NATIONS UNIES

PNUE

SC

UNEP/POPS/POPRC.16/3*

Distr. générale
9 juin 2020

Français
Original : anglais

Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants

Comité d'étude des polluants organiques persistants
Seizième réunion
Genève (en ligne), 11–16 janvier 2021
Point 4 a) ii) de l'ordre du jour provisoire**

Travaux techniques : examen des projets de descriptif des risques : méthoxychlore

Projet de descriptif des risques : méthoxychlore

Note du Secrétariat

I. Introduction

1. À sa quinzième réunion, le Comité d'étude des polluants organiques persistants a adopté la décision POPRC-15/3 sur le méthoxychlore (UNEP/POPS/POPRC.15/7, annexe I), par laquelle il a créé un groupe de travail intersessions chargé d'examiner plus avant la proposition visant à inscrire ladite substance aux Annexes A, B et/ou C de la Convention (UNEP/POPS/POPRC.15/4) et de préparer un projet de descriptif des risques conformément à l'Annexe E de la Convention.

2. Conformément à la décision POPRC-15/3 et au plan de travail adopté par le Comité (UNEP/POPS/POPRC.15/7, annexe III), le groupe de travail intersessions a préparé un projet de descriptif des risques, qui figure dans l'annexe à la présente note. Il n'a pas été revu par les services d'édition. Les observations et les réponses relatives à ce projet de descriptif des risques sont reproduites dans le document UNEP/POPS/POPRC.16/INF/5.

II. Mesure proposée

3. Le Comité souhaitera peut-être :

a) Adopter, après amendements éventuels, le projet de descriptif des risques figurant dans l'annexe à la présente note ;

b) Déterminer, conformément au paragraphe 7 de l'article de la Convention et sur la base du descriptif des risques, si le méthoxychlore est susceptible, du fait de sa propagation à longue distance dans l'environnement, d'avoir des effets nocifs importants sur la santé humaine et/ou l'environnement justifiant l'adoption de mesures au niveau mondial ;

c) Convenir, en fonction de la décision prise en vertu de l'alinéa b) ci-dessus :

i) D'inviter toutes les Parties ainsi que tous les observateurs à fournir les informations demandées dans l'Annexe F de la Convention, à créer un groupe de travail intersessions pour élaborer un projet d'évaluation de la gestion des risques et à convenir d'un plan de travail pour mener à bien ce projet ; ou

* Deuxième retirage pour raisons techniques (2 décembre 2020).

** UNEP/POPS/POPRC.16/1.

ii) De distribuer le descriptif des risques à toutes les Parties et à tous les observateurs et de mettre la proposition de côté.

Annexe

Méthoxychlore

Projet de descriptif des risques

Élaboré par le groupe de travail intersessions du
Comité d'étude des polluants organiques persistants

Juin 2020

Table des matières

Résumé **5**

1. Introduction **6**
1.1 Identité chimique de la substance à l'étude 6
1.2 Conclusion du Comité concernant les informations demandées à l'Annexe D ... 8
1.3 Sources des données 8
1.4 Statut de la substance chimique au regard des conventions internationales 8

2. Résumé des informations pertinentes pour le descriptif des risques **9**
2.1 Sources 9
2.1.1 Production, commerce, stocks 9
2.1.2 Utilisations 9
2.1.3 Rejets dans l'environnement 10
2.2 Devenir dans l'environnement 11
2.2.1 Propagation dans l'environnement 11
2.2.2 Persistance 11
2.2.3 Bioaccumulation 16
2.2.4 Potentiel de propagation à longue distance dans l'environnement 19
2.3 Exposition 21
2.3.1 Données de surveillance de l'environnement 21
2.3.2 Exposition humaine 25
2.4 Évaluation des dangers du point de vue des effets préoccupants 28
2.4.1 Effets écotoxicologiques 29
2.4.2 Effets nocifs sur la santé humaine 32

3. Synthèse des informations **37**

4. Conclusion **39**

Références **40**

Appendix **49**

Résumé

1. Le Comité d'étude des polluants organiques persistants (le « Comité ») a conclu à sa quinzième réunion que le méthoxychlore répondait bien aux critères de sélection énoncés à l'Annexe D (décision POPRC-15/3) et a décidé d'élaborer un descriptif des risques conformément à l'Annexe E de la Convention.

2. Le méthoxychlore est un pesticide organochloré qui était utilisé en remplacement du dichlorodiphényltrichloréthane (DDT). Il fait depuis plus de 15 ans l'objet de restrictions ou d'interdictions dans plusieurs pays. À la suite de la demande d'informations (communication d'informations au titre de l'Annexe E pour 2019), aucune Partie n'a signalé d'utilisation actuelle de méthoxychlore. Cependant, une recherche documentaire réalisée aux fins de l'élaboration du descriptif des risques laisse penser que certains pays pourraient en avoir récemment utilisé. En 1975, trois entreprises des États-Unis d'Amérique en ont produit 2 500 tonnes. Ce chiffre est tombé à 193 tonnes en 1991. Après 1992, les États-Unis ont considérablement réduit leur production de méthoxychlore, jusqu'à son interdiction en 2000. Il n'existe aujourd'hui aucune information accessible au public sur la production ou l'utilisation actuelles de cette substance à l'échelle mondiale. Le méthoxychlore n'existe pas à l'état naturel dans l'environnement. Il s'y retrouve principalement par suite de son utilisation comme pesticide sur les cultures et le bétail. Des rejets moins importants peuvent également avoir lieu durant sa production, sa formulation, son stockage, son transport et son élimination. Compte tenu de la production mondiale maximale passée estimée à 8 000 tonnes/an (aux alentours de 1975), il a été calculé que les rejets atmosphériques totaux pouvaient, à leur pic, avoir atteint 4 tonnes/an. Aux États-Unis, un total de 1,04 tonne a été rejeté en 2018 par suite d'activités d'élimination sur et hors site (ou d'autres types de rejets) (US EPA, 2020a).

3. Le méthoxychlore est persistant dans l'environnement. De nombreuses études en ont détecté ou mesuré dans les sédiments, l'eau, les eaux marines, les eaux souterraines, l'eau potable et divers biotes. La contamination par le méthoxychlore est particulièrement visible aux abords des activités agricoles intensives, en raison de l'utilisation passée de cette substance comme pesticide. Si on se fonde sur la valeur probante des données, il ressort des résultats des études en laboratoire et des données de surveillance qu'il est persistant dans les sédiments aérobies et pourrait l'être dans certains sédiments anaérobies. Les résultats de mesures ont révélé qu'il continuait d'être détecté dans des eaux de surface en Europe et au Canada, ainsi que dans des eaux souterraines en France, des années après son abandon, ce qui prouve dans une certaine mesure sa persistance dans l'eau. Les données produites par la surveillance d'un lac arctique et des eaux marines de surface d'une région s'étendant du Pacifique Nord à l'océan Arctique laissent également penser qu'il pourrait être persistant dans les compartiments des eaux de surface et des eaux marines. Si on se fonde sur la valeur probante des données, il ressort des résultats des études en laboratoire et des données de surveillance qu'il pourrait être persistant dans certains sols aérobies. Cependant, sa présence susmentionnée dans le eaux de surface, les eaux marines et les sols pourrait également résulter d'une propagation à longue distance.

4. Le méthoxychlore est une substance fortement hydrophobe dont le coefficient de partage octanol-eau (log K_{oe}) déterminé expérimentalement est de 5,08. Son facteur de bioconcentration (FBC) varie sensiblement d'une espèce aquatique à l'autre (entre 667 et 8 300), en raison des aptitudes différentes de ces espèces à le métaboliser et à l'excréter. Selon des études en laboratoire, il peut se bioaccumuler chez certaines espèces de poisson avec un FBC supérieur à 5 000. Les informations disponibles sur une espèce de bivalve (FBC de 12 000) et plusieurs espèces d'escargots (FBC compris entre 5 000 et 8 570) indiquent qu'il présente également un potentiel de bioaccumulation chez les invertébrés aquatiques. Ce potentiel de bioaccumulation, conjugué à sa forte toxicité et à son écotoxicité élevée, constitue un motif de préoccupation. Les études sur sa toxicocinétique et son métabolisme semblent indiquer qu'il ne s'accumule pas chez les mammifères.

5. Les résultats de mesures montrent que le méthoxychlore a souvent été détecté dans l'environnement, y compris dans les zones urbaines et rurales et les régions où il a été utilisé comme pesticide dans le cadre d'activités agricoles. Il a été détecté dans l'Arctique (dans l'air, la neige, des carottes de glace, des eaux lacustres et marines, ainsi que des échantillons de biote terrestre, aviaire et marin) et l'Antarctique (dans des échantillons de biote marin), dans des régions très éloignées de toute source de rejet, laissant supposer qu'il a fait l'objet d'un transport atmosphérique et océanique à longue distance.

6. Il ressort des études que l'exposition de la population générale a lieu par la consommation d'aliments et d'eau potable contaminés, par l'absorption par voie respiratoire de poussière et d'aérosols contenant du méthoxychlore et par l'absorption par voie orale de poussière et de terre. Les jeunes enfants, par leur propension à jouer près du sol, sont plus susceptibles d'entrer en contact avec de la poussière et de la terre que les adultes. Ils peuvent également, de manière intentionnelle ou non, ingérer de la poussière ou de la terre présentant de faibles concentrations de méthoxychlore. La présence de méthoxychlore a été détectée dans des échantillons de sérum, tissus adipeux, sang de cordon ombilical et lait maternel humains. Les résultats de mesures montrent que les enfants peuvent y être exposés *in utero*, via le placenta, ainsi qu'après la naissance, via le lait maternel.

7. En raison de sa persistance, le méthoxychlore est encore présent dans l'eau de boisson, les formations aquatiques et les sédiments, dans des régions où des processus de réglementation et d'élimination ont déjà été mis en œuvre. Il n'existe pas de données sur ses tendances dans l'environnement et les données existantes résultant de mesures ne suffisent pas à tirer des conclusions précises concernant les tendances. Cependant, de 1999 à 2014, il a été

constaté que les concentrations de méthoxychlore chez les éléphants de mer de l'Antarctique avaient augmenté. Il n'existe pas de données relatives aux tendances de l'exposition des êtres humains à cette substance.

