de/webETOX/index.do>) ne sont données qu'à titre indicatif ; elles n'ont donc pas fait l'objet d'une validation par l'INERIS.

**PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES**

	Valeurs	Source
Poids moléculaire [g/mol]	102,16	HSDB, 2014 PPDB, 2014
Hydrosolubilité [mg/L]	8000 à 20°C 20000 à 20°C 20000 à 30°C	INCHEM_EHC, 1988; PPDB, 2014 ; US-EPA, 2005
Pression de vapeur [Pa]	13,3 à 25°C 2,69. 10 <sup>-4</sup> à 25°C	PPDB, 2014 HSDB, 2014
Constante de Henry [Pa.m <sup>3</sup> /mol]	1,37. 10 <sup>-6</sup>	HSDB, 2014
Log du coefficient de partage Octanol-eau (log Kow)	-0,66 -0,85 à pH 7 et à 20°C	E.C., 2009 HSDB, 2014, PPDB, 2014
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) [L/kg]	entre 34 et 146, moyenne 70 (ballon secoué) 5,2 et 2,6 (étude sur colonne et 2 sols)	E.C., 2009
Constante de dissociation (pKa)	-	-

**COMPORTEMENT DANS L'ENVIRONNEMENT****PERSISTANCE**

		Source
Hydrolyse	Stable à pH 5 – 9 et à 90°C pour une période de 3 mois.	E.C., 2009 HSDB, 2014
Photolyse	Non sensibilisé : DT <sub>50</sub> = 358 j à pH = 7 Sensibilisé : DT <sub>50</sub> = 2,3 j	E.C., 2009 US-EPA, 2005
Biodégradabilité	Facilement biodégradable Etude sur 2 systèmes : eau-sédiment : DT <sub>50</sub> = 11,1 ; 6,7 ; 7,4 ; 7,6 j. moyenne 8,2 j DT <sub>90</sub> : 36,7 ; 22,4 ; 24,6 ; 25,3 j. moyenne 27,2 j.	E.C., 2009

**DISTRIBUTION DANS L'ENVIRONNEMENT**

		Source
<b>Adsorption</b>	Avec un Koc compris entre 2,6 et 146 L/Kg l'éthylène thiourée est faiblement adsorbable sur les particules solides (donc fortement mobile).	-
<b>Volatilisation</b>	Avec une constante de Henry de $1,37 \cdot 10^{-6}$ Pa/m <sup>3</sup> /mol, l'éthylène thiourée est non volatile.	-
<b>Bioaccumulation</b>	Des BCF < 0,2 - 0,3 et < 1,8 ont été déterminés pour le poisson <i>Cyprinus carpio</i> exposé à des concentrations de 0,1 et 1 ppm pendant 6 semaines. BCF estimé de 3,16	HSDB, 2014 EPIWIN
	<b>Un BCF de 1,8 est utilisé dans la détermination des normes de qualité.</b> <b>En l'absence de BMF mesuré, le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale ((E.C., 2011)) pour la dérivation des NQE recommande l'utilisation des valeurs par défaut suivantes pour ce qui est de la prise en compte de la bioamplification : <math>BMF_1 = BMF_2 = 1</math>.</b>	E.C., 2011

**ECOTOXICITE ET TOXICITE****ORGANISMES AQUATIQUES**

Dans les tableaux ci-dessous, sont reportés pour chaque taxon, uniquement les résultats des tests d'écotoxicité montrant la plus forte sensibilité à la substance. Toutes les données présentées ayant fait l'objet d'un examen collectif européen dans le cadre de la Directive 91/414/CE, n'ont pas fait l'objet de validation supplémentaire.

Ces résultats d'écotoxicité sont principalement exprimés sous forme de NOEC (*No Observed Effect Concentration*), concentration sans effet observé, d'EC<sub>10</sub> concentration produisant 10% d'effets et équivalente à la NOEC, ou de EC<sub>50</sub>, concentration produisant 50% d'effets. Les NOEC sont principalement rattachées à des tests chroniques, qui mesurent l'apparition d'effets sub-létaux à long terme, alors que les EC<sub>50</sub> sont plutôt utilisées pour caractériser les effets à court terme.

## ECOTOXICITE

## ECOTOXICITE AQUATIQUE AIGUË

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source	
Algues & plantes aquatiques	<i>Chlorella P.</i>	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> , 96h	6600	Valide	E.C., 2009	
	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> , 96h	6600	Non utilisable <sup>(a)</sup>	Van Leeuwen, 1986, cité dans (INCHEM_EHC, 1988)	
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> , 72h (statique)	93,8	Valide	E.C., 2009	
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC <sub>50</sub>	23	Etude non vérifiée <sup>(b)</sup>	US-EPA, 2011	
	Milieu marin	Pas de données disponibles				
Invertébrés	<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> , 48h	21,6	Valide	E.C., 2009	
	<i>Daphnia magna</i>	LC <sub>50</sub>	26,9	Etude non vérifiée <sup>(b)</sup>	(US-EPA, 2011)	
	<i>Daphnia magna</i>	LC <sub>50</sub> , 48h	26,4	Non utilisable <sup>(a)</sup>	Von-leeuwen-C.-J., 1986 cité dans (INCHEM_EHC, 1988)	
	Milieu marin	Pas de données disponibles				
	Sédiment	Pas de données disponibles				
Poissons	<i>Truite arc-en-ciel</i>	LC <sub>50</sub> , 96h	>490	valide	E.C., 2009	
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC <sub>50</sub>	> 502	Etude non vérifiée (b) Classée valide par l'US EPA	US-EPA, 2011	
	<i>Poecilia reticulata</i>	LC <sub>50</sub> , 96h	7500	Non utilisable <sup>(a)</sup>	Van Leeuwen, 1986 cité dans (INCHEM_EHC, 1988)	

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source
	Milieu marin	Pas de données disponibles			
Décomposeur (microorganisme)	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	EC <sub>50</sub> , 15 min	2100	Non utilisable <sup>(a)</sup>	Van Leeuwen, 1986 ; cité dans (INCHEM_EHC, 1988)
	<i>Nitrosomonas nitrobacter</i>	MIC <sup>(c)</sup> , 3h (nitrification)	1	Non utilisable <sup>(a)</sup>	Van Leeuwen 1986, cité dans (INCHEM_EHC, 1988)

(a) Etude classée non utilisable car les données de l'étude n'ont pas pu être vérifiées notamment les concentrations utilisées et les résultats des témoins. (b) Etude non disponible (non publiée). (c) Concentration minimale inhibitrice.

### ECOTOXICITE AQUATIQUE CHRONIQUE

Organisme	Espèce	Critère d'effet	Valeur [mg/L]	Validité	Source	
Algues & plantes aquatiques	Eau douce	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC	12,5	Non vérifiée <sup>(a)</sup>	US-EPA, 2011
	Milieu marin	Pas de données disponibles				
Invertébrés	Eau douce	<i>Daphnia magna</i>	NOEC (21 j)	2	Valide	E.C., 2009
	Milieu marin	Pas de données disponibles				
	Sédiment	Pas de données disponibles				
Poissons	Eau douce	<i>Salmo gairdneri</i>	NOEC	32	Non utilisable <sup>(b)</sup>	Van Leeuwen et al 1986 cité par (Lennart Weltje, 2012)
	Milieu marin	Pas de données disponibles				
Autres invertébrés	Eau douce	<i>Xenopus laevis</i>	NOEC, 28 jours (semi-statique), métamorphose	10	valide	E.C., 2009

(a) Etude non disponible (étude non publiée). (b) Etude classée non utilisable car les données de l'étude n'ont pas pu être vérifiées notamment les concentrations utilisées et les résultats des témoins.

