



information



formation



recherche



coopération  
internationale

# PRÉSENCE D'HEXAZINONE DANS L'EAU DE CONSOMMATION AU SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN

## TOXICITÉ DE L'HERBICIDE ET APPRÉCIATION DES RISQUES POUR LA SANTÉ HUMAINE

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

PRÉSENCE D'HEXAZINONE  
DANS L'EAU DE CONSOMMATION AU  
SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN

TOXICITÉ DE L'HERBICIDE ET APPRÉCIATION  
DES RISQUES POUR LA SANTÉ HUMAINE

DIRECTION TOXICOLOGIE HUMAINE

MARS 2004

## **AUTEURS**

Onil Samuel  
Institut national de santé publique du Québec

Louis St-Laurent  
Institut national de santé publique du Québec

## **LECTEURS**

Daniel Bolduc  
Institut national de santé publique du Québec

Denis Gauvin  
Institut national de santé publique du Québec

Mathieu Valcke  
Institut national de santé publique du Québec

## **SECRÉTARIAT**

Louise Julien  
Direction Toxicologie humaine  
Institut national de santé publique du Québec

*Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : <http://www.inspq.qc.ca>. Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.*

CONCEPTION GRAPHIQUE  
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))  
COTE : INSPQ-2004-046

DÉPÔT LÉGAL – 3<sup>e</sup> TRIMESTRE 2004  
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC  
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA  
ISBN 2-550-43183-9

©Institut national de santé publique du Québec (2004)

## RÉSUMÉ

L'hexazinone fait partie des outils dont disposent les producteurs de bleuets pour accroître la production des bleuetières. Cet herbicide de contact, non sélectif et à large spectre, agit par inhibition de la photosynthèse et il occupe une place de choix dans ce type de culture depuis le milieu des années 1980. Même s'il est très efficace et qu'il permette de bons rendements, ce produit possède malheureusement plusieurs caractéristiques qui favorisent la contamination de l'eau souterraine. Un tel problème a été soulevé en 2001 dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean par la Direction régionale de la santé publique.

Bien qu'elles soient relativement faibles, les concentrations mesurées dans l'eau de consommation soulèvent certaines inquiétudes d'ordre sanitaire. D'une part, même si les applications d'hexazinone sont peu fréquentes, il est probable que le problème de contamination perdurera en raison de la persistance de l'hexazinone au niveau de la nappe phréatique. D'autre part, comme on vise à augmenter considérablement la surface des bleuetières dans cette région, l'incidence qu'un tel projet pourrait avoir sur la contamination des diverses sources d'approvisionnement en eau de consommation soulève de nombreuses questions relatives à la santé publique.

Dans ce contexte, il devenait pertinent de faire la mise à jour des informations toxicologiques disponibles pour l'hexazinone ainsi que l'examen des différentes normes ou recommandations proposées par diverses instances internationales afin d'assurer une eau de consommation sécuritaire et de qualité pour la population. Cet exercice a permis d'apprécier les risques à la santé qui pourraient découler des niveaux actuels de contamination mesurés au Saguenay-Lac-Saint-Jean et de présenter des mesures d'atténuation basées sur l'expérience d'autres régions productrices de bleuets.

L'examen de l'ensemble des données toxicologiques disponibles sur l'hexazinone, lesquelles sont considérées complètes par l'Agence de protection environnementale des États-Unis, ne met en évidence aucun risque particulièrement inquiétant. En effet, les études expérimentales démontrent que l'hexazinone possède une faible toxicité aiguë par les différentes voies d'exposition alors que les effets chroniques sont globalement observés à fortes doses. Par ailleurs, les valeurs guides pour l'eau de consommation, lesquelles sont basées sur les données toxicologiques existantes, apparaissent également adéquates. Sur la base des données disponibles, il semble peu probable que les niveaux d'hexazinone mesurés au Saguenay-Lac-St-Jean puissent présenter un risque aigu ou chronique pour la santé de la population.

En raison des incertitudes concernant les conséquences environnementales d'une augmentation des aires de culture du bleuet, un accent particulier devrait être mis sur la surveillance de la contamination de l'eau.

Enfin, dans le but d'éviter toute augmentation des taux d'hexazinone dans l'eau potable, advenant une expansion de la surface des bleuetières, une politique de gestion optimale et de rationalisation de l'usage de cet herbicide pourrait être implantée. L'expérience du Maine démontre en effet qu'une telle politique permet de diminuer considérablement les risques de contamination des sources d'eau de surface et souterraine.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX .....	V
1 INTRODUCTION .....	1
2 TOXICITÉ DE L'HEXAZINONE .....	3
2.1 TOXICOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME DE L'HEXAZINONE .....	3
2.2 Toxicité aiguë .....	4
2.3 Toxicité subchronique .....	6
2.4 Toxicité chronique et cancérogénicité .....	8
2.5 Effets sur la reproduction et sur le développement .....	10
2.5.1 Effets sur la reproduction .....	10
2.5.2 Effets sur le développement .....	11
2.6 Mutagénicité .....	12
2.7 Effets sur le système endocrinien .....	13
2.8 Données chez l'humain .....	13
2.9 Conclusion des données de toxicité .....	14
3 LES NORMES RELATIVES À L'EAU POTABLE .....	15
4 APPRÉCIATION DES RISQUES À LA SANTÉ POUR LA POPULATION EXPOSÉE ..	19
5 FAVORISER LA MISE EN PLACE DE MESURES D'ATTÉNUATION .....	21
6 DEMEURER VIGILANT ET TENIR LE PUBLIC INFORMÉ .....	23
7 CONCLUSION .....	25
8 BIBLIOGRAPHIE .....	27
ANNEXE 1 CINÉTIQUE, MÉTABOLISME ET TOXICITÉ DE L'HEXAZINONE .....	33

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Catégories de toxicité selon FIFRA .....	5
Tableau 2.2	Indicateurs de toxicité aiguë pour l'hexazinone .....	6
Tableau 2.3	NOAEL des études de toxicité subchronique de l'hexazinone et les effets toxiques correspondants.....	8
Tableau 2.4	NOAEL des études de toxicité chronique de l'hexazinone et les effets toxiques correspondants.....	10
Tableau 2.5	NOAEL des études sur les effets de l'hexazinone sur la reproduction et le développement et les effets toxiques correspondants.....	12
Tableau 3.1	Normes ou recommandations relatives à l'hexazinone dans l'eau potable .....	17

## 1 INTRODUCTION

Parmi les outils dont disposent les producteurs du Saguenay-Lac-Saint-Jean pour augmenter la production des bleuetières, l'hexazinone occupe une place de choix depuis le milieu des années 1980. Il s'agit d'un herbicide de contact non sélectif et à large spectre qui agit par inhibition de la photosynthèse. Bien qu'il soit très efficace et qu'il assure de bons rendements, ce produit possède malheureusement plusieurs caractéristiques qui favorisent la contamination de l'eau souterraine. En effet, il est faiblement adsorbé par les particules du sol, est très soluble dans l'eau et se dégrade lentement en plus d'être très mobile. La texture sablonneuse ou loameuse des sols des bleuetières de la région concernée favorise le lessivage de l'hexazinone vers la nappe d'eau souterraine. En 2001, la Direction régionale de la santé publique était informée d'une contamination de cours d'eau, de lacs et de puits d'eau potable situés à proximité des bleuetières ou en aval du bassin versant.

Des campagnes exploratoires d'échantillonnage réalisées par le ministère de l'Environnement du Québec (MENV) ont permis de mesurer des concentrations d'hexazinone pouvant atteindre 7,8 µg/L dans des puits privés et publics de la municipalité de Labrecque et de la MRC Maria Chapdelaine (Savard, 2003). À Saint-Méthode, dans un réseau privé de distribution d'eau potable alimenté par des eaux de surface, la concentration d'hexazinone est demeurée autour de 6 à 7 µg/L depuis 1988. À Labrecque, les concentrations d'hexazinone mesurées dans les puits d'approvisionnement en eau potable, situés à plus de 3 km de la bleuetière, sont passées de 0,05 µg/L en 1990 à 0,67 µg/L en 2002. Comme des applications sont normalement prévues à tous les 2 ou 3 ans, il est probable que le problème de contamination ne se résorbera pas de sitôt si on considère la persistance de l'hexazinone au niveau de la nappe phréatique.

La présence de l'herbicide dans l'eau de consommation soulève des inquiétudes auprès des instances de santé publique et de la population de la région. Par ailleurs, la présentation d'un projet visant à attribuer des terres du domaine public actuellement sous aménagement forestier au développement de bleuetières ajoute aux craintes exprimées. Ce projet pourrait potentiellement doubler la surface des bleuetières au Québec et, par le fait même, avoir des conséquences sur la contamination de diverses sources d'approvisionnement en eau de consommation.

Le présent rapport a pour but, entre autres, de mettre à jour les informations toxicologiques disponibles pour l'hexazinone et de présenter les différentes normes ou recommandations proposées par diverses instances internationales afin d'assurer une eau de consommation sécuritaire et de qualité pour la population. Une appréciation des risques à la santé découlant des niveaux actuels mesurés au Saguenay-Lac-Saint-Jean est aussi présentée. Par ailleurs, les mesures d'atténuation ayant permis de diminuer significativement les niveaux de contamination dans le Maine sont rapportées.

## 2 TOXICITÉ DE L'HEXAZINONE

L'objectif de cette section est de résumer et d'analyser les données disponibles sur la toxicité de l'hexazinone. Nous rapportons, entre autres, les études de toxicité soumises à l'évaluation gouvernementale pour fin d'homologation. Les études expérimentales portent sur la toxicité aiguë, subchronique et chronique ainsi que sur des études spécifiques tel que le métabolisme, la toxicocinétique, la cancérogénicité, les effets sur la reproduction et le développement et la génotoxicité.

Un tableau détaillé des études de toxicité de l'hexazinone est présenté à l'annexe 1.

### 2.1 TOXICOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME DE L'HEXAZINONE

Les études animales démontrent que l'absorption de l'hexazinone par voie digestive est relativement rapide et presque complète. En effet, 93 % de la dose radioactive administrée par voie orale est éliminée après 3 jours dans l'urine et les fèces (Reiser *et al.*, 1983). Selon US EPA (1994), la majorité du produit serait excrétée dans les 24 heures suivant l'exposition. Il n'y a pas de données disponibles sur l'absorption de l'hexazinone par les voies cutanée et respiratoire. À ce titre, US EPA (1994) indique que l'absorption cutanée de l'hexazinone devrait être faible si on se fie aux résultats des études de toxicité par voie cutanée.

Selon Reiser *et al.*, (1983), la principale voie métabolique de l'hexazinone serait l'hydroxylation du groupe cyclohexyl et une déméthylation. Ces auteurs ont observé qu'il n'y avait aucune réaction de conjugaison avec l'hexazinone. Les principaux métabolites de l'hexazinone rapportés dans la littérature sont les suivants:

Métabolite A : 3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(diméthylamino)1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4-(1H,3H)-dione

Métabolite B : 3-cyclohexyl-6-(méthylamino)-1-méthyl-1,3,5-triazine,2,4-(1H,3H)- dione

Métabolite C : 3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(méthylamino)-1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4-(1H,3H)-dione

Métabolite D : 3-cyclohexyl-1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione

Métabolite E : 3-(4-hydroxycyclohexyl)-1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione

Métabolite F : 3-cyclohexyl-6-amino-1-méthyl-1,3,5-triazine-2,4-(1H,3H)-dione

Métabolite G : 3-chyclohexyl-(méthylamino)1,3,5-triazine-2,4(1H,3H)-dione



Rapisarda (1982) rapporte que 97 % d'une dose radioactive administrée par voie orale chez le rat est excrétée dans l'urine (77 %) et les fèces (20 %). L'hexazinone est rapidement métabolisé et excrété principalement dans l'urine sous forme de ses métabolites A, B et C (Reiser *et al.*, 1983). Les métabolites D, F et G se trouvent aussi à l'état de traces dans l'urine (Rhodes et Jewell, 1980). Dans les fèces, on retrouve majoritairement les métabolites A et C, et en quantité moindre, les métabolites E, F, G et B.

Chez l'humain, l'absorption de l'hexazinone ne semble pas complète. Selon les données humaines obtenues par Samuel *et al.* (1991), 20 % de l'hexazinone administré par voie orale se retrouve dans l'urine principalement sous forme des métabolites B et C. Le métabolite A et l'hexazinone sous forme inchangée sont aussi présents dans l'urine mais en très faible quantité. Dans cette étude, l'élimination urinaire de l'hexazinone et de ses métabolites (A, B et C) était complète après une période de 96 heures.

Suite à une exposition orale de rats avec de l'hexazinone radioactif, Rhodes et Jewell (1980) n'ont pas mesuré de radioactivité dans les tissus des animaux. Par contre, US EPA (1988) rapporte des données de rétention tissulaire chez des vaches exposées pendant 5 jours à des taux de 1 ou 5 ppm d'hexazinone radioactif dans la nourriture. En effet, 0,7 à 2,5 % de la radioactivité administrée se trouvait dans les tissus des animaux.

## 2.2 TOXICITÉ AIGUË

L'évaluation de la toxicité aiguë est basée sur des paramètres non létaux et létaux. Les paramètres de la létalité sont la DL<sub>50</sub> (dose médiane létale) et la CL<sub>50</sub> (concentration médiane létale). La DL<sub>50</sub> représente une dose, en mg/kg de poids corporel, causant la mort chez 50 % des animaux exposés par les voies orale ou cutanée. La CL<sub>50</sub> correspond à une concentration dans l'air, en mg/L, causant la mort chez 50 % des animaux exposés par inhalation. La létalité est principalement un critère qui permet de classer les produits et de comparer la toxicité aiguë de ceux-ci. Les valeurs létales médianes varient d'une espèce à l'autre et en fonction des conditions expérimentales.

La classification de la toxicité aiguë systémique létale est basée, pour les voies orale et respiratoire, sur des valeurs de toxicité aiguë chez le rat. Pour la voie cutanée, la classification se base sur les valeurs provenant soit des lapins ou des cobayes. L'appréciation de la sévérité de la toxicité aiguë des pesticides est déterminée à partir d'une échelle de valeur établie par les organismes de réglementation. Aux États-Unis, on utilise le système de classification du Federal Insecticide Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA). Les critères de classification pour la toxicité aiguë systémique et la toxicité aiguë locale permettant d'apprécier le potentiel d'irritation et de sensibilisation d'une substance pour la peau et les yeux sont présentés au tableau 2.1.