8. La toxicité du méthoxychlore pour les organismes aquatiques, les espèces sauvages et la santé humaine suscite des préoccupations. Le méthoxychlore est très toxique pour les invertébrés aquatiques et les poissons. On le soupçonne également d'être un perturbateur endocrinien exerçant des effets sur la fertilité, la croissance et ledéveloppement des poissons, des amphibiens et des oursins. Par ailleurs, l'étude de rats tant mâles que femelles a montré qu'il peut avoir un effet de perturbateur endocrinien entraînant des conséquences toxiques pour les fonctions reproductives des mammifères. L'étude de rats a en outre révélé qu'il peut faciliter la transmission épigénétique transgénérationnelle de maladies et d'épimutations connexes des spermatozoïdes. Il a été prouvé qu'il est neurotoxique à des doses élevées et qu'à des doses plus faibles, il peut altérer les fonctions cognitives du cerveau en cours de développement. Par ailleurs, il induit des modulations des réactions immunitaires chez les rats exposés par voie alimentaire au stade adulte ou pendant leur croissance. Enfin, dans certains cas précis, l'exposition simultanée au méthoxychlore et à d'autres substances chimiques dans l'environnement a provoqué des effets d'addition.

9. Du méthoxychlore a été détecté dans des compartiments environnementaux tels que les eaux de surface, les eaux marines, les eaux souterraines, l'eau de boisson, les sédiments, l'atmosphère, les biotes (y compris les espèces sauvages) et les êtres humains dans le monde entier. Le méthoxychlore est persistant, bioaccumulable et toxique pour les organismes aquatiques et les animaux terrestres (y compris les êtres humains), et se propage jusqu'à des endroits éloignés de ses lieux de production et d'utilisation. On en conclut qu'il est susceptible d'avoir des effets nocifs sur la santé humaine et/ou l'environnement, justifiant l'adoption de mesures au niveau mondial.

1. Introduction

10. En mai 2019, l'Union européenne (UE) et ses États membres ont soumis une proposition tendant à inscrire le méthoxychlore à l'Annexe A de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants. La proposition (UNEP/POPS/POPRC.15/4) a été soumise conformément à l'article 8 de la Convention et examinée par le Comité d'étude des polluants organiques persistants à sa quinzième réunion, qui s'est tenue en octobre 2019.

1.1 Identité chimique de la substance à l'étude

11. À l'état pur, le méthoxychlore est une poudre jaune pâle à l'odeur légèrement fruitée ou moisie (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2002).

Tableau 1 : Noms et numéros d'enregistrement

Nom commun UICPA	Méthoxychlore 1,1'-(2,2,2-Trichloréthylidène)bis(4-méthoxybenzène) 1-méthoxy-2-[2,2,2-trichloro-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]benzène 1,1'-(2,2,2-trichloréthane-1,1-diyl)bis(2-méthoxybenzène)
Numéro CAS (liste non exhaustive) Nomenclature EC	72-43-5 ; 30667-99-3 ; 76733-77-2 ; 255065-25-9 ; 255065-26-0 ; 59424-81-6 ; 1348358-72-4 200-779-9
Synonymes et noms commerciaux	1,1-Bis(*para*-méthoxyphényl)-2,2,2-trichloréthane 2,2-Bis(*para*-méthoxyphényl)-1,1,1-trichloréthane 2,2-Di-*para*-anisyl-1,1,1-trichloréthane *para*,*para*'-Diméthoxydiphényltrichloréthane Diméthoxy-DDT Diméthoxy-DT Di(para-méthoxyphényl)trichlorométhyl méthane DMDT *para*,*para*'-DMDT ENT1716 Higalmetox Méthoxychlore Maralate Marlate OMS 466 *para*,*para*'-Méthoxychlore Metox Diméthoxy-DDT Prentox 1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*para*-méthoxyphényl)éthane 1,1,1-Trichloro-2,2-di(4-méthoxyphényl)éthane 1,10-(2,2,2-Trichloréthylidène)bis(4-méthoxy-benzène) Éthane, 1,1,1-trichloro-2-(o-méthoxyphényl)-2-(p-méthoxyphényl)-

	2,4'-Méthoxychlore *o,p*-Méthoxychlore *o,p'*-Méthoxychlore Benzène, 1,1'-(2,2,2-trichloréthylidène)bis[2-méthoxy- Benzène, 1-méthoxy-3-[2,2,2-trichloro-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]- Benzène, 11'-(222-trichloréthylidène)bis[3-méthoxy-
Abréviations	MXC

* On entend par « méthoxychlore » tout isomère possible du diméthoxydiphényltrichloréthane ou toute combinaison de tels isomères.

Tableau 2 : Structure

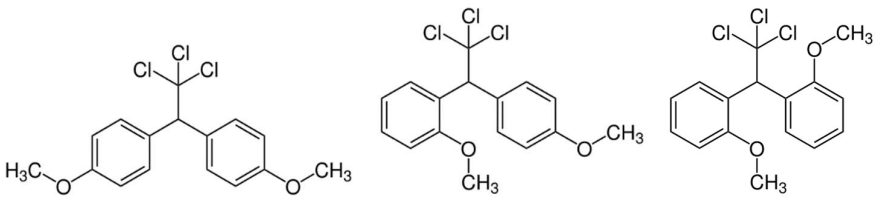
Formule moléculaire	$C_{16}H_{15}Cl_3O_2$
Masse moléculaire	345,65 g/mol
Exemples de formules développées	

Tableau 3 : Aperçu des propriétés physicochimiques pertinentes du méthoxychlore

Propriété	Valeur	Références
État physique à 20 °C et 101,3 kPa	Solide (poudre jaune pâle)	ATSDR, 2002
Point de fusion/congélation	87 °C (*données expérimentales*) 129,34 °C (*estimation selon le modèle MPBPVP v1.43 de la suite logicielle EPI, point de fusion moyen ou pondéré*) [*dans le domaine d'applicabilité* (*données paramétriques*)]	Lide, 2007 US EPA, 2012
Point d'ébullition	346 °C (*données expérimentales*) 377,87 °C (*estimation selon le modèle MPBPVP v1.43 de la suite logicielle EPI, méthode Stein & Brown adaptée*) [*dans le domaine d'applicabilité* (*données paramétriques*)]	US EPA, 2012 US EPA, 2012
Pression de vapeur	5,56 x 10^{-3} Pa à 25 °C (*estimation selon le modèle MPBPVP v1.43 de la suite logicielle EPI, méthode Grain modifiée ; à partir des données expérimentales des points de fusion/congélation et d'ébullition, température de 25 °C*) (*dans le domaine d'applicabilité*)	US EPA, 2012
Constante de Henry	2,03 x 10^{-7} atm.m^3/mol à 25 °C (ou 2,06 x 10^{-2} Pa.m^3/mol) (*données expérimentales*) [*dans le cadre de l'ensemble de validation HENRYWIN et calculé à partir de l'étude Altschuh et al. (1999)*] 9,75 x 10^{-8} atm.m^3/mol (ou 9,88 x 10^{-3} Pa.m^3/mol) (*estimation selon le modèle HENRYWIN v3.20 de la suite logicielle EPI, méthode Bond*) (*dans le domaine d'applicabilité*)	Altschuh et al., 1999 US EPA, 2012
Solubilité dans l'eau	0,040 mg/L à 24 °C (*données expérimentales, degré de pureté de 99 %*) 0,10 mg/L de 25 à 45 °C (*données expérimentales, flacons d'agitation-UV*) 0,12 mg/L à 25 °C (*données expérimentales, base de données WSKOW*) 0,302 mg/L à 25 °C (*estimation selon le modèle WSKOW v1.42 de la suite logicielle EPI*) (*dans le domaine d'applicabilité*)	Verschueren, 1996 Richardson et Miller, 1960 Zepp et al., 1976 US EPA, 2012
Coefficient d'adsorption normalisé dans le carbone organique (log K_{oc})	4,9 (*données expérimentales, base de données KOCWIN*) 4,43 (*estimation selon le modèle KOCWIN v2.00 de la suite logicielle EPI, méthode ICM*) (*dans le domaine d'applicabilité*)	Schüürmann et al., 2006 US EPA, 2012
Coefficient de partage octanol/eau (log K_{oe})	5,08 (*données expérimentales, base de données KOWWIN*) 5,67 (*estimation selon le modèle KOWWIN v1.68 de la suite logicielle EPI*) (*dans le domaine d'applicabilité*)	Karickhoff et al., 1979 US EPA, 2012
Coefficient de partage octanol/air (log K_{oa})	10,48 (*données expérimentales, méthode de temps de rétention en CPG*)	Odabasi et Cetin, 2012

Propriété	Valeur	Références
	10,161 (*estimation selon le modèle KOAWIN v1.10 de la suite logicielle EPI ; à partir des données expérimentales du log K_{oe} et de la constante de Henry*) [dans le domaine d'applicabilité (données paramétriques)]	US EPA, 2012
Coefficient de partage air/eau (log K_{ae})	-5,081 (*modèle KOAWIN v1.10 de la suite logicielle EPI, calculé à partir des données expérimentales de la constante de Henry*)	US EPA, 2012

1.2 Conclusion du Comité concernant les informations demandées à l'Annexe D

12. À sa quinzième réunion, le Comité d'étude des polluants organiques persistants a évalué la proposition de l'UE tendant à inscrire le méthoxychlore à la Convention de Stockholm. Le Comité a conclu que le méthoxychlore satisfaisait aux critères de sélection énoncés à l'Annexe D (décision POPRC-15/3).

1.3 Sources des données

13. Le projet de descriptif des risques s'appuie sur les sources de données suivantes :

a) Proposition présentée par l'UE et ses États membres qui sont des Parties à la Convention (UNEP/POPS/POPRC.15/4), 2019 ;

b) Informations communiquées au titre de l'Annexe E de la Convention par les Parties et les observateurs suivants (Annexe E, 2019 et 2020) : Autriche, Canada, Égypte, État de Palestine, Hongrie, Monaco, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Qatar, République de Corée, République du Bélarus, Roumanie et Thaïlande, International Pollutants Elimination Network et Alaska Community Action on Toxics ;

c) Revues scientifiques à comité de lecture et informations tirées de rapports, tels que : Toxicological Profile for Methoxychlor (ATSDR, 2002 et 2012) ; Methoxychlor in drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (WHO, 2004) ; Document de fond sur le méthoxychlore par la Commission OSPAR pour la protection du milieu marin de l'Atlantique du Nord-Est (OSPAR, 2004).