### NORMES DE QUALITE POUR LA COLONNE D'EAU

Les normes de qualité pour les organismes de la colonne d'eau sont calculées conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale ((E.C., 2011)). Elles sont obtenues en divisant la plus faible valeur de NOEC ou d'EC<sub>50</sub> valide par un facteur d'extrapolation (AF, Assessment Factor).

La valeur de ce facteur d'extrapolation dépend du nombre et du type de tests pour lesquels des résultats valides sont disponibles. Les règles détaillées pour le choix des facteurs sont données dans le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale ((E.C., 2011)).

En ce qui concerne les organismes marins, selon le guide technique pour la détermination de normes de qualité environnementales ((E.C., 2011)), la sensibilité des espèces marines à la toxicité des substances organiques peut être considérée comme équivalente à celle des espèces dulçaquicoles, à moins qu'une différence ne soit montrée.

- **Moyenne annuelle (AA-QS<sub>water\_eco</sub> et AA-QS<sub>marine\_eco</sub>) :**

Une concentration annuelle moyenne est déterminée pour protéger les organismes de la colonne d'eau d'une possible exposition prolongée.

Pour l'éthylène-thiourée, on dispose de données aiguës et chroniques pour les trois niveaux trophiques. En tenant compte de l'ensemble des données disponibles, il apparaît que l'éthylène-thiourée est modérément toxique pour les organismes aquatiques. Plusieurs données n'ont pas pu être vérifiées car soit, les données présentées dans l'étude sont insuffisantes ou soit, l'étude n'est pas accessible. Ces données ne seront donc pas utilisées pour le calcul des normes de qualité. Par conséquent l'AA-QS<sub>water\_eco</sub> est calculée à partir de la plus faible NOEC (2 mg/L) valide obtenue pour *Daphnia magna* sur une étude de 21 jours. Conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale ((E.C., 2011)), un facteur d'extrapolation de 10 s'applique à cette NOEC. L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$AA-QS_{water\_eco} = 2 / 10 = 0,2 \text{ mg/L, soit}$$

$$AA-QS_{water\_eco} = 200 \text{ } \mu\text{g/L}$$

En ce qui concerne les organismes marins, le jeu de données disponible pour l'éthylène-thiourée ne permet pas de mettre en évidence une différence de sensibilité entre les espèces marines et dulçaquicoles. Pour le milieu marin, le facteur d'extrapolation appliqué doit prendre en compte les incertitudes additionnelles telles que la sous-représentation des taxons clés et une diversité d'espèces plus importante. Pour l'éthylène-thiourée on ne dispose d'aucune donnée d'écotoxicité marine valide pour les trois niveaux trophiques. Par conséquent pour les mêmes raisons que pour l'eau douce un facteur d'extrapolation de 100 s'applique pour déterminer la AA-QS<sub>marine\_eco</sub> conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$AA-QS_{marine\_eco} = 2 / 100 = 0,02 \text{ mg/L, soit}$$

$$AA-QS_{marine\_eco} = 20 \text{ } \mu\text{g/L}$$

- **Concentration Maximum Acceptable (MAC et MAC<sub>marine</sub>)**

La concentration maximale acceptable est calculée afin de protéger les organismes de la colonne d'eau de possibles effets de pics de concentrations de courtes durées (E.C., 2011).

Pour l'éthylène-thiourée, on dispose de données aiguës valides pour les trois niveaux trophiques. Le mode d'action de la substance est inconnu. Par conséquent un facteur d'extrapolation de 100 s'applique sur la plus faible donnée aiguë disponible (EC<sub>50</sub> de 21,6 mg/L obtenue pour *Daphnia magna*) conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$MAC = 21,6 / 100 = 0,216 \text{ mg/L, soit}$$

$$MAC = 216 \text{ } \mu\text{g/L}$$



En ce qui concerne les organismes marins, le jeu de données disponible pour l'éthylène-thiourée ne permet pas de mettre en évidence une différence de sensibilité entre les espèces marines et dulçaquicoles. Pour le milieu marin, le facteur d'extrapolation appliqué doit prendre en compte les incertitudes additionnelles telles que la sous-représentation des taxons clés et une diversité d'espèces plus importante. Pour l'éthylène-thiourée on ne dispose d'aucune donnée pour les organismes marins. Par conséquent pour les mêmes raisons et compte tenu du facteur d'extrapolation choisi pour l'eau douce, un facteur d'extrapolation de 1000 s'applique pour déterminer la  $MAC_{\text{marine}}$  conformément au guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale ((E.C., 2011)). L'INERIS propose donc la valeur suivante :

$$MAC_{\text{marine}} = 21,6 / 1000 = 0,0216 \text{ mg/L, soit}$$

$$MAC_{\text{marine}} = 21,6 \text{ } \mu\text{g/L}$$

<b>Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau douce)</b>		
<b>Moyenne annuelle [AA-QS<sub>water_eco</sub>]</b>	200	µg/L
<b>Concentration Maximum Acceptable [MAC]</b>	220	µg/L
<b>Proposition de norme de qualité pour les organismes de la colonne d'eau (eau marine)</b>		
<b>Moyenne annuelle [AA-QS<sub>marine_eco</sub>]</b>	20	µg/L
<b>Concentration Maximum Acceptable [MAC<sub>marine_eco</sub>]</b>	22	µg/L

### VALEUR GUIDE POUR LES ORGANISMES BENTHIQUES (QS<sub>SED</sub> ET QS<sub>SED-MARIN</sub>)

Un seuil de qualité dans le sédiment est nécessaire (i) pour protéger les espèces benthiques et (ii) protéger les autres organismes d'un risque d'empoisonnement secondaire résultant de la consommation de proies provenant du benthos. Les principaux rôles des normes de qualité pour les sédiments sont de :

1. Identifier les sites soumis à un risque de détérioration chimique (la norme sédiment est dépassée)
2. Déclencher des études pour l'évaluation qui peuvent conduire à des études plus poussées et potentiellement à des programmes de mesures
3. Identifier des tendances à long terme de la qualité environnementale (Art. 4 Directive 2000/60/CE).

Aucune information d'écotoxicité pour les organismes benthiques n'a été trouvée dans la littérature pour les organismes aquatiques.

A défaut, une valeur guide pour le sédiment peut être calculée à partir du modèle de l'équilibre de partage.

