

# L'atrazine

## Recommandation

*La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) pour l'atrazine dans l'eau potable est de 0,005 mg/L (5 µg/L). Cette recommandation s'applique à la fois à l'atrazine et à ses métabolites N-désalkylés.*

## Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

L'atrazine ( $C_8H_{14}ClN_5$ ) est un herbicide de triazine chloro-N-dialkyl-substituée dont la masse moléculaire est de 215,7. L'atrazine de qualité technique est une poudre cristalline incolore dont le point de fusion se situe entre 175 et 177 °C et qui présente une solubilité moyennement faible dans l'eau de 30 mg/L à 20 °C.<sup>1</sup> Sa pression de vapeur est de  $3 \times 10^{-7}$  mm Hg ( $0,4 \times 10^{-7}$  kPa) à 20 °C; sa volatilité est faible et sa constante de la loi de Henry est de moins de  $10^{-7}$  atm·m<sup>3</sup>/mol.<sup>2</sup> Le log de son coefficient de partage dans le mélange octanol-eau est de 2,75.<sup>3</sup> L'atrazine ne semble pas être très sujette à la bioaccumulation dans la chaîne alimentaire.<sup>4</sup>

L'atrazine est beaucoup utilisée au Canada pour détruire les mauvaises herbes en pré-émergence et en post-émergence dans le maïs, mais aussi dans le lin, et pour détruire totalement la végétation dans les secteurs non cultivés et dans les zones industrielles. Près de 2 millions de kilogrammes de l'ingrédient actif (i.a.) ont été vendus au Canada en 1988, dont environ 70 % en Ontario.<sup>5</sup>

L'atrazine se dégrade lentement dans les eaux acides par hydrolyse et par N-désalkylation, sa demi-vie étant d'environ 12 semaines à un pH de 5 et à 20 °C; la dégradation est négligeable dans les eaux neutres ou légèrement alcalines, sa demi-vie étant alors d'au moins deux ans.<sup>2</sup> L'atrazine persiste modérément dans les sols des climats tempérés; elle persiste jusqu'à une saison entière sur le terrain, dans des conditions moyennes,<sup>6</sup> et plus longtemps dans certaines circonstances.<sup>2</sup> On signale un coefficient moyen d'adsorption dans le sol, K, de  $163 \pm 80$  pour 56 types de sol (les valeurs de K inférieures à 300-500 sont considérées comme révélatrices d'un potentiel élevé de migration dans le

sol). Le coefficient de distribution dans le mélange sol-eau,  $K_d$ , est faible et il varie entre 0,4 pour les sables et 8 pour les autres sols.<sup>2</sup> L'atrazine a donc été considérée par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis<sup>7</sup> comme un produit chimique de priorité A pour ce qui est de la contamination potentielle des eaux souterraines et elle se classe au premier rang des 83 pesticides risquant de contaminer les eaux souterraines inclus dans le plan de priorité établi par Agriculture Canada.<sup>8</sup>

## Exposition

### Eau

Dans les régions où l'atrazine est beaucoup utilisée, elle (ou ses métabolites désalkylés) est l'un des pesticides les plus fréquemment décelés dans les eaux de surface et dans les eaux de puits. On a signalé des cas de contamination par l'atrazine en Colombie-Britannique,<sup>9</sup> en Nouvelle-Écosse, à l'Île-du-Prince-Édouard, au Québec, en Ontario et en Saskatchewan.<sup>10</sup> En 1985, 85 % des échantillons d'eau ambiante recueillis dans un secteur du Sud-Ouest de l'Ontario se sont révélés contaminés par des traces d'atrazine.<sup>11</sup> Des résultats analogues ont été signalés pour des eaux de surface du Québec.<sup>10</sup>

On a décelé des concentrations d'atrazine égales ou supérieures à 1 µg/L dans 17 % des 351 puits de fermes ontariennes inspectés au cours de l'étude de surveillance de l'alachlore réalisée en 1985 par le ministère de l'Environnement de l'Ontario.<sup>12</sup> La concentration maximale enregistrée était de 1 200 µg/L; la concentration médiane des 59 échantillons positifs dont la concentration a été mesurée était de 2,5 µg/L (concentrations traces inférieures à 1 µg/L non mesurées). Seulement une centaine de ces puits étaient utilisés pour l'approvisionnement en eau domestique, mais les deux tiers d'entre eux renfermaient de l'atrazine.<sup>11</sup> Neuf sources d'approvisionnement municipales ont aussi été testées. La municipalité de Dresden (Ontario), située dans la région de la ceinture de maïs du Sud-Ouest de l'Ontario, était la seule sérieusement touchée : des résultats positifs

ont été obtenus pour 39 des 54 analyses de l'eau brute servant à son approvisionnement. La concentration maximale était de 6,4 µg/L dans le cas de l'eau brute, de 4,3 µg/L dans le cas de l'eau traitée de manière traditionnelle (21 échantillons positifs/48 échantillons) et de 1,4 µg/L dans le cas de l'eau traitée à l'aide de charbon actif en poudre (CAP) (neuf échantillons positifs).<sup>12</sup>

En 1986, le ministère de l'Environnement de l'Ontario a effectué des enquêtes au sujet de l'atrazine et de la déséthylatrazine, son métabolite, dans 37 puits de ferme représentatifs et dans 30 sources d'approvisionnement municipales (25 échantillons d'eau de surface et cinq échantillons d'eau souterraine). La contamination, du moins par des traces, était de 100 % dans le cas des puits de ferme et des eaux de surface servant à l'approvisionnement municipal et de 40 % dans le cas de puits servant à l'approvisionnement municipal. Toutefois, les concentrations étaient supérieures à 1 µg/L dans 17 % des puits de ferme et dans 44 % des sources d'approvisionnement municipales. Dans le cas des puits de ferme, les concentrations médiane et maximale étaient respectivement de 0,5 et de 10,5 µg/L; dans le cas des sources d'approvisionnement municipales, les concentrations médiane et maximale étaient respectivement de 0,66 et de 29,4 µg/L.<sup>13</sup>

L'atrazine est le contaminant qu'on a retrouvé le plus fréquemment au cours d'une enquête réalisée en 1986 et en 1987 portant respectivement sur 103 et 76 puits de ferme de l'Ontario.<sup>14</sup> Dans une enquête réalisée en 1991 pour le compte d'Agriculture Canada et portant sur la présence de pesticides dans 1 285 puits de ferme représentatifs situés en Ontario, on a décelé de l'atrazine (ou de la déséthylatrazine) dans 7,1 % des puits; il s'agissait du produit le plus fréquemment décelé, de loin, parmi les quatre pesticides décelés. Les concentrations médianes étaient de 0,4 et 0,35 µg/L respectivement pour l'atrazine et pour son métabolite; les concentrations maximales étaient de 18,0 et de 4,4 µg/L, respectivement. Un pour cent des concentrations mesurées étaient supérieures à 3 µg/L.<sup>15</sup> Cette étude a été répétée au cours de l'été 1992; à cette occasion, les échantillons renfermant de l'atrazine et de son métabolite étaient beaucoup plus nombreux qu'à l'automne précédent (10,5 % ou 126 puits et 6,3 % ou 76 puits, respectivement). Les concentrations médiane et maximale d'atrazine n'étaient pas très différentes, mais elles étaient plus élevées dans le cas de la déséthylatrazine (0,7 et 8,2 µg/L, respectivement).<sup>16</sup> Dans une enquête portant sur des eaux souterraines et sur des eaux de puits des environs d'Abbotsford (C.-B.), on a constaté que 31% des puits étaient contaminés par l'atrazine.<sup>9</sup>