1.4 Statut de la substance chimique au regard des conventions internationales

14. Le méthoxychlore fait l'objet d'un nombre restreint de mesures et de conventions internationales :

a) En 2000, la Commission OSPAR a inscrit le méthoxychlore à la liste de produits chimiques devant faire l'objet de mesures prioritaires (OSPAR, 2004) ;

b) En tant que membre du Groupe de travail de la surveillance et de l'évaluation de l'environnement de la Commission économique pour l'Europe, la Serbie a ajouté le méthoxychlore comme nouveau paramètre à mesurer dans le cadre de la surveillance de la contamination diffuse du sol[1]. Le méthoxychlore a par la suite été ajouté au Système de partage d'informations sur l'environnement du Groupe de travail ;

c) Dans les Grands Lacs d'Amérique du Nord, un plafond de 0,04 ppb a été fixé pour les concentrations de méthoxychlore[2], au titre des objectifs en matière de qualité de l'eau se rapportant aux substances organiques persistantes définis par la Commission mixte internationale de l'Accord relatif à la qualité de l'eau dans les Grands Lacs, conformément aux dispositions de la version 1978 de cet accord ;

d) D'après l'État de Palestine (Annexe E, 2019), le méthoxychlore est assujetti aux clauses et conditions de la Convention de Bâle au titre de la catégorie Y3 (Déchets de médicaments et produits pharmaceutiques) de l'Annexe I (Catégories de déchets à contrôler).

[1] Cette information est publiée sur le site Web de la CEE, à l'adresse suivante : https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/europe/monitoring/15thMeeting/Official/Questionnaire_2014_Eng_final_Serbia.pdf (en anglais uniquement).

[2] Cette information est publiée sur le site Web de la CEE, à l'adresse suivante : http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/water/publications/documents/Reco_E/Reco_waterquality_crit_obj_WS1.pdf (en anglais uniquement).

2. Résumé des informations pertinentes pour le descriptif des risques

2.1 Sources

2.1.1 Production, commerce, stocks

15. Selon l'ATSDR (2002), le méthoxychlore a été synthétisé pour la première fois en 1893 en faisant réagir de l'hydrate de chloral avec de l'anisole en présence d'acide acétique et d'acide sulfurique. Sa fabrication commerciale se fait par condensation d'anisole et de chloral en présence d'un agent de condensation acide (Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), 1979 ; Sittig, 1980, cité dans ATSDR, 2002). Aux États-Unis, la production commerciale de méthoxychlore aurait commencé en 1946. En 1975, trois entreprises des États-Unis en produisaient (CIRC, 1979, cité dans ATSDR, 2002). Il existe très peu de données facilement accessibles sur les volumes produits. Selon Götz et al., (2008), le pic a été atteint entre la fin des années 1970 et le début des années 1980 pour ce qui concerne les États-Unis, après quoi, la production américaine n'a cessé de diminuer au fil du temps, reculant de 2 500 tonnes en 1975 (CIRC, 1979, référencé dans ATSDR, 2002), à 193 tonnes en 1991 (Kincaid Enterprises, 1992, référencé dans ATSDR, 2002). Elle a encore considérablement baissé après 1992, jusqu'à l'interdiction du méthoxychlore en 2000 (US EPA, 2004).

16. L'utilisation de méthoxychlore comme produit phytosanitaire n'est plus autorisée dans l'UE (Règlement (CE) n° 2076/2002 de la Commission), les homologations correspondantes ayant été retirées le 25 juillet 2003. Certains États membres de l'UE avaient déjà interdit son utilisation avant 2003. D'après le rapport du Fonds mondial pour la nature (2001) pour la Convention OSPAR (cité dans OSPAR, 2004), aucune activité de production ou d'importation de méthoxychlore n'a été signalée en Europe depuis l'abandon de cette substance en 2002. L'utilisation de méthoxychlore en tant que substance active y est également interdite, conformément au Règlement (CE) n° 2032/2003 de la Commission concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides à compter du 1er septembre 2006, de même que son utilisation comme médicament vétérinaire, conformément au Règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire.

17. L'État de Palestine, la Principauté de Monaco, le Qatar et la République de Corée ne produisent actuellement pas de méthoxychlore (informations communiquées au titre de l'Annexe E pour 2019). Le Canada et la Thaïlande n'en produisent pas non plus, et n'en importent ni n'en exportent (Annex E, 2019). Par ailleurs, le Bélarus n'en a jamais produit (Annexe, 2019), le Costa Rica n'en recense aucun stock et l'Égypte n'en produit ni n'en importe [le méthoxychlore y étant interdit depuis 1996, par suite du décret ministériel n° 55/1996 (Annexe E, 2019)]. Enfin, la République de Vanuatu n'en importe pas, le Ghana ne possède pas de statistiques officielles d'importation y relatives et le Mexique n'en a recensé aucune importation depuis 2010, dans le cadre de sa procédure d'octroi de licences.

18. Aucune donnée supplémentaire sur les niveaux actuels de production ou d'importation de méthoxychlore n'est disponible en accès libre.

2.1.2 Utilisations

19. Le méthoxychlore est un pesticide organochloré qui était utilisé en remplacement du DDT, un analogue structurel. En médecine vétérinaire, il a servi d'ectoparasiticide[3] (US EPA, 2000). Il a également été employé contre les scolytes vecteurs de la graphiose de l'orme (US EPA, 2000) et contre une grande variété de ravageurs, y compris les mouches domestiques, les moustiques, les cafards, les aoûtats et divers arthropodes couramment trouvés sur les cultures de plein champ, les légumes, les fruits, les céréales stockées, le bétail et les animaux domestiques (EPA[4], 1988b et Verschueren, 1983, cité dans ATSDR, 2002). Il peut être appliqué par épandage aérien sur des zones étendues, telles que les plages, les estuaires, les lacs et les marais, pour lutter contre les larves de mouches et de moustiques (EPA, 1988b, cité dans ATSDR, 2002). Parmi les autres utilisations du méthoxychlore, on compte le traitement par pulvérisation des granges, des silos à grains, des chambres de culture de champignons et d'autres installations agricoles, ainsi que la pulvérisation ou la nébulisation des bennes à ordures, des regards d'égouts et des zones d'évacuation des eaux usées (EPA, 1988b, cité dans ATSDR, 2002). Aux États-Unis, environ 28 % des quantités de méthoxychlore consommées étaient utilisées dans les maisons et les jardins, 15 % étaient utilisées à des fins industrielles et commerciales et 57 % à des fins agricoles (Kincaid Enterprises, 1992, cité dans ATSDR, 2002). Les travailleurs chargés d'appliquer le méthoxychlore le dissolvent généralement dans un liquide à base de pétrole pour le pulvériser ou le mélangent à d'autres substances chimiques pour le répandre sous forme de poudre (ATSDR, 2002). Le méthoxychlore était vendu sous forme de poudre mouillable, de poudre à pulvériser, de concentré émulsifiable, de produit prêt à l'emploi (liquide) et de liquide sous pression (US EPA, 2004).

[3] Médicament employé pour tuer des parasites vivant à l'extérieur de l'hôte.

[4] Dans le présent document, le terme « EPA » désigne l'agence US EPA citée dans ATSDR (2002).

20. Selon Götz et al. (2008), le méthoxychlore a été utilisé massivement entre 1974 et 1985 en remplacement du DDT. Aux États-Unis, son utilisation s'est progressivement ralentie entre 1986 et 1992 et a ensuite fortement baissé. À des fins de modélisation, Götz et al. (2008) ont estimé la consommation mondiale de méthoxychlore au triple de celle des États-Unis, soit un maximum mondial de 8 000 tonnes par an, en s'appuyant sur des facteurs d'extrapolation retenus pour d'autres pesticides, tels que la trifluraline et le DDT. Les figures 1 a) et b) (voir l'appendice) fournissent des informations sur l'utilisation de méthoxychlore aux États-Unis depuis le début des années 1970 jusqu'en 1995. Dans ce pays, les utilisations de méthoxychlore comme pesticide ont été suspendues en 2000 et tous les produits devaient avoir été volontairement supprimés avant 2004 (US EPA, 2004).

21. L'utilisation de méthoxychlore comme pesticide a cessé entre 1970 et 2000 dans la plupart des pays de l'UE (OSPAR, 2004). En Autriche, le volume utilisé dans le secteur de l'agriculture était de1 kg/an en 1991 et 1992, et aucune utilisation n'a été signalée depuis 1993 (Annexe E, 2019). Dans l'UE, le méthoxychlore a été abandonné progressivement à partir du 25 juillet 2003, certains États membres l'ayant même interdit avant cette date [par exemple, la Hongrie en 1972, les Pays-Bas en 1990 et l'Autriche en 1993 (Annexe E, 2019)]. L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a indiqué que les États membres de l'UE n'en utilisent pas dans leurs médicaments vétérinaires (OSPAR, 2004). Selon Langford et al. (2012), l'utilisation de méthoxychlore n'est plus autorisée en Norvège, ni au Canada, qui a retiré son homologation en 2002, avec une période d'abandon progressif de trois ans (Annexe E, 2019). En Australie, la seule homologation de produit contenant du méthoxychlore a été retirée au milieu de l'année 1987 (information fournie par l'APVMA)[5]. Les informations fournies par la Nouvelle-Zélande au titre de l'Annexe E pour l'année 2019 indiquent que l'utilisation de méthoxychlore y est interdite dans le cadre du Hazardous Substances and New Organisms Act 1996 (loi relative aux substances dangereuses et au nouveaux organismes). Le Bélarus a interdit son utilisation comme insecticide en 1999 (Annexe E, 2019) et l'Égypte en 1996, par le décret ministériel n° 55/1996 (Annexe E, 2019). L'État de Palestine, Monaco, le Qatar, la République de Corée et la Thaïlande n'en utilisent pas actuellement (Annexe E, 2019). Au Costa Rica, son utilisation a cessé depuis le retrait des permis connexes en 2013. Au Mexique, il est classé depuis août 1991 comme pesticide réglementé ne pouvant s'utiliser que sous la supervision de personnel formé et agréé. En outre, depuis le 28 mars 2005, date d'entrée en vigueur de la règlementation de ce pays relative à l'inscription, aux autorisations d'importation et d'exportation et aux certificats d'exportation des pesticides et engrais et des substances et matériaux toxiques ou dangereux, aucune demande d'inscription aux fins d'évaluation environnementale de pesticides ayant le méthoxychlore comme ingrédient actif n'y a été enregistrée. Dans la liste récapitulative des pesticides interdits établie par le Réseau international d'action sur les pesticides[6], le méthoxychlore est interdit dans les pays suivants : Arabie saoudite, Guinée, Indonésie, Mauritanie et Oman (Annexe E, 2019). Selon Cindoruk et al. (2020), il est interdit en Turquie depuis 2012, et Kao et al. (2019) indiquent qu'il l'est également dans la province chinoise de Taïwan, où les pesticides organochlorés sont interdits depuis 1975. La Chine a fait savoir qu'aucun pesticide qui en contient n'y a plus été homologué depuis les années 1990. Il n'existe aujourd'hui aucune preuve de son utilisation légale ou illégale. Le Ghana a déclaré qu'il a cessé, depuis plusieurs années, de faire appel à des pesticides organochlorés tels que le méthoxychlore. Aucune statistique officielle sur l'utilisation de ce dernier n'y est disponible.

