

AVIS

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

relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale pour le flazasulfuron

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 19 juillet 2010 par la Direction Générale de la Santé d'une demande d'avis relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale (V_{max}) pour le flazasulfuron.

2. CONTEXTE

Lors d'une analyse réalisée le 19 mai 2009 à partir de deux prélèvements sur une ressource d'eau brute et sur de l'eau destinée à la consommation humaine d'une commune du Languedoc-Roussillon, des teneurs en flazasulfuron de 0,3 µg/L et 0,26 µg/L respectivement ont été rencontrées.

La présence à des teneurs supérieures à la limite de qualité des pesticides pour les eaux destinées à la consommation humaine a aussi été observée ponctuellement pour le 2,6-dichlorobenzamide et de déisopropyl atrazine¹.

3. METHODE D'EXPERTISE

Une expertise interne du dossier a été réalisée par l'Unité d'Evaluation des Risques liés à l'Eau de la Direction Santé Alimentation avec une consultation en urgence d'experts des CES « Eaux » et « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques ». L'expertise s'appuie sur la méthodologie établie par l'Afssa pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, notamment des pesticides [1, 2, 3] et prend en compte la monographie européenne [5] et le « review report » [6] du flazasulfuron établis pour l'inscription de cette substance active à l'annexe 1 de la directive 91/414/CEE concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Le flazasulfuron a été inscrit par la directive 2004/30/CEE du 10 mars 2004 qui modifie la directive 91/414/CEE.

¹ L'Afssa a rendu des avis sur le risque sanitaire de dépassement de la limite de qualité pour le 2,6-dichlorobenzamide et la déisopropyl atrazine dans l'eau destinée à la consommation humaine.

4. ARGUMENTAIRE

1- Concernant les usages du flazasulfuron

Selon la base de données e-phy [4], seize spécialités phytopharmaceutiques à base de flazasulfuron sont autorisées en tant qu'herbicide appliqué en traitements généraux (allées de parcs, jardins publics, trottoirs, voies ferrées...) et sur cultures d'agrumes, d'oliviers et de vignes.

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

A 25°C et à pH 7, la solubilité dans l'eau du flazasulfuron est de 2,1 g/L et le logarithme du coefficient de partage octanol / eau ($\log K_{OW}$) est inférieur à -0,06. A 20°C, le pKa de cette substance active est de 4,37. Il n'est donc pas possible d'éliminer cette molécule par adsorption sur charbon actif en poudre ou en grain.

Dans le sol, les données concernant la demi-vie de cette molécule sont très variables et varient de 9 à 265 jours à 20°C en système aérobie au laboratoire. Néanmoins, les études de dissipation dans le sol réalisées aux champs montrent des demi-vies comprises entre 2 et 18 jours. Le coefficient de partage carbone organique / eau (K_{OC}) est compris entre 30 et 100 mL/g ce qui traduit une mobilité qualifiée d'élevée à très élevée selon le type de sol d'après la classification de McCall [7].

3- Concernant la toxicité du flazasulfuron

Les aspects suivants sont notamment rapportés :

Toxicité aiguë

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

Toxicocinétique

Le flazasulfuron est lentement absorbé et éliminé. Son excrétion après administration chez le rat de doses de 2 mg/kg p.c. et de 50 mg/kg p.c est presque complète en 7 jours, essentiellement par voie urinaire. Le flazasulfuron est largement distribué par le sang et la demi-vie plasmatique est comprise entre 17 et 36 heures. Du point de vue du métabolisme chez le rat, quatre voies métaboliques majeures ont été identifiées : réarrangement intramoléculaire, clivage du pont sulfonylurée, oxydation du noyau pyrimidique en position 5 ainsi que du groupement méthoxyle et conjugaison avec l'acide glucuronique et avec le glutathion. Aucun métabolite du flazasulfuron n'a été considéré pertinent du point de vue toxicologique.

Génotoxicité

Le tableau I résume les études de génotoxicité qui montrent l'absence de caractère génotoxique du flazasulfuron et d'induction de mutation des gènes de bactéries de ses métabolites.

Tableau I : Résumé des résultats des essais de génotoxicité [5]

Type d'étude	Espèces	Résultats
Génotoxicité du flazasulfuron		
Études <i>in vitro</i>	Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif pour les tests de mutations géniques (<i>Salmonella typhimurium</i>, <i>Escherichia coli</i>) • Négatif pour un test de recombinaison (<i>Bacillus subtilis</i>)
	Cellules de mammifères	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif pour un test de mutation génique (cellules de lymphomes de souris) • Négatif pour un test d'aberration chromosomique (cellules pulmonaires de hamsters chinois)
Études <i>in vivo</i>	Souris	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif pour le test des micronoyaux (cellules de moelle osseuse)
Génotoxicité des métabolites du flazasulfuron		
Études <i>in vitro</i>	Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> • Négatif pour les tests de mutations géniques (<i>Salmonella typhimurium</i>, <i>Escherichia coli</i>)

Toxicité chronique et cancérogénicité

Le tableau II résume les résultats des essais de toxicité à long terme par voie orale chez l'animal montrant que la dose sans effet nocif observable (DSENO) la plus basse (1,3 mg/kg p.c./j) est identifiée dans l'étude de 24 mois réalisée chez le rat F344.