Dans une source d'approvisionnement municipale située au Québec et surveillée entre le 22 avril et le 31 août 1987, les concentrations d'atrazine sont restées

supérieures à 1 µg/L pendant 11 semaines, soit du 28 mai au 17 août, et elles ont été supérieures à 4 µg/L pendant deux semaines, atteignant un maximum le 8 juin.<sup>17</sup>

On a aussi fréquemment retrouvé de l'atrazine dans des échantillons d'eau de surface et d'eau souterraine aux États-Unis. On a obtenu des résultats positifs avec de l'eau de surface dans 31 États et avec de l'eau souterraine dans 13 États. Globalement, presque 40 % des échantillons d'eau de surface et 10 % des échantillons d'eau souterraine étaient contaminés.<sup>18</sup>

### Aliments

On n'a pas trouvé de résidu d'atrazine au cours d'une étude nationale de surveillance portant sur 1 075 échantillons d'aliments, réalisée au Canada entre 1984 et 1989,<sup>19</sup> ni dans des enquêtes effectuées aux États-Unis de 1981 à 1986 et portant sur 19 800 échantillons.<sup>20</sup> Un cas de contamination du lait par l'atrazine, signalé récemment dans le Wisconsin, n'a pu être confirmé après un échantillonnage plus extensif.<sup>21</sup> Une estimation du «pire cas» de l'apport à partir des aliments correspondrait à un apport alimentaire théorique maximum d'atrazine s'élevant à 0,0003 mg/kg p.c. par jour pour un Canadien adulte, d'après une teneur négligeable en résidus (0,1 mg/kg aliments) dans l'orge, le maïs, l'avoine et le blé consommés, dans le cas d'une alimentation moyenne.

### Apport quotidien total

La majeure partie de l'apport quotidien total d'atrazine proviendrait de l'eau contaminée. Des enquêtes extensives portant sur des aliments n'ont permis de déceler aucun résidu; on juge donc que l'apport à partir de cette source est négligeable. On n'a pas trouvé de rapports de surveillance de l'air; en raison de sa faible volatilité, il est toutefois peu probable que l'on retrouve de l'atrazine dans l'air, sauf immédiatement après son épandage sur des cultures.

### Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Il est possible de surveiller la présence d'atrazine dans l'eau par chromatographie en phase gazeuse (CG) couplée à divers systèmes de détection, notamment l'ionisation de flamme, la capture d'électrons, la spectrométrie de masse (SM) et des détecteurs spécifiques azote-phosphore. Dans le cas de la méthode de CG-SM, l'échantillon est extrait dans un extracteur liquide-solide, élué au dichlorométhane et concentré par évaporation avant d'être analysé au moyen d'un spectromètre de masse muni d'un piège ionique [seuil de détection (s.d.) : 0,1 µg/L] ou d'un spectromètre de masse à secteur magnétique (s.d. : 0,3 µg/L) (méthode 525 de l'EPA des É.-U.). Dans le cas du détecteur

spécifique azote–phosphore, l'échantillon est extrait au dichlorométhane, séché, concentré avec de l'oxyde de méthyle et de butyle tertiaire, puis analysé grâce au détecteur azote-phosphore (s.d. : 0,13 µg/L) (méthode 507 de l'EPA des É.-U.). Pour ces méthodes, le seuil de quantification moyen serait environ de 0,2 à 1,3 µg/L. Dans le cas de la détection par capture d'électrons (méthode 505 de l'EPA des É.-U.) avec extraction à l'hexane, on obtient un seuil de détection de 2,4 µg/L, trop élevé pour la surveillance environnementale.<sup>23</sup> Dans un certain nombre d'enquêtes de surveillance, les seuils de détection variaient de 0,02 à 1 µg/L, celui de 0,05 µg/L étant le plus fréquent.

Le charbon actif granulaire (CAG), le CAP, l'osmose inverse, l'échange ionique, l'oxydation à l'ozone et le rayonnement ultraviolet ont tous été utilisés avec succès pour éliminer l'atrazine et ses métabolites de l'eau potable.<sup>22</sup> Même s'il n'est pas aussi efficace que le CAG à moins d'être utilisé en grande quantité, le CAP est partiellement efficace pour éliminer l'atrazine de l'eau, si l'on en juge d'après des essais limités effectués en Ontario et au Québec. On a observé en moyenne une réduction de 43 % en l'espace de plus de 12 semaines à l'usine de traitement de Saint-Hyacinthe (Québec).<sup>17</sup> Pour être efficace, l'élimination des résidus de pesticides nécessite jusqu'à 40 – 50 mg CAP/L;<sup>13</sup> on a signalé que l'élimination pouvait aller jusqu'à 91 %.<sup>22</sup>

Il existe un certain nombre de systèmes de traitement de l'eau à base de charbon actif que l'on peut installer au point d'utilisation et qui conviennent dans le cas de maisons individuelles desservies par des puits risquant d'être contaminés par l'atrazine. Ces systèmes peuvent toutefois devenir eux-mêmes des sources de contamination chimique et microbienne. Avec le temps, la capacité d'absorption du filtre s'épuise et les produits chimiques accumulés peuvent être libérés dans l'eau traitée en concentrations peut-être plus élevées que celles qui étaient présentes à l'origine. L'accumulation de matière organique sur le filtre peut aussi favoriser la croissance bactérienne. Pour réduire les risques potentiels pour la santé liés à ces problèmes, il est essentiel de n'utiliser ces systèmes qu'avec de l'eau ne présentant pas de risque microbiologique, de bien rincer les dispositifs avant chaque utilisation et de changer les filtres fréquemment.