22. D'après une recherche documentaire réalisée aux fins de l'élaboration du présent projet de descriptif des risques, une utilisation récente de méthoxychlore pourrait avoir eu lieu dans les pays suivants (liste non exhaustive) : Égypte et Turquie.

2.1.3 Rejets dans l'environnement

23. Le méthoxychlore n'existe pas à l'état naturel dans l'environnement (ATSDR, 2002). Il s'y retrouve principalement par suite de son utilisation comme pesticide sur les cultures et le bétail. Son utilisation étant fortement saisonnière, on peut s'attendre à ce que les quantités ainsi rejetées dans l'environnement soient plus élevées durant les périodes d'utilisation d'insecticides (au printemps et en été). Des rejets moins importants peuvent également avoir lieu durant sa production, sa formulation, son stockage, son transport et son élimination (ATSDR, 2002). Selon le programme d'inventaire des rejets toxiques (programme TRI) de l'agence américaine pour la protection de l'environnement (US EPA), les installations de traitement du méthoxychlore répertoriées en 1998 (TRI99 2001) ont déclaré que les rejets de cette substance dans l'environnement se font majoritairement dans le sol (ATSDR, 2002).

24. La présence de méthoxychlore dans le sol résulte principalement de son utilisation comme insecticide sur les cultures agricoles, les vergers domestiques et les plantes ornementales. Elle peut également, dans une moindre mesure, être due à des fuites provenant de sites de stockage et de gestion des déchets. D'après le programme TRI (TRI99 2001), trois installations de traitement situées aux États-Unis ont déclaré ne pas avoir laissé échapper de méthoxychlore dans le sol en 1999 (ATSDR, 2002). Puisque seuls certains types d'installations y sont tenus de communiquer des informations, il convient de faire preuve de prudence avec les données du programme TRI, car elles pourraient ne pas être exhaustives. La présence de méthoxychlore a été détectée dans 46 échantillons de sol et

[5] Cette information provient de l'Australian National Environment Protection (Assessment of Site Contamination) Measure 1999 [mesure nationale pour la protection de l'environnement (évaluation de la contamination des sites)], consultable à cette adresse (en anglais uniquement).

[6] http://pan-international.org/pan-international-consolidated-list-of-banned-pesticides/ (en anglais uniquement).

11 échantillons de sédiments provenant de 58 des 1 613 sites de déchets dangereux de la Liste nationale des priorités de l'EPA (HazDat, 2002, cité dans ATSDR, 2002). D'après les données du programme TRI pour l'année 2018, (US EPA, 2020a), 1,02 tonne de méthoxychlore a été rejetée par suite d'activités d'élimination menées dans les sites (ou d'autres rejets) et 0,02 tonne par suite d'activités d'élimination menées en dehors des sites (ou d'autres rejets). Un total de 1,04 tonne de méthoxychlore a donc été rejeté aux États-Unis en 2018.

25. Les rejets de méthoxychlore dans l'atmosphère sont principalement causés par son utilisation comme pesticide. Ceux résultant de sa production, de sa formulation et de son élimination ont été estimés à 0,5 kg par tonne métrique produite (Archer et al., 1978). Comme les États-Unis en ont produit 193 tonnes en 1991 (Kincaid Enterprises, 1992, cité dans ATSDR, 2002), on peut estimer les rejets occasionnés par la production à 96,5 kg/an. D'après le programme TRI (TRI99 2001), trois installations de traitement situées aux États-Unis ont déclaré avoir rejeté 13 kg de méthoxychlore dans l'air pour l'année 1999 (ATSDR, 2002). Götz et al. (2008) ont estimé la consommation mondiale de méthoxychlore au triple de celle des États-Unis, soit un maximum mondial de 8 000 tonnes par an. Une production maximale de 8 000 tonnes par an a également été estimée à partir des informations disponibles sur la production américaine entre la fin des années 1970 et le début des années 1980, en l'absence de chiffres relatifs à la production mondiale récente. Sur la base de cette estimation de la production mondiale maximale passée (vers 1975), il a été calculé que les rejets atmosphériques totaux pouvaient, à leur pic, avoir atteint 4 tonnes/an.

26. Des rejets directs de méthoxychlore dans les eaux de surface peuvent se produire dans les exploitations agricoles lors de son utilisation contre les larves d'insectes (Stoltz et Pollock, 1982, cité dans ATSDR, 2002). Son application, autrefois autorisée, sur les champs de canneberge (EPA, 1988b, cité dans ATSDR, 2002), qui se trouvent dans des marécages, peut avoir conduit à de tels rejets. Les ruissellements sur les terres agricoles, les effluents industriels et les fuites provenant de sites de stockages ou de gestion des déchets peuvent également contribuer à sa présence dans les eaux (ATSDR, 2002). D'après Howard (1991), des études sur le terrain ont montré que son infiltration dans le sol par lixiviation est peu importante. Cependant, les données de surveillance des eaux souterraines semblent indiquer l'existence, dans une certaine mesure, d'une telle infiltration (voir la section 2.3.1 du présent document relative aux données de surveillance de l'environnement). D'après le programme TRI (TRI99 2001), trois installations de traitement situées aux États-Unis ont déclaré n'avoir produit aucun rejet de méthoxychlore dans l'eau pour l'année 1999 (ATSDR, 2002). La présence de méthoxychlore a été détectée dans 58 des 1 613 sites de déchets dangereux de la Liste nationale des priorités de l'EPA, notamment dans les échantillons d'eaux souterraines provenant de 19 de ces 58 sites et les échantillons d'eaux de surface provenant de 7 sites (HazDat, 2002, cité dans ATSDR, 2002). Les charges de méthoxychlore déversées dans le lac Ontario par le fleuve Niagara ont été estimées à 3 kg/an pour les solides en suspension et à < 20 kg/an pour les eaux non traitées. Par ailleurs, celle déposée dans le lac Supérieur par les précipitations a été estimée à 120 kg/an (Howard, 1991).

27. Les informations au titre de l'Annexe E fournies par le Canada pour l'année 2019 n'indiquent aucun rejet de méthoxychlore dans le pays et il n'existe pas d'informations concernant les rejets passés. Les Parties n'ont fourni aucune autre information concernant les rejets de méthoxychlore dans l'environnement, bien que la littérature contienne quelques éléments indiquant que de tels rejets ont peut-être lieu dans certains pays (pour plus d'informations, voir la section 2.1.2 du présent document relative aux utilisations).

2.2 Devenir dans l'environnement

2.2.1 Propagation dans l'environnement

28. Des informations relatives à la modélisation de l'adsorption, la désorption, la volatilisation et la propagation de la substance figurent dans l'appendice du présent document.

2.2.2 Persistance

2.2.2.1 Informations de sélection fondées sur les données de modélisation

29. Le potentiel de biodégradation aérobie du méthoxychlore a été évalué à l'aide du modèle BIOWIN v4.10 (US EPA, 2012). Les calculs à partir de la structure de la substance ont donné les résultats suivants : BIOWIN 2 : 0,0162, BIOWIN 3 : 1,5126 et BIOWIN 6 : 0,0063. Ces valeurs sont largement inférieures aux critères de sélection, ce qui indique que le méthoxychlore ne devrait pas se biodégrader rapidement et qu'il est par conséquent potentiellement « persistant » ou « très persistant » au sens du Chapitre R.11 des orientations du règlement REACH (Enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques) de l'UE (Agence européenne des produits chimiques (ECHA), 2017 ; pour plus de détails, se référer à l'appendice).

2.2.2.2 Dégradation abiotique

Hydrolyse

30. L'effet de l'hydrolyse sur la persistance du méthoxychlore dans des conditions environnementalement pertinentes devrait être négligeable. Wolfe et al. (1977) ont étudié les modes de dégradation hydrolytique dans l'eau à des valeurs de pH environnementalement pertinentes (de 3 à 9) dans une solution standard de 1,0 x 10^{-8} M de

méthoxychlore dans de l'eau distillée, titrée à pH 5,0 par l'acide chlorhydrique. Des parties aliquotes de 5 mL ont été placées dans des ampoules scellées et portées à la température d'équilibre voulue. Des constantes cinétiques ont été obtenues à quatre températures (45, 65, 75 et 80 °C) au moyen de l'expression intégrée de premier ordre de la constante employant une analyse des moindres carrés des données. La constante cinétique mesurée à 45 °C et pH 7 était de $3,2 \pm 0,4 \times 10^{-7}$ s^{-1}. En extrapolant à 27 °C pour un pH compris entre 3 et 7 les données obtenues à des températures élevées, on obtient une constante cinétique de premier ordre égale à $2,2 \times 10^{-8}$ s^{-1}, soit une demi-vie de 367 jours. La demi-vie calculée pour des pH plus élevés (pH 9) était beaucoup plus longue (2 100 jours à 27 °C ; calculée à partir des constantes cinétiques de premier ordre en postulant un milieu tampon). Des études concernant le méthoxychlore ont été menées sur des eaux naturelles. À 85 °C, la réaction suivait une cinétique de premier ordre et aucune variation de la vitesse d'hydrolyse n'a été détectée dans les eaux de la rivière Oconee (près d'Athens, Géorgie (États-Unis), pH de 6,6) ni celles de la rivière Alabama (près de Birmingham, Alabama (États-Unis), pH de 7,2) (Wolfe et al., 1977).