Les tests de toxicité aiguë chez le rat, le chien, le lapin et le cobaye exposés par les différentes voies ont permis d'évaluer la réponse biologique de l'hexazinone.

**Tableau 2.1 Catégories de toxicité selon FIFRA**

Indicateur de risque	Catégories			
	I Très toxique	II Modérément toxique	III Légèrement toxique	IV Très peu toxique
DL <sub>50</sub> orale	≤ 50 mg/kg	50-500 mg/kg	500-5 000 mg/kg	> 5 000 mg/kg
CL <sub>50</sub> inhalation	≤ 0,2 mg/L	0,2-2 mg/L	2-20 mg/L	> 20 mg/L
DL <sub>50</sub> cutanée	≤ 200 mg/kg	200-2000 mg/kg	2 000-20 000 mg/kg	> 20 000 mg/kg
Effets oculaires	Corrosif; opacité cornéenne non réversible dans un délai de 7 jours	Opacité cornéenne réversible dans un délai de 3 jours. Irritation sévère persistante pendant 7 jours	Pas d'opacité cornéenne. Irritation d'une durée inférieure à 7 jours	Pas d'irritation
Effets cutanés	Corrosif	Irritation sévère à 72 heures	Irritation modérée à 72 heures	Irritation légère à modérée à 72 heures

Source : Tableau adapté (Hayes et Laws, 1991)

Chez les rats et les cobayes, les DL<sub>50</sub> rapportées pour la voie orale sont respectivement de 1 200-1 690 et 860 mg/kg, ce qui classe l'hexazinone comme un herbicide légèrement toxique (Kennedy, 1984; DuPont Canada Inc, 1991). Les signes cliniques observés chez ces deux espèces sont similaires et non spécifiques à l'hexazinone. D'autre part, les chiens semblent moins sensibles à l'hexazinone, étant donné qu'une exposition à des taux deux fois supérieurs à ceux des rats n'a entraîné aucune mortalité (Kennedy, 1984). De plus, les chiens n'ont aucune séquelle.

Les formulations commerciales d'hexazinone utilisées sous forme liquide ou granulaire étant moins nocives que l'ingrédient actif pur, elles sont considérées comme très peu toxiques (Schneider et Kaplan, 1983 dans USDA, 1984 et 1997). Il en est ainsi pour les métabolites B, C, D et E de l'hexazinone qui ont des DL<sub>50</sub> généralement supérieures à 5 000 mg/kg (DuPont Canada Inc, 1991). Le métabolite A présente une toxicité orale similaire avec une DL<sub>50</sub> supérieure à 4 686 mg/kg. Par ailleurs, aucune mortalité n'a été observée chez des rats exposés aux métabolites de l'hexazinone et ce, même si les taux d'exposition étaient de 3 à 4 fois supérieurs à ceux de l'hexazinone pur.

L'exposition cutanée des lapins à des taux élevés n'entraîne aucune mortalité, ni aucun signe de toxicité relié au traitement (Kennedy, 1984). La DL<sub>50</sub> cutanée est supérieure à 5 278 mg/kg.

L'exposition des rats par inhalation au taux de 7,48 mg/L, pendant une heure, n'aurait pas provoqué de mortalité (Kennedy, 1984) et aucune CL<sub>50</sub> n'a pu être établie lors de cette étude. Toutefois, dans le dernier document de décision concernant l'éligibilité de l'hexazinone à une réévaluation aux États-Unis (US EPA, 1994) et également dans un document plus récent de support à la réévaluation des limites résiduelles acceptables (US EPA, 2002a), on rapporte une CL<sub>50</sub> de 3,94 mg/L chez les rats.

Les DL<sub>50</sub> par voie orale sont supérieures à celles obtenues par voie intra péritonéale. Cette différence de sensibilité pourrait s'expliquer par le fait que l'absorption orale de l'hexazinone est incomplète ou parce que le produit est métabolisé en partie lors de son premier passage au foie après son absorption par le tube digestif.

L'hexazinone pourrait être responsable d'irritation oculaire dont le rétablissement se fait lentement (Kennedy, 1984). Selon US EPA (2002a), ce phytocide serait un irritant oculaire sévère et il fut classé dans la catégorie des produits très toxiques (classe 1) sur la base de ce paramètre.

L'hexazinone n'est cependant pas très irritant pour la peau et les effets observés disparaissent rapidement (Kennedy, 1984; Schneider et Kaplan, 1983 dans USDA, 1984 et 1997; US EPA, 2002a).

Le tableau 2.2 présente une synthèse des données de toxicité aiguë pour ce produit.

**Tableau 2.2 Indicateurs de toxicité aiguë pour l'hexazinone**

Voies d'exposition	Indice de toxicité	Catégorie de toxicité (FIFRA)
Orale DL <sub>50</sub> (rat)	1 200 mg/kg	III
Cutanée DL <sub>50</sub> (lapin)	> 5 278 mg/kg	IV
Inhalation CL <sub>50</sub> (rat)	3,94 mg/L	III
Irritation oculaire (lapin)	Sévère	I
Irritation cutanée (lapin)	Léger	IV
Sensibilisation cutanée (cobaye)	Négatif	–

Les données nécessaires à l'évaluation de la toxicité aiguë de l'hexazinone sont considérées complètes par US EPA (2002a) et aucune donnée additionnelle n'est actuellement requise par l'organisme.

## 2.3 TOXICITÉ SUBCHRONIQUE

Les études de toxicité subchronique visent principalement à identifier les organes cibles et à déterminer la tolérance physiologique et métabolique à une substance administrée de façon répétée sur une période généralement moins longue que la moitié de la vie de l'animal de laboratoire. Actuellement, US EPA (2002a) considère que les données disponibles et nécessaires à la réévaluation de la toxicité subchronique de l'hexazinone sont suffisantes. Toutefois, l'organisme exige que le fabricant effectue une étude complémentaire de toxicité par inhalation d'une durée de 28 jours en raison des propriétés irritantes du produit. Une première étude avait été soumise mais elle a été jugée inacceptable pour des raisons liées à la méthodologie utilisée (US EPA, 2002a).

D'après les résultats hématologiques, biochimiques et anatomopathologiques des études de toxicité subchronique chez les rats, nous pouvons conclure que l'hexazinone n'est relié à aucune toxicité spécifique des organes et ce, pour des taux dans la nourriture aussi élevés

que 5 000 ppm (équivalent à 250 mg/kg/jour) (Kennedy et Kaplan, 1984; Kennedy, 1984; US EPA, 1994). Une dose sans effet observé (en anglais NOEL, *No Observed Effect Level*) de 1 000 ppm (50 mg/kg/jour) a été proposée sur la base d'une légère réduction du gain pondéral. Dans une autre étude, Sherman *et al.* (1973a dans US EPA, 2002a) ont administré des doses comprises entre 0 et 440/450 (mâles/femelles) mg/kg/jour à des rats pendant 13 semaines. Aucun effet dû au traitement n'a pu être associé à la mortalité, aux signes cliniques, à la consommation de nourriture, au poids des organes, ni aux paramètres hématologiques, urinaires ou histopathologiques. Des doses sans effet nocif observé (en anglais NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) de 81 et 87 mg/kg/jour furent déterminées pour les mâles et les femelles respectivement et ce, sur la base d'une diminution de poids corporel et de la consommation de nourriture. Chez les souris, un NOAEL de 2 500 ppm (375 mg/kg/jour) a été déterminé sur la base d'une augmentation du poids relatif et absolu du foie observée à une dose plus forte (Kennedy et Kaplan, 1984).

Les chiens exposés à des doses élevées, dans les études de toxicité aiguë, étaient moins sensibles que les rats et les cobayes. Par contre, une exposition à des doses plus faibles sur une période de trois mois, rendait les chiens plus sensibles que les rats et les souris. Chez les chiens beagles, un NOAEL de 1 000 ppm (25 mg/kg/jour) fut déterminé par Kennedy et Kaplan (1984) sur la base de modifications biochimiques et d'une diminution du gain pondéral observées au taux de 5 000 ppm (125 mg/kg/jour) (US EPA, 1994). Dans une autre étude, Sherman *et al.* (1973b dans US EPA, 2002a) ont aussi déterminé que le NOAEL était de 25 mg/kg/jour sur la base d'une diminution du gain pondéral, d'une augmentation du poids relatif du foie, d'une augmentation de la phosphatase alcaline chez les deux sexes et d'une diminution transitoire de la consommation de nourriture observées chez les femelles à une dose supérieure.

Chez le lapin, des applications cutanées répétées d'hexazinone au taux le plus élevé, soit 770 mg/kg/jour, ont entraîné une augmentation de l'activité enzymatique dans le sérum de la phosphatase alcaline (SAP) et de la transaminase glutamopyruvique (SGPT) (Kennedy, 1984). Toutefois, ces modifications ont disparu 53 jours après l'exposition et elles n'étaient pas accompagnées, d'après les données histopathologiques, de changements morphologiques au foie. Aucun signe toxique n'était noté au taux de 150 mg/kg (Kennedy, 1984). Malek (1989, dans US EPA 1994 et 2002) a effectué une étude subchronique dans laquelle on a appliqué de l'hexazinone technique sur la peau intacte de lapins de la Nouvelle-Zélande à des taux de 0, 50, 400 ou 1 000 mg/kg/jour pendant 21 jours. Un NOAEL supérieur à 1 000 mg/kg/jour a été déterminé pour les deux sexes sur la base de l'absence d'effet systémique à la plus forte dose. L'hexazinone ne provoque pas de réaction de sensibilisation à la suite d'une exposition cutanée et intradermique chez le cobaye (Kennedy, 1984, US EPA, 1994 et 2002a).

Aucune recherche sur la toxicité subchronique par voie respiratoire n'a été effectuée jusqu'à maintenant, mais une telle étude a récemment été exigée par US EPA (2002a) en raison des propriétés irritantes de l'hexazinone.

Le tableau 2.3 présente un résumé des valeurs de NOAEL des études de toxicité subchronique et de leurs effets systémiques correspondants.

**Tableau 2.3 NOAEL des études de toxicité subchronique de l'hexazinone et les effets toxiques correspondants**

Études de toxicité subchronique	NOAEL (mg/kg/jour)	Effets
<b>Voie orale</b>		
Chez le rat – 90 jours	50	Diminution du poids corporel au taux de 250 mg/kg/jour
Chez le rat – 90 jours	81 (M) 87 (F)	Diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture au taux de 440/450 mg/kg/jour
Chez le chien – 90 jours	26 (M) 32 (F)	Diminution du poids corporel et des valeurs d'albumine/globuline, augmentation des phosphatases alcalines, du poids absolu et relatif du foie. Pas d'effets histopathologiques reliés au traitement au taux de 123/137 mg/kg/jour
Chez la souris – 8 semaines	375	Augmentation du poids relatif et absolu du foie au taux de 1 500 mg/kg/jour
<b>Voie cutanée</b>		
Chez le lapin – 21 jours	150	Légère augmentation de l'activité enzymatique au taux de 770 mg/kg/jour
Chez le lapin – 21 jours	> 1 000	Plus haute dose testée

## 2.4 TOXICITÉ CHRONIQUE ET CANCÉROGÉNÉCITÉ

Une étude chronique effectuée chez les rats n'a pu mettre en évidence une toxicité spécifique à un organe. Dans le cadre de cette étude, les rongeurs ont été nourris avec de la nourriture contenant 0, 200, 1 000 ou 2 500 ppm d'hexazinone pendant deux ans. Un NOAEL de 200 ppm (10 mg/kg/jour) fut établi pour les deux sexes et ce, sur la base d'une diminution du gain pondéral observé chez les femelles au taux de 50 mg/kg/jour (Kennedy et Kaplan, 1984). À la dose intermédiaire de 1 000 ppm (équivalent à 53 et 67 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles respectivement), les auteurs ont observé une diminution du poids corporel et du gain pondéral ainsi que du rendement nutritionnel chez les deux sexes. À la plus forte dose, les effets suivants ont été observés : diminution en gain de poids corporel (mâles et femelles) et de la consommation de nourriture (mâles) ou du rendement nutritionnel (femelles); augmentation des globules blancs et des œsinophiles (mâles); urine alcaline (mâles et femelles); diminution du poids absolu et relatif du foie, du cœur et des reins (mâles) et augmentation du poids relatif du cerveau, des reins et de l'estomac des femelles (US EPA, 1994 et 2002a).

Chez la souris, un NOAEL de 28 mg/kg/jour fut déterminé pour les souris mâles sur la base d'une diminution du poids corporel et une augmentation des effets histopathologiques au foie chez les mâles au taux de 366 mg/kg/jour (US EPA, 2002a). Kennedy et Kaplan (1984) avaient attribué les modifications hépatiques observées aux doses d'exposition élevées qui entraînaient une augmentation de l'induction enzymatique due à une demande métabolique accrue dans le foie. Chez les souris femelles, un NOAEL de 450 mg/kg/jour fut déterminé sur la base d'une diminution du poids corporel, d'une augmentation du poids relatif du foie par rapport à la vésicule biliaire, de la présence de nodules hyperplasiques et d'une hypertrophie des hépatocytes centro-lobulaires observées à la dose de 1 915 mg/kg/jour.

Une étude effectuée chez le chien démontre que cette espèce est plus sensible que le rat et la souris avec un NOAEL de 5 mg/kg/jour. US EPA (1994) a établi une dose de référence (Drf) de risque à 0,05 mg/kg/jour pour l'hexazinone et ce, sur la base du NOAEL de 5 mg/kg/jour déterminé en fonction des changements des paramètres cliniques et histopathologiques observés à la dose de 38 mg/kg/jour. Un facteur d'incertitude de 100 fut utilisé pour tenir compte des différences de sensibilité entre les espèces animales et l'homme et inter-individuelles chez l'humain.

Le potentiel cancérigène de l'hexazinone a été évalué à partir de deux études d'exposition chronique chez le rat et la souris (Kennedy et Kaplan, 1984; US EPA, 1994 et 2002a).

Les types de néoplasmes observés dans les organes et les tissus des rats étaient soit considérés comme des réponses spontanées attribuables à l'âge des rats ou bien comparables à ceux observés chez les témoins. De plus, Kennedy et Kaplan (1984) mentionnaient qu'aucun changement histomorphologique non néoplasique n'avait été détecté dans le foie. Une incidence accrue d'adénomes thyroïdiens fut observée chez les rats mâles à la dose de 140 mg/kg/jour mais la différence avec les rats témoins n'était pas significative.