## Effets sur la santé

### Métabolisme

L'atrazine est presque complètement absorbée par les voies gastro-intestinales si l'on se base sur la récupération de 93 à 100 % du produit marqué administré par voie orale à des rats.<sup>23,24</sup> L'absorption à partir de la peau peut être relativement faible : chez des rats adultes, la pénétration cutanée était de 3 à 8 %; chez de

jeunes rats (33 jours), l'absorption était de 16 à 49 % plus élevée que chez des adultes, à la même concentration. Dans les deux cas, l'absorption cutanée dépendait de la concentration et elle était proportionnellement plus élevée dans le cas de solutions diluées.<sup>25</sup> Dans le cas d'études *in vitro* effectuées avec de la peau humaine, environ 16 % de la dose d'atrazine appliquée était absorbée par la peau.<sup>26</sup>

Chez six volontaires humains exposés en milieu de travail par voie cutanée et par inhalation, on a constaté un métabolisme rapide, la production de quantités égales de métabolite désisopropylé (2-chloro-4-éthylamino-6-amino-s-triazine ou désisopropylatrazine) et de métabolite entièrement N-désalkylé (2-chloro-4,6-diamino-s-triazine).<sup>27</sup> Chez six travailleurs participant à la fabrication de l'atrazine, le métabolite doublement désalkylé constituait 80 % des métabolites urinaires, alors que l'atrazine inchangée ne représentait que 2 % de ces métabolites.<sup>28</sup> Dans des études effectuées *in vitro* avec de la peau humaine, les trois quarts de la dose appliquée étaient encore retenus sur la peau après 20 heures, une certaine quantité étant métabolisée *in situ*; 50 % des métabolites totaux étaient constitués de désisopropylatrazine et d'une quantité plus faible du dérivé diaminé avec des traces de dérivé déséthylé dans la peau ou dans le liquide récepteur.<sup>26</sup>

Chez des rats Wistar mâles à qui on avait administré de l'atrazine par l'intermédiaire de l'eau potable pendant une ou trois semaines, le seul métabolite retrouvé a été la désisopropylatrazine.<sup>27</sup> Chez des rats Fischer-344 à qui on avait administré par gavage de l'atrazine marquée à raison de 30 mg/kg p.c., 93 % du produit ont été récupérés après 72 heures — 67 % dans l'urine, 18 % dans les fèces et <10 % dans les tissus. Les demi-vies d'absorption dans le plasma et d'élimination étaient de 3 et 11 heures, respectivement. Le principal métabolite, représentant 64 à 67 % du total, était le produit N-désalkylé 2-chloro-4,6-diamino-s-triazine; la proportion du métabolite déséthylé était de 5 %. Les conjugués de ces deux composés avec l'acide mercapturique formaient 13 et 9 %, respectivement, des métabolites totaux.<sup>24</sup>

Chez des rats, des souris, des lapins, des cochons, des chèvres, des moutons et des poulets, le métabolisme de phase I *in vitro* de l'atrazine par le cytochrome P-450 a donné les produits de mono-N-désalkylation ou de di-N-désalkylation.<sup>29</sup> Des différences ont été notées au niveau des espèces et des souches dans les rapports des métabolites formés et des taux métaboliques, mais il n'y avait pas de différence appréciable liée au sexe chez deux souches de rats, ni chez les souris, ni chez les poulets. Des différences liées à la souche ont été observées chez des rats Sprague-Dawley et chez des rats Fischer : les rats Fischer présentaient le triple de la quantité de protéine microsomique et de P-450 par

gramme de foie par rapport aux rats Sprague-Dawley et le métabolisme était accéléré en conséquence. Chez les deux souches, les produits et leur rapport (métabolite désisopropylé trois à quatre fois plus abondant que le métabolite déséthylé) étaient analogues. Dans ce système *in vitro*, le métabolisme plus poussé donnant le produit de di-N-désalkylation était hautement spécifique : il était de 100 % dans le cas du composé désisopropylé et de 3 à 4 % dans le cas du composé déséthylé. La conjugaison métabolique de phase II avec des composés de la glutathione était beaucoup plus lente que la désalkylation de phase I.<sup>29</sup>

### Effets sur la santé chez les humains

Des humains se sont plaints de nausées et d'étourdissements après avoir ingéré de l'eau de puits contaminée présentant une concentration d'atrazine non spécifiée.<sup>30</sup>

La relation entre l'utilisation de cet herbicide et le cancer de l'ovaire a été étudiée au cours d'une étude portant sur des sujets hospitalisés et sur des témoins, réalisée dans le Nord de l'Italie. Soixante cas (janvier 1974 à juin 1980) ont été appariés avec 127 témoins présentant d'autres tumeurs malignes ne touchant pas les ovaires. L'exposition a été divisée en trois catégories, «certaine», «probable» et «nulle», d'après les résultats d'une entrevue. Des herbicides de type triazine (de l'atrazine dans 90 % des cas)<sup>31</sup> avaient été très utilisés sur le maïs cultivé dans cette région depuis 1960; on a jugé que l'exposition était «probable» si la personne avait participé à des activités agricoles et vivait dans une région où l'herbicide avait été employé. Le risque relatif lié à une exposition «probable» était de 2,2 (intervalle de confiance (IC) de 0,77 à 6,3; 10 cas, 14 témoins) et le risque combiné dans le cas d'une exposition «certaine» et «probable» était de 4,4 (IC de 1,9 à 16,1; 18 cas). Comme 69 % des témoins présentaient des tumeurs malignes du sein (45,7 %) ou de l'utérus (endomètre : 12,6 %; col : 11 %), qui étaient aussi peut-être d'origine endocrine et liées à l'utilisation d'herbicide, on a effectué une analyse séparée en éliminant les témoins atteints de cancer du sein, ce qui a donné un risque relatif statistiquement significatif de 3,5 (IC de 1,4 à 8,4).<sup>32</sup>

Une deuxième étude cas-témoins, cette fois basée sur la population et le temps, a été réalisée dans la même région. Cette étude couvrait la période subséquente, de juillet 1980 à juin 1985; elle portait particulièrement sur l'utilisation d'herbicides de type triazine, soit les herbicides les plus fréquemment utilisés lors de l'étude précédente. On a cette fois fait porter l'étude sur soixante-cinq cas dont le diagnostic avait été confirmé par un examen histologique et sur 126 témoins choisis au hasard. Le risque relatif de néoplasmes ovariens était de 2,7 (IC de 1,0 à 6,9; sept cas) pour les femmes

certainement exposées à des triazines; on a noté des tendances positives significatives dans le cas d'une exposition accrue («possible» et «probable») et d'une exposition prolongée (>10 ans).<sup>31</sup> Signalons que l'intervalle de confiance était de 90 % au lieu de l'intervalle plus courant de 95 %, ce qui rend les observations moins significatives. Le faible nombre de cas dans la plupart des catégories élargit aussi l'intervalle de confiance, ce qui fait diminuer la confiance que l'on peut accorder à la signification des résultats.