31. D'après Wolfe et al. (1977), les principaux produits de l'hydrolyse du méthoxychlore à pH 7 sont l'anisoïne, l'anisile et le 2,2-bis(p-méthoxyphényl)-1,1-dichloréthylène. Cependant, les proportions respectives de ces produits de l'hydrolyse ne sont pas précisées. Les auteurs, s'appuyant sur un essai distinct dont les détails ne sont pas donnés, ainsi que sur les liens de réactivité de la structure et les constantes cinétiques recensées d'autres composés, prévoient que la dégradation de l'anisoïne et de l'anisile est bien plus rapide que celle du méthoxychlore. Le 2,2-bis(p-méthoxyphényl)-1,1-dichloréthylène, un produit mineur, est plus résistant à l'hydrolyse que le méthoxychlore et devrait s'accumuler dans une faible mesure. Tous les détails de l'essai ne sont pas fournis et l'on constate quelques écarts par rapport à la version en vigueur de la Ligne directrice de l'OCDE n° 111 pour les essais de produits chimiques. La sensibilité de la méthode d'analyse et les taux de récupération analytiques sont inconnus. On ignore si la substance à l'essai a été incubée dans l'obscurité et selon quelle méthode l'extrapolation à 27 °C a été effectuée. Des restrictions s'appliquent donc concernant l'entière fiabilité de l'étude. D'après Katagi (2002), cité dans HSDB (2009), la demi-vie hydrolytique du méthoxychlore dans l'eau distillée à 27 °C varie considérablement en fonction du pH : 1 an à pH 7 et 5,5 ans à pH 9. Les valeurs mentionnées dans cette étude concordent avec celles données dans l'étude de Wolfe et al. (1977).

Photolyse

32. Selon Remucal (2014), le méthoxychlore ne se dégrade que très peu par photolyse directe puisqu'il n'absorbe pas la lumière dans le spectre solaire. Cependant, des preuves expérimentales semblent indiquer qu'il est susceptible de subir une photolyse indirecte découlant d'une photosensibilisation par la matière organique dissoute. Il a été montré que l'ajout de matière organique dissoute provenant d'eaux naturelles accélérait sa photodécomposition dans l'eau à des longueurs d'onde supérieures à 290 nm (Remucal, 2014).

33. Zepp et al. (1976) ont mis au point une étude en laboratoire pour évaluer la photolyse directe des pesticides en milieu aquatique. Les essais portaient sur la dégradation du méthoxychlore par la lumière dans de l'eau distillée et dans des prélèvements d'eau naturelle. En postulant une cinétique de premier ordre, la demi-vie par photolyse directe du méthoxychlore était bien plus rapide dans une eau naturelle (2 à 5 heures ; solution dans des cellules de quartz scellées exposées au soleil de mai de milieu de journée à 34° de latitude N) que dans une eau distillée (4,5 mois ; en postulant une exposition de 12 heures par jour à 40° de latitude N), laissant penser que des processus photochimiques autres que la photolyse directe peuvent entraîner une dégradation bien plus rapide dans certains milieux aquatiques naturels. Le principal produit de la photolyse du méthoxychlore dans de l'eau distillée était le 2,2-bis(p-méthoxyphényl)-1,1-dichloréthylène (Zepp et al., 1976). Cette étude atteste d'une dégradation dans des conditions spécifiques sous l'influence de la lumière du soleil. Bien qu'il semble pouvoir se photolyser à des taux modérés, mais ce processus ne devrait pas contribuer significativement à sa dégradation, car il ne se produit que dans la couche supérieure de la colonne d'eau.

34. En couches minces sèches, le méthoxychlore exposé au rayonnement direct du soleil se dégradait rapidement. En 6 jours, 6,6 % d'un échantillon de 10 mg avaient disparu. Après 12 jours, 91,4 % d'un échantillon de 5 mg avaient disparu, mais la quantité totale dégradée était restée sensiblement la même au cours des 12 jours d'exposition (NRCC, 1975). Les couches de composé pur sur des surfaces solides absorbent le rayonnement solaire plus rapidement que les solutions diluées (Zepp et al., 1976). Dans ATSDR (2002), il est indiqué que, compte tenu du potentiel de photodécomposition du méthoxychlore dans l'eau et de la photodécomposition d'un analogue structurel (l'éthoxychlore) dans le sol (Coats et al., 1979, cité dans ATSDR, 2002), il est probable que le méthoxychlore subisse une telle dégradation dans le sol, mais uniquement en surface. Comme il se trouve essentiellement dans la couche supérieure du sol, notamment les cinq premiers centimètres de l'horizon édaphique des surfaces sur lesquelles il a été appliqué (Golovleva et al., 1984, cité dans ATSDR, 2002), on s'attendrait à ce que les processus photochimiques participent de façon plus importante à sa dégradation dans les champs. Les données de surveillance du sol (Abong'o et al., 2015 ; Bolor et al., 2018 ; Thiombane et al., 2018) ont toutefois montré sa présence dans la couche arable (de 0 à 30 cm de profondeur) et celles de surveillance des eaux souterraines (US EPA, 1987 ; Plumb, 1991 ; Helou et al., 2019 ; Affum et al., 2018) semblent indiquer qu'il peut, dans une certaine mesure, s'infiltrer dans le sol par lixiviation. Selon Katagi (2004), la profondeur de pénétration de la lumière (profondeur photique) ne dépasse pas quelques millimètres. Ce point est confirmé par le projet de Ligne directrice de l'OCDE pour les essais concernant

la phototransformation des produits chimiques à la surface du sol (2002), dont le protocole d'essai recommande la préparation de fines couches de sol de 2 mm d'épaisseur, afin de mesurer la phototransformation sur des surfaces sèches irradiées. Par conséquent, il ne devrait pas y avoir de photodécomposition du méthoxychlore dans le sol à des profondeurs excédant quelques millimètres.

35. Une photolyse du méthoxychlore est possible à la surface du sol, selon des études qui ont observé une telle dégradation sur de fines couches sèches exposées au rayonnement solaire et une photodécomposition d'un analogue structurel (l'éthoxychlore) dans le sol. L'effet de l'hydrolyse et de la photolyse dans l'eau et le sol sur la persistance du méthoxychlore dans l'environnement devrait être négligeable.

2.2.2.3 Dégradation biotique

36. La vitesse de dégradation du méthoxychlore dans l'eau, les sédiments et le sol est influencée par la présence ou l'absence relatives d'oxygène. Sa dégradation aérobie est lente, voire négligeable, tandis que sa dégradation anaérobie est plus rapide (OSPAR, 2004). Comme le montrent les paragraphes suivants, ce constat pourrait s'expliquer par les processus biotiques et abiotiques, ainsi que par les espèces microbiennes prévalentes en conditions anaérobies.

37. Muir et Yarechewski (1984) ont étudié la dégradation du ^{14}C-méthoxychlore (comportant un marquage cyclique au ^{14}C) dans des systèmes eau-sédiments (proportion eau-sédiments : 20:1 ; poids des sédiments d'étang ou de lac : 10 g poids sec) en conditions de laboratoire aérobies et anaérobies, au moyen de fioles respiromètres. Les sédiments de lac (79 % d'argile, 21 % de limon et 6,0 % de matière organique) et d'étang (75 % d'argile, 24 % de limon et 6,3 % de matière organique à pH 7,6) ont été incubés en environnement contrôlé (22,5 °C), avec une photophase de 16 heures et une scotophase de 8 heures par jour. Les fioles sous atmosphère d'azote étaient placées dans l'obscurité en les recouvrant d'une feuille d'aluminium. Les fioles respiromètres étaient connectées à un collecteur qui injectait de l'air (sans CO_2) ou de l'azote présaturé avec de l'eau et était équipé de pièges pour recueillir les matières volatiles, lesquels ont été régulièrement renouvelés jusqu'au 224^{e} jour inclus. Les fioles ont été retirées par intervalles pour être analysées, sur une période de 448 jours. Il a été observé que le méthoxychlore ajouté aux mélanges sédiments-eau (concentration de méthoxychlore de 0,1 µg/mL (soit 100 µg/L) dans chaque fiole, en diluant 0,1 mL préparé dans de l'acétone) était biodégradé lentement en conditions aérobies (les demi-vies (en postulant une cinétique de premier ordre) étaient de 115.9 ± 74.1 jours et 206.3 ± 186.8 jours pour les sédiments d'étang et de lac, respectivement (Eh compris entre 220 et 464 mV) et plus rapidement en conditions anaérobies avec des demi-vies < 28 jours dans les sédiments de lac et d'étang (Eh inférieur à -50 mV). L'amplitude importante de l'intervalle de confiance des demi-vies reflète sans doute le nombre réduit de points de mesures (généralement au nombre de six). Ces résultats semblent indiquer qu'en conditions aérobies, comme, par exemple, dans les sédiments en suspension ou à l'interface sédiments-eau, le méthoxychlore subit une dégradation relativement lente. En conditions anaérobies, il devrait se dégrader rapidement, les produits de dégradation déchlorés (DMDD) et mono- et dihydroxy étant les principaux résidus présents dans les sédiments. Cependant, plusieurs écarts par rapport à la Ligne directrice de l'OCDE n° 308 pour les essais de produits chimiques ont été relevés.

38. Les principaux écarts relevés sont les suivants : la proportion eau-sédiments excédait la fourchette recommandée (3:1 à 4:1), l'eau n'avait pas été recueillie au même endroit que les sédiments (de l'eau déchlorée a été utilisée à la place), la durée de l'essai a dépassé 100 jours et rien n'indique clairement si l'activité microbienne a décliné, l'essai en conditions aérobies n'a pas été mené dans l'obscurité totale et l'on ignore si l'essai comprenait un solvant témoin. Rien n'indique non plus si le pH de l'eau a augmenté par suite de l'injection d'air sans CO_2 dans les fioles respiromètres. En raison de ces écarts par rapport à la Ligne directrice de l'OCDE n° 308 (laquelle n'était pas consultable au moment de l'essai), l'étude est considérée comme fiable avec restrictions. La présence dans les sédiments de méthoxychlore non extrait n'a pas été prise en compte dans le calcul des demi-vies, celles-ci pourraient donc ne pas représenter l'hypothèse la plus prudente concernant la substance.