Dans l'étude chez la souris, on a rapporté que les mâles exposés à 10 000 ppm d'hexazinone dans la nourriture (équivalent de 375 mg/kg/jour) présentaient une augmentation de l'incidence de tumeurs bénignes accompagnée d'une augmentation de l'incidence et de la sévérité des nécroses des cellules du foie. D'après l'analyse histologique du foie, Kennedy et Kaplan (1984) avaient noté que la présence des nodules hyperplasiques pourrait être attribuable à une réponse réparatrice de la nécrose provoquée par un taux d'exposition élevé. Aucun dommage au foie n'a été détecté aux taux d'exposition plus faibles, soit 375 mg/kg/jour chez les femelles et de 30 mg/kg/jour chez les deux sexes. Kennedy et Kaplan (1984) concluent que l'incidence des types de lésions néoplasiques observés dans l'étude d'exposition chez les souris n'est pas reliée au traitement. Toutefois, le Comité HED Carcinogenicity Peer Review avait noté que la présence de ces nodules était reliée au traitement et qualifiait ces nodules comme étant des tumeurs bénignes (US EPA, 1993). La réévaluation des données histopathologiques du foie par ce comité avait permis de classer l'hexazinone dans la catégorie C, ce qui signifie que l'hexazinone est un cancérigène humain possible. Cette affirmation se basait sur l'insuffisance de preuves de cancérogénicité provenant des études animales et sur les incertitudes découlant de l'absence de données humaines.

En juillet 1994, le potentiel cancérigène a de nouveau été évalué par un comité d'experts (OPP's Carcinogenicity Peer Review Committee) et l'herbicide a alors été placé dans le groupe D, ce qui signifie que l'hexazinone ne peut être classé pour son potentiel cancérigène pour l'humain. Sur la base de nouveaux critères diagnostiques, il fut démontré que l'évidence de cancérogénicité chez la souris était équivoque. La nouvelle classification fut principalement basée sur les observations suivantes : chez les rats, aucune évidence de cancérogénicité ne fut observée chez les femelles et la seule tendance notée chez les mâles fut une augmentation non significative d'adénomes thyroïdiens. Chez les souris, une tendance positive a été rapportée pour les tumeurs hépatiques des femelles mais sans que l'on puisse démontrer une différence significative lors des comparaisons appariées

(US EPA, 2002a). Les experts ont ainsi recommandé de considérer l'hexazinone comme non cancérigène pour les besoins en matière de caractérisation du risque et d'utiliser une approche de dose de référence pour quantifier les risques pour l'humain.

Un résumé des valeurs de NOAEL des études chroniques et des effets systémiques correspondants est présenté au tableau 2.4.

**Tableau 2.4 NOAEL des études de toxicité chronique de l'hexazinone et les effets toxiques correspondants**

Études chroniques	NOAEL (mg/kg/jour)	Effets
<b>Voie orale</b>		
Chez le rat	10	Diminution de 5 % du poids corporel chez les femelles au taux de 50 mg/kg/jour
Chez la souris	30	Augmentation des signes toxiques et des effets histologiques dans le foie des souris mâles, diminution du poids corporel au taux de 375 mg/kg/jour
Chez le chien	5	Modifications de la biologie clinique et des paramètres histopathologiques au taux de 40 mg/kg/jour

## 2.5 EFFETS SUR LA REPRODUCTION ET SUR LE DÉVELOPPEMENT

### 2.5.1 Effets sur la reproduction

US EPA (2002) considère que les données disponibles, concernant les effets toxiques pour la reproduction, sont adéquates et complètes et aucune étude additionnelle n'est actuellement requise.

Dans une étude chez deux générations de rats (Mebus, 1991 dans US EPA, 2002a), lesquels ont reçu des doses de 0, 200, 2 000, ou 5 000 ppm d'hexazinone dans la nourriture, aucun signe clinique de toxicité lié au traitement ne fut observé chez les animaux adultes des deux générations. Par ailleurs, aucune lésion microscopique des tissus des organes reproducteurs ne fut observée lors de l'autopsie. Un NOAEL de 200 ppm (équivalent à 11,8-15,3 et 14,3-17,7 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles respectivement) fut déterminé pour les effets systémiques sur la base d'une réduction de poids corporel et de gain pondéral observée chez la progéniture des rats traités ( $F_1$  = mâles; et  $F_0$  et  $F_1$  = femelles) à la dose de 2 000 pm. Aucun effet sur la reproduction ne fut noté lors de cette étude. Les indices de viabilité et de lactation n'étaient pas significativement différents entre le groupe expérimental et le groupe témoin. Le NOAEL de 200 ppm fut aussi retenu pour les effets sur la reproduction en raison d'une réduction du poids corporel des rejetons femelles à la naissance et durant l'allaitement observée à la dose de 2 000 ppm.

### 2.5.2 Effets sur le développement

Dans une étude pour laquelle des doses de 0, 40, 100, 400 ou 900 mg/kg d'hexazinone furent administrées par gavage à des rats femelles entre le 7<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de la gestation, Mullin (1987 dans US EPA, 2002a) n'a observé aucun effet lié au traitement pour ce qui est des signes cliniques, des pathologies macroscopiques, des taux de grossesse, de la viabilité des fœtus, des résorptions fœtales ou des implantations et ce, quelque soit la dose utilisée. Aucun effet lié au traitement n'a été noté aux doses de 40 et 100 mg/kg. Un NOAEL de 100 mg/kg/jour fut déterminé pour la toxicité maternelle sur la base d'une diminution de la consommation de nourriture et de gain pondéral aux doses de 400 et 900 mg/kg/jour et de cas de mortalité à la dose de 900 mg/kg/jour. Un NOAEL de 400 mg/kg/jour fut déterminé pour les effets sur le développement en raison d'une diminution du poids fœtal chez les deux sexes, d'une incidence accrue de malformations rénales (absence de papille rénale) et de sternèbres mal alignées à la dose de 900 mg/kg/jour.

Dans une autre étude, Culik *et al.* (1974 dans US EPA, 2002a) ont administré des doses orales de 0, 19, 95 et 482 mg/kg d'hexazinone à des rats femelles entre le 6<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour de gestation. Aucun effet lié au traitement n'a été observé en ce qui concerne les paramètres de consommation de nourriture, du nombre d'implantations, de la viabilité des fœtus ou des mises bas avant terme. Bien que les auteurs aient indiqué qu'aucune modification liée au traitement n'avait été observée en ce qui a trait à la mortalité, aux signes cliniques ou aux pathologies macroscopiques, peu de données précises ont été fournies par ceux-ci. Un NOAEL de 95 mg/kg/jour fut proposé pour la toxicité maternelle sur la base d'une diminution de la consommation de nourriture, de gain pondéral et du rendement nutritionnel à la dose maximale de 482 mg/kg/jour. Pour ce qui est des effets sur le développement, un NOAEL de 482 mg/kg/jour fut proposé étant donné l'absence d'effets à la plus haute dose. US EPA a considéré cette étude comme inacceptable en raison d'un manque évident d'informations importantes.

Deux études visant à évaluer les effets de l'hexazinone sur le développement ont été effectuées avec des lapins. Dans la première, Munley (2002 dans US EPA, 2002a) a administré des doses de 0, 20, 50, 125 ou 175 mg/kg/jour aux animaux par gavage entre le 7<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour de la gestation. Un NOAEL de 50 mg/kg/jour fut déterminé pour la toxicité maternelle sur la base d'une diminution du poids pondéral et de la consommation de nourriture, d'avortements spontanés, de mortalité et de signes cliniques à la dose de 125 mg/kg/jour. Pour ce qui est des effets sur le développement, un NOAEL de 50 mg/kg/jour fut proposé sur la base d'une diminution du poids fœtal moyen des mâles et des femelles à la dose de 125 mg/kg/jour. Dans la seconde étude de Serota et ses collaborateurs (1980), les lapins ont reçu des doses orales par gavage de 0, 20, 50 ou 125 mg/kg entre le 6<sup>e</sup> et le 19<sup>e</sup> jour de la gestation. Aucune modification liée au traitement n'a été observée en ce qui a trait aux signes cliniques, au poids corporel, aux pathologies macroscopiques, au poids fœtal, aux ratios des sexes, aux pertes pré et post-implantation, aux avortements spontanés et à la viabilité des fœtus. Un NOAEL de 50 mg/kg/jour fut déterminé pour la toxicité maternelle sur la base d'une diminution transitoire de la consommation de nourriture et du gain pondéral à la dose de 125 mg/kg/jour. Un NOAEL de 50 mg/kg/jour a aussi été déterminé pour les effets sur le développement sur la base d'anomalies squelettiques potentielles à la dose de 125 mg/kg/jour. Cette dernière étude a été jugée inacceptable par US EPA en raison d'informations manquantes.



Un résumé des valeurs de NOAEL des études sur la reproduction et le développement et des effets toxiques correspondants est présenté aux tableaux 2.5.

**Tableau 2.5 NOAEL des études sur les effets de l'hexazinone sur la reproduction et le développement et les effets toxiques correspondants**

Études chroniques	NOAEL mg/kg/jour	Effets
<b>Reproduction</b>		
Chez le rat	11,8-15,3 (M) 14,3-17,7 (F)	Diminution du poids corporel des rejets à la naissance et durant l'allaitement à la dose de 117-154 mg/kg/jour pour les mâles et 143-180 mg/kg/jour pour les femelles
<b>Toxicité sur le développement</b>		
Chez le rat CrI-CD		
Toxicité maternelle :	95	Diminution du poids corporel et augmentation de l'incidence de résorptions partielles au taux de 482 mg/kg/jour
Effets sur le développement :	482	La dose la plus élevée
Chez le rat CrI :CD®BR		
Toxicité maternelle :	100	Diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral, augmentation du poids relatif du foie et de l'incidence de signes cliniques au taux de 400 mg/kg/jour
Effets sur le développement :	400	Diminution du poids corporel, augmentation des anomalies rénales et de l'ossification des sternèbres au taux de 900 mg/kg/jour
Chez le lapin		
Toxicité maternelle :	50	Diminution du poids corporel et augmentation des résorptions et de signes cliniques au taux de 125 mg/kg/jour
Effets sur le développement :	50	Diminution du poids corporel et augmentation du retard d'ossification des extrémités des côtes au taux de 125 mg/kg/jour

## 2.6 MUTAGÉNICITÉ

Les résultats des tests *in vitro* de mutation génique et de la synthèse non programmée de l'ADN se sont révélés négatifs (Russell et Krahn, 1977 dans US EPA, 2002a; DuPont, 1979; McCooney and Krahn, 1980 dans US EPA, 2002a; Ford, 2000 dans US EPA, 2002a; Schneider et Kaplan, 1983 dans USDA, 1984 et 1997; Summers, 1983 dans US EPA, 2002a). Par contre, une réponse positive a été obtenue dans un test cytogénétique *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster chinois (Valachos *et al.* 1982 dans US EPA, 2002a). Dans cette étude, des aberrations chromosomiques ont été observées avec ou sans activation métabolique. Toutefois, ce dernier résultat n'a pu être confirmé lors d'un test cytogénétique sur des cellules de la moelle osseuse de rats (Farrow *et al.* 1982 dans US

EPA, 2002a). Cette dernière étude a cependant été considérée comme inacceptable en raison d'un nombre inapproprié de rats traités et de cellules analysées.

## 2.7 EFFETS SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN

Selon les données disponibles sur la toxicité de l'hexazinone, il n'existe aucune évidence d'effets perturbateurs du système endocrinien. Toutefois, l'EPA développe un protocole d'évaluation de ces effets et de nouvelles évaluations pourront ultérieurement être effectuées pour ce produit (US EP, 2002g).

## 2.8 DONNÉES CHEZ L'HUMAIN

Au Québec, le Centre anti-poison n'a rapporté que quatre cas d'intoxication mineure entre 1988 et 2003. Les symptômes observés étaient principalement de type cutané. Deux de ces cas impliquaient de jeunes enfants. Deux de ces cas impliquaient de jeunes enfants.

US EPA (1992) mentionne qu'aucun cas de mortalité ou d'hospitalisation associé à l'hexazinone n'a été rapporté entre la fin des années 1970 et le début des années 1990. Toutefois, cet organisme fait mention d'un cas d'ingestion accidentel rapporté dans le *Voluntary Accident Reporting System* mais il ne spécifie pas les signes et les symptômes qui se sont manifestés. Le *Pesticide Incident Monitoring System Data Base* de 1981 (US EPA, 1987) rapporte trois incidents reliés à l'hexazinone mais un seul cas impliquait l'exposition humaine. Ce cas faisait référence à une femme de 26 ans qui, après avoir inhalé une quantité indéterminée d'hexazinone, avait présenté des vomissements le lendemain de l'incident. Aucun autre effet ne fut rapporté et aucun traitement ne fut administré.

Les données américaines plus récentes démontrent que très peu d'incidents ou de maladies impliquant l'hexazinone sont rapportés (US EPA, 2002b). La base de données sur les incidents gérée par l'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS), ne rapporte que quatre cas pour la période de 1992 à 1999. Dans tous les cas, les signes observés étaient de l'irritation oculaire ou cutanée. Le *California Pesticide Illness Surveillance Program* n'a rapporté qu'un seul cas de difficulté respiratoire pour la période de 1982 à 1999. L'hexazinone fut classé à la 208<sup>e</sup> position pour les causes d'intoxication systémique lors de cette même période. Le *National Pesticide Telecommunication Network* place l'hexazinone au 159<sup>e</sup> rang de la liste des 200 premiers produits pour lesquels des appels ont été reçus entre 1984 et 1991. Pendant cette période, 17 incidents ont été rapportés chez des humains. Entre 1993 et 1998, les centres anti-poison américains ont rapporté 17 cas d'exposition à l'hexazinone pour lesquels seulement des effets mineurs furent notés.

## 2.9 CONCLUSION DES DONNÉES DE TOXICITÉ

Les différentes données indiquent que l'hexazinone possède une faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire. Par contre, ce produit est un irritant oculaire sévère et démontre un potentiel d'irritation cutanée modéré. Cependant, l'herbicide ne serait pas un sensibilisant cutané.