Dans une étude cas-témoins basée sur la population et visant à étudier la relation entre l'emploi de pesticides et des cas de lymphomes survenus au Kansas, on a signalé un risque accru de lymphomes non hodgkiniens (LNH) chez des agriculteurs ayant utilisé des herbicides de type triazine [risque relatif (RR) = 2,5, IC de 1,2 à 5,4; 14 cas, 43 témoins]. Le risque n'était plus significatif quand ceux qui avaient également utilisé des herbicides de type chlorophénoxy ont été éliminés de l'analyse (RR = 2,2, IC de 0,4 à 9,1; trois cas, 11 témoins). Aucune autre information n'a été fournie au sujet de la fréquence de l'utilisation de l'atrazine et de cinq autres triazines mentionnées.<sup>33</sup> Dans une deuxième étude cas-témoins réalisée au Nebraska pour étudier des facteurs de risque de LNH parmi des agriculteurs, on a mis en relation l'utilisation de l'atrazine et un risque légèrement accru (non significatif) de LNH (RR = 1,4, IC 0,8 à 2,2). L'augmentation du risque est devenue significative pour ceux qui avaient utilisé l'atrazine pendant au moins 16 ans (RR = 2,0, IC non indiqué) et pour une fréquence accrue de l'utilisation annuelle, mais elle n'était plus significative après un ajustement visant à tenir compte de l'emploi du 2,4-D et de pesticides organophosphatés (RR = 0,6 à 0,8).<sup>34,35</sup>

Dans une analyse plus poussée des deux études cas-témoins précédentes et d'une troisième étude analogue réalisée en Iowa et au Minnesota, l'utilisation de l'atrazine a été reliée à un risque relatif de LNH de 1,4 (IC de 1,1 à 1,8; 130 cas, 249 témoins), mais l'augmentation n'était plus significative après un ajustement visant à tenir compte de l'emploi de 2,4-D et de pesticides organophosphatés. L'analyse détaillée des trois études a mis en évidence une réponse accrue liée à une fréquence et à une dose accrues; mais elle a aussi révélé des incohérences et des facteurs de confusion donnant à penser qu'il n'y avait pas d'augmentation réelle du risque de LNH.<sup>36</sup>

On a déterminé qu'il n'y avait pas de risque accru de leucémie lié aux triazines (ni à aucune des neuf familles d'herbicides) dans une étude cas-témoins, basée sur une population importante, effectuée en Iowa et au Minnesota (RR = 1,1, IC 0,8 à 1,5; 67 cas, 172 témoins).<sup>37</sup>

### Effets sur la santé chez les animaux

La toxicité aiguë de l'atrazine varie de faible à modérée, les valeurs de DL<sub>50</sub> par voie orale pour des rats adultes allant de 700 mg/kg p.c.<sup>38</sup> à 1 870–3 080 mg/kg p.c.<sup>1</sup> Dans le cas de rats en sevrage âgés de quatre à six semaines, la DL<sub>50</sub> s'élevait à environ 2 300 mg/kg p.c. et elle était égale à environ le tiers de la toxicité aiguë observée chez des rats de 90 jours dans la même série d'expériences.<sup>38</sup> La valeur de la DL<sub>50</sub> par voie cutanée était 2 500 mg/kg p.c.<sup>38</sup> Dans l'épreuve Microtox de toxicité aiguë, les métabolites déséthylatrazine et désisopropylatrazine, qu'on retrouve fréquemment dans l'eau avec l'atrazine parentale, se sont révélées moins toxiques que l'atrazine.<sup>39</sup>

#### Études à long terme

Au cours d'une étude alimentaire de deux ans portant sur des chiens beagle réalisée au début des années 1960, on a administré de l'atrazine par l'intermédiaire des aliments à raison de 0, 15, 150 ou 1 500 ppm, ce qui équivaut approximativement à des doses de 0, 0,35, 3,5 et 35 mg/kg p.c. par jour. On a noté une diminution de la consommation alimentaire ainsi qu'une augmentation du poids du cœur et du foie chez les femelles à 150 ppm; chez le groupe ayant reçu la dose de 1 500 ppm, on a constaté une diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids, une augmentation du poids du cœur et du foie, une diminution de l'hématocrite et des tremblements occasionnels des membres postérieurs. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 15 ppm ou 0,35 mg/kg p.c. par jour.<sup>40</sup> L'atrazine a aussi été testée dans une étude plus récente d'un an ayant consisté à administrer par voie orale à des chiens beagle (six par sexe pour les groupes témoins et les groupes recevant une dose élevée et quatre par sexe chez les deux groupes recevant des doses moyennes) des doses de 0, 15, 150 et 1 000 ppm (0, 0,5, 5,0 ou 34 mg/kg p.c. par jour) par l'intermédiaire des aliments. Le principal organe cible en ce qui concerne la toxicité de l'atrazine pour cette espèce était le cœur, qui présentait une dégénérescence du myocarde auriculaire et une forte dilatation de l'auricule gauche. Dès la 17<sup>e</sup> semaine de l'étude, on a noté chez les deux sexes, à la dose la plus élevée, des signes cliniques comme des ascites, une cachexie et un électrocardiogramme anormal. Le groupe ayant reçu la dose élevée présentait également un poids corporel réduit et, dans le cas des mâles, des valeurs hématologiques modifiées (réductions statistiquement significatives du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite) et des paramètres biochimiques modifiés (diminutions du taux d'albumine et du taux de protéines sériques totales). Dans le groupe ayant reçu la dose de 5,0 mg/kg p.c. par jour, deux mâles et une femelle présentaient aussi des signes cardiaques de

toxicité.<sup>41</sup> Une dose sans effet observé (NOEL) de 0,5 mg/kg p.c. par jour avait été fixée par l'Organisation mondiale de la santé.<sup>42</sup> Cependant, Ciba-Geigy (le demandeur) a présenté de l'information supplémentaire à l'EPA, ce qui a donné lieu à la sélection d'une dose de 5,0 mg/kg p.c. par jour comme NOAEL par cet organisme.<sup>43</sup>

Dans l'une des premières études de toxicité chronique, on a testé l'atrazine en l'administrant par gavage à deux souches de souris, à raison d'une dose de 21,5 mg/kg p.c. par jour pendant un mois, suivie d'une dose de 82 mg/kg par jour dans les aliments (soit environ 4 mg/kg p.c. par jour) pendant 17 mois. Aucune augmentation importante de l'incidence des hépatomes n'a été notée au cours de cette étude.<sup>44</sup> Une étude de 91 semaines a récemment été réalisée chez des souris CD-1, avec 60 animaux par sexe, par dose, l'atrazine étant administrée par l'intermédiaire des aliments à raison de 0, 10, 300, 1 500 ou 3 000 ppm, ce qui équivaut à 0, 1, 38, 194 et 386 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et à 0, 2, 48, 247 et 483 mg/kg p.c. par jour pour les femelles. Aux deux doses les plus élevées, on a observé des diminutions de la prise de poids, du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez les deux sexes, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des thrombi cardiaques chez les femelles. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des néoplasmes. Le NOAEL était de 300 ppm ou de 38 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et de 48 mg/kg p.c. par jour pour les femelles.<sup>45</sup>

Récemment, dans une épreuve biologique portant sur la toxicité chronique chez des rats Sprague-Dawley, 70 animaux par sexe ont reçu une alimentation contenant 0, 10, 70, 500 ou 1 000 ppm d'atrazine (soit 0, 0,5, 3,5, 25 et 50 mg/kg p.c. par jour) pendant deux ans. La dose maximale tolérée (DMT) avait manifestement été dépassée à la dose la plus élevée; on a noté des diminutions de la prise de poids chez les deux sexes (26 % chez les femelles) et une nécrose centrilobulaire du foie chez les femelles. Parmi les autres changements non néoplasiques notés à la dose la plus élevée, on compte une dégénérescence rétinienne chez les femelles avec une tendance non significative chez les mâles, une hyperplasie de l'épithélium du pelvis rénal et de la vessie urinaire chez les femelles, des augmentations du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les femelles, ainsi que des augmentations des calculs pelviens, une hyperplasie des cellules acineuses mammaires et une hyperplasie épithéliale de la prostate chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Aux deux doses les plus élevées, l'hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse et l'hématopoïèse extra-médullaire de la rate étaient nettement accrues chez les femelles. On a observé des augmentations liées à la dose des tumeurs bénignes (fibro-adénomes) et malignes