39. D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS, 2004), les résidus de méthoxychlore pourraient persister jusqu'à 14 mois dans la couche supérieure du sol. Chen (2014) et Wauchope et al. (1992) ont conclu à une demi-vie de 120 jours dans le sol. Cependant, ces deux études ne précisent pas la température à laquelle ce résultat a été obtenu ni ne fournissent d'autres informations détaillées. Il semble que le résultat d'une demi-vie de 120 jours ait été déduit de trois autres études (Wauchope et al., 1992) qui concluaient aux demi-vies suivantes : 7 à 60 jours, 170 jours et 151 à 210 jours. Cependant, seule l'étude de Guth et al. (1976), qui avait conclu à une demi-vie de 151 à 210 jours, a pu être examinée. Guth et al. (1976) ont fait état de demi-vies de 151 (sol 1) et 210 jours (sol 2) pour [calculées au moyen de la loi de la cinétique de premier ordre et mesurées en laboratoire à 22 ± 2 °C ; à pH 4,8 (sol 1) et pH 6,5 (sol 2) ; type de sol : sablo-limoneux et 1 % de carbone organique (sol 1) ; sablo-limoneux et 2,2 % de carbone organique (sol 2)]. Un sol standard allemand a été incubé avec les pesticides dans des fioles Erlenmeyer fermées par un bouchon en ouate de coton, afin de permettre un renouvellement de l'air. Les détails de la méthode d'essai utilisée dans Guth et al. (1976) n'étant pas précisés, les résultats de l'étude sont à considérer avec précaution. D'après les précédentes informations limitées disponibles sur les demi-vies dans le sol, il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives concernant la persistance du méthoxychlore dans ce compartiment. La demi-vie de 210 jours a servi de donnée d'entrée pour la modélisation de la propagation (modèle de fugacité Mackay de niveau III) et l'outil d'évaluation de la persistance globale et du potentiel de propagation à longue distance de l'OCDE (l'« outil de l'OCDE »).

2.2.2.4 Données de surveillance

40. Après son interdiction dans l'UE en septembre 2006 et conformément à la fiche d'information de la Directive-cadre européenne sur l'eau (DCE)[7], la présence de méthoxychlore a été quantifiée dans 1,26 % des 4 201 échantillons d'eaux intérieures de surface prélevés entre 2006 et 2014 dans quatre pays (communication personnelle entre Mme Lettieri et M. Marinov, mai 2020). Sur les 4 201 échantillons prélevés, 53 présentaient des concentrations de méthoxychlore supérieures à la concentration sans effet prévisible (CSEP), d'une valeur de 0,0005 µg/L (soit 0,5 ng/L ; valeur calculée par l'INERIS) [seuil de détection de 0,007 µg/L (soit 7 ng/L) et seuil de quantification de 0,02 µg/L (soit 20 ng/L)]. S'agissant des fractions surveillées parmi ces échantillons quantifiés, seuls deux échantillons sont indiqués comme « fractions dissoutes », le reste étant des échantillons d'eau entiers. D'après les informations disponibles, aucune utilisation exemptée de l'interdiction générale n'a été autorisée dans les États membres de l'UE intéressés après septembre 2006 et ne saurait par conséquent éclairer ces résultats. Le groupe de travail européen sur les normes a conclu que la qualité insuffisante de ces données de surveillance sur le méthoxychlore (en raison du grand nombre de résultats non quantifiés et du faible nombre d'États membres pour lesquels des données existent) ne permettait pas de les proposer pour la définition d'une norme de qualité. En Slovaquie, la présence de pesticides chlorés (tels que le méthoxychlore) a été détectée dans l'eau de boisson à un niveau de 10 µg/L (soit 10 000 ng/L) excédant la limite globale de 0,1 µg/L, soit 100 ng/L, fixée par l'UE pour chaque pesticide (CE, 1998). Ce niveau reflète une contamination antérieure par ces pesticides, qui étaient utilisés en Slovaquie à des fins agricoles dans les années 1980 et 1990 (République slovaque, 2016).

41. Les données de surveillance fournies par la France[8] indiquent que du méthoxychlore a été détecté dans 73 des 202 923 échantillons prélevés dans des formations aquatiques de surface entre 2000 et 2018, à des concentrations supérieures au seuil de détection de la méthode. Des concentrations mesurables étaient présentes dans un ou plusieurs des échantillons d'eaux de surface prélevés en 2005, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 et 2018. Elles étaient comprises entre 0,005 et 0,269 µg/L (soit entre 5 et 269 ng/L) et les seuils de détection correspondants pour la méthode utilisée variaient entre 0,001 et 0.3 µg/L (soit entre 1 et 300 ng/L). Le plus fort taux de méthoxychlore relevé en France après l'abandon de cette substance en 2006 était de 0,269 µg/L (soit 269 ng/L) (en 2013). Dans les eaux souterraines françaises, la présence de méthoxychlore a été détectée dans 30 des 118 563 échantillons prélevés sur 19 428 sites de surveillance[9] entre 1990 et 2018. La plupart de ces sites appartiennent au réseau de surveillance de l'eau du robinet. Entre 1998 et 2018, des taux mesurables de méthoxychlore ont été trouvés au moins une fois par an sur chaque site, sauf en 2000, 2002, 2003, de 2006 à 2009 et en 2015. Les valeurs relevées étaient comprises entre 0,001 et 0,089 µg/L (soit entre 1 et 89 ng/L) et les seuils de détection correspondants pour la méthode utilisée variaient entre 0,00001 et 100 µg/L (soit entre 0,01 et 100,000 ng/L). La valeur la plus élevée (0,089 µg/L, soit 89 ng/L) a été mesurée en 2010, après l'élimination du méthoxychlore.

42. Les informations au titre de l'Annexe E fournies par le Canada pour l'année 2019 indiquent que du méthoxychlore a été détecté dans 16 des 1 582 échantillons prélevés dans des formations aquatiques de surface entre 2000 et 2015, à des concentrations supérieures au seuil de détection de la méthode utilisée. Des concentrations mesurables étaient présentes dans un ou plusieurs des échantillons d'eaux de surface prélevés en 2001, 2002, 2007, 2008, 2009 et 2011. Elles étaient comprises entre 0,027 et 7,9 ng/L et les seuils de détection correspondants pour la méthode utilisée variaient entre 0,0916 et 7,9 ng/L. Le plus fort taux de méthoxychlore relevé au Canada après l'abandon de cette substance en 2006 était de 5,25 ng/L (en 2009). Ces données indiquent que le méthoxychlore a continué à être détecté dans des eaux de surface en Europe et au Canada (ainsi que des eaux souterraines en France) pendant des années après son abandon (en septembre 2006 en Europe et en janvier 2006 au Canada), ce qui prouve dans une certaine mesure sa persistance dans le compartiment aquatique. Cependant, cette présence dans des eaux de surface pourrait également résulter de sa propagation à longue distance.

43. Trois substances chimiques, le méthoxychlore, l'endosulfan et le pentachloroanisole, ont été détectées dans un lac arctique à des concentrations comprises entre 0,017 et 0,023 ng/L (Muir et al., 1995b, cité dans AMAP, 1998). Gao et al. (2019) ont surveillé la présence de méthoxychlore dans les eaux marines de surface (entre les 33^{e} et 83^{e} parallèles Nord), dans une région s'étendant du Pacifique Nord à l'océan Arctique. Des échantillons ont été prélevés du 12 juillet au 23 septembre 2016 et du 27 juillet au 7 octobre 2017. Les concentrations relevées étaient comprises entre < SDM[10] et 0,54 ng/L (moyenne de 0,13 ± 0,13 ng/L ; SDM à 0,01 ng/L) dans le Pacifique Nord et entre < SDM et 0,38 ng/L (moyenne de 0,15 ± 0,11 ng/L) dans la mer des Tchouktches. La présence de méthoxychlore dans les eaux d'un lac arctique et dans l'océan Arctique prouve dans une certaine mesure sa persistance dans les compartiments des eaux marines et des eaux douces, ce que corroborent les résultats obtenus dans des cours d'eau

[7] La fiche d'information de la DCE est consultable à l'adresse suivante : https://circabc.europa.eu/webdav/CircaBC/env/wfd/Library/working_groups/priority_substances/2a%20-%20Sub-Group%20on%20Review%20of%20Priority%20Substances%202014%20start/Monitoring%20based%20exercise/Factsheets/Methoxychlor_draft%20Factsheet_annex%20monitoring%20report.pdf.

[8] La base de données est consultable à l'adresse suivante : http://www.naiades.eaufrance.fr/acces-donnees#/physicochimie.

[9] La base de données est consultable à l'adresse suivante : https://ades.eaufrance.fr/Recherche/Index/QualitometreAvance?g=933c15.

[10] Seuil de détection de la méthode (SDM).

européens et canadiens des années après son abandon, mais cette présence pourrait également résulter de sa propagation à longue distance.

44. Pinto et al. (2016) ont détecté du méthoxychlore dans une carotte sédimentaire provenant de la partie supérieure de la lagune d'Óbidos (Portugal). Les concentrations mesurées dans les échantillons, qui avaient été prélevés en novembre 2013, étaient comprises entre 21,8 et 89 ng/g poids sec, à des profondeurs comprises entre 16 et 40 cm (communication personnelle de Pinto, septembre 2019). Le taux de sédimentation étant inconnu, il n'a pas été possible de dater les concentrations mesurées en dessous de 14 cm de profondeur. Cependant, la présence de méthoxychlore en dessous de 14 cm dans la carotte sédimentaire montre que d'importants apports se sont produits dans le passé (avant l'abandon de cette substance en 2006 dans l'UE) et que le méthoxychlore pourrait être persistant dans certains sédiments anaérobies. Il est estimé que les sédiments sont anaérobies à cette profondeur (entre 16 et 40 cm). La biodégradation rapide en conditions anaérobies dont fait état l'étude en laboratoire de Muir et Yarechewski (1984) (voir la section 2.2.2.3 du présent document relative à la dégradation biotique) n'est pas corroborée par l'étude sur le terrain menée par Pinto et al. (2016). Compte tenu des résultats obtenus par Pinto et al. (2016), la substance pourrait être persistante dans certains sédiments anaérobies.

45. Duodu et al. (2017) ont détecté du méthoxychlore dans des échantillons de sédiments prélevés entre 2014 et 2015 dans l'estuaire du fleuve Brisbane dans le Queensland du Sud-Est en Australie. Les échantillons de sédiments ont été prélevés en juin (hiver), septembre (printemps) et décembre (été) 2014 et en mai (automne) 2015, couvrant ainsi la saison sèche et la saison humide. Au total, 22 points d'échantillonnage ont été choisis le long d'un tronçon de 75 km depuis l'embouchure du fleuve. Les échantillons étaient prélevés au hasard, à des profondeurs de 0 à 3 cm, et le taux de récupération en laboratoire de leur charge de méthoxychlore était supérieur à 85 %. Les concentrations moyennes relevées étaient homogènes dans les quatre zones physio-géographiques étudiées (rurale, résidentielle, commerciale et industrielle ; moyenne : 4,3 ± 0,2 ng/g ; valeurs comprises entre 4,1 et 4,8 ng/g ; fréquence de détection : 100 % ; le SDM était compris entre 0,06 et 2,3 ng/g, l'écart type relatif étant inférieur à 10 %). Il est probable que les concentrations mesurées sous-estiment les concentrations réelles, les sédiments anciens étant susceptibles d'adsorber la substance plus fortement qu'un échantillon enrichi créé aux fins de la récupération en laboratoire. Ces données laissent penser que l'apport de méthoxychlore est ancien. L'estuaire du fleuve Brisbane est soumis à des marées de faible amplitude et présente un afflux limité d'eau douce. Pour cette raison, le brassage vigoureux des eaux par les marées y est le principal mécanisme de mélange, les sédiments fins étant ainsi remis en suspension. Ces résultats montrent que le méthoxychlore est persistant dans les sédiments, qui sont estimés aérobies dans l'étude en question (prélevés dans un fleuve entre 0 et 3 cm de profondeur). En Australie, la seule homologation de produit contenant du méthoxychlore a été retirée au milieu de l'année 1987 (information fournie par l'APVMA)[11].