Ce modèle suppose que :

- il existe un équilibre entre la fraction de substances adsorbées sur les particules sédimentaires et la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle du sédiment,
- la fraction de substances adsorbées sur les particules sédimentaires n'est pas biodisponible pour les organismes et que seule la fraction de substances dissoutes dans l'eau interstitielle est susceptible d'impacter les organismes,
- la sensibilité intrinsèque des organismes benthiques aux toxiques est équivalente à celle des organismes vivant dans la colonne d'eau. Ainsi, la norme de qualité pour la colonne d'eau peut être utilisée pour définir la concentration à ne pas dépasser dans l'eau interstitielle.

Une valeur guide de qualité pour le sédiment peut être alors calculée selon l'équation suivante ((E.C., 2011)) :

$$QS_{\text{sed wet weight}} [\mu\text{g/kg}] = \frac{K_{\text{sed-eau}}}{RHO_{\text{sed}}} * AA-QS_{\text{water\_eco}} [\mu\text{g/L}] * 1000$$

Avec :

$RHO_{\text{sed}}$  : masse volumique du sédiment en  $[\text{kg}_{\text{sed}}/\text{m}^3_{\text{sed}}]$ . En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale ((E.C., 2011)) est utilisée :  $1300 \text{ kg}/\text{m}^3$ .

$K_{\text{sed-eau}}$  : coefficient de partage sédiment/eau en  $\text{m}^3/\text{m}^3$ . En l'absence d'une valeur exacte, les valeurs génériques proposées par le guide technique européen pour la détermination des normes de

qualité environnementale ((E.C., 2011)) sont utilisées. Le coefficient est alors calculé selon la formule suivante :  $0,8 + 0,025 * K_{oc}$  soit  $K_{sed-eau} = 0,8 + 0,025 * 2,6 = 0,865 \text{ m}^3/\text{m}^3$

Pour l'éthylène-thiourea, on obtient :

$$QS_{sed \text{ wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{0,865}{1300} * 200 * 1000$$

$$QS_{sed \text{ wet weight}} = 133 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{poids humide}}$$

La concentration correspondante en poids sec peut être estimée en tenant compte du facteur de conversion suivant :

$$\frac{RHO_{sed}}{F_{solide_{sed}} * RHO_{solide}} = \frac{1300}{500} = 2,6$$

Avec :

$F_{solide_{sed}}$  : fraction volumique en solide dans les sédiments en [ $\text{m}^3_{solide}/\text{m}^3_{susp}$ ]. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011) est utilisée :  $0,2 \text{ m}^3/\text{m}^3$ .

$RHO_{solide}$  : masse volumique de la partie sèche en [ $\text{kg}_{solide}/\text{m}^3_{solide}$ ]. En l'absence d'une valeur exacte, la valeur générique proposée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011) est utilisée :  $2500 \text{ kg}/\text{m}^3$ .

Pour l'éthylène\_thiourée, la concentration correspondante en poids sec est :

$$QS_{sed \text{ dry weight}} = QS_{sed \text{ wet weight}} * 2,6 = 133 * 2,6 = 346 \mu\text{g}/\text{kg}_{sed \text{ poids sec}}$$

Selon la même approche que pour le sédiment d'eau douce, une valeur guide de qualité pour le sédiment marin peut être calculée selon la formule suivante :

$$QS_{sed\text{-marin} \text{ wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{K_{sed\text{-eau}}}{RHO_{sed}} * AA\text{-}QS_{marin\text{-}eco} [\mu\text{g}/\text{L}] * 1000$$

Pour l'éthylène-thiourée, on obtient :

$$QS_{sed\text{-marin} \text{ wet weight}} [\mu\text{g}/\text{kg}] = \frac{0,865}{1300} * 20 * 1000$$

$$QS_{sed\text{-marin} \text{ wet weight}} = 13 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{poids humide}}$$

La concentration correspondante en poids sec est alors la suivante:

$$QS_{sed\text{-marin} \text{ dry weight}} = 35 \mu\text{g}/\text{kg}_{sed \text{ poids sec}}$$

Le log Kow de la substance étant inférieur à 5, un facteur additionnel de 10 n'est pas jugé nécessaire.

Il faut rappeler que les incertitudes liées à l'application du modèle de l'équilibre de partage sont importantes. Les sédiments naturels peuvent avoir des propriétés très variables en termes de composition (nature et quantité de matières organiques, composition minéralogique), de

granulométrie, de conditions physico-chimiques, de conditions dynamiques (taux de déposition/taux de resuspension). Par ailleurs ces propriétés peuvent évoluer dans le temps en fonction notamment des conditions météorologiques et de la morphologie de la masse d'eau. Si bien que le partage entre la fraction de substance adsorbée et la fraction de substance dissoute peut être extrêmement variable d'un sédiment à un autre et l'hypothèse d'un équilibre entre ces deux fractions ne semble pas très réaliste pour des conditions naturelles.

Par ailleurs, certains organismes benthiques peuvent ingérer les particules sédimentaires, et donc être contaminés par la fraction de substance adsorbée sur ces particules, ce qui n'est pas pris en compte par la méthode.

<b>Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau douce)</b>	133	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids humide}}$
	346	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$
<b>Proposition de valeur guide pour les organismes benthiques (eau marine)</b>	13	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids humide}}$
	35	$\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{sed poids sec}}$
<b>Conditions particulières</b>	Avec un Koc compris entre 2,6 et 146 L/kg et un log Kow = - 0,85, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le document guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011).	

## EMPOISONNEMENT SECONDAIRE

Ce chapitre traite de la toxicité chronique induite par la substance sur les prédateurs *via* la consommation d'organismes aquatiques contaminés (appelés biote, i.e. poissons ou invertébrés vivant dans la colonne d'eau ou dans les sédiments). Il s'agit donc d'évaluer la toxicité chronique de la substance par la voie d'exposition orale uniquement.

Dans les tableaux ci-dessous, ne sont reportés pour chaque type de test que les résultats permettant d'obtenir les NOEC ou la valeur toxicologique de référence (VTR) les plus protectrices. N'ont été recherchés que des tests sur mammifères ou oiseaux exposés par voie orale (exposition par l'alimentation ou par gavage). Toutes les données présentées ont été validées.

Les résultats de toxicité sont principalement donnés sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). NOAEL et LOAEL sont exprimées en termes de quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé, et par jour.

Pour calculer la norme de qualité liée à l'empoisonnement secondaire des prédateurs, il est nécessaire de connaître la concentration de substance dans le biote n'induisant pas d'effets observés pour les prédateurs (exprimée sous forme de NOEC). Il est possible de déduire une NOEC à partir d'une NOAEL grâce à des facteurs de conversion empiriques variables selon les espèces testées. Les facteurs utilisés ici sont ceux recommandés par le guide technique européen pour la détermination de normes de qualité (E.C., 2011). Les valeurs de ces facteurs de conversion dépendent de la masse corporelle des animaux et de leur consommation journalière de nourriture. Celles-ci peuvent donc varier d'une façon importante selon le niveau d'activité et le métabolisme de l'animal, la valeur nutritive de sa nourriture, etc. En particulier elles peuvent être très différentes entre un animal élevé en laboratoire et un animal sauvage.