(adénocarcinomes) des glandes mammaires chez les femelles, ces augmentations devenant significatives à partir de la dose de 3,5 mg/kg p.c. par jour dans le cas des tumeurs malignes. La signification biologique de ces résultats n'était pas claire (jusqu'à ce que l'on connaisse les résultats de la deuxième épreuve biologique réalisée chez des rats en 1990) en raison d'une incidence de fond élevée à la fois chez les témoins suivis depuis longtemps (40 à 51 %) et chez les témoins suivis en même temps (53 %) et d'une légère augmentation non significative jusqu'à 61 % chez le groupe recevant la dose la plus faible (0,5 mg/kg p.c. par jour). On a obtenu un NOAEL de 3,5 mg/kg p.c. par jour dans le cas des effets systémiques, en se basant sur des diminutions du poids corporel et sur des changements pathologiques touchant le foie et les éléments hématopoïétiques aux doses plus élevées.<sup>46</sup> Un NOAEL de 0,5 mg/kg p.c. par jour a aussi été proposé d'après des effets hyperplasiques accrus à la dose suivante la plus élevée.<sup>42</sup>

Une deuxième épreuve biologique de toxicité chronique chez les rats a aussi été réalisée sous les auspices du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).<sup>47</sup> On a administré de l'atrazine par l'intermédiaire des aliments à raison de 0, 375 ou 750 ppm à des groupes de 50 à 56 rats F344 par sexe par dose pendant toute la durée de leur vie; l'expérience s'est terminée la 126<sup>e</sup> semaine pour les mâles et la 123<sup>e</sup> semaine pour les femelles (les concentrations alimentaires étaient approximativement équivalentes à 33 et à 35 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et les femelles recevant la dose élevée et à 16,5 et 18,5 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et les femelles recevant la dose faible, d'après la consommation alimentaire et les poids corporels indiqués par les auteurs). On a observé une diminution liée à la dose du poids corporel chez les deux sexes et une augmentation de la survie chez les mâles mais non chez les femelles. Aucun autre effet systémique lié au traitement n'a été observé. L'incidence des tumeurs mammaires bénignes était nettement accrue chez les mâles ayant reçu la dose élevée, mais non chez les femelles (mâles : 1/48, 1/51 et 9/53; femelles : 14/47, 16/53 et 17/54 pour les trois groupes de dose). On a aussi constaté une augmentation significative liée à la dose de l'incidence des tumeurs utérines malignes (principalement celle des adénocarcinomes) : 7/45 chez les témoins, 10/52 chez le groupe ayant reçu la dose moyenne et 14/45 chez le groupe ayant reçu la dose élevée. Les tumeurs du système hématopoïétique (leucémies et lymphomes combinés) étaient nettement plus nombreuses que dans le cas des témoins, dans le cas des femelles seulement (l'incidence pour les trois groupes était la suivante : 47, 55 et 67 % pour les mâles et 27, 31 et 43 % pour les femelles).

### Génotoxicité

Le CIRC a récemment fait un sommaire de l'information relative à la génotoxicité de l'atrazine.<sup>48</sup> L'atrazine n'a pas induit de mutations, que ce soit avec ou sans activation métabolique mammalienne, que ce soit chez des bactériophages ou chez des systèmes bactériens, chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* ou chez des cellules de rongeurs *in vitro*. On a observé des mutations et des aberrations chromosomiques chez d'autres levures et champignons, chez la plupart des espèces végétales testées et chez *Drosophila*. De plus, on a obtenu des résultats positifs avec plusieurs systèmes d'essai activés avec des préparations microsomiques végétales. Un test de synthèse d'ADN portant sur des cellules EUE humaines s'est révélé négatif avec un système activant mammalien et positif avec des microsomes végétaux.<sup>49</sup> On a observé une augmentation positive liée à la dose des aberrations chromosomiques dans des cultures de lymphocytes humains.<sup>50</sup> Les résultats de tests réalisés *in vivo* étaient mixtes : une épreuve sur cellule-hôte effectuée avec *Escherichia coli* chez la souris a donné des résultats faiblement positifs;<sup>49</sup> chez *Drosophila*, on a observé une aneuploïdie, des mutations létales dominantes et des mutations létales récessives liées au sexe,<sup>51</sup> alors que cette dernière épreuve s'est révélée négative d'après une autre étude;<sup>49</sup> on a noté des mutations létales dominantes dans des spermatides de souris exposées à des doses élevées<sup>49</sup> administrées par voie orale et des bris de la chaîne d'ADN dans l'estomac, le foie et les reins de rats, mais non dans les poumons des rats, également après l'administration par voie orale de doses toxiques élevées.<sup>52</sup> Chez des souris auxquelles on avait administré des doses variant de 80 à 98 µg/jour dans l'eau potable pendant 30 et 90 jours, on n'a noté aucune augmentation des dommages chromosomiques touchant les cellules de moelle osseuse après chaque période; toutefois, l'indice mitotique avait nettement augmenté après 90 jours.<sup>50</sup>

### Effets sur la reproduction et sur le développement

Dans une étude de la reproduction portant sur deux générations de rats Charles River, avec une litière par génération, on a administré à 30 rats par sexe par groupe de l'atrazine de qualité technique (97 % i.a.) à raison de 0, 10, 50 ou 500 ppm par l'intermédiaire de l'alimentation (ce qui équivaut à 0, 0,5, 2,5 et 25 mg/kg p.c. par jour), en commençant 10 semaines avant l'accouplement, à l'âge de 47 à 48 jours chez la génération parentale. Il y a eu diminution du poids corporel, de la prise de poids et de la consommation alimentaire chez les deux sexes à la dose élevée, soit 25 mg/kg p.c. par jour. Le poids des petits était nettement réduit chez la génération F<sub>2</sub> aux doses de 2,5 et 25 mg/kg p.c. par jour et on a observé une augmentation statistiquement

significative du poids relatif des testicules chez les deux générations à la dose élevée. Le NOAEL chez les mères était de 2,5 mg/kg p.c. par jour et le NOAEL pour la toxicité en ce qui concerne la reproduction était de 0,5 mg/kg p.c. par jour.<sup>53</sup>