46. Les informations au titre de l'Annexe E fournies par le Canada pour l'année 2019 indiquent que du méthoxychlore a été détecté dans 48 des 301 échantillons de sédiments prélevés dans les Grands Lacs (entre 0 et 15 cm de profondeur, mais la plupart des échantillons proviennent de sédiments de surface) entre mai 2013 et septembre 2017. Ces 48 échantillons présentaient une concentration moyenne de 3,7 ng/g (les concentrations étant comprises entre 0,075 ng/g et 36 ng/g). Ces données montrent que du méthoxychlore continue d'être détecté dans les sédiments canadiens des années après son abandon (en janvier 2006), fournissant ainsi des preuves de sa persistance dans le compartiment sédimentaire.

47. Thiombane et al. (2018) ont étudié les niveaux de contamination des sols urbains et ruraux par des pesticides organochlorés dans 11 régions du centre et du Sud de l'Italie à partir d'échantillons prélevés dans la couche superficielle du sol (n = 148 ; entre 0 et 20 cm de profondeur) entre début avril et fin septembre 2016. L'étude s'était penchée sur les principales zones urbaines et les zones rurales les plus proches (dans lesquelles la plupart des terres sont employées à des fins agricoles) de chaque région. Elle avait trouvé des taux de méthoxychlore détecté variant entre le non détectable et 53,23 ng/g (valeur moyenne : 3,64 ng/g) dans les zones urbaines et entre le non détectable et 521,79 ng/g (valeur moyenne : 10,96 ng/g) dans les zones rurales (seuil de détection de 0,025 ng/g). D'après Thiombane et al. (2018), le méthoxychlore représentait 12,17 % du total des pesticides organochlorés détectés dans le sol des zones urbaines, les auteurs estimant que ce fait était probablement dû à des utilisations récentes (notamment dans la région des Pouilles), bien que l'utilisation du méthoxychlore comme produit phytosanitaire soit interdite depuis 2003 et son utilisation comme produit biocide depuis 2006 dans l'UE. D'après les informations disponibles, l'Italie n'avait, après septembre 2006, accordé aucune autorisation d'utilisation exemptée de l'interdiction générale, qui pouvait s'appliquer à une utilisation (comme produit phytosanitaire ou biocide) motivée par des circonstances spéciales résultant d'un danger ne pouvant être contenu par d'autres moyens, à condition que l'autorisation soit signalée à la Commission européenne et aux autres États membres. Ces données montrent que le méthoxychlore a continué à être détecté dans les sols en Europe, des années après son interdiction, ce qui prouve dans une certaine mesure sa persistance dans certains sols aérobies. Cependant, sa présence dans les sols européens pourrait également résulter de sa propagation à longue distance.

[11] Cette information provient de l'Australian National Environment Protection (Assessment of Site Contamination) Measure 1999 [mesure nationale pour la protection de l'environnement (évaluation de la contamination des sites)], consultable à cette adresse (en anglais uniquement).

2.2.2.5 Résumé concernant la persistance

48. Les données de modélisation (BIOWIN 2, 3 et 6) indiquent que le méthoxychlore ne devrait pas se biodégrader rapidement et serait par conséquent potentiellement persistent. Il est à noter que les études existantes sur l'hydrolyse indiquent que celle-ci devrait être négligeable dans l'environnement. Les taux de photolyse du méthoxychlore semblent modérés, mais ce processus ne devrait pas contribuer significativement à la dégradation de la substance dans l'eau, la photolyse se produisant seulement dans la couche supérieure de la colonne d'eau. Par ailleurs, une photolyse du méthoxychlore est possible à la surface du sol, selon des études qui ont observé une telle dégradation sur de fines couches sèches exposées au rayonnement solaire et une photodécomposition d'un analogue structurel (l'éthoxychlore) dans le sol.

49. La demi-vie de dégradation du méthoxychlore dans l'un des deux types de sédiments aérobies étudiés excède le critère de persistance (115,9 ± 74,1 jours dans un étang et 206 ± 186,8 jours dans un lac (demi-vie > 6 mois ; Muir et Yarechewski, 1984). La même étude montrait que le méthoxychlore se dégradait plus rapidement en conditions anaérobies avec des demi-vies inférieures à 28 jours dans les sédiments de lac et d'étang. Cependant, ces demi-vies calculées pourraient ne pas représenter l'hypothèse la plus prudente concernant la substance, les quantités non extraites des sédiments n'ayant pas été prises en compte. La persistance du méthoxychlore dans les sédiments aérobies et anaérobies est corroborée par les données de surveillance. Du méthoxychlore a été détecté dans des échantillons de sédiments prélevés en Australie, au Canada et au Portugal plusieurs années après son interdiction dans ces pays (Pinto et al., 2016 ; Duodu et al., 2017 et informations au titre de l'Annexe E fournies par le Canada pour l'année 2019). Si on se fonde sur la valeur probante des données, il ressort des résultats des études en laboratoire et des données de surveillance que le méthoxychlore est persistant dans les sédiments aérobies et pourrait l'être dans certains sédiments anaérobies. Les données de surveillance ont révélé qu'il continuait à être détecté dans des eaux de surface en Europe et au Canada, ainsi que dans des eaux souterraines en France, des années après son abandon, ce qui prouve dans une certaine mesure sa persistance dans l'eau. Les données produites par la surveillance d'un lac et d'eaux marines de surface arctiques dans une région s'étendant du Pacifique Nord à l'océan Arctique laissent également penser qu'il pourrait être persistant dans les compartiments des eaux de surface et des eaux marines. Dans des études en laboratoire, le méthoxychlore aurait présenté des demi-vies de dégradation comprises entre 7 et 210 jours dans le sol (Chen, 2014 ; Wauchope et al., 1992 et Guth et al., 1976). Cependant, en raison de limites inhérentes à ces études, il n'a pas été possible de tirer de conclusions définitives concernant sa persistance dans ce compartiment. Il a été détecté dans des échantillons de sol prélevés en Italie plusieurs années après son interdiction dans l'UE (Thiombane et al., 2018). Si on se fonde sur la valeur probante des données, il ressort des résultats des études en laboratoire et des données de surveillance qu'il pourrait être persistant dans certains sols aérobies. Cependant, sa présence dans les eaux de surface, les eaux marines et les sols pourrait également résulter d'une propagation à longue distance.

2.2.3 Bioaccumulation

2.2.3.1 Informations préalables tirées des données de modélisation

50. Le méthoxychlore est une substance fortement hydrophobe dont le log K_{oe} déterminé expérimentalement est de 5,08 (Karickhoff et al., 1979). La valeur modélisée du log K_{oe} de la substance est de 5,67 [estimation selon le modèle KOWWIN v1.68 (US EPA, 2012)], ce qui concorde avec sa valeur expérimentale. Les valeurs expérimentale et modélisée du log K_{oe} témoignent du potentiel de bioconcentration du méthoxychlore dans les organismes aquatiques (log K_{oe} > 5).

51. Les valeurs prévues du FBC et du facteur de bioaccumulation (FBAc) du méthoxychlore sont indiquées dans l'appendice. La valeur du FBAc (9 001 L/kg) prédite par la méthode Arnot-Gobas (niveau trophique supérieur) laisse croire qu'il possède un potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques (FBAc > 5 000).

2.2.3.2 Études concernant la bioconcentration et la bioaccumulation dans les organismes aquatiques

52. Les valeurs du FBC du méthoxychlore varient sensiblement selon les espèces aquatiques (entre 667 et 8 300), en raison de leurs capacités différentes à métaboliser et excréter cette substance. La valeur maximale obtenue en laboratoire est de 8 300 chez le méné à grosse tête (*Pimephales promelas*), comme indiqué dans Veith et al., 1979.

53. Veith et al. (1979) ont élaboré une méthode pour estimer les FBC au moyen d'un essai en laboratoire consistant à exposer des ménés à grosse tête âgés d'environ 6 mois à une dose non létale de méthoxychlore (incorporé à une solution d'acétone) dans un système à flux continu à 25 ± 0,5 °C. L'eau utilisée durant l'essai provenait du lac Supérieur. La moyenne arithmétique du pH était de 7,49 ± 0,15. La quantité d'oxygène dissous variait en fonction du nombre de poissons dans les cuves et était maintenue à une valeur supérieure à 5 mg/L. Les poissons étaient nourris quotidiennement avec des artémies congelées. La concentration de méthoxychlore dans l'eau était mesurée chaque jour (exposition moyenne au méthoxychlore/concentration dans l'eau : 3,5 µg/L). Tandis que 30 ménés étaient placés dans une cuve avec la substance à l'essai, la cuve de contrôle contenait cinq poissons. Cinq poissons étaient analysés après 2, 4, 8, 16, 24 et 32 jours d'exposition au méthoxychlore. La précision des méthodes analytiques a été mesurée en déterminant le taux de récupération de quantités données de la substance dans l'eau ou dans des tissus. Les procédures expérimentales ont été ajustées de manière qu'au moins 90 % de la substance ajoutée soit récupérée.

Les concentrations dans l'eau et dans les tissus n'ont pas été corrigées en fonction du taux de récupération pour calculer les FBC. L'état d'équilibre du FBC a été calculé à partir des concentrations mesurées dans les poissons au 32e jour d'exposition. Une valeur de FBC allant jusqu'à 8 300 a été relevée. Les auteurs de l'étude ne confirment pas si l'état d'équilibre était atteint au 32e jour. Il se peut que le FBC ait dépassé la valeur de 8 300.