Afin de couvrir ces sources de variabilité, mais aussi pour tenir compte des autres sources de variabilité ou d'incertitude (variabilité inter et intra-espèces, extrapolation du court terme au long terme, etc.) des facteurs d'extrapolation sont nécessaires pour le calcul de la  $QS_{\text{biota\_sec pois}}$ . Les valeurs recommandées pour ces facteurs d'extrapolation sont données dans le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). Un facteur d'extrapolation supplémentaire ( $AF_{\text{dose-réponse}}$ ) est utilisé dans le cas où la toxicité a été établie à partir d'une LOAEL plutôt que d'une NOAEL.

## ECOTOXICITE POUR LES VERTEBRES TERRESTRES

## TOXICITE ORALE POUR LES MAMMIFERES

	Type de test	NOAEL [mg/kg <sub>corporel</sub> /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg <sub>biota</sub> ]
Toxicité subchronique ou chronique	Rats (68/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration orale via l'alimentation (0 – 5 – 25 – 125 – 250 – 500 ppm, équivalentes à 0 – 0,25 – 1,25 – 6,25 – 12,5 – 25 mg/kg <sub>corporel</sub> /j) Effets : Hyperplasie et vacuolisation de la thyroïde. Apparition de carcinomes et d'adénocarcinomes de thyroïde (≥12,5 mg/kg <sub>corporel</sub> /j)	LOAEL = 0,25	(Graham, Davis, Hansen, & Graham, 1975)		Non déterminée
	<b>Chiens (4/sexe/dose)</b> <b>Durée : 1 an</b> <b>Administration orale via l'alimentation (0 – 5 – 50 – 500 ppm, équivalentes à 0 – 0,18 – 1,99 – 20,13 mg/kg<sub>corporel</sub>/j chez les mâles et 0 – 0,19 – 1,79 – 20,15 mg/kg<sub>corporel</sub>/j chez les femelles)</b> <b>Effets : Diminution du poids de la thyroïde et modifications histopathologiques de la thyroïde.</b>	0,18	Briffaux, 1992, cité dans le rapport (JMPR, 1993)	Valeur indiquée par l'étude	5
	Chiens (4/sexe/dose) Durée : 13 semaines Administration orale via l'alimentation (0 – 10 – 150 – 2000 ppm, équivalentes à 0 – 0,39 – 4,5 – 66 mg/kg <sub>corporel</sub> /j) Effets : Diminution des niveaux d'hémoglobine et des cellules sanguines. Augmentation du taux de cholestérol. Hypertrophie de la pituitaire et hyperplasie de la thyroïde (≥20,15 mg/kg <sub>corporel</sub> /j)	0,39	Briffaux, 1991, cité dans le rapport (JMPR, 1993)	Valeur indiquée par l'étude	10

	<p>Souris (60/sexe/dose)</p> <p>Durée : 2 ans</p> <p>Administration voie orale, via l'alimentation à 0 – 330 – 1000 ppm (équivalence en mg/kg<sub>corporel/j</sub>, non disponible).</p> <p>Effets : Hyperplasie et vacuolisation de la thyroïde.</p> <p>Apparition d'adénocarcinomes et de carcinomes de thyroïde, de foie et de la glande pituitaire.</p>	LOAEL = 330 ppm	<p>Chhabra <i>et al.</i>, 1992, cité dans les rapports (Farwell, 2003; JMPR, 1993)</p>		Non déterminée
Toxicité sur la reproduction	<p>Sur le développement</p> <p>Rats (10-17 femelles gestantes/dose)</p> <p>Durée : 21 – 42 jours avant l'accouplement et jusqu'au 15<sup>ème</sup> jour de gestation, ou entre les jours de gestation 6 – 15 ou 6 – 20.</p> <p>Administration orale via gavage (0 – 5 – 10 – 20 – 40 – 80 mg/kg<sub>corporel/j</sub>)</p> <p>Effets sur le développement<sub>(D)</sub> : Malformations du cerveau et du squelette.</p> <p>Effets chez la mère<sub>(M)</sub> : Mortalité.</p>	<p>5 (D)</p> <p>40 (M)</p>	<p>(Khera, 1973), cité dans le rapport (JMPR, 1993)</p>	20	100
	<p>Sur le développement</p> <p>Rats (22 femelles gestantes/dose)</p> <p>Durée : jours de gestation 6 – 20.</p> <p>Administration orale via gavage (0 – 15 – 25 – 35 mg/kg<sub>corporel/j</sub>)</p> <p>Effets sur le développement<sub>(D)</sub> : Dilatation des ventricules cérébraux.</p> <p>Effets chez la mère<sub>(M)</sub> : Aucun effet.</p>	<p>15 (D)</p> <p>35 (M)</p>	<p>Saillenfait <i>et al.</i>, 1991 cité dans le rapport (JMPR, 1993)</p>	20	300
	<p>Sur le développement</p> <p>Lapine (5-7 femelles gestantes/dose)</p> <p>Durée : jours de gestation 7 – 20.</p> <p>Administration orale via</p>	<p>40 (D)</p> <p>80 (M)</p>	<p>(Khera, 1973), cité dans le rapport (JMPR, 1993)</p>	33,3	1332

	gavage (0 – 5 – 10 – 20 – 40 – 80 mg/kg <sub>corporel</sub> /j) Effets sur le développement <sub>(D)</sub> : augmentation du nombre de résorptions, diminution du poids du cerveau, altérations histologiques des reins. Effets chez la mère <sub>(M)</sub> : Aucun effet.				
--	--	--	--	--	--

Parmi les études de toxicité sub-chronique et chronique présentées dans le tableau ci-dessus, celle de (Graham et al., 1975), rapporte l'effet le plus pertinent : les altérations de la thyroïde observées à 0,25 mg/kg<sub>corporel</sub>/j, pour lesquelles aucune NOAEL n'a été établie.

Concernant les effets sur le développement, l'étude qui présente l'effet le plus pertinent observé chez la descendance est celle de Khera (1973), chez le rat. Dans cette étude, une NOAEL de 5 mg/kg<sub>corporel</sub>/j a été établie pour l'apparition de malformations. Cependant, les niveaux rencontrés pour ces effets sont supérieurs à ceux retenus pour l'établissement de la VTR (voir « choix de VTR »).

#### TOXICITE ORALE POUR LES OISEAUX

	Type de test	DL <sub>50</sub> / NOAEL [mg/kg <sub>corporel</sub> /j]	Source	Facteur de conversion	NOEC [mg/kg <sub>biota</sub> ]
Toxicité aiguë	Pas de données disponibles				
Toxicité chronique					

#### NORME DE QUALITE EMPOISONNEMENT SECONDAIRE (QS<sub>BIOTA\_SEC POIS</sub>)

La norme de qualité pour l'empoisonnement secondaire (QS<sub>biota\_sec pois</sub>) est calculée conformément aux recommandations du guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011). Elle est obtenue en divisant la plus faible valeur de NOEC valide par les facteurs d'extrapolation recommandés ((E.C., 2011)).