On n'a relevé aucune réaction tératogène au cours d'une étude réalisée en 1971<sup>54</sup> chez des rats, d'une étude portant sur des rats effectuée en 1984<sup>55</sup> ni dans une étude portant sur des lapins.<sup>56,57</sup> Dans le cas de l'étude de 1971, on a administré de l'atrazine à des rates gravides, par l'intermédiaire des aliments, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation, à raison de 0, 100, 500 ou 1 000 ppm (ce qui équivaut à 0, 4, 20 et à 40 mg/kg p.c. par jour). La mortalité chez les mères s'élevait à 23 % à la dose la plus élevée et divers symptômes (non spécifiés) d'intoxication se sont manifestés aux doses de 100 et 500 ppm. Aux deux doses les plus élevées, on a noté un nombre accru de morts embryonnaires et fœtales, une diminution du poids fœtal moyen et un développement retardé du squelette. Le NOAEL pour les effets chez les mères et pour les effets fœtotoxiques était de 4 mg/kg p.c. par jour. Au cours de l'étude de 1984, on a administré par gavage de l'atrazine de qualité technique à des rats CR, soit 27 par groupe, à raison de 0, 10, 70 ou 700 mg/kg p.c. par jour, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation. La mortalité était de 78 % à la dose la plus élevée. À la dose de 70 mg/kg p.c. par jour, on a noté une réduction de la prise de poids et de la consommation alimentaire chez les mères, une réduction du poids des fœtus ainsi qu'une inhibition du développement du squelette. Le NOAEL pour les mères et en ce qui concerne la fœtotoxicité était de 10 mg/kg p.c. par jour<sup>55,57</sup>. Chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, l'administration de 0, 1, 5 ou 75 mg/kg p.c. par jour d'atrazine de qualité technique (97 % i.a.) par gavage, du 7<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de la gestation, a donné lieu à une diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel chez les mères des groupes recevant des doses de 5 et 75 mg/kg p.c. par jour. Chez le groupe ayant reçu la dose élevée, le nombre de résorptions était accru, les poids corporels étaient réduits, les poids corporels des fœtus des deux sexes étaient réduits et il y a eu retard dans l'ossification. Le NOAEL pour les mères était de 1 mg/kg p.c. par jour et le NOAEL en ce qui concerne le développement était de 5 mg/kg p.c. par jour.<sup>55,57</sup>

#### Études spéciales

L'atrazine semble induire des déséquilibres hormonaux dans le métabolisme des stéroïdes, en exerçant ses effets sur la glande pituitaire.<sup>48</sup> Elle induit l'augmentation de certaines hormones, notamment de la gonadotrophine A et de la gonadotrophine B,<sup>58</sup> tout en inhibant d'autres hormones. La testostérone doit être réduite en plusieurs métabolites pour devenir entière-

ment active; des réductions de la stéroïde-réductase et des déshydrogénases se traduisent donc par une diminution de l'activité hormonale.<sup>48,59</sup> On a signalé que l'atrazine et la déséthylatrazine, le métabolite qu'on retrouve fréquemment dans l'eau avec l'atrazine, avaient des effets sur le métabolisme de la testostérone chez des rats traités avant leur naissance avec ces composés à raison de 16,6 mg/kg p.c. par voie sous-cutanée. On n'a noté aucune altération du métabolisme pituitaire chez les petits mâles, mais il y a eu augmentation de la 5 $\alpha$ -stéroïde-réductase chez les petits femelles. Un traitement pré-natal et post-natal (suivant le même protocole) a entraîné des réductions de la 3 $\alpha$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase chez les petits mâles et du nombre de sites de fixation des androgènes dans la prostate. L'atrazine, mais non la déséthylatrazine, a aussi provoqué une réduction de la 5 $\alpha$ -stéroïde-réductase chez les petits mâles.<sup>60</sup> Chez les rats mâles à qui on a administré de l'atrazine à raison de 120 mg/kg p.c. *per os* pendant sept jours, on a noté une augmentation de 60 à 70 % de la masse de la pituitaire antérieure, avec une hyperémie et une hypertrophie des cellules chromophobes. Il y a eu également une réduction de 37, 39 et 46 %, respectivement, de la 5 $\alpha$ -stéroïde-réductase, de la 3 $\alpha$ - et de la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase. Des changements liés à la dose ont aussi été observés à la dose de 60 mg/kg p.c. La déséthylatrazine était aussi puissante à l'égard de la 5 $\alpha$ -stéroïde-réductase.<sup>61</sup>

Le potentiel immunotoxique d'une préparation d'atrazine a été testé chez des souris par l'administration d'une dose sub-létale (au moins la moitié de la DL<sub>50</sub>). Aucun changement lié à la dose n'a été décelé dans le poids des organes, dans le nombre de cellules de la rate ni dans la viabilité des cellules, dans la stimulation des lymphocytes par divers agents, dans la production d'interleucine-2, dans le nombre ou les réponses des cellules T, dans l'activation des mitogènes ni dans la réponse humorale primaire des IgM.<sup>62</sup>

#### Classification et évaluation

Plusieurs études épidémiologiques analytiques fournissent des indications sur l'existence d'un lien entre l'exposition à des herbicides de type triazine (principalement constitué de l'atrazine) et d'un risque accru de cancer de l'ovaire ou de lymphomes, mais ces indications sont considérées comme étant inadéquates en raison du nombre limité d'études réalisées jusqu'à présent et des limites méthodologiques des études disponibles, notamment du fait que l'exposition était incomplètement caractérisée, en raison de la présence de mélanges et d'autres facteurs de confusion et du faible nombre de sujets exposés, ce qui réduit la capacité de l'étude de déceler un risque accru.

L'administration d'atrazine par voie orale a entraîné l'apparition de tumeurs mammaires, utérines et de

tumeurs du système hématopoïétique chez deux souches de rats. Aucune tumeur n'a été observée au cours d'une étude à long terme adéquate réalisée chez la souris. Les tumeurs du système reproducteur qui ont été observées dans des études portant sur des animaux sont liées à des facteurs hormonaux qui agissent comme promoteurs des tumeurs. On sait que l'atrazine agit sur le système pituitaire-gonadique de la régulation hormonale; l'incidence accrue des tumeurs après l'administration d'atrazine concorde donc avec ce rôle. Il faut aussi prendre davantage en considération l'augmentation liée à la dose des cas de leucémie et de lymphome observés chez les rats F-344, qui semble aussi due à un effet promoteur sur une incidence de fond déjà élevée. Tout porte à croire que l'atrazine n'est pas génotoxique, même si les indications sont mixtes dans le cas des quelques études *in vivo* dont on dispose. L'atrazine a donc été incluse dans le Groupe III (substance peut-être cancérigène pour les humains).

Pour les composés classés dans le Groupe III, on calcule l'apport quotidien acceptable (AQA) en divisant un NOAEL par des facteurs de sécurité appropriés. Dans le cas de l'atrazine, on calcule un AQA provisoire de la manière suivante :

$$\text{AQA provisoire} = \frac{0,5 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{1\ 000} = 0,0005 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 0,5 mg/kg p.c. par jour représente le NOAEL obtenu dans une étude de la reproduction portant sur deux générations de rats, basée sur des réductions du poids corporel de la progéniture dans la génération F<sub>2</sub>.<sup>53</sup> Ce NOAEL concorde avec un NOAEL de 0,5 mg/kg p.c. par jour obtenue dans une étude d'un an réalisée chez le chien,<sup>41</sup> basée sur la toxicité cardiaque,<sup>42</sup> et avec un NOEL de 0,5 mg/kg p.c. par jour obtenue dans une étude de deux ans portant sur l'oncogénicité par voie alimentaire réalisée chez des rats<sup>46</sup> et qui est basée sur des augmentations liées à la dose des néoplasmes mammaires chez des femelles<sup>42</sup>
- 1 000 est le facteur d'incertitude (×10 pour la variation interspécifique; ×10 pour la variation intraspécifique; et ×10 pour les indications selon lesquelles l'atrazine peut agir comme un agent cancérigène non génotoxique ou comme promoteur chez les rats, en perturbant la régulation hormonale).