Tableau II : Résumé des études de toxicité à long terme du flazasulfuron par voie orale [5]

Type d'étude	Espèce	Résultats	
		Dose critique	Effets
24 mois Doses : mâles : 0 ; 1,3 ; 13,3 ; 70,1 mg/kg p.c./j femelles : 0 ; 1,6 ; 16,4 ; 172,6 mg/kg p.c./j	Rats Fisher 344	DSENO : 1,3 mg/kg p.c./j chez le rat mâle)	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité rénale (atrophie tubulaire et dilatation des tubules proximaux) • Augmentation du poids du foie • Légère anémie
18 mois Doses 500 ppm 3500 ppm 7000 ppm (seules les doses relatives aux DSENO sont exprimées en mg/kg p.c./j)	Souris Cr1/CD1	DSENO : 500 ppm (équivalent à 70,4 mg/kg p.c./j chez les mâles et 88,5 mg/kg p.c./j chez les femelles)	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du poids corporel • Hypertrophie hépatique et augmentation poids du foie
12 mois Doses : mâles : 0 ; 0,4 ; 2 ; 10 ; 50 mg/kg p.c./j femelles : 0 ; 2 ; 10 ; 50 mg/kg p.c./j	Chien	DSENO : 2 mg/kg p.c./j	Hypertrophie hépatocellulaire

Toxicité sur la reproduction et le développement

Le tableau III résume les essais de toxicité sur la reproduction et le développement du flazasulfuron chez l'animal montrant que la DSENO la plus basse (11 mg/kg p.c./j) est identifiée dans l'étude de reprotoxicité sur deux générations réalisée chez le rat Sprague Dawley, sur la base d'effets rénaux.

Tableau III : Résumé des études de toxicité sur la reproduction et le développement du flazasulfuron [5]

Type d'étude	Espèce	Résultats	
		Dose critique	Effets
12 mois (2 générations) Doses : 200 ppm 2000 ppm 10 000 ppm (seules les doses relatives aux DSENO sont exprimées en mg/kg p.c./j)	Rats Sprague Dawley	DSENO : 10 000 ppm (653 mg/kg p.c./j)	Diminution du poids moyen sur les deux générations
		DSENO : 2 000 ppm (240 mg/kg p.c./j)	Modification du poids moyen des portées
		DSENO : 200 ppm (11 mg/kg p.c./j)	Lésions rénales chez les parents de la génération F1
21 jours (toxicité sur la reproduction et le développement) Doses 100 mg/kg p.c./j 300 mg/kg p.c./j 1000 mg/kg p.c./j	Rats Wistar- Imamichi	DSENO : 100 mg/kg p.c./j	Toxicité maternelle et foetotoxicité (augmentation incidence malformations viscérales)
20 jours (toxicité sur la reproduction et le développement) Doses 100 mg/kg p.c./j 300 mg/kg p.c./j 1000 mg/kg p.c./j	Rats Sprague- Dawley	DSENO : 100 mg/kg p.c./j	Toxicité maternelle
		DSENO : 300 mg/kg p.c./j	Foetotoxicité
28 jours (toxicité sur la reproduction et le développement) Doses 50 mg/kg p.c./j 150 mg/kg p.c./j 400 mg/kg p.c./j	Lapin Nouvelle- Zélande	DSENO : 150 mg/kg p.c./j	Toxicité maternelle et incidence des avortements

Construction de la dose journalière admissible du flazasulfuron

Une dose journalière admissible (DJA) a été construite sur la base de la DSENO de l'étude sur le long terme de 24 mois chez le rat. Cette DSENO de 1,3 mg/kg p.c./j a été établie sur la base des effets rénaux, une augmentation du poids du foie et une légère anémie observés chez les mâles. A partir de cette DSENO et d'un facteur d'incertitude de 100, une DJA de **13 µg/kg p.c./j est retenue**.

Construction de la valeur sanitaire maximale du flazasulfuron dans les eaux destinées à la consommation humaine

En appliquant le modèle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'exposition alimentaire au flazasulfuron représente 0,71 % de la DJA en se basant sur la méthode des apports journaliers maximaux théoriques (AJMT).

Concernant l'exposition hydrique, en retenant la démarche classiquement appliquée par l'OMS pour l'établissement des valeurs limites dans l'eau destinée à la consommation humaine (consommation de deux litres d'eau par jour, masse corporelle individuelle de 60 kg et 10 % de la DJA allouée à l'exposition hydrique), la Vmax du flazasulfuron serait de l'ordre de **40 µg/L**.

5. CONCLUSION

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

- rappelle qu'il convient de mettre en œuvre les moyens permettant de réduire la concentration en pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine afin de respecter la limite de qualité ;
- estime que la DJA du flazasulfuron peut être fixée à **13 µg/kg p.c./j** et qu'en retenant la démarche proposée par l'OMS pour l'établissement des valeurs limites dans l'eau destinée à la consommation humaine, la valeur de la Vmax du flazasulfuron est égale à **40 µg/L**.

Pour le directeur général
et par délégation
La directrice générale adjointe

Valérie BADUEL

MOTS-CLES

Mots clés : flazasulfuron, pesticides, eaux d'alimentation

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] rapport de l'Afssa de novembre 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Tome I.
- [2] avis de l'Afssa du 8 juin 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine
- [3] avis de l'Afssa du 7 février 2008 relatif à la détermination des valeurs sanitaires maximales (VMAX) de pesticides et métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine
- [4] base de données e-phy du ministère chargé de l'agriculture (<http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>)
- [5] Draft Assessment Report : monographie du flazasulfuron – juillet 1999 – état membre rapporteur : Espagne
- [6] review report for the active substance flazasulfuron – SANCO/3051/99 – 27 novembre 2003
- [7] McCall P.J. et al. (1981) Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis in Test protocols for environmental fate and movement of toxicants. Association of Official Analytical Chemists (IOAC). Arlington, Va.