Pour l'éthylène-thiourée, on ne dispose pas de données de toxicité pour les oiseaux. La QS<sub>biota\_sec pois</sub> est donc dérivée à partir de la plus faible NOEC obtenue pour les mammifères. Un facteur de 30 est appliqué car la durée du test retenu (NOAEL à 0,18 sur le chien, soit une NOEC de 5 mg/kg<sub>biota</sub>) est de 1 an. L'éthylène-thiourée étant citée dans la liste des perturbateurs endocriniens, un facteur de sécurité supplémentaire de 10 est ajouté. On obtient donc :

$$QS_{biota\_sec\ pois} = 5 \text{ [mg/kg}_{biota}\text{]} / 300 = 0,016 \text{ mg/kg}_{biota} = 16 \text{ }\mu\text{g/kg}_{biota}$$

Cette valeur de norme de qualité pour l'empoisonnement secondaire peut être ramenée :

- à une concentration dans l'eau douce selon la formule suivante :

$$QS_{\text{water sp}} [\mu\text{g/L}] = \frac{QS_{\text{biota\_sec pois}} [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L/kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1}$$

- à une concentration dans l'eau marine selon la formule suivante :

$$QS_{\text{marin sp}} [\mu\text{g/L}] = \frac{QS_{\text{biota\_sec pois}} [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L/kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1 * \text{BMF}_2}$$

Avec :

BCF : facteur de bioconcentration,

BMF<sub>1</sub> : facteur de bioamplification,

BMF<sub>2</sub> : facteur de bioamplification additionnel pour les organismes marins.

Ce calcul tient compte du fait que la substance présente dans l'eau du milieu peut se bioaccumuler dans le biote. Il donne la concentration à ne pas dépasser dans l'eau afin de respecter la valeur de la norme de qualité pour l'empoisonnement secondaire déterminée dans le biote.

La bioaccumulation tient compte à la fois du facteur de bioconcentration (BCF, ratio entre la concentration dans le biote et la concentration dans l'eau) et du facteur de bioamplification (BMF, ratio entre la concentration dans l'organisme du prédateur en bout de chaîne alimentaire, et la concentration dans l'organisme de la proie au début de la chaîne alimentaire). En l'absence de valeurs mesurées pour le BMF, celles-ci peuvent être estimées à partir du BCF selon le guide technique européen pour la détermination des normes de qualité environnementale (E.C., 2011).

Ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif. Il fait en effet l'hypothèse qu'un équilibre a été atteint entre l'eau et le biote, ce qui n'est pas véritablement réaliste dans les conditions du milieu naturel. Par ailleurs il repose sur un facteur de bioaccumulation qui peut varier de façon importante selon les espèces considérées.

Pour l'éthylène-thiourea, un BCF de 1,8 et un BMF<sub>1</sub> = BMF<sub>2</sub> de 1 (cf.E.C., 2011) ont été retenus. On a donc :

$$QS_{\text{water sp}} = 16 [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}] / (1,8 * 1) = 9 \mu\text{g/L}$$

$$QS_{\text{marin sp}} = 16 [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}] / (1,8 * 1 * 1) = 9 \mu\text{g/L}$$

<b>Proposition de norme de qualité pour l'empoisonnement secondaire des prédateurs</b>	16	$\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}$
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	9	$\mu\text{g/L}$

## SANTE HUMAINE

Ce chapitre traite de la toxicité chronique induite par la substance sur l'homme soit *via* la consommation d'organismes aquatiques contaminés, soit *via* l'eau de boisson.

Pour l'évaluation des effets sur la santé humaine, seuls les résultats sur mammifères sont considérés comme pertinents. Contrairement à l'évaluation des effets pour les prédateurs, les effets de type cancérogène ou mutagène sont également pris en compte.



	Classement CMR	Source
<b>Cancérogénèse</b>	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.	(C.E., 2008)
	Le CIRC classe l'éthylène thiourée dans le groupe 3, l'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.	(IARC, 2001, 2013)
	L'US-EPA classe l'éthylène thiourée dans la catégorie B2 ; probablement cancérogène pour l'homme. Un excès de risque unitaire (ERU) est disponible pour cette substance.	(US-EPA, 2006, 2012)
	L'OEHHA propose un ERU pour l'éthylène thiourée.	(OEHHA, 2007)
	Le National Toxicology Program (NTP) considère l'éthylène thiourée comme une substance possiblement cancérogène. Ceci s'appuie sur des résultats obtenus lors des études chez l'animal.	(NTP, 2012)
<b>Mutagenèse</b>	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 mutagenèse.	(C.E., 2008)
<b>Toxicité pour la reproduction</b>	L'éthylène thiourée est susceptible de provoquer des effets sur la reproduction. Cette substance a été classée dans la catégorie 1B (H360D, peut nuire au fœtus) selon le règlement (CE) N°1272/2008. Il est à noter que la classification (H360***) résulte de la conversion de l'ancienne classification 67/548/CEE, où les seuls effets signalés étaient ceux sur le développement.	(C.E., 2008)

Dans les tableaux ci-dessous, ne sont reportés pour chaque type de test que les résultats permettant d'obtenir les NOEC ou la valeur toxicologique de référence (VTR) les plus protectrices. Compte tenu du mode d'exposition envisagée, seuls les tests sur mammifères exposés par voie orale (dans l'alimentation ou par gavage) ont été recherchés.

Toutes les données présentées ont été validées.

Les résultats de toxicité sont principalement donnés sous forme de doses journalières : NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), ou LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*). NOAEL et LOAEL sont exprimées en termes de quantité de substance administrée par unité de masse corporelle de l'animal testé, et par jour.

## TOXICITE

Pour l'évaluation des effets sur la santé humaine, seuls les résultats sur mammifères sont considérés comme pertinents. Contrairement à l'évaluation des effets pour les prédateurs, les effets de type cancérogène ou mutagène sont également pris en compte.

	Type de test	NOAEL [mg/kg <sub>corporel</sub> /j]	Source	Valeur toxicologique de référence (VTR) [µg/kg <sub>corporel</sub> /j] (ERU [mg/kg <sub>corporel</sub> /j] <sup>1</sup> )
<b>Toxicité chronique (VTR à seuil)</b>	Rats (68/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration orale via l'alimentation (0 – 5 – 25 – 125 – 250 – 500 ppm, équivalentes à 0 – 0,25 – 1,25 – 6,25 – 12,5 – 25 mg/kg <sub>corporel</sub> /j) Effets : Hyperplasie et vacuolisation de la thyroïde. Apparition de carcinomes et d'adénocarcinomes de thyroïde (≥12,5 mg/kg <sub>corporel</sub> /j)	LOAEL = 0,25	(Graham et al., 1975)	0,08 <sup>(1)</sup> Facteur d'incertitude utilisé : 3000 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10 - AF LOAEL-NOAEL = 10 - AF limitations des données = 3
	Chiens (4/sexe/dose) Durée : 1 an Administration orale via l'alimentation (0 – 5 – 50 – 500 ppm, équivalentes à 0 – 0,18 – 1,99 – 20,13 mg/kg <sub>corporel</sub> /j chez les mâles et 0 – 0,19 – 1,79 – 20,15 mg/kg <sub>corporel</sub> /j chez les femelles) Effets : Diminution du poids de la thyroïde et modifications histopathologiques de la thyroïde.	0,18	Briffaux, 1992, cité dans le rapport (OMS JMPR, 1993)	0,2 <sup>(2)</sup> Facteur d'incertitude utilisé : 1000 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10 - AF limitations des données = 10
	Chiens (4/sexe/dose) Durée : 13 semaines Administration orale via l'alimentation (0 – 10 – 150 – 2000 ppm, équivalentes à 0 – 0,39 – 4,5 – 66 mg/kg <sub>corporel</sub> /j) Effets : Diminution des niveaux d'hémoglobine et des cellules sanguines. Augmentation du taux de cholestérol. Hypertrophie de la pituitaire et hyperplasie de la thyroïde (≥20,15 mg/kg <sub>corporel</sub> /j)	0,39	Briffaux, 1991, cité dans le rapport (OMS JMPR, 1993)	4 <sup>(3)</sup> Facteur d'incertitude utilisé : 100 - AF inter-espèce = 10 - AF intra-espèce = 10