Les études subchroniques n'ont pas démontré de toxicité systémique particulière. Toutefois, lors d'études chroniques, les effets les plus fréquemment observés ont été une diminution du poids corporel et une toxicité hépatique. Par exemple, le premier effet fut noté dans les études chroniques chez des rats ainsi que dans les études sur la reproduction alors que le second fut observé dans des études à long terme effectuées sur des chiens et des souris.

Aucune susceptibilité qualitative ou quantitative ne fut observée dans les études sur la prénatalité ou la reproduction. Les diminutions observées du poids des rejetons étaient généralement associées à une diminution de poids corporel chez les mères. Une étude chez les rats a démontré une diminution du poids fœtal et des déformations rénales possibles mais sans susceptibilité accrue.

Dans une étude de cancérogénicité chez les souris, une incidence plus élevée de carcinomes hépatiques a été notée mais aucune différence significative ne fut trouvée lors des comparaisons appariées. Aucun potentiel cancérigène significatif ne fut observé chez les rats. Sur la base de ces études, l'hexazinone est non classifiable quant à son potentiel cancérigène chez l'humain. Les études de mutagénicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène pour l'hexazinone.

### 3 LES NORMES RELATIVES À L'EAU POTABLE

Il existe deux approches très différentes pour la détermination de normes ou de recommandations visant à assurer une eau de consommation sécuritaire et de qualité pour la population. L'Organisation mondiale de la santé et les principales agences nord-américaines de protection de l'environnement ont adopté une approche d'analyse de risque tenant compte des données scientifiques les plus récentes pour déterminer les concentrations maximales acceptables d'un contaminant dans l'eau potable. Pour les produits non cancérigènes, la concentration maximale acceptable (CMA) est, dans la plupart des cas, déterminée à partir de la dose de référence chronique (Drf), aussi appelée dose journalière acceptable. Cette dose théorique, qui est exprimée en mg/kg/jour, correspond à la quantité d'un produit qui pourrait être ingérée chaque jour pendant toute une vie sans produire d'effet nocif pour la santé. Elle est généralement dérivée d'une dose sans effet nocif observable établie à partir des données expérimentales et, plus rarement, de données humaines. La formule suivante est généralement utilisée pour le calcul de la concentration maximale acceptable :

$$\text{CMA} = \frac{\text{Drf} \times 70 \text{ kg} \times 0,20}{2 \text{ L/jour}}$$

où :

- Drf est la dose de référence ou la dose journalière acceptable
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte (l'OMS utilise la valeur de 60 kg)
- 0,20 est la proportion de la dose de référence attribuée à l'eau potable (la valeur de 0,10 est parfois utilisée et d'autres proportions peuvent être utilisées si des données le justifient)
- 2 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte (Santé Canada utilise la valeur de 1,5 L/jour)

Certains autres facteurs peuvent être pris en considération lors de la détermination d'une CMA. Il s'agit de la présence dans l'environnement; de l'exposition humaine et des risques d'effets nocifs pour la santé de la population générale et des sous populations sensibles, des limites et des méthodes de détection analytique; de la faisabilité technique; de l'impact de la réglementation sur les systèmes hydrique, économique et de santé publique.

Dans le cas particulier des produits démontrant un potentiel cancérigène, la concentration maximale acceptable peut être déterminée de deux façons. Selon la première, s'il y a une évidence que le produit peut causer le cancer et qu'on ne connaît pas le taux sous lequel le produit est considéré sécuritaire, la CMA visée est normalement établie à zéro, mais elle est généralement fixée par Santé Canada, US EPAS ou l'OMS en considérant un risque cancérigène jugé « acceptable » se situant entre  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$ , soit en cas de cancer en excès sur une population variant entre 100 000 et 1 000 000 de personnes exposées pendant toute leur vie à de l'eau potable contaminée. Dans le cas où le produit possède un potentiel cancérigène et qu'un seuil sécuritaire peut être déterminé, la CMA est établie en fonction de ce seuil.

La seconde approche utilisée pour la détermination de normes ou de recommandations visant à assurer une eau de consommation sécuritaire s'appuie sur le principe de précaution. C'est le type d'approche qu'a retenu, entre autres, la Commission européenne sur l'eau potable. Selon cette approche, la CMA n'est pas déterminée sur la base des connaissances scientifiques comme c'est le cas dans une approche basée sur l'analyse de risque et, plus souvent qu'autrement, le seuil de « potabilité de l'eau pour les pesticides » est déterminé en fonction de la limite de détection analytique techniquement permise. Il va de soi que l'adoption d'une telle approche relève davantage d'un choix de société que de considérations scientifiques.

Récemment, le Comité de la prévention et de la précaution (CPP), qui regroupe de nombreuses personnalités scientifiques reconnues dans le domaine de l'environnement et de la santé en France, s'est interrogé sur le bien fondé de cette approche (CPP, 2002). Ce comité a pour mission de contribuer à mieux fonder les politiques du ministère de l'Environnement sur les principes de précaution et de prévention, d'exercer une fonction de veille, d'alerte et d'expertise pour les problèmes de santé liés aux perturbations de l'environnement et de faire le lien entre, d'une part, les actions de recherche et la connaissance scientifique et, d'autre part, l'action réglementaire. Le CPP recommande de soutenir vigoureusement une proposition au niveau européen pour abandonner les normes quasi-générales actuelles de 0,1 µg/L pour les pesticides individualisés et de 0,5 µ/L pour l'ensemble des produits en les remplaçant par des teneurs limites fondées scientifiquement. Le comité juge en effet que les normes réglementaires devraient être fixées en fonction des données de toxicité. Par ailleurs, les membres notent que les teneurs limites actuelles, qui ont été autrefois fixées au niveau européen en fonction d'autres considérations ont été maintenues, même si les données scientifiques acquises depuis lors les rendaient encore plus caduques. Selon eux, la validité de la norme de 0,1 µg/L devrait être reconsidérée car elle rend la réglementation peu claire et difficilement gérable. Ces normes ne sont, de toute façon, presque jamais respectées et ce pour des raisons techniques. Ils notent, par ailleurs, qu'une règle simple ajustée aux risques serait plus compréhensible et limiterait une tendance dangereuse des industriels qui est de produire des molécules de plus en plus puissantes à très faibles doses actives. En guise de conclusion, le CPP recommande que des démarches soient entreprises auprès des instances européennes pour réformer complètement cette base réglementaire aberrante.

Le Règlement québécois sur la qualité de l'eau potable (MENV, 2001), les *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* (Santé Canada, 2003) et le *Guidelines for drinking water quality* de l'Organisation mondiale de la santé (WHO, 2004) ne proposent actuellement aucun critère de qualité de l'eau potable pour l'hexazinone.

Le tableau 3.1 présente les différentes normes ou recommandations retrouvées dans la littérature.

**Tableau 3.1 Normes ou recommandations relatives à l'hexazinone dans l'eau potable**

<b>Organisme ou pays</b>	<b>Normes/ Recommandations (µg/L)</b>	<b>Commentaires</b>	<b>Référence</b>
Environmental Protection Agency (EPA)	400	Lifetime health advisories : valeur basée sur la D <sub>rf</sub> de 0,05 mg/kg/jour.	US EPA, 2002c
Maine Department of Human Service	230	Maximum exposure guideline : valeur basée sur l'ancienne D <sub>rf</sub> de 0,03 mg/kg/jour.	MBH, 2000
Floride	210	Maximum exposure guideline : valeur basée sur l'ancienne D <sub>rf</sub> de 0,033 mg/kg/jour.	FSTRAC, 1999
Wisconsin	400	Lifetime health advisories : valeur basée sur la D <sub>rf</sub> de 0,05 mg/kg/jour.	WDNR, 2004
Nouvelle-Zélande	400	Maximum acceptable values : valeur qui ne causerait pas d'effet sur la santé à long terme	MOH, 2000
Australie	300	Health Value : valeur estimée en considérant que la proportion de la DJA attribuée à l'eau potable est de 10 %	NHMRC, 2002
Communauté européenne	0,1	Critère de précaution non déterminé sur la base des données toxicologiques	IFEN, 2002
Suède	Banni	Considérations environnementales	PAN, 2004
Slovénie	Banni	Considérations environnementales	PAN, 2002
Danemark	Banni	Considérations environnementales	PAN, 2002

## 4 APPRÉCIATION DES RISQUES À LA SANTÉ POUR LA POPULATION EXPOSÉE

L'hexazinone, qui est d'origine totalement anthropique, est utilisée en milieu agricole et, à un moindre niveau, forestier. L'exposition de la population à cet herbicide est surtout attribuable à la voie orale car elle résulte principalement de l'ingestion d'eau contaminée et elle est très rarement due à des résidus dans les aliments. En pratique, cette dernière source est négligeable et, la plupart du temps, les mesures dans les aliments ne révèlent pas d'herbicide au-delà de la limite de détection (US EPA, 2002g; Richard, 2003). La US EPA a effectué des analyses de risque pour différents scénarios d'exposition alimentaire en considérant que les aliments contenaient des concentrations équivalentes à la limite maximale permise de résidus. L'agence n'a démontré aucun risque significatif pour ces différents scénarios.

Seule l'exposition par voie orale impliquant la consommation d'eau semble potentiellement inquiétante pour la population. Toutefois, US EPA (2002g) a aussi réalisé des analyses de risque spécifiques à la consommation d'eau contenant de l'hexazinone mais aucun risque significatif n'a pu être démontré. Par ailleurs, les concentrations utilisées pour les calculs d'exposition aiguë et chronique étaient de 129,8 et 47,1 µg/L respectivement, soit des concentrations bien supérieures à celles mesurées au Québec.

Chez les travailleurs, une étude de Samuel *et al.* (1991) a démontré que ceux-ci pouvaient parfois être exposés de façon significative lors de travaux forestiers mais uniquement lorsque les pratiques sécuritaires normalement recommandées n'étaient pas appliquées. On peut donc supposer que les expositions des applicateurs en bleuétière devraient être faibles si de telles pratiques sont respectées.

Notre appréciation des risques sanitaires pouvant découler de la présence d'hexazinone dans l'eau de consommation est effectuée sur la base des données scientifiques relatives à la toxicité de l'herbicide. S'il va de soi que plusieurs de nos recommandations seront faites sur la base d'une approche de prudence, il demeure que nous jugeons les données toxicologiques disponibles comme étant appropriées et assez fiables pour permettre la détermination d'un critère de qualité de l'eau de consommation relativement sécuritaire.

Mise à part la valeur de 0,1 µg/L proposée par la communauté européenne qui est une valeur par défaut et non basée sur des considérations scientifiques, la plupart des valeurs guides retrouvées dans la littérature ont été proposées sur la base de la dose de référence chronique. Aux États-Unis, l'EPA a déterminé une D<sub>rf</sub> de 0,05 mg/kg/jour à partir des résultats d'une étude de toxicité chronique effectuée sur le chien qui s'avère être l'espèce la plus sensible. Cette valeur a été obtenue en divisant la dose sans effet nocif observée (NOAEL) de 5 mg/kg/jour, déterminée en fonction des changements des paramètres cliniques et histopathologiques observés à la dose de 38 mg/kg/jour, par un facteur d'incertitude de 100 visant à tenir compte des différences de sensibilité entre les espèces animales et l'homme et interindividuelles chez l'humain.

En tenant compte des dernières évaluations toxicologiques, la valeur guide de 400 µg/L dérivée de la D<sub>rf</sub> semble donc offrir un niveau de sécurité appréciable. L'Australie retient plutôt une valeur guide de 300 µg/L car elle considère que, dans leur contexte, la proportion de la D<sub>rf</sub> attribuée à l'eau potable est de 10 % plutôt que de 20 %. Des valeurs plus près de 200 µg/L ont aussi été proposées dans la littérature mais celles-ci proviennent d'estimations faites à partir d'une ancienne donnée de D<sub>rf</sub> qui ne répond pas aux nouveaux critères d'évaluation toxicologique.

Si on considère les valeurs maximales d'hexazinone retrouvées dans l'eau de consommation de certaines municipalités du Saguenay-Lac-Saint-Jean, il est très peu probable que cette eau puisse représenter un risque pour la santé des citoyens. Dans le pire des cas, les gens seraient exposés à des concentrations d'au moins 50 fois moins importantes que la valeur guide de 400 µg/L. Toutefois, considérant que des incertitudes persistent quant aux taux qui seraient générés par une expansion appréciable de la production de bleuets et que les risques d'une exposition à long terme chez l'humain ne sont pas nécessairement bien connus, que ces concentrations entraînent une exposition non volontaire et non souhaitable même si elle est faible, une stratégie de production optimale visant à maintenir à leur plus bas, voire à diminuer, les niveaux de contaminants dans l'eau de consommation pourrait être mise en place. Il est important de préciser que la valeur proposée de 400 µg/L demeure un guide et qu'elle ne devrait pas nous empêcher d'utiliser tous les moyens disponibles pour limiter la contamination de l'environnement et l'exposition humaine qui en découle.



## 5 FAVORISER LA MISE EN PLACE DE MESURES D'ATTÉNUATION

L'expérience d'autres régions productrices de bleuets a démontré qu'il était possible de gérer plus efficacement le contrôle des mauvaises herbes dans la culture du bleuet par l'intégration de différentes techniques culturales ne misant pas uniquement sur l'utilisation d'herbicide.

Dans le Maine, par exemple, une portion importante des cultures de bleuets sauvages est traitée avec de l'hexazinone. Si l'utilisation de ce produit a contribué de façon très significative à tripler la production de ce fruit au cours des quinze dernières années dans cet état, des campagnes d'échantillonnage d'eau menées depuis 1985 ont démontré, en contrepartie, la présence de l'herbicide dans l'eau souterraine et de surface. Des concentrations pouvant atteindre 29 µg/L ont été mesurées entre 1989 et 1995, soit la période pour laquelle des données à long terme plus fiables sont disponibles (US EPA, 2002d, e).