54. Les auteurs ont observé une activité de frai occasionnelle aux premiers stades de l'étude et des tuiles à cet effet ont été placées dans la cuve d'essai, afin de réduire l'excitabilité des poissons. Certains détails de l'essai étant inconnus, il est difficile d'évaluer pleinement la validité de l'étude. On ignore si les critères de validité suivants, tirés de la Ligne directrice de l'OCDE n° 305, ont été remplis : maintien de la concentration de la substance à l'essai à ± 20 % de la moyenne des valeurs mesurées durant la phase d'absorption et mortalité des poissons dans la cuve d'essai et la cuve de contrôle inférieure à 10 % à la fin de l'essai. Par ailleurs, l'essai n'a pas compris de phase de dépuration et il est très probable que le FBC pour le méthoxychlore n'a pas été normalisé par rapport aux lipides ni corrigé en fonction de la croissance. Cependant, le FBC obtenu est considéré fiable avec restrictions, l'essai ayant respecté les principes clés de la Ligne directrice de l'OCDE n° 305 et le méthoxychlore ayant été testé dans un système à flux continu à une concentration inférieure à sa solubilité dans l'eau.

55. La Ligne directrice de l'OCDE n° 305 pour les essais de produits chimiques esquisse une méthode pour la détermination de la bioaccumulation d'une substance chimique chez le poisson, en exposant les sujets à des aliments ou de l'eau enrichis avec la substance à l'essai. Dans une étude de validation d'un essai circulaire appliqué à l'essai d'exposition alimentaire de la Ligne directrice de l'OCDE n° 305, les résultats de huit laboratoires différents ont été évalués (OCDE, 2012a et OCDE, 2013)[12]. Ces études ont été menées chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), ainsi que chez la carpe (*Cyprinus carpio*) dans le cas d'un laboratoire (OCDE, 2012a). Les valeurs du FBC pour le méthoxychlore ont été calculées à partir des données de l'essai alimentaire, comme suit : la constante cinétique d'absorption équivalente du méthoxychlore dans l'eau (k_1) a été estimée en appliquant les « meilleures » méthodes tirées d'un examen des 13 méthodes mentionnées dans la littérature. Les valeurs cinétiques inter-laboratoires du FBC ont ensuite été calculées en rapportant la valeur de k_1, déterminée au moyen de sept méthodes de calcul différentes, à la moyenne mesurée de la constante cinétique de dépuration globale (k_2) ou à la moyenne mesurée de la constante cinétique de dépuration corrigée en fonction de la croissance (k_{2c}). Les valeurs du FBC obtenues par six laboratoires à partir de la k_{2c} allaient de 3 335 L/kg à 5 926 L/kg pour les truites arc-en-ciel (moyenne = 4 421 L/kg) et de 1 006 L/kg à 2 015 L/kg pour les carpes (moyenne = 1 537 L/kg ; un laboratoire), en s'appuyant sur un taux d'alimentation de 3 % du poids corporel frais par jour (OCDE, 2012a). Le FBC moyen estimé normalisé par rapport aux lipides (5 % de lipides) et corrigé en fonction de la croissance allait de 2 941 à 6 991 pour les truites arc-en-ciel (en excluant les données du laboratoire n° 5, qui présentaient des incertitudes) et de 667 à 1 867 pour les carpes (Agence pour l'environnement, 2014). Les valeurs estimées du FBC à un taux d'alimentation de 1,5 % étaient inférieures à celles obtenues à un taux d'alimentation de 3 % (en dehors d'une correction en fonction de la croissance ; OECD, 2013). Chez la truite arc-en-ciel, le facteur de bioamplification normalisé par rapport aux lipides et corrigé en fonction de la croissance ($FBAm_{cL}$) estimé pour le méthoxychlore à partir des essais circulaires est de 0,14 avec un écart type relatif de 71 % pour un taux d'alimentation de 3 % et de 0,022 pour un seul essai à un taux d'alimentation de 1,5 % (OCDE, 2017). On note que plusieurs substances hautement bioaccumulables affichent des FBAm << 1 dans les essais alimentaires chez le poisson, et que ces résultats ne dénotent pas directement une absence de potentiel de bioamplification en milieu réel[13].

56. Inoue et al. (2012) ont mené des essais d'exposition alimentaire conformément à la Ligne directrice de l'OCDE n° 305 pour les essais de produits chimiques. Des carpes communes ont été exposées par voie alimentaire à un mélange de méthoxychlore, de musc xylène et d'*o*-terphényle, ainsi que d'hexachlorobenzène, la substance de référence. Le FBAm normalisé par rapport aux lipides et corrigé en fonction de la croissance pour le méthoxychlore était de 0,034 ± 0,001. L'étude faisait également état d'un FBC à l'état d'équilibre, normalisé par rapport aux lipides, de 810 pour le méthoxychlore, obtenu à partir des rapports d'essai menés dans le cadre de la loi japonaise sur le contrôle des substances chimiques.

57. Renberg et al. (1985) ont étudié le potentiel de bioconcentration du méthoxychlore dans un bivalve, *Mytilus edulis*. Un système en flux continu a été utilisé durant les 21 jours de l'étude. Les bivalves sont connus pour se refermer face à des conditions défavorables, ce qui peut parfois biaiser les résultats. Afin de pallier ce désavantage, un étalon interne (pentachlorobenzène) a été ajouté à l'eau en même temps que le méthoxychlore. Bien qu'il y ait un risque d'interaction, les auteurs ont déclaré que les écarts imprévus dans l'absorption pouvaient être compensés en rapportant la concentration de la substance à l'essai à la concentration de l'étalon interne dans les organismes (approche fondée sur l'utilisation de valeurs de référence). Les bivalves ont été recueillis à une profondeur de 1 à 3 m dans la baie baltique de Tvären (Suède) et ont été maintenus à 10 °C jusqu'à 8 mois. Les moules d'environ 3,5 cm ont été sélectionnées et 20 individus ont été répartis sur chacun des deux plateaux en verre servant à leur transfert vers l'aquarium dans lequel était mené l'essai. La solution mère, composée d'une solution d'acétone de la substance à

[12] OCDE (2012) examine les résultats de huit laboratoires (dont des laboratoires en Allemagne, au Canada, aux États-Unis, en France, au Japon, en Norvège, au Royaume-Uni et en Suisse).

[13] Voir l'exposé sur la difficulté à interpréter les résultats des FBAm obtenus lors d'un essai alimentaire de bioaccumulation dans le document d'orientation de l'ECHA (ECHA, 2017), section R.11.4.1.2.3.

l'essai (degré de pureté : 100 %) a été mélangée à de l'eau saumâtre à l'aide d'un agitateur magnétique. Les essais de récupération menés sur l'eau et les organismes ont abouti à des taux de récupération de plus de 85 % pour les substances à l'essai. Les moules ont été nourries au moyen d'algues vertes unicellulaires. Au 21e jour, un FBC d'une valeur de 12 000 a été observé pour le méthoxychlore. L'état d'équilibre n'a pas été entièrement atteint à l'issue des 21 jours, laissant penser que la valeur du FBC aurait même pu être supérieure à 12 000 chez *Mytilus edulis*. Des essais statiques supplémentaires menés durant 8 jours ont abouti à des FBC de 8 020 et 8 400, mais l'état d'équilibre n'avait pas été atteint au terme d'une période si courte. Certains détails de l'essai étant inconnus (par exemple, les paramètres de la qualité de l'eau et la température), il est difficile de juger de la validité de cette étude. L'essai ayant été mené dans le cadre d'un dispositif expérimental fiable et le méthoxychlore ayant été testé dans un système à flux continu à une concentration inférieure à sa solubilité dans l'eau, il peut être déduit des résultats que le FBC est supérieur à 5 000 chez *Mytilus edulis*.

58. Anderson et DeFoe (1980) ont mené une expérience consistant à exposer pendant 28 jours des perles, des phryganes, des isopodes, des escargots et des poissons-chats au méthoxychlore dans un système d'essai utilisant un flux d'eau lacustre non filtrée en conditions naturelles réalistes (température, pH, oxygène dissous, etc.). Le FBC moyen du méthoxychlore chez les escargots (*Physa integra*) a été déterminé à 6 945 (valeurs comprises entre 5 000 et 8 570 selon la concentration à l'essai). Il n'est pas précisé si l'état d'équilibre était atteint au terme de l'essai (au 28e jour). L'étude visait à déterminer la toxicité et le potentiel de bioaccumulation du méthoxychlore mais, bien qu'aucune mortalité de *Physa integra* n'ait été observée, rien n'indique clairement si des effets sub-létaux sont survenus et si, par conséquent, la concentration à l'essai était trop élevée. C'est pourquoi la valeur de 6 945 du FBC n'est utilisée qu'à titre d'information complémentaire.

59. Les conséquences environnementales de l'association du potentiel de bioaccumulation du méthoxychlore, de sa toxicité élevée (DSENO pouvant descendre jusqu'à 0,6 mg/kg poids corporel/jour [Aoyama et al., 2012]) et de son écotoxicité élevée (CSEO inférieure à 1,3 µg/L [soit 1 300 ng/L] chez les poissons et les invertébrés aquatiques [Anderson et DeFoe (1980), HSDB (2009) et US EPA (2019)] et HC_5 [concentration dangereuse pour 5 % des sujets] de 0,37 µg/L, soit 370 ng/L chez les arthropodes d'eau douce [Maltby et al. (2005)]) sont un motif de préoccupation[14].

60. La présence de méthoxychlore a été signalée en Arctique dans des échantillons de biote (terrestre, aviaire et marin ; Vorkamp et al., 2004 et Savinov et al., 2011) et en Antarctique (dans des échantillons de biote marin et dans le lait d'éléphants de mer [Filho et al., 2009]). Par ailleurs, du méthoxychlore a été détecté dans le lait maternel humain (Damgaard et al., 2006).

2.2.3.3 Études sur la toxicocinétique et le métabolisme

61. **Absorption :** les études sur des mammifères (souris, rats et chèvres) indiquent que le méthoxychlore est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et, dans une moindre mesure, par la peau (ATSDR, 2002). Cependant, certaines données tirées d'études sur des animaux concernent des ruminants, ce qui pourrait réduire leur pertinence pour les êtres humains et d'autres espèces non ruminantes.

62. **Propagation :** les études sur des mammifères (chiens, rats, moutons et chèvres) (comme indiqué dans ATSDR, 2002) indiquent qu'une fois passé dans le sang, le méthoxychlore semble se propager dans la plupart des tissus du corps, les taux les plus élevés étant généralement mesurés dans la graisse (cependant, les taux de méthoxychlore ne demeurent pas élevés très longtemps après l'exposition).

63. **Métabolisme :** les études sur des mammifères (rats, souris et chèvres) (comme indiqué dans ATSDR