	Type de test	NOAEL [mg/kg <sub>corporel</sub> /j]	Source	Valeur toxicologique de référence (VTR) [µg/kg <sub>corporel</sub> /j] (ERU [mg/kg <sub>corporel</sub> /j] <sup>1)</sup> )
<b>Toxicité chronique (VTR sans seuil)</b>	Rats (68/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration orale via l'alimentation (0 – 5 – 25 – 125 – 250 – 500 ppm, équivalentes à 0 – 0,25 – 1,25 – 6,25 – 12,5 – 25 mg/kg <sub>corporel</sub> /j) Effets cancérogènes <sub>(c)</sub> : Apparition de carcinomes et d'adénocarcinomes de thyroïde	6,25 (C)	(Graham et al., 1975)	<b>ERU<sub>o</sub> = 4,5.10<sup>-2</sup></b> <sup>(4)</sup> correspondant à un excès de risque de 10 <sup>-6</sup> pour <b>2,2.10<sup>-2</sup> µg/kg pc/j</b>
	Souris (60/sexe/dose) Durée : 2 ans Administration voie orale, via l'alimentation à 0 – 330 – 1000 ppm (équivalences en mg/kg <sub>corporel</sub> /j non disponibles) Effets cancérogènes <sub>(c)</sub> : Apparition d'adénocarcinomes et de carcinomes de thyroïde, de foie et de la glande pituitaire.	LOAEL <sub>(c)</sub> = 330 ppm	Chhabra et al., 1992, cité dans les rapports (Farwell, 2003; OMS JMPR, 1993)	ERU <sub>o</sub> = 6,01.10 <sup>-2</sup> <sup>(5)</sup> correspondant à un excès de risque de 10 <sup>-6</sup> pour 1,7.10 <sup>-2</sup> µg/kg pc/j

(1) Cette VTR a été déterminée par l'US-EPA (IRIS) (1996).

(2) Cette VTR a été déterminée par l'US-EPA (RED) (2005).

(3) Cette VTR a été déterminée par le JMPR (1993).

(4) Cette ERU<sub>o</sub> (excès de risque unitaire par voie orale) a été déterminé par l'OEHHA (2009). Cette valeur est retenue par l'INERIS.

(5) Cette ERU<sub>o</sub> a été déterminé par l'US EPA (2005).

### Choix de la VTR

Des VTR pour des effets à seuil et sans seuil sont disponibles.

Concernant les VTR pour des effets à seuil, l'ADI issue du dossier de l'EFSA ((EFSA, 2012)) n'est pas détaillée. Même si l'étude source n'est pas mentionnée, il semble qu'il s'agisse très certainement de l'étude de toxicité par voie orale de un an chez le chien ((Briffaux, 1992), cité dans le rapport (JMPR, 1993)). Cette ADI n'est pas retenue car le nombre d'animaux testés est très faible et la durée d'exposition au cours de l'étude réalisée chez les chiens est relativement courte pour observer les effets chroniques.

La valeur de l'OMS est basée sur une étude sub-chronique de 13 semaines et aucun facteur d'incertitude permettant l'extrapolation à une exposition chronique n'est appliqué. D'autre part, les effets critiques retenus ne semblent pas pertinents au regard du profil toxicologique de la substance : effets hématologiques et augmentation du taux de cholestérol. En effet, l'éthylène thiourée induit principalement des effets thyroïdiens. Cette valeur (dose admissible journalière - ADI = 4 µg/kg/j) n'est donc pas retenue.

La VTR de l'US EPA de 2005 issue du dossier « Reregistration Eligibility Decision for Mancozèbe » est basée sur une étude de toxicité chronique de un an chez le chien. La référence de cette étude n'est pas disponible. Toutefois, les informations disponibles semblent indiquer que cette étude est celle de Briffaux, 1992. Une NOAEL de 0,18 mg/kg/j a été retenue et un facteur d'incertitude de 1 000

a été appliqué. Une autre VTR de l'US EPA plus ancienne (1996) est également disponible. Elle est basée sur une étude de toxicité chronique de 24 mois chez le rat, de bonne qualité. Une LOAEL de 0,25 mg/kg/j a été retenue et un facteur d'incertitude de 3 000 a été appliqué. L'utilisation d'une LOAEL est à l'origine de la différence avec le facteur d'incertitude de l'US EPA (2005). Dans ces deux études, les effets critiques sont des effets thyroïdiens.

La durée d'exposition de l'étude réalisée chez le chien est relativement courte pour observer des effets chroniques. De plus, la durée de vie chez le rat (2 ans) est plus courte que chez le chien (10 à 15 ans). Une LOAEL de 0,25 mg/kg/j (dose testée la plus faible) a été déterminée après 2 ans d'exposition chez le rat et une NOAEL de 0,18 mg/kg/j (dose testée la plus faible) a été établie pour une durée d'exposition de 1 an chez le chien. Compte tenu des différences de durée d'exposition chez le rat et le chien et des durées de vie des deux espèces, le rat semble être l'espèce la plus sensible aux effets de l'éthylène thiourée. De plus, le nombre d'animaux dans l'étude chez le chien (4/lot) est très faible comparé à l'étude réalisée chez les rats (68 animaux/lot).

Dans ces conditions, bien que la valeur de l'US EPA (1996) soit basée sur une LOAEL et soit associée à un facteur d'incertitude global de 3 000, la RfD de valeur  $8.10^{-5}$  mg/kg/j est plus adaptée à une exposition chronique pour des effets à seuil par voie orale à l'éthylène thiourée.

Cependant, dans la mesure où l'éthylène thiourée est un cancérigène possible et que des VTR pour des effets sans seuil ont été développées pour couvrir ces effets, qui surviennent à des niveaux d'exposition plus bas que ceux pour des effets à seuil, le choix de VTR sans seuil d'effet est plus pertinent pour couvrir l'ensemble des effets de l'éthylène thiourée.