En réponse à cette problématique, le Bureau de contrôle des pesticides du Maine a mis sur pied un programme de gestion optimale des bleuetières ayant permis de diminuer l'impact de l'hexazinone sur les eaux de consommation. Les différentes mesures mises de l'avant en 1996 incluent la classification à usage restreint de l'hexazinone ainsi que la certification et la formation des applicateurs. De plus, aucune application ne peut être faite à moins de 50 mètres d'une source d'eau et les pulvérisations sous pression sont prohibées. Il est par ailleurs suggéré d'utiliser la dose minimale efficace lorsque la densité des mauvaises herbes est moins importante et de favoriser des techniques alternatives de contrôle comme la taille, le fauchage, le brûlage et le désherbage manuel. Des données d'échantillonnage pour la période 1998-2001 indiquent que les concentrations de 0,08-3,8 µg/L retrouvées dans les eaux de surface et souterraines sont bien en deçà des niveaux mesurés avant la mise en place du *Programme de gestion optimale des bleuetières* en 1996. Le programme semble efficace et de nouvelles diminutions de la contamination des eaux souterraines et de surface sont prévues par l'EPA (2002d, e). Dans une lettre récente adressée à l'EPA dans le cadre du processus de consultation sur la réévaluation des valeurs maximales acceptables de résidus d'hexazinone, le directeur exécutif de la Commission sur les bleuets sauvages du Maine indiquait que les efforts réalisés en collaboration avec l'Université du Maine et la Commission de contrôle des pesticides de ce même état avaient donné d'excellents résultats. En effet, l'implantation d'un plan de protection des eaux souterraines a permis de diminuer de plus de 50 % l'utilisation de l'herbicide dans la culture du bleuet (US EPA, 2002f).

Comme le Nouveau-Brunswick a aussi connu des problèmes de contamination de l'eau par l'hexazinone, le Département de l'agriculture, des pêcheries et de l'aquaculture de cette province propose aussi un guide de gestion optimale du Velpar™ et du Pronone™ qui sont les deux formulations d'hexazinone utilisées dans les bleuetières (DAFA, 2003). Ce guide, qui s'inspire grandement du précédent en raison de son efficacité, recommande un ensemble de moyens visant à rationaliser l'utilisation de l'hexazinone de façon à prévenir la contamination des eaux de surface et souterraines.

Si les intervenants pour la plupart considèrent l'hexazinone comme un outil essentiel pour la culture du bleuet, il apparaît toutefois qu'il est possible d'en atténuer les impacts négatifs sur les eaux de surface et souterraines par la mise en place d'un programme de lutte intégrée faisant une grande place à des pratiques culturales alternatives et à une utilisation optimale et rationnelle de l'hexazinone. Dans ce contexte, il est souhaitable qu'un tel programme fasse partie des conditions d'expansion de la culture du bleuet.

## 6 DEMEURER VIGILANT ET TENIR LE PUBLIC INFORMÉ

Le programme d'expansion de la culture du bleuets sur des terres publiques sous aménagement forestier soulève des inquiétudes de la part des intervenants de santé publique de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, notamment en matière de contamination des sources d'eau de surface et souterraine. Bien qu'il soit théoriquement peu probable que l'augmentation des activités culturales puisse être responsable d'un accroissement significatif des concentrations résiduelles de cette région, il est actuellement difficile d'en quantifier les impacts potentiels sur la contamination de l'eau et sur la santé de la population. Par ailleurs, la culture de ce fruit sera probablement accrue dans d'autres régions comme par exemple la Gaspésie et l'Abitibi, ce qui pourra avoir comme effet d'étendre le problème. Dans ce contexte, il apparaît important d'accroître les activités de surveillance visant à connaître le devenir environnemental de l'hexazinone. Le fait d'augmenter la surveillance des niveaux de contamination de l'eau aurait, par ailleurs, l'avantage de permettre une évaluation objective de l'impact des mesures d'atténuation qui devraient, tel que déjà précisé, être mises en application.

Le programme proposé devrait idéalement faire l'objet d'un processus de consultation auprès de la population. L'importance de la communication du risque à toutes les étapes de l'évaluation et de la gestion du risque a d'ailleurs été retenue comme principe directeur par le groupe de travail sur les principes directeurs de gestion du risque toxicologique (MSSS, 2002). Selon eux, la communication exige des messages sur la nature du risque et d'autres messages non directement liés au risque lui-même mais renvoyant à des préoccupations, des opinions ou des réactions relatives aux messages sur le risque. Un tel souci de transparence devrait être privilégié dans le dossier de la contamination de l'eau par l'hexazinone et les habitants des régions touchées devraient normalement être en mesure de se prononcer sur l'acceptabilité sociale du projet et ce, sur la base de l'ensemble des connaissances disponibles incluant les risques appréhendés pour la santé et les mesures d'atténuation proposées.

## 7 CONCLUSION

Les données nécessaires à l'évaluation de la toxicité de l'hexazinone sont généralement complètes et ne soulèvent pas de risque particulièrement inquiétant. Les données expérimentales démontrent une faible toxicité aiguë de l'hexazinone pour les voies orale, cutanée et respiratoire quoique l'herbicide puisse provoquer des irritations oculaires sévères. Lors des études de toxicité chronique, des diminutions de poids corporel et une toxicité hépatique ont été notées mais généralement à fortes doses. L'hexazinone n'est pas connu pour être un perturbateur endocrinien et aucune évidence de neurotoxicité n'a été démontrée. Les effets mineurs observés lors des études sur la reproduction et le développement l'ont été à des doses maternelles toxiques. Dans l'ensemble, les données expérimentales sur la cancérogénicité de l'hexazinone n'ont pas démontré un potentiel cancérigène significatif de l'herbicide quoiqu'une réponse équivoque ait été observée lors d'une étude chez les souris.

La valeur guide de 400 µg/L proposée par US EPA sur la base de données toxicologiques existantes apparaît adéquate. Les concentrations retrouvées au Saguenay-Lac-Saint-Jean sont bien en deçà de cette valeur, ou de celles d'autres institutions ayant établi des critères sur des bases scientifiques, et il est très peu probable que les niveaux d'hexazinone mesurés dans différentes prises d'eau potable puissent présenter un risque quelconque pour la santé de la population.

Puisque les conséquences environnementales d'une augmentation appréciable des aires de culture de ce fruit ne sont pas connues, un accent particulier devrait être mis sur la surveillance de la contamination de l'eau par l'hexazinone au cours des prochaines années.

Par ailleurs, à la lumière de l'expérience du Maine, la mise en place d'une politique de gestion optimale de l'hexazinone pourrait permettre de diminuer les risques de contamination des sources d'eau de surface et souterraine. Une telle politique, misant sur la lutte intégrée, pourrait faire partie des conditions d'expansion de la culture du bleuet sur des terres publiques sous aménagement forestier.

## 8 BIBLIOGRAPHIE

CCP (Comité de la prévention et de la précaution) (2002) *Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires*. Ministère de l'écologie et du développement durable, Direction des études économiques et de l'évaluation environnementale, France, 47 p.

CULIK, R., *et al.* (1974) *Teratogenic Study in Rats with INA-3674*. E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, DE. Laboratory Project Id.: Haskell Laboratory Report No. 265-74, April 9, 1974. Rapport inédit.

DAFA (Department of Agriculture, Fisheries and Aquaculture) (2003) *Best Management Practices for Velpar<sup>TM</sup>/Pronono 10G<sup>TM</sup>*. Department of Agriculture, Fisheries and Aquaculture, Fredericton, New Brunswick. En ligne. <<http://www.gnb.ca/0171/10/0171100021-e.asp>>. Consulté le 26 février 2004.

DALGARD, D.W. (1991) *Chronic toxicology study in dogs with DPX-A3674-207 (Hexazinone)*. Hazleton Washington, Inc., 9200 Leesburg Turnpike, Vienna, VA 22182. Laboratory Study No. 201-905. November 5, 1991. Rapport inédit.

DASHIELL, O. et J. HENRY (1982) *Eye Irritation Test in Rabbits--EPA Pesticide Registration [INA-3674-122]: Haskell Laboratory Report No. 251-82*. (Unpublished study received Jul 7, 1982 under 352-399; submitted by E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc., Wilmington, DE.

DUPONT (1979) *Reproduction Study in Rats with Sym-triazine-2,4(1H,3H)-dione, 3-cyclohexyl-1-methyl-6-dimethylamino (INA 3675, Hexazinone)*. Supplement to Haskell Laboratory Report N° 352-77, Accession N° 97323. Rapport inédit.

DUPONT CANADA INC (1991). Communication personnelle.

FARROW, M.G., T. CORTINA et M. ZITO (1982) *In Vivo Bone Marrow Cytogenetic Assay in Rats with H# 14,555: Final Report*. Hazleton Laboratories America, Inc., 9200 Leesburg Turnpike, Vienna, Virginia 22180. HLA Project number: 201-573, December 9, 1982. Rapport inédit.

FORD, L.S. (2000) *Hexazinone 25L: Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay*. DuPont Pharmaceuticals Company, Safety Assessment Section, Stine Haskell Research Center, P.O. Box 30, Elkton Road, Newark, Delaware 19714-3507. Laboratory Project ID: DuPont 3852; Company Study Number: THA-00-02-47, April 12, 2000. Rapport inédit.

FSTRAC (Federal-State Toxicology and Risk Analysis Committee) (1999) *Summary of State and Federal Drinking Water Standards and Guidelines 1998-1999. Data Bank Update* committee Federal-State Toxicology and Risk Analysis Committee, cosponsored by Office of Science and Technology, Office of Water, and Environmental Protection Agency, November 30, 1999.

GOLDENTHAL, E.I. (1989) *Supplement 1 to: Two-Year Feeding Study in Mice with Hexazinone*. International Research and Development Corporation, Mattawan, MI. Laboratory Project Id.: HLO-414-81, November 22, 1989. Rapport inédit.

HASKELL LABORATORY (1975) *Three-Generation Rat Reproduction Study, Report N° 585-75*. Submission received March 18, 1976 under Pesticide Petition 6G1765, Sugar-cane Experimental Use Permit; Submitted by E.I. DuPont Co; CDL-227750. Rapport inédit.

HAYES, W.J. et E.R. LAWS (Dir.) (1991) *Handbook of Pesticide Toxicology*, 3 volumes, Academic Press Inc., Toronto.

IFEN (Institut français de l'environnement) (2002) *Études et travaux n° 36: Les pesticides dans les eaux, bilan annuel 2002 /Pesticides in water, annual report 2002*. Ministère de l'Écologie et du Développement durable (Direction de l'Eau) et l'Institut Français de l'Environnement (Ifen), 25 p.

IRIS (Integrated Risk Information System) (1994) *1,4-Dioxane*. Produced by Micromedex Inc.

KAPLAN, A.M., C.V. FRAZIER, *et al.* (1977) *Long-Term Feeding Study in Rats with INA-3674*. E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, DE. Laboratory Project Id.: Haskell Laboratory Report No. 353-77, May 13, 1977. Rapport inédit.

KENNEDY, Jr., G.L. (1984) *Acute and Environmental Toxicity Studies with Hexazinone*. *Fundamental and Applied Toxicology*, vol. 4, p. 603-611.

KENNEDY, Jr., G.L. et A.M. KAPLAN (1984) *Chronic Toxicity, Reproductive, and Teratogenic Studies of Hexazinone*. *Fundamental and Applied Toxicology*, vol. 4, p. 960-971.

MALEK, D. (1989) *Repeated Dose Dermal Toxicity: 21-Day Study with DPXA3674-207 (Hexazinone) in Rabbits*. E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, P.O. Box 50, Elkton Road, Newark, DE 19714. Study No. HLA 673-89. November 22, 1989. Rapport inédit.

MBH (Maine Bureau of Health) (2000) *Maximum Exposure Guidelines for Drinking Water*. Environmental Toxicology Program, Bureau of Health, Department of Human Services, Maine, January 20, 2000.

MCCOOEY, K.T., et D.F. KRAHN (1980) *Chinese Hamster Ovary Cell Assay for Mutagenicity*. E.I. du Pont de Nemours and Company, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Elkton Road, Newark, DE 19711. Haskell Laboratory Report No.: 56-81, MR No.: 0581-865, December 1, 1980. Rapport inédit.

MEBUS, C.A. (1991) *Reproductive and fertility effects with IN-A3674-207; multigeneration reproduction study in rats*. Haskell Laboratory, Newark, Delaware. Study No. HLA-404-91. September 11, 1991. Rapport inédit.

MENV (Ministère de l'environnement du Québec) (2001) *Règlement sur la qualité de l'eau potable*. Gouvernement du Québec, Loi sur la qualité de l'environnement, 29 mai 2001.

MOH (Ministry of Health) (2000) *Drinking-Water Standards for New Zealand 2000*. New Zealand, Ministry of Health, 145 p.

MSDS (Material Safety Data Sheet) (1992) *Velpar® L*. DuPont Canada Inc., 5 p.

MSSS (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec) (2002) *Principes directeurs d'évaluation du risque toxicologique pour la santé humaine de nature environnementale*. Collection orientations et interventions. 87 p.

MULLIN, L.S. (1987) *Teratogenicity Study of INA-3674 in Rats*. E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, DE. Laboratory Project Id.: Haskell Laboratory Report No. 748-86, January 30, 1987. Rapport inédit.

MUNLEY, S.M. (2002) *Hexazinone (DPX-A3674) Technical: Developmental Toxicity Study in Rabbits*. E.I. du Pont de Nemours and Co. Laboratory report number DuPont-7405, May 3, 2002. Rapport inédit.

NHMRC (National Health and Medical Research Council), 2002 *Australian Drinking Water Guidelines Draft — June 2002. Chapter 10- Monitoring for specific characteristics in drinking water*. National Health and Medical Research Council and Natural Resource management Ministerial council, National Water Quality Management System, p. 10-30, 10-31.

PAN (Pesticide Action Network) (2002) *PAN Pesticides Database - Pesticide Registration Status-Pesticide Registration by Country*. S. Orme and S. Kegley, PAN Pesticides Database, pesticide Action Network, North America (San Francisco, CA, 2002). En ligne. <[http://www.pesticideinfo.org/Search\\_Countries.jsp](http://www.pesticideinfo.org/Search_Countries.jsp)>. Consulté le 26 février 2004.

PAN (Pesticide Action Network) (2004) *Pesticide use in Europe-part one*. This article first appeared in Pesticides News No. 39, March 1998, pages 18-19. En ligne. <<http://www.pan-uk.org/pestnews/pn39/pn39p18.htm>>. Consulté le 26 février 2004.

PHARMAKON RESEARCH INTERNATIONAL, INC. (1989) *Closed Patch Repeated Insult Dermal Sensitization Study (Buehler Method) with IN A3674-207 in Guinea Pigs: Project ID 446-89*. Unpublished study prepared by E. I. du Pont de Nemours and Co., Inc. 35 p.

RAPISARDA, C. (1982) *Metabolism of <sup>14</sup>C-labeled hexazinone in the rat*. E.I. du Pont de Nemours and Co., Biochemicals Dept., Research Div., Experimental Station, Wilmington, DE 19898. Document No. AMR-79-82. Rapport inédit.

REISER, R.W., I.J. BELASCO et R.C. RHODES (1983) *Identification of Metabolites of Hexazinone by Mass Spectrometry*. Biomedical Mass Spectrometry, vol. 10, N° 11, p. 581-585.

RICHARD, R. (2003) Direction des laboratoires d'expertises et d'analyses alimentaires, ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation. Communication personnelle.

RHODES, R.C. et R.A. JEWELL (1980) *Metabolism of <sup>14</sup>C-Labelled Hexazinone in the Rat*. Journal of Agricultural Food Chemistry, vol. 28, p. 303-306.

RUSSELL, Jr., J.F. et D. F. KRAHN (1977) *Mutagenicity Evaluation of S-triazine-2,4(1H,3H)-dione, 3-cyclohexyl-6-dimethylamino-1-methyl-* in *Salmonella typhimurium*. E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Elkton Road, P.O. Box 50, Newark, Delaware 19714. Haskell Laboratory Report No. 588-77, MR No. 0581-693; Date Issued: July 29, 1977. Rapport inédit.

SAMUEL O., A. LEBLANC, J.G. GUILLOT, D. PHANEUF, et J.P. WEBER (1991) *Étude de l'exposition professionnelle des travailleurs forestiers à l'hexazinone*. Sainte-Foy: Centre de toxicologie du Québec pour le ministère des Ressources naturelles du Québec, Direction de l'environnement forestier, Juin 1991, 55 p.

SANTÉ CANADA (2003) *Résumé des recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada*. Comité fédéral-provincial sur l'eau potable du Comité fédéral-provincial de l'hygiène du milieu et du travail, avril 2003.

SAVARD, A. (2003) *Préoccupations exposées par la Direction de la santé publique du Saguenay-Lac-St-Jean: l'utilisation de pesticides pour l'aménagement de bleuetières de type forêt/bleuet sur des territoires publics sous aménagement forestier*. Direction de la santé publique du Saguenay-Lac-St-Jean, rencontre de travail MRNFP-MENV-MAPAQ, à Québec, le 11 juin 2003, 4 p.

SCHNEIDER, Jr., P.W. et A.M. KAPLAN (1983) *Toxicological information on hexazinone*. DuPont, Haskell Laboratory, October 12.

SEROTA, D.G., G.W. WOLFE, S.S. COLE, et al. (1980) *Teratology Study in Rabbits: H-12932: Project No. 201-522. Final rept.* (Unpublished study including project no. 201-521, received Mar 14, 1980 under 352-378; prepared by Hazleton Laboratories America, Inc., submitted by E.I. du Pont de Nemours & Co., Wilmington, Del.; CDL:099298-A).

SHAPIRO, R. (1990) *Acute Inhalation-Limit Test: Hexazinone, Batch # GG1-15: Lab Project Number: T-452*. Unpublished study prepared by Product Safety Labs. 24 p.

SHERMAN, H. et al. (1973a) *Ninety-Day feeding Study in Rats with INA-3674*. Haskell Laboratory. Laboratory Study Id.: 235-73, May 21, 1973. Rapport inédit.

SHERMAN, H. et al. (1973b) *Three-Month Feeding Study in Dogs with INA-3674*. E.I. du Pont de Nemours and Company, Inc., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Newark, DE. Laboratory Project Id.: Haskell Laboratory Report No. 408-73, September 12, 1973. Rapport inédit.

SLONE, Jr., T.W. (1992) *Supplement 1 to: Two-Year Feeding Study in Mice with Hexazinone*. E.I. du Pont de Nemours and Company, Newark, DE. Laboratory Project Id.: HLO-414-81, October 2, 1992. Rapport inédit.

SLONE, Jr., T.W. (1994) *Supplement No. 3: Two-Year Feeding Study in Mice with Hexazinone*. E. I. du Pont de Nemours and Company, Newark, DE. Laboratory Project Id.: HLO-414-81, April 11, 1994. Rapport inédit.

SUMMERS, J.C. (1983) *Unscheduled DNA Synthesis/Rat Hepatocytes In Vitro*. E.I. du Pont de Nemours and Co., Inc., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Elkton Road, P.O. Box 50, Newark, Delaware 19711. Laboratory Report No.:766-82, MR No.: 4508-001, Date Issued: January 4, 1983. Rapport inédit.

USDA (United States Department of Agriculture) (1984) *Pesticide Background Statement: Volume 1: Herbicides*. USDA Forest Service, Agriculture Handbook, N° 633, 72 p.



USDA (United States Department of Agriculture) (1997) *Selected Commercial Formulations of Hexazinone-Human Health and Ecological Risk Assessment Final Draft*. USDA Forest Service Contract No. 53-3187-5-12, Submitted by Syracuse Environmental Research Associates, Inc. and Syracuse Research Corporation, 168 p.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (1987) *Health Advisories for 50 Pesticides*. US Department of Commerce, NTIS, Washington, DC, USA.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (1988) *Hexazinone Science Chapters, Guidance for the Reregistration of pesticide Products containing Hexazinone as the Active Ingredient*. Office of Pesticides and Toxic Substances.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (1992) EPA's Pesticides Fact Sheet Database, Lewis Publishers Inc.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (1994) *Reregistration Eligibility Decision (RED): Hexazinone*. United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, document EPA738-R-94-022, septembre 1994, 234 p.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002a) *Hexazinone: Toxicology Disciplinary Chapter for the Tolerance Reassessment Evaluation Decision Document*. Health Effects Division, Office of Pesticides Programs, US EPA, Arlington, VA, 12 août 2002, 38 p.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002b) *Review of Hexazinone Incident Reports*. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances DP Barcode D282798, Chemical #107201, 1 mai 2002, 4 p.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002c) *2002 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories*. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC, Document EPA 822-R-02-038, Summer 2002, 19 p.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002d) *Overview of Hexazinone Risk Assessment*. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Document ID: OPP-2002-0188-0003, Docket ID: OPP-2002-0188, August 1, 2002, 12 p. En ligne. <[http://cascade.epa.gov/RightSite/dk\\_public\\_collection\\_item\\_detail.htm?ObjectType=dk\\_docket\\_item&cid=OPP-2002-0188-0003&ShowList=xreferences&Action=view](http://cascade.epa.gov/RightSite/dk_public_collection_item_detail.htm?ObjectType=dk_docket_item&cid=OPP-2002-0188-0003&ShowList=xreferences&Action=view)>. Consulté le 26 février 2004.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002e) Tier I Estimated Environmental Concentrations of Hexazinone, for Use in Human Health Risk Assessment. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Document ID: OPP-2002-0188-0011, 14 p. En ligne. <[http://cascade.epa.gov/RightSite/dk\\_public\\_collection\\_item\\_detail.htm?ObjectType=dk\\_docket\\_item&cid=OPP-2002-0188-0011&ShowList=xreferences&Action=view](http://cascade.epa.gov/RightSite/dk_public_collection_item_detail.htm?ObjectType=dk_docket_item&cid=OPP-2002-0188-0011&ShowList=xreferences&Action=view)>. Consulté le 26 février 2004.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002f) *Comment from the Wild Blueberry Commission of Maine Re: Availability of the Risk Assessments on FQPA Tolerance Reassessment Progress of the TRED Hexazinone*. Document ID: OPP-2002-0188-0030, Docket ID: OPP-2002-0188, November 22, 2002, 2 p. En ligne. <[http://cascade.epa.gov/RightSite/dk\\_public\\_collection\\_item\\_detail.htm?ObjectType=dk\\_docket\\_item&cid=OPP-2002-0188-0030&ShowList=xreferences&Action=view](http://cascade.epa.gov/RightSite/dk_public_collection_item_detail.htm?ObjectType=dk_docket_item&cid=OPP-2002-0188-0030&ShowList=xreferences&Action=view)>. Consulté le 26 février 2004.

US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2002g) *Revised: HED Chapter for the Hexazinone Tolerance Reassessment Eligibility Decision*. Document ID: OPP-2002-0188-0027, Docket ID: OPP-2002-0188, August 22, 2002, 47 p. En ligne. <[http://cascade.epa.gov/RightSite/dk\\_public\\_collection\\_item\\_detail.htm?ObjectType=dk\\_docket\\_item&cid=OPP-2002-0188-0027&ShowList=xreferences&Action=view](http://cascade.epa.gov/RightSite/dk_public_collection_item_detail.htm?ObjectType=dk_docket_item&cid=OPP-2002-0188-0027&ShowList=xreferences&Action=view)>. Consulté le 17 mars 2004.

VALACHOS, D.J. IRR, et D.F. KRAHN, (1982) *In Vitro Assay for Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*. E.I. du Pont Nemours and Co., Inc., Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Elkton Road, P.O. Box 50, Newark, Delaware 19711. Laboratory Report No. 768-82, MR No. 4508-001, December 3, 1982. Rapport inédit.

WDNR (Wisconsin Department of Natural Resources) (2004) *WDNR Drinking Water and Groundwater Standards and Health Advisory Level Table*. En ligne. <<http://www.dnr.state.wi.us/org/water/dwg/health/table.html>>. Consulté le 25 février 2004.

WHO (World Health Organisation) (2004) *Guidelines for drinking water quality*. Extracted from *Guidelines for drinking-water quality*, 2<sup>nd</sup> ed. Vol. 2 Health criteria and other supporting information, 1996 (pp. 940-949) and Addendum to vol.2, 1998 (pp. 281-283). En ligne. <[http://www.who.int/docstore/water\\_sanitation\\_health/GDWQ/Summary\\_tables/Tab2c.htm](http://www.who.int/docstore/water_sanitation_health/GDWQ/Summary_tables/Tab2c.htm)>. Consulté le 2 février 2004.

**ANNEXE 1**  
**CINÉTIQUE, MÉTABOLISME ET**  
**TOXICITÉ DE L'HEXAZINONE**

### Études animales et humaine de la toxicocinétique et du métabolisme de l'hexazinone

Formulation	Nature et dose d'exposition	Absorption	Taux sanguin	Élimination-Métabolisme	Référence
<b>Voie orale</b>					
<sup>14</sup> C-hexazinone	3 groupes d'exposition chez des rats CD : 1) 14 mg/kg de <sup>14</sup> C-hexazinone 2) 100 ppm d'hexazinone dans la diète pendant 3 semaines suivi d'une intubation gastrique de 14 mg/kg de <sup>14</sup> C-hexazinone 3) 1 000 mg/kg de <sup>14</sup> C-hexazinone			97 % de la dose radioactive est excrétée dans l'urine (77 %) et les fèces (20 %) pendant une période de 3 à 6 jours. L'hexazinone est métabolisé principalement par hydroxylation et déméthylation entraînant 8 métabolites majeurs. Étude révisée et acceptée par US EPA.	EPA's pesticide fact sheet database, 1992; Rapisarda, 1982 (dans US EPA, 1987); US EPA, 1988
<sup>14</sup> C-hexazinone	2 500 ppm d'hexazinone non radioactif dans la diète des rats pendant 17 jours suivi de l'administration de <sup>14</sup> C-hexazinone			On trouve après 3 jours, 93 % de la dose radioactive dans l'urine et les fèces. L'hexazinone est absent dans l'urine. Les métabolites de l'hexazinone sont principalement des composés libres, les 2 plus importants sont les métabolites A et B et en moindre importance le métabolite C. Les métabolites D et F sont mineurs dans les urines.	Reiser <i>et al</i> , 1983
<sup>14</sup> C-hexazinone	2 500 ppm d'hexazinone (125 mg/kg) non radioactif dans la diète des rats Charles River-CD pendant 17 jours, suivi de l'intubation intra gastrique de 18,3 mg de <sup>14</sup> C-hexazinone		L'hexazinone est rapidement absorbé	On trouve après 72 h, 93,3 % de la dose radioactive dans l'urine (61 %), les fèces (32 %), le tube gastro-intestinal (0,06 %) et l'air expiré (0,08 %). Il n'y a pas de radioactivité dans les tissus. La majorité de la radioactivité est éliminée après 24 h dans l'urine (57 %) et les fèces (23 %). Moins de 1 % d'hexazinone se trouve dans les fèces et l'urine, les principaux métabolites sont les métabolites A et C. L'ordre d'importance des autres métabolites est différent selon les milieux : Urine: B > D > F > G Fèces: E > F > G > B > D	Rhodes et Jewell, 1980
Hexazinone technique pur à 99 %	Un volontaire humain 0,5 mg (0,006 mg/kg)			L'hexazinone est en grande partie métabolisé et excrété principalement sous la forme des métabolites A, B et C. Après 25 h et 94 h, on trouve respectivement dans l'urine 11 % et 19,4 % de la dose d'exposition. La répartition des produits est : 25 h : hexazinone 0,1 %; A, 1,2 %; B, 3,8 %; C, 5,8 % 94 h: hexazinone 0,1 %; A, 1,2 %; B, 8,6 %; C, 9,4 %	Samuel <i>et al</i> , 1991
Hexazinone technique pur à 99 %	Un volontaire humain 1,0 mg (0,012 mg/kg)			L'hexazinone est en grande partie métabolisé et excrété principalement sous la forme des métabolites A, B et C. Après 25 h et 94 h, on trouve respectivement dans l'urine 11,8 % et 17,8 % de la dose d'exposition. La répartition des produits est : 25 h : hexazinone 0; A, 3,1 %; B, 5,3 %; C, 3,4 % 94 h: hexazinone 0; A, 3,1 %; B, 9,3 %; C, 5,5 %	Samuel <i>et al</i> , 1991

### Données expérimentales sur la toxicité aiguë de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Toxicité orale aiguë</b>					
Hexazinone technique pur à plus de 98 %, en suspension à 10-15 % dans le mélange acétone/-huile de maïs (15/85)	Rat Crl-CD mâle	Gavage de 1 200; 1 400; 1 600 ou 2 000 mg/kg 10/groupe	Les effets observés immédiatement et 48 h après le traitement sont : léthargie, ataxie, salivation, affaissement, mouvements de mastication et fourrure ébouriffée. Des convulsions cloniques sont observées chez les mourants. Tous les décès surviennent dans les 2 jours suivant le traitement. DL <sub>50</sub> : 1690 mg/kg	Classé dans la catégorie III Étude révisée et acceptée par US EPA	EPA's pesticide fact sheet database, 1992; Kennedy, 1984; US EPA, 1988
Hexazinone technique pur à plus de 98 %	Cobaye Hartley mâle	700; 850; 900 ou 1 000 mg/kg 10/groupe	Les effets toxiques sont les mêmes que ceux observés chez les rats. DL <sub>50</sub> : 860 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Kennedy, 1984
Hexazinone technique pur à 95,8 %	Chien Beagle mâle	2 250 ou 3 400 mg/kg d'hexazinone administré dans des capsules de gélatine et 1000 mg/kg par intubation intra gastrique dans une suspension aqueuse à 15 % 1/groupe	Aux taux de 1 000 mg/kg, les effets observés, 10 à 20 min après le traitement sont : vomissements, tremblements, salivation et respiration rapide. Le lendemain du traitement, le seul effet noté est la présence de diarrhée. Le chien a survécu sans séquelles. Les effets notés aux taux supérieurs sont plus prononcés et sont accompagnés de larmoiments. Les chiens ont survécu aux taux élevés sans signes apparents après 15 jours. DL <sub>50</sub> > 3400 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Kennedy, 1984
Hexazinone technique	Rat Sprague-Dawley	250; 750; 1 000 et 1 500 mg/kg (mâle et femelle) 10/sexe/groupe	DL <sub>50</sub> : 1 200 mg/kg (mâle et femelle)	Classé dans la catégorie III	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle)
Hexazinone (solution à 25 %)	Rat Crl-CD, mâle	Doses non spécifiées 10/groupe	Ne supporte aucun effet toxique relié au traitement DL <sub>50</sub> : 7 080 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)
Hexazinone (Velpar®) (solution à 25 %)	Rat Crl-CD, mâle	6 000 à 9 000 ppm 10/groupe	Les signes observés sont : diminution du poids corporel, faiblesse, yeux mi-clos, périnée humide et coloré, face colorée, respiration laborieuse, ataxie et convulsions. DL <sub>50</sub> : 6 887mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997); MSDS, 1992
Hexazinone en granules (10 %) en suspension dans l'huile de maïs	Rat mâle	Doses non spécifiées 10/groupe	Pas de changements pathologiques, pas de mortalité, mais seulement une légère diminution du poids corporel est notée. DL <sub>50</sub> > 7 500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)
Métabolite A	Rat Sprague-Dawley mâle	1 500; 2 250 et 4 686 mg/kg 1/groupe	Les effets observés se sont produits le lendemain du traitement seulement; perte de poids corporel aux taux de 2 250 et 4 686 mg/kg, diarrhée au taux de 2 250 mg/kg et périnée humide au taux de 4686 mg/kg DL <sub>50</sub> > 4 686 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)

### Données expérimentales sur la toxicité aiguë de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Toxicité orale aiguë (suite)</b>					
Métabolite B	Rat Sprague-Dawley mâle	1 500; 2 250 et 5 000 mg/kg 1/groupe	Perte de poids corporel notée pendant les 2 jours qui ont suivi le traitement. Légère coloration du périnée est notée du 2 <sup>e</sup> au 4 <sup>e</sup> jour au taux de 5 000 mg/kg. DL <sub>50</sub> > 5 000 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)
Métabolite C	Rat Sprague-Dawley mâle	1 000; 1 500; 2 250; 3 400; 5 000 et 7 500 mg/kg 1/groupe	Perte de poids corporel notée de façon sporadique dans les groupes de rats. Le lendemain du traitement, on note une congestion au taux de 2 250 mg/kg et la présence d'un périnée humide au taux de 5 000 mg/kg. DL <sub>50</sub> > 7 500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)
Métabolite D	Rat Sprague-Dawley mâle	670; 2 250; 3 400; 5 000 et 7 500 mg/kg 1/groupe	Perte de poids corporel du 1 <sup>er</sup> au 3 <sup>e</sup> jour après le traitement et une chromodacryorrhée au taux de 2 250 mg/kg. Les signes observés sont : augmentation de la respiration et congestion aux taux supérieurs à 3 400 mg/kg; fasciculations aux taux supérieurs à 5 000 mg/kg; museau coloré et périnée humide et coloré au taux de 7 000 mg/kg. DL <sub>50</sub> > 7 500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)
Métabolite E	Rat Sprague-Dawley mâle	5 000 et 7 500 mg/kg 1/groupe	Les effets observés sont : perte de poids corporel, périnée humide et coloré, salivation, diarrhée, respiration rapide et chromodacryorrhée. DL <sub>50</sub> > 7 500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Du Pont Canada Inc., 1991 (communication personnelle); Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)
<b>Toxicité cutanée aiguë et irritation</b>					
Hexazinone technique pur à 93 % en suspension aqueuse à 24 %	Lapin mâle	5 278 mg/kg appliqué sur le tronc rasé de 3 lapins pendant 24 h (correspondant à 10 % de l'aire de la surface corporelle totale)	Des signes transitoires d'irritation cutanée sont notés. Un lapin sur 3 présente un érythème peu sévère immédiatement après le contact qui disparaît au cours des 24 h après le rinçage. Tout est normal pendant les 14 jours d'observation suivant le traitement. DL <sub>50</sub> > 5 278 mg/kg	Classé dans la catégorie IV Étude révisée et acceptée par US EPA	EPA's pesticide fact sheet database, 1992; Kennedy, 1984; US EPA, 1988
Hexazinone technique pur à plus de 98 % en suspension aqueuse	Cobaye Hartley	0,05 ml d'une suspension de 25 ou 50 % est appliqué sur des surfaces séparées sur la peau rasée pendant 24 h et 48 h	Pas d'irritation cutanée.	Classé dans la catégorie IV	EPA's pesticide fact sheet database, 1992; Kennedy 1984

### Données expérimentales sur la toxicité aiguë de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Toxicité cutanée aiguë et irritation (suite)</b>					
Hexazinone (solution à 25 %)	Lapin mâle	2 250; 3 400; 5 000 ou 7 500 mg/kg appliqué sur la peau intacte pendant 24 h 1/groupe De plus, un groupe de 5 lapins à 7 500 mg/kg	Pas de mortalité ou d'effets nocifs rapportés. DL <sub>50</sub> > 7 500 mg/kg	Classé dans la catégorie IV	Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)
Hexazinone (solution à 25 %)	Lapin de Nouvelle-Zélande mâle	0,5 g pendant 24 h sur l'épiderme intacte (à 2 endroits) et sur un épiderme scarifié (à 2 endroits). 6/groupe	Pas d'irritation primaire de la peau, l'index gastrique se situe entre 0 et 0,70.		Schneider et Kaplan, 1983 (dans USDA, 1984 et 1997)
Hexazinone technique	Lapin	0,5 g pendant 24 h sur l'épiderme intacte (à 2 endroits) et sur un épiderme scarifié (à 2 endroits). 6/groupe	Présence d'érythème observé chez 3 lapins et d'œdème chez un lapin après 3 jours.	Classé dans la catégorie IV Étude révisée et acceptée par US EPA	US EPA, 1988
<b>Irritation des yeux</b>					
Hexazinone (solution à 25 %)	Lapin		Lésion cornéenne et irritation.	Classé dans la catégorie I	Dashiell et Henry, 1982 (dans US EPA, 1987 et 2002)
Hexazinone technique pur à plus de 98 % en poudre	Lapin de Nouvelle-Zélande	48 mg placé dans le sac conjonctival de l'oeil droit pendant 20 s chez 2 lapins (rinçage de l'oeil d'un lapin) L'oeil gauche n'est pas traité.	Cornée : -lésions modérées et profondes après 1 jour -légère vascularisation superficielle après 14 jours Iris : -légère congestion après 4 h -iritis légère à modérée pendant 2 jours -redevient normal après 3 jours Conjonctive : -rougeur, gonflement et écoulement après 1-2 h -redevient normal après 14 jours		EPA's pesticide fact sheet database, 1992; Kennedy, 1984

### Données expérimentales sur la toxicité aiguë de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Irritation des yeux (suite)</b>					
Hexazinone technique pur à plus de 98 % en poudre	Lapin de Nouvelle-Zélande	42 mg placé dans le sac conjonctival de l'oeil droit chez 9 lapins (6 lapins avec lavage des yeux et 3 sans lavage des yeux). L'oeil gauche n'est pas traité.	Opacité cornéenne de légère à modérée et sévère conjonctivite chez les 6 lapins ayant les yeux non lavés. Une iritis modérée est notée chez 6 d'entre eux et 4/6 lapins présentent une opacité cornéenne de légère à modérée avec vascularisation, pendant au moins 28 jours. Les lapins, ayant subi un lavage des yeux, présentent une opacité cornéenne de très légère à légère, une iritis modérée et une conjonctivite de légère à sévère. 21 à 28 jours après le traitement, tout redevient normal.	Classé dans la catégorie I Étude révisée et acceptée par US EPA	Kennedy, 1984 US EPA, 1988
<b>Toxicité aiguë via l'inhalation</b>					
Hexazinone technique pur à plus de 98 %	Rat Charles River mâle	2,94; 5,15 et 7,48 mg/L 10/groupe	Aucun animal n'est mort. Le seul signe observé pendant l'exposition fut une respiration laborieuse. Les rats exposés à la dose la plus élevée salivaient anormalement. Tout est revenu à la normale après 14 jours. CL <sub>50</sub> > 7,48 mg/L	Classé dans la catégorie III Étude révisée et acceptée par US EPA	EPA's pesticide fact sheet database, 1992; Kennedy, 1984; US EPA, 1988
Hexazinone			CL <sub>50</sub> > 3,94 mg/L	Classé dans la catégorie III par US EPA	Shapiro, 1990 (dans US EPA, 2002a)
<b>Voie intra péritonéale</b>					
Hexazinone technique pur à plus de 98 % dans une solution saline à 7-10 %	Rat Charles River mâle	500; 550 ou 600 mg/kg 10/groupe	Les signes cliniques sont comparables à ceux observés chez les rats exposés par voie orale. DL <sub>50</sub> : 530 mg/kg	Classé dans la catégorie III	Kennedy, 1984



### Données expérimentales sur la toxicité subaiguë de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Toxicité orale subaiguë</b>					
Hexazinone technique pur à 89,3 %, en suspension à 5 % dans l'huile de maïs	Rat Charles River mâle	Intubation de 0 ou 300 mg/kg pendant 10 jours, 2 périodes de 5 jours, séparées de 2 jours de repos 6/groupe	Légère réduction du gain pondéral. Aucun signe toxicologique particulier ou de réponse pharmacologique particulière. Aucun changement anatomopathologique.		Kennedy, 1984
Hexazinone technique pur à plus de 98 % en suspension à 5 % dans l'huile de maïs	Rat Charles River mâle	Intubation de 0 ou 300 mg/kg pendant 5 jours, 2 périodes de 5 jours, séparées d'un 2 jours de repos 6/groupe	Légère réduction du gain pondéral. Aucun signe toxicologique particulier ou de réponse pharmacologique particulière. Aucun changement anatomopathologique.		Kennedy, 1984
Hexazinone technique pur à 94,0-95,8 %	Rat Cri-CD	0; 200; 1 000 et 5 000 ppm pendant 3 mois (0; 16/16; 81/87 et 440/450 mg/kg/jour (mâles/femelles)) 16/sexe/groupe	Aucun signe pharmacologique ou toxique. Les résultats hématologiques et biochimiques et les examens pathologiques (nécropsie, évaluation du poids des organes et histopathologie) ne sont pas reliés au traitement. Légère réduction du poids corporel des rats au taux de 5000 ppm. LOAEL : 5 000 ppm NOAEL : 1 000 ppm	Étude réalisée et acceptée par US EPA	Sherman <i>et al.</i> , 1973a (dans US EPA, 2002a)
Hexazinone 97,5 %	Chien Beagle	0; 200; 1 000 et 5 000 ppm pendant 3 mois (0; 5/7; 26/32 et 123/137 mg/kg/jour (mâles/femelles)) 4/sexe/groupe	Une légère diminution du gain pondéral ainsi qu'une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines et une diminution du ratio albumine globuline sont notées au taux de 5000 ppm. L'augmentation du poids relatif du foie à la dose la plus élevée n'est accompagnée d'aucun changement histopathologique. Aucun changement histopathologique dans les autres organes. LOAEL : 123/137 mg/kg/jour NOAEL : 1000 ppm (26/32 mg/kg/jour)	Étude révisée et acceptée par US EPA	Sherman <i>et al.</i> , 1973b (dans US EPA, 2002a)
Hexazinone technique pur à plus de 98 %	Souris CD-1	0; 250; 500; 1 250; 2 500 et 10 000 ppm pendant 8 semaines 10/sexe/groupe (2 groupes de témoins) (0; 37,5; 75,0; 187,5; 375 ou 1 500 mg/kg/jour)	Aucun effet nocif ne fut rapporté. Le seul effet observé est une augmentation du poids relatif et absolu du foie au taux de 10000 ppm. NOEL : 2 500 ppm (375 mg/kg)		Kennedy et Kaplan, 1984
Hexazinone technique pur à plus de 98%	Lapin de Nouvelle-Zélande mâle	0; 70 ou 680 mg/kg appliqué sur le tronc rasé des lapins pendant 10 jours à 6h/jour 6/groupe	Pas de signes d'irritation ou de toxicité.		Kennedy, 1984

### Données expérimentales sur la toxicité subaiguë de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Toxicité orale subaiguë (suite)</b>					
Hexazinone technique pur à plus de 98 %	Lapin de Nouvelle-Zélande mâle	0; 50; 400 ou 1 000 mg/kg/jour dans l'eau distillée sur la peau intacte, 6h/jour pendant 21 jours 5/sexe/groupe	Aucun effet systémique ou cutané n'a été observé aux différentes doses testées. NOAEL > 1 000 mg/kg/jour	Étude révisée et acceptée par US EPA	Malek, 1989 (dans US EPA, 2002a)
<b>Toxicité cutanée subaiguë</b>					
Hexazinone technique pur à plus de 98 %	Lapin de Nouvelle-Zélande mâle	0; 35; 150 ou 770 mg/kg, appliqué sur le tronc rasé des lapins pendant 10 jours à 6h/jour 6/groupe	Une légère augmentation de l'activité des SAP et SGPT observée au taux de 770 mg/kg. Tout redevient à la normale 53 jours après le traitement.		Kennedy, 1984
<b>Sensibilisation</b>					
Solution de 1 % d'hexazinone technique pur à plus de 98% en suspension dans du phtalate de diméthyle	Cobaye Hartley	0,1 ml administré par voie intradermique, une fois par semaine pendant 4 semaines. Suivi de 2 semaines de repos et d'une application topique de 0,05 ml d'une suspension aqueuse à 25 % ou 50 % sur la peau rasée (10 témoins n'ont pas reçu de traitement au préalable)	Pas de sensibilisation cutanée.	L'étude doit être refaite parce que le protocole n'était pas conforme et qu'il n'y avait pas de témoins positifs.	Kennedy, 1984; US EPA, 1988
Hexazinone	Cobaye	Méthode de Buehler	Pas de sensibilisation cutanée.		Pharmakon Research International, Inc., 1989 (dans US EPA, 2002a)

SAP : phosphatase alcaline sérique

SGPT : glutamique-pyranique transaminase

### Données expérimentales sur la toxicité chronique de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Toxicité orale chronique et oncogénéicité</b>					
Hexazinone technique pur à 94 – 95,8 %	Rat Charles River CD	0; 200; 1 000 et 2 500 ppm pendant 2 ans (0; 10,2/12,5; 53,4/67,5 et 138,3/178,6 mg/kg/jour (mâles/femelles)) 36/sexe/groupe (2 groupes de témoins)	Une diminution du gain pondéral est notée chez les 2 sexes au taux de 2 500 ppm et chez les femelles au taux de 1 000 ppm. Des modifications du poids relatif des organes sont observées, par contre, les signes cliniques, l'aspect macroscopique ou microscopique des organes et les résultats biochimiques ne sont pas reliés au traitement. Les modifications hématologiques observées chez les mâles exposés à 2 500 ppm sont une légère augmentation de la quantité de leucocytes totaux avec une plus grande proportion d'éosinophile. Augmentation de l'alcalinité de l'urine au taux de 2 500 ppm. Aucun effet cancérigène n'est relié au traitement. LOAEL : 1 000 ppm NOAEL : 200 ppm	Étude révisée et acceptée par US EPA	Kaplan <i>et al.</i> , 1977 (dans US EPA, 2002a)
Hexazinone technique pur à 95 – 99 %	Souris CD-1	0; 200; 2 500 et 10 000 ppm pendant 2 ans 80/sexe/groupe (0; 28/34; 366/450 et 1 635/1 915 mg/kg/jour (mâles/femelles))	Modification au niveau de la partie distale de la queue (décoloration et formation d'une croûte opaque) aux taux de 2 500 et 1 000 ppm. Réduction du gain pondéral au taux de 2 500 ppm. Les tests cliniques ne montrent pas de modifications des paramètres hématologiques. L'aspect macroscopique des organes n'est pas modifié, par contre, le poids du foie est légèrement augmenté chez les souris exposées au taux le plus élevé. Des modifications histopathologiques sont observées au foie au taux de 2 500 et 10 000 ppm. Réponse cancérigène au foie au taux le plus élevé chez la femelle, néoplasie observée mais non significative. LOAEL : 2 500 ppm (mâles); 10 000 ppm (femelles) NOAEL : 200 ppm (mâles); 2 500 ppm (femelles)	Evidence de cancérogénéicité équivoque. L'hexazinone est classé par le HED Carcinogenicity Peer Review Committee dans la catégorie D, i.e. qu'il ne peut être classé pour sa cancérogénéicité chez l'humain	Goldenthal, 1989; Slone, 1992; Slone, 1994 (dans US EPA, 2002a)
Hexazinone	Chien Beagle	0; 200; 1 500 ou 6 000 ppm pendant 52 semaines 5/sexe/groupe (0; 5/5; 41,2/37,6; 161,5/167 mg/kg/jour (mâles/femelles))	Les signes cliniques sont observés chez les mâles aux taux de 1 500 ppm et 6 000 ppm et chez les femelles au taux le plus élevé. Les effets observés au taux le plus élevé sont des modifications pathologiques du foie (forme irrégulière, aplasie et volume augmenté), une augmentation du ratio foie/poids corporel, une diminution du poids corporel et des modifications en biologie clinique. Au taux de 1 500 ppm, on rapporte des modifications microscopiques au foie ainsi qu'à la biologie clinique (globuline, phosphatase alcaline). LOAEL : 1 500 ppm NOAEL : 5 mg/kg/jour (200 ppm)	Cette étude a servi à déterminer le NOAEL de 5 mg/kg/jour qui est recommandé par le RfD/Peer Review Committee pour estimer la Df qui est 0,05 mg/kg/jour	Dalgard, 1991(dans US EPA, 2002a)
<b>Effets sur le développement et la reproduction</b>					
Hexazinone technique pur à 94,0 – 95,8 %	Rat Cri-CD	0; 200; 1 000 et 5 000 ppm par voie orale pendant une génération (0; 10; 50 et 250 mg/kg/jour) 16/sexe/groupe	Aucun signe pharmacologique ou toxique. Les résultats hématologiques et biochimiques et les examens pathologiques (nécropsie, évaluation du poids des organes et histopathologie) ne sont pas reliés au traitement. Légère réduction du poids corporel des rats au taux de 5 000 ppm. Aucun effet nocif sur la fertilité. Légère réduction du poids corporel des jeunes âgés de 21 jours au taux de 5 000 ppm. NOEL : 50 mg/kg/jour		EPA's pesticide fact sheet database, 1992; Kennedy et Kaplan, 1984

### Données expérimentales sur la toxicité chronique de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Effets sur le développement et la reproduction (suite)</b>					
Hexazinone technique pur à 98 %	Rat Crl-CD	0; 200; 1 000 et 2 500 ppm par voie orale pendant 3 générations (0; 10; 50 et 125 mg/kg/jour) 36/sexe/groupe (2 groupes de témoins)	Pas de modifications selon les index de fertilité, de viabilité et de lactation. Les rejets en F2 et F3 exposés à la dose la plus élevée présentent pendant le sevrage un poids corporel moyen légèrement bas. La fertilité est normale chez les mâles et femelles. LEL : 125 mg/kg/jour (2 500 ppm) NOEL : 50 mg/kg/jour	Étude incomplète, des données supplémentaires doivent être fournies (US EPA)	Haskell, 1975 (dans US EPA, 1988); IRIS, 1994; Kennedy et Kaplan, 1984; US EPA, 1988
Hexazinone technique pur à 98 %	Rat Sprague-Dawley	0; 200; 2 000; et 5 000 ppm par voie orale (F <sub>0</sub> = 0; 11,8/14,3; 117/143; 294/383 F <sub>1</sub> = 0, 15,3/17,7; 154/180; 399/484 (mâles/femelles)) 30/sexe/groupe	Aucune toxicité et aucun effet aux organes reproducteurs chez les adultes. Diminution du poids corporel et du gain pondéral chez les rejets à la dose médiane. Réduction du poids corporel des rejets femelles à la naissance et durant l'allaitement. Effet systémique chez les rejets: LOAEL de 2 000 ppm NOAEL de 200 ppm Effet sur la reproduction chez les rejets: LOAEL de 2 000 ppm NOAEL de 200 ppm	Étude révisée et acceptée par US EPA	Mebus, 1991 (dans US EPA, 2002a)
Hexazinone technique pur à 97,5 %	Rat Crl-CD femelle gravide	0; 200; 1 000 et 5 000 ppm par voie orale entre le 6 <sup>e</sup> et le 15 <sup>e</sup> jour de gestation (0; 19; 45 et 482 mg/kg/jour). De 25 à 27 rates/groupe Césarienne le 21 <sup>e</sup> jour de gestation	Une légère diminution du gain pondéral chez les mères gravides exposées à 5 000 ppm. Aucune modification de la capacité de reproduction et aucun effet embryotoxique n'a été rapportée. Toxicité maternelle : LOAEL de 482 mg/kg/jour NOAEL de 95 mg/kg/jour Effet sur le développement : NOAEL de 482 mg/kg/jour	Étude révisée et jugée inacceptable par US EPA en raison de données manquantes	Culik <i>et al.</i> , 1974 (dans US EPA, 2002a)
Hexazinone technique pur à 100 %	Lapin de Nouvelle-Zélande, femelle gravide	Gavage de 0; 20; 50 ou 125 mg/kg/jour entre le 6 <sup>e</sup> et le 19 <sup>e</sup> jour de gestation 17 lapines/groupe Césarienne le 29 <sup>e</sup> jour de la gestation	Toxicité maternelle; au taux de 125 mg/kg/jour on observe une diminution du poids corporel, une augmentation des résorptions et signes cliniques. Aucun effet sur la capacité de reproduction. Globuline : modification du développement squelettique à la dose la plus élevée, tel un retard de l'ossification des extrémités des côtes et des côtes supplémentaires. Effet sur le développement : LOAEL de 125 mg/kg/jour NOAEL de 50 mg/kg/jour Toxicité maternelle : LOAEL de 125 mg/kg/jour NOAEL de 50 mg/kg/jour	Étude révisée et jugée inacceptable par US EPA en raison de données manquantes	Serota <i>et al.</i> , 1980 (dans US EPA, 1994 et 2002)
Hexazinone technique pur à 98,8 %	Lapin souche Hra:(NWZ)SPF femelle gravide	Gavage de 0; 20; 50; 125 ou 175 mg/kg/jour entre le 7 <sup>e</sup> et le 28 <sup>e</sup> jour de gestation 22 lapines/groupe Césarienne le 29 <sup>e</sup> jour de la gestation	Diminution du poids pondéral et de la consommation de nourriture, avortements spontanés, mortalité et signes cliniques chez les mères au taux de 125 mg/kg/jour. Diminution de poids fœtal moyen chez les mâles et femelles de 125 mg/kg/jour. Effet sur le développement : LOAEL de 125 mg/kg/jour NOAEL de 50 mg/kg/jour Toxicité maternelle : LOAEL de 125 mg/kg/jour NOAEL de 50 mg/kg/jour	Étude révisée et acceptée par US EPA	Munley, 2002 (dans US EPA, 2002a)

### Données expérimentales sur la toxicité chronique de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Effet	Commentaire	Référence
<b>Effets sur le développement et la reproduction (suite)</b>					
Hexazinone technique dans solution aqueuse à 5 % de méthyle de cellulose	Rat CrI :CD@BR, femelle gravide	Gavage de 0; 40; 100; 400 ou 900 mg/kg/ jour entre le 7 <sup>e</sup> jour et le 16 <sup>e</sup> jour de gestation. 25 rates/groupe Césarienne le 22 <sup>e</sup> jour de gestation	Les effets sur le développement à la dose la plus élevée sont : diminution du poids corporel des fœtus, ossification partielle, anomalies au niveau des reins et des sternèbres. Toxicité maternelle : au taux de 400 mg/kg/jour, on observe une diminution de la consommation alimentaire accompagnée d'une diminution du poids corporel ainsi qu'une augmentation du poids relatif du foie et de l'incidence de signes cliniques. Effet sur le développement :  Toxicité maternelle : LOAEL de 900 mg/kg/jour NOAEL de 400 mg/kg/jour LOAEL de 400 mg/kg/jour NOAEL de 100 mg/kg/jour	Étude révisée et acceptée par US EPA	Mullin, 1987 (dans US EPA, 2002a)

## Essais de mutagénicité de l'hexazinone

Formulation	Organisme	Nature et dose d'exposition	Activation métabolique		Résultat	Commentaire	Référence
			Avec	Sans			
<b>Mutation génique (<i>in vitro</i>)</b>							
Hexazinone	<i>Salmonella typhimurium</i>	400 µg/Petri 800 µg/Petri 1200 µg/Petri 1600 µg/Petri 2000 µg/Petri	*	*	-	Étude révisée et classée inacceptable par US EPA	Russell et Krahn, 1977 (dans US EPA, 2002a)
			*	*	-		
			*	*	-		
			*	*	-		
			*	*	-		
Hexazinone	<i>Salmonella typhimurium</i> Souches : TA98; TA100; TA1535; TA1538	Concentration > 7000 µg/Petri	*	*	-		Du Pont, 1979 (dans US EPA, 1987)
Hexazinone	Cellules CHO	Induction de mutation ponctuelle directe au locus HGPRT	*	*	-	Aucune évidence d'un effet mutagène. Étude révisée et acceptée par US EPA	McCooley et Krahn, 1980 (dans US EPA, 2002a)
<b>Modification chromosomique</b>							
Hexazinone	Cellules CHO	0,4; 1,0; 2,0 mg/ml 4,0 mg/ml 5,0 mg/ml 5,0 mg/ml Analyse des chromosomes	*	*	- + - +	Test cytogénétique <i>in vitro</i> Étude révisée et acceptée par US EPA	Valachos <i>et al.</i> , 1982 (dans US EPA, 1987); US EPA, 1988
Hexazinone	Rat Sprague-Dawley	Gavage de 0; 100; 300 ou 1 000 mg/kg Analyse des chromosomes des cellules de la moelle osseuse 3/sexe/groupe			-	Test cytogénétique <i>in vivo</i> Aucune évidence d'aberrations chromosomiques. Étude révisée et jugée inacceptable par US EPA	Farrow <i>et al.</i> , 1982 (dans US EPA, 2002a)
Hexazinone 25 %	Souris CrI:CD-1 (1CR)BR	Gavage de 0; 1 000; 2 000 ou 3 000 mg/kg Analyse des chromosomes des cellules de la moelle osseuse 5/sexe/groupe				Étude révisée et classée acceptable par US EPA. Aucune évidence d'effet clastogène ou aneugène dans les érythrocytes à la dose de 3 000 mg/kg malgré des effets toxiques importants chez les souris	Ford, 2000 (dans US EPA, 2002a)
<b>Dommages à l'ADN (<i>in vitro</i>)</b>							
Hexazinone	Hépatocytes de rat (Charles River/ Sprague-Dawley)	½ log des concentrations de 10 <sup>5</sup> à 10 mM et à 30 mM Mesure la synthèse non programmée d'ADN			-	Synthèse non programmée d'ADN Étude révisée et acceptée par US EPA	Summers, 1983 (dans US EPA, 1994 et 2002)

Cellules CHO: Cellules ovariennes de hamster de Chine

HGPRT: Hypoxantine - guanine - phosphoribosyl transférase