## Justification

Comme l'atrazine est classée dans le Groupe III (substance peut-être cancérigène pour les humains), on peut calculer une concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) pour l'atrazine dans l'eau potable de la manière suivante :

$$\text{CMAP} = \frac{0,0005 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg p.c.} \times 0,20}{1,5 \text{ L/jour}} \approx 0,005 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,0005 mg/kg p.c. par jour est l'AQA provisoire calculé ci-haut
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien total d'atrazine provenant de l'eau potable (l'apport quotidien théorique maximal à partir des résidus alimentaires représente environ 60 % de l'AQA provisoire)

- 1,5 L/jour représente la consommation quotidienne moyenne d'eau potable chez un adulte.

## Cette recommandation s'applique à l'ensemble de l'atrazine et de ses métabolites.

On retrouve souvent l'atrazine en présence de la déséthylatrazine, son métabolite, et parfois avec d'autres métabolites N-désalkylés. La déséthylatrazine, bien que sa toxicité aiguë ne soit pas aussi élevée que celle du composé parental, entraîne tout aussi efficacement des déséquilibres hormonaux qui se traduisaient par des changements des taux d'enzyme et des sites de fixation de la testostérone dans les testicules des petits rats mâles après l'ingestion de ce composé par les femelles gravides et par les petits, par l'intermédiaire du lait.<sup>60</sup>

Cette recommandation a été calculée d'après la consommation d'un adulte, mais elle est basée sur une DSENO pour laquelle on n'a observé aucune conséquence sur la reproduction après consommation pendant toute la durée d'une vie et sur un facteur d'incertitude de 1 000. On la considère donc adéquate pour protéger les nourrissons nourris au biberon.

Plusieurs méthodes, notamment le CAG, permettent d'éliminer en grande partie l'atrazine, que ce soit dans les sources d'approvisionnement en eaux municipales ou dans les maisons individuelles, grâce à des systèmes de traitement de l'eau posés au point d'entrée ou au point d'utilisation.

Cette recommandation restera une CMAP jusqu'à ce que soit terminée la réévaluation de ce composé actuellement en cours au sein de la Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada.

## Références bibliographiques

1. Worthing, C.R. et Walker, S.B. (dir. de publ.) The pesticide manual: a world compendium. 8<sup>e</sup> édition. British Crop Protection Council (1987).
2. Cohen, S.Z., Creeger, S.M., Carsell, R.F. et Enfield, C.G. Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses. Dans : Treatment and disposal of pesticide wastes, R. F. Krueger et J. N. Sieber (dir. de publ.). ACS Symp. Ser., 259 : 297 (1984).
3. Hansch, C. et Leo, A. Dans : The Log P Database, Claremont, CA. p. 286 (1987).
4. National Academy of Sciences, Drinking water and health, Vol. 1. U.S. National Research Council, Washington, DC. p. 533 (1977).
5. Environnement Canada et Agriculture Canada. Pesticide registrant survey report, 1988 data. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1992).
6. Ashton, F. Persistence and degradation of herbicides. Dans : Biodegradation of pesticides. F. Matsumura et C.R. Krishna Murti (dir. de publ.). Plenum Press, New York, NY. p. 117 (1982).
7. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34) : 1033 (1985).

8. McRae, B. Background: the characterization and identification of potentially leachable pesticides and areas vulnerable to ground-water contamination by pesticides in Canada. Direction générale des pesticides, Agriculture Canada (1989, révisé en 1991).
9. Liebscher, H., Hii, B. et McNaughton, D. Nitrates and pesticides in the Abbotsford Aquifer, southwestern British Columbia. Environnement Canada, Vancouver (1992).
10. Hiebsch, S. C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport inédit préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1988).
11. Alachlor Review Board. The report of the Alachlor Review Board, présenté à l'hon. John Wise, ministre de l'Agriculture, octobre 1987.
12. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Pesticides in Ontario drinking water — 1985. Toronto (1987).
13. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Pesticides in Ontario drinking water — 1986. Toronto (1987).
14. Frank, R., Braun, H.E., Clegg, B.S., Ripley, B.D. et Johnson, R. Survey of farm wells for pesticides, Ontario, Canada, 1986 and 1987. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 44 : 410 (1990).
15. Agriculture Canada. Ontario farm groundwater quality survey: winter 1991/92. Préparé pour le compte d'Agriculture Canada par l'University of Waterloo, l'University of Guelph, le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation de l'Ontario, l'Ontario Soil and Crop Improvement Association, le ministère de l'Environnement de l'Ontario et le ministère de la Santé de l'Ontario, septembre (1992).
16. Rudolf, D. et Goss, M. (dir. de publ.). Ontario farm groundwater quality survey: summer 1992. Agriculture Canada, juin 1993.
17. Ayotte, P., communication personnelle. Direction générale des Ressources hydriques, ministère de l'Environnement du Québec, janvier 1988.
18. U. S. Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water. Atrazine. Dans : Drinking water health advisory: pesticides. Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 43 (1989).
19. Gouvernement du Canada, cité dans la référence 48.
20. Luke, M.A., Masumoto, M.T., Cairns, T. et Hundley, H.K. Levels and incidences of pesticide residues in various foods and animal feeds analyzed by the Luke multiresidue methodology for fiscal years 1982–1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71 : 415 (1988).
21. Anonyme. No atrazine found in milk, silage samples from Wisconsin farms. Pesticide & Toxic Chemical News, p. 34. 31 mars 1993.
22. U. S. Environmental Protection Agency. Methods for the determination of organic compounds in drinking water. EPA Report No. EPA-600/4-88/039; U.S. NTIS PB-89-220461. Cincinnati, OH (1989).
23. Bakke, J.E., Larson, J.D. et Price, C.D. Metabolism of atrazine and 2-hydroxyatrazine by the rat. J. Agric. Food Chem., 20 : 602 (1972).
24. Timchalk, C., Dryzga, M.C., Langvardt, P.W., Kastl, P.E. et Osborne, D.W. Determination of the effect of tridiphane on the pharmacokinetics of [<sup>14</sup>C]-atrazine following oral administration to male Fischer 344 rats. Toxicology, 61 : 27 (1990).
25. Shah, P.V., Fisher, H.L., Sumler, M.R., Monroe, R.J., Chernoff, N. et Hall, L.L. Comparison of the penetration of 14 pesticides through the skin of young and adult rats. J. Toxicol. Environ. Health, 21 : 353 (1987).
26. Ademola, J.I., Sedik, L.E., Wester, R.C. et Maibach, H.I. *In vitro* percutaneous absorption and metabolism in man of 2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamine-s-triazine (Atrazine). Arch. Toxicol., 67 : 85 (1993).
27. Ikonen, R., Kangas, J. et Savolainen, H. Urinary atrazine metabolites as indicators for rat and human exposure to atrazine. Toxicol. Lett., 44 : 109 (1988).
28. Barbieri, F., Catenacci, G., Ferioli, A., Cottica, D. et Maroni, M. Atrazine exposure and metabolism in occupational exposed workers. Toxicol. Lett., Suppl.: 83 (1992).
29. Adams, N.H., Levi, P.E. et Hodgson, E. *In vitro* studies of the metabolism of atrazine, simazine, and terbutryn in several vertebrate species. J. Agric. Food Chem., 38 : 1411 (1990).
30. Hayes, W.J., Jr. Pesticides studied in man. Williams and Wilkins, Baltimore, MD (1982).
31. Donna, A., Crosignani, P., Robutti, F., Betta, P.G., Bocca, R., Mariani, N., Ferrario, F., Fissi, R. et Berrino, F. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. Scand. J. Work Environ. Health, 15 : 47 (1989).
32. Donna, A., Betta, P.-G., Robutti, F., Crosignani, P., Berrino, F. et Bellingeri, D. Ovarian mesothelial tumors and herbicides: a case-control study. Carcinogenesis, 5 : 941 (1984).
33. Hoar, S.K., Blair, A., Holmes, F.F., Boysen, C., Robel, R.J., Hoover, R. et Fraumeni, J. F. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. J. Am. Med. Assoc., 256 : 1141 (1986).
34. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Babbitt, P.A., Saal, R.C., Cantor, K.P. et Blair, A. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and agricultural factors in eastern Nebraska [résumé]. Am. J. Epidemiol., 128 : 901 (1988).
35. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Babbitt, P.A., Saal, R.C., Vaught, J.B., Cantor, K.P. et Blair, A. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. Epidemiology, 1 : 349 (1990).
36. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Cantor, K.P., Holmes, F.F. et Blair, A. Role of the herbicide atrazine in the development of non-Hodgkin's lymphoma. Scand. J. Work Environ. Health, 19 : 108 (1993).
37. Brown, L.M., Blair, A., Gibson, R., Everett, G.D., Cantor, K.P., Schuman, L.M., Burmeister, L.F., Van Lier, S.F. et Dick, F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukaemia among men in Iowa and Minnesota. Cancer Res., 50 : 6585 (1990).
38. Gaines, T.B. et Linder, R.E. Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. Fundam. Appl. Toxicol., 7 : 299 (1986).
39. Kross, B.C., Vergara, A. et Raue, L.E. Toxicity assessment of atrazine, alachlor, and carbofuran and their respective environmental metabolites using Microtox. J. Toxicol. Environ. Health, 37 : 149 (1992).
40. Woodard Research Corp. Two-year feeding study in dogs (1964). Cité dans la référence 18.
41. Ciba-Geigy. Atrazine technical 52-week oral feeding in dogs. Study No. 852008 and Pathology Report No. 7048 (1987). Cité dans les références 18 et 42.