L'US EPA propose une VTR pour des effets sans seuil basée sur une étude de deux ans chez la souris exposée à des doses de 0, 330 et 1000 ppm d'éthylène thiourée alors que l'OEHHA propose une VTR pour des effets sans seuil basée sur une étude de deux ans chez le rat exposé à des doses de 0, 5, 25, 125, 250 et 500 ppm. Les études sources sont disponibles et de qualité acceptable. En ce qui concerne la méthode de dérivation de la VTR de l'OEHHA, aucune information n'est disponible. En revanche, les arguments de construction de la VTR de l'US EPA sont précisés. Les valeurs quantitatives des VTR sans seuil proposées par l'OEHHA et l'US EPA sont quasiment identiques. Les doses de l'étude chez le rat sont plus rapprochées et plus nombreuses que celles de l'étude chez la souris. Ainsi, la VTR pour des effets sans seuil de l'OEHHA est plus adaptée que celle de l'US EPA.

Compte tenu du potentiel cancérigène de l'éthylène thiourée, qui induit des tumeurs thyroïdiennes, la VTR de  $ERU = 4,5.10^{-2}$  (mg/kg/j)-1 établie par l'OEHHA semble bien adaptée. La dose associée pour un excès de risque de  $10^{-6}$  est de  $2,2.10^{-2}$  µg/kg pc/j, valeur retenue par l'INERIS.

## NORME DE QUALITE POUR LA SANTE HUMAINE VIA LA CONSOMMATION DES PRODUITS DE LA PECHE (QS<sub>BIOTA\_HH</sub>)

La norme de qualité pour la santé humaine est calculée de la façon suivante ((E.C., 2011)) :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0,1 * VTR [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * \text{poids corporel} [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{\text{Cons. Journ. Moy.} [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]} * \frac{1}{F_{\text{securité}}}$$

Ce calcul tient compte de :

- un facteur correctif de 10% (soit 0,1) : la VTR donnée ne tient compte en effet que d'une exposition par voie orale, et pour la consommation de produits de la pêche uniquement. Mais la contamination peut aussi se faire par la consommation d'autres sources de nourriture, par la consommation d'eau, et d'autres voies d'exposition sont possibles (inhalation ou contact cutané). Le facteur correctif de 10% (soit 0,1) permet de rendre l'objectif de qualité plus sévère d'un facteur 10 afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles.
- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour ; pour cette substance elle sera considérée égale à  $2,2 \cdot 10^{-2} \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}$  (cf. tableau ci-dessus),
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- facteur de sécurité supplémentaire pour tenir compte des potentiels effets CMR ou de perturbation endocrine de la substance. Pour l'éthylène-thiourée, les potentiels effets CMR ayant déjà été pris en compte lors du calcul de la VTR, le facteur de sécurité est fixé à 1.
- Cons. Journ. Moy : une consommation journalière moyenne de produits de la pêche (poissons, mollusques, crustacés) égale à 115 g par jour.

Ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif. Il peut être inadapté pour couvrir les risques pour les individus plus sensibles ou plus vulnérables (masse corporelle plus faible, forte consommation de produits de la pêche, voies d'exposition individuelles particulières). Le facteur correctif de 10% n'est donné que par défaut, car la contribution des différentes voies d'exposition varie selon les propriétés de la substance (et en particulier sa distribution entre les différents compartiments de l'environnement), ainsi que selon les populations considérées (travailleurs exposés, exposition pour les consommateurs/utilisateurs, exposition via l'environnement uniquement). L'hypothèse cependant que la consommation des produits de la pêche ne représente pas plus de 10% des apports journaliers contribuant à la dose journalière tolérable apporte une certaine marge de sécurité ((E.C., 2011)).

Pour l'éthylène-thiourée, le calcul aboutit à :

$$QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}] = \frac{0,1 * 2,2 \cdot 10^{-2} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * 70 [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{0,115 [\text{kg}_{\text{biota}}/\text{j}]} = 1,33 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}$$

Comme pour l'empoisonnement secondaire, la concentration correspondante dans l'eau du milieu peut être estimée en tenant compte de la bioaccumulation de la substance :

- à une concentration dans l'eau douce selon la formule suivante :

$$QS_{\text{water\_hh food}} [\mu\text{g}/\text{L}] = \frac{QS_{\text{biota hh}} [\mu\text{g}/\text{kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L}/\text{kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1}$$

- à une concentration dans l'eau marine selon la formule suivante :

$$QS_{\text{marine\_hh food}} [\mu\text{g/L}] = \frac{QS_{\text{biota\_hh}} [\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}]}{\text{BCF} [\text{L/kg}_{\text{biota}}] * \text{BMF}_1 * \text{BMF}_2}$$

Pour l'éthylène-thiourea, on obtient donc :

$$QS_{\text{water\_hh food}} = 1,33 / (1,8 * 1) = 0,73 \mu\text{g/L}$$

$$QS_{\text{marine\_hh food}} = 1,33 / (1,8 * 1 * 1) = 0,73 \mu\text{g/L}$$

<b>Proposition de norme de qualité pour la santé humaine via la consommation de produits de la pêche</b>	1,3	$\mu\text{g/kg}_{\text{biota}}$
valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	0,73	$\mu\text{g/L}$

### NORME DE QUALITE POUR LA SANTE HUMAINE VIA L'EAU DE BOISSON ( $QS_{\text{DW\_HH}}$ )

En principe, lorsque des normes de qualité dans l'eau de boisson existent, soit dans la Directive 98/83/CE ((C.E., 1998)), soit déterminées par l'OMS, elles peuvent être adoptées. Les valeurs réglementaires de la Directive 98/83/CE doivent être privilégiées par rapport aux valeurs de l'OMS qui ne sont que de simples recommandations.

Il faut signaler que ces normes réglementaires ne sont pas nécessairement établies sur la base de critères (éco)toxicologiques (par exemple les normes pour les pesticides avaient été établies par rapport à la limite de quantification analytique de l'époque pour ce type de substance, soit 0,1  $\mu\text{g/L}$ ). Pour l'éthylène-thiourea, la Directive 98/83/CE fixe une valeur de 0,1  $\mu\text{g/L}$ .

A titre de comparaison, la valeur seuil provisoire pour l'eau de boisson est calculée de la façon suivante ((E.C., 2011)):

$$\text{MPC}_{\text{dw, hh}} [\mu\text{g/L}] = \frac{0,1 * \text{VTR} [\mu\text{g/kg}_{\text{corporel}}/\text{j}] * \text{poids corporel} [\text{kg}_{\text{corporel}}]}{\text{Cons.moy.eau} [\text{L/j}]} * \frac{1}{F_{\text{sécurité}}}$$

Ce calcul tient compte de :

- la valeur toxicologique de référence (VTR), correspondant à une dose totale admissible par jour ; pour cette substance elle sera considérée égale à  $2,2 \cdot 10^{-2} \mu\text{g/kg}_{\text{corporel}}/\text{j}$  (cf. tableau ci-dessus),
- Cons.moy.eau [L/j] : une consommation d'eau moyenne de 2 L par jour,
- un poids corporel moyen de 70 kg,
- un facteur correctif de 10% (soit 0,1) afin de tenir compte de ces autres sources de contamination possibles.
- $F_{\text{sécurité}}$  : facteur de sécurité supplémentaire pour tenir compte des potentiels effets CMR ou de perturbation endocrine de la substance. Pour l'éthylène-thiouree, les potentiels effets CMR ayant déjà été pris en compte lors du calcul de la VTR, le facteur de sécurité est fixé à 1.

L'eau de boisson est obtenue à partir de l'eau brute du milieu après traitement pour la rendre potable. La fraction éliminée lors du traitement dépend de la technologie utilisée ainsi que des propriétés de la substance.

Ainsi, la norme de qualité correspondante dans l'eau brute se calcule de la manière suivante :

$$QS_{dw\_hh} [\mu\text{g/L}] = \frac{MPC_{dw\_hh} [\mu\text{g/L}]}{1 - \text{fraction éliminée}}$$

En l'absence d'information, on considèrera que la fraction éliminée est nulle et le critère pour l'eau de boisson s'appliquera alors à l'eau brute du milieu. Par ailleurs, on rappellera que ce calcul n'est donné qu'à titre indicatif et peut s'avérer inadéquat pour certaines substances et certaines populations.

Pour l'éthylène-thiouree, on obtient :

$$QS_{dw\_hh} = \frac{0,1 * 2,2 \cdot 10^{-2} * 70}{2 * (1 - 0)} = 7,7 \cdot 10^{-2} \mu\text{g/L}$$

<b>Proposition de norme de qualité pour l'eau destinée à la production d'eau potable</b>	$7,7 \cdot 10^{-2}$	$\mu\text{g/L}$
--	---------------------	-----------------



**PROPOSITION DE VALEUR GUIDE ENVIRONNEMENTALE (VGE)**

Elle est définie à partir de la valeur la plus protectrice parmi tous les compartiments étudiés.

OBJECTIFS DE PROTECTION INDIVIDUELS		Valeur	Unité
Organismes aquatiques (eau douce) Moyenne annuelle	AA-QS <sub>water_eco</sub>	200	µg/L
Organismes aquatiques (eau douce) Concentration Maximum Acceptable	MAC	220	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Moyenne annuelle	AA-QS <sub>marine_eco</sub>	20	µg/L
Organismes aquatiques (eau marine) Concentration Maximum Acceptable	MAC <sub>marine</sub>	22	µg/L
Empoisonnement secondaire des prédateurs valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS <sub>biota sec pois</sub>	16	µg/kg <sub>biota</sub>
	QS <sub>water_sp</sub>	9	µg/L
	QS <sub>marine_sp</sub>	9	
<b>Santé humaine via la consommation de produits de la pêche</b> valeur correspondante dans l'eau (douce et marine)	QS <sub>biota hh</sub>	1,3	µg/kg <sub>biota</sub>
	QS <sub>water hh food</sub>	0,73	µg/L
	QS <sub>marine hh food</sub>		
Santé humaine via l'eau destinée à la production d'eau potable	QS <sub>dw_hh</sub>	7,7 · 10 <sup>-2</sup>	µg/L

Pour l'éthylène-thiourea, la norme pour la santé humaine via l'eau destinée à la production d'eau potable est la valeur la plus faible pour l'ensemble des approches considérées. C'est donc sur cette valeur que se base la proposition d'une valeur guide pour l'environnement.

**VALEURS GUIDES POUR LES ORGANISMES BENTHIQUES**

Avec un Koc compris entre 2,6 et 146 L/kg et un log Kow = - 0,85, la mise en œuvre d'un seuil pour le sédiment n'est pas recommandée par le guide européen (E.C., 2011).



## **BIBLIOGRAPHIE**

- Briffaux, J.-P. (1992). ETU: 52 week oral (dietary) toxicity study in the beagle dog.
- Directive 98/83/CE du conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (1998).
- Règlement (CE) N° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) N° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) N° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (2006).
- Règlement (CE) no 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) no 1907/2006. (2008).
- E.C. (2004). Commission staff working document on implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706)). Reference : SEC(2004) 1372. Brussels: European Commission.
- E.C. (2009). Review report for the active substance mancozeb. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 3 June 2005 in view of the inclusion of mancozeb in Annexe I of Directive 91/414/EEC. (SANCO/4058/2001 - rev. 4.4): European Commission - Health and consumer protection directorate general.
- E.C. (2011). Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Guidance Document No. 27 for the Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Technical Report - 2011 - 055.
- EFSA. (2012). Reasoned opinion on the modification of the existing MRLs for dithiocarbamates (expressed as carbon disulfide) in bulb vegetables, cucurbits and asparagus. *EFSA Journal*, 10(7), 2846.
- ETOX. (2007). ETOX: Datenbank für ökotoxikologische Wirkungsdaten und Qualitätsziele. from <http://webetox.uba.de/webETOX/index.do>
- Farwell, K. (2003). ETU. 3rd report of the hazard identification assessment review committee: US EPA.
- Graham, S. L., Davis, K. J., Hansen, W. H., & Graham, C. H. (1975). Effects of Prolonged Ethylene Thiourea Ingestion on Thyroid of Rat. *Food and Cosmetics Toxicology*, 13(5), 493-499.
- HSDB. (2014, 2014). Hazardous Substances Data Bank. 2014, from <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- IARC. (2001). Volume 79. Some Thyrotropic Agents *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* (pp. 773). Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
- IARC. (2013). Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–109. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>
- INCHEM\_EHC. (1988). dithiocarbamate pesticides, ethylenethiourea and propylenethiourea: a general introduction /published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization. (pp. 110): World Health Organization.
- JMPR. (1993). Pesticide Residues in Food - 1993. Evaluations 1993. Part II - Toxicology. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. from <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr01.htm>

- Khera, K. S. (1973). Ethylenethiourea: teratogenicity study in rats and rabbits. *Teratology*, 7(3), 243-252.
- Lennart Weltje, P. S., Melanie Gross, Mark Crane, and James R. Wheeler. (2012). Comparative acute and chronic sensitivity of fish and amphibians: a critical review of data. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32(5), 984-994.
- NTP. (2012). Report on Carcinogens. Twelve edition. In I. a. N. R. o. C. R. Process (Ed.).
- OEHHA. (2007). OEHHA Toxicity Criteria Database. from Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency  
<http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>
- OMS JMPR. (1993). FAO/WHO joint meeting on pesticide residues. from  
<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr01.htm>
- Petersen, G., Rasmussen, D., & Gustavson, K. (2007). Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. Report ENV.D.4/ETU/2005/0028r (pp. 252): DHI water & environment.
- Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants (2001).
- PPDB. (2014). Pesticide Properties DataBase. 2014, from  
<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm>
- US-EPA. (2005). Reregistration Eligibility Decision for mancozeb.
- US-EPA. (2006). Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential by the Office of Pesticide Programs: US-EPA - Office of Pesticide Programs.
- US-EPA. (2011). Risks of Mancozeb Use to Federally Threatened California Tiger Salamander (*Ambystoma californiense*), Central California Distinct Population Segment and Federally Endangered California Tiger Salamander, Sonoma County and Santa Barbara County Distinct Population Segments. Pesticides effect determination. Environmental Fate and Effects Division Office of Pesticide Programs Washington, D.C. 20460. (pp. 134).
- US-EPA. (2012). Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential: US-EPA - Office of Pesticide Programs.
- Von-leeuwen-C.-J. (1986). *Ecotoxicological aspects of dithiocarbamates*. University of Utrecht.