42. Organisation mondiale de la santé. Guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Organisation mondiale de la santé, Genève (sous presse).
43. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations: atrazine. Fed. Regist., 56(20) : 3543 (1991).
44. Innes, J., Ulland, B., Valerio, M., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E. et Pallotta, A. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. J. Natl. Cancer Inst., 42 : 1101 (1969).
45. Ciba-Geigy. Atrazine technical 91-week oral carcinogenicity study in mice. Study No. 842120 (1987). Cité dans la référence 18.
46. Ciba-Geigy. Twenty-four month combined chronic oral toxicity and oncogenicity in rats utilizing atrazine technical. American Biogenic Corp. Study No. 410-1102 (1986).
47. Pinter, A., Torok, G., Borzsonyi, M., Surjan, A., Csik, M., Kelecsenyi, Z. et Kocsis, Z. Long-term carcinogenicity bioassay of the herbicide atrazine in F344 rats. Neoplasma, 37 : 533 (1990).
48. Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Atrazine. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 53 : 441 (1991).
49. Adler, I.-D. A review of the coordinated research effort on the comparison of the test systems for the detection of mutagenic effects sponsored by the E.E.C. Mutat. Res., 74 : 77 (1980).
50. Meisner, L.F., Belluck, D.A. et Roloff, B.D. Cytogenetic effects of alachlor and/or atrazine *in vivo* and *in vitro*. Environ. Mol. Mutagen., 19 : 77 (1992).
51. Murnik, M.R. et Nash, C.I. Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine and simazine in *Drosophila melanogaster*. J. Toxicol. Environ. Health, 3 : 691 (1977).
52. Pino, A., Maura, A. et Grillo, P. DNA damage in stomach, kidney, liver and lung of rats treated with atrazine. Mutat. Res., 209 : 145 (1988).
53. Ciba-Geigy. Two-generation rat reproduction. Study No. 852063 (1987). Cité dans les références 18 et 42.
54. Ciba-Geigy. Rat reproduction study — test for teratogenic or embryotoxic effects. 10 (1971). Cité dans la référence 18.
55. Ciba-Geigy. Teratology study of atrazine technical in Charles River rats. Toxicology/Pathology Report No. 60-84 (1984). Cité dans la référence 18.
56. Ciba-Geigy. Segment II. Teratology study in rabbits. Toxicology/Pathology Report No. 68-84 (1984). Cité dans la référence 18.
57. Infurna, R., Levy, B., Meng, C., Yau, E., Traina, V., Rolofson, G., Stevens, J. et Barnett, J. Teratological evaluations of atrazine technical, a triazine herbicide, in rats and rabbits. J. Toxicol. Environ. Health, 24 : 307 (1988).
58. Morseth, S.L. Fourteen-day repeated dose oral toxicity/hormone study in female albino rats exposed to atrazine and diaminochlorotriazine : conducted by Hazelton Laboratories America. HLA 483-268. U.S. Environmental Protection Agency Record No. 415109-01 (1990).
59. Gojmerac, T., Osredecki, V. et Kniewald, J. Effect of s-triazine compounds on androgen-responsive mechanisms in the pig pituitary. Toxicol. Lett., Suppl. : 156 (1992).
60. Kniewald, J., Peruzovic, M., Gojmerac, T., Milkovic, K. et Kniewald, Z. Indirect influence of s-triazines on rat gonadotropic mechanism at early postnatal period. J. Steroid Biochem., 27 : 1095 (1987).
61. Babic-Gojmerac, T., Kniewald, Z. et Kniewald, J. Testosterone metabolism in neuroendocrine organs in male rats under atrazine and deethylatrazine influence. J. Steroid Biochem., 33 : 141 (1989).
62. Fournier, M., Friborg, J., Girard, D., Mansour, S. et Krzystyniak, K. Limited immunotoxic potential of technical formulation of the herbicide atrazine (AAtrex) in mice. Toxicol. Lett., 60 : 263 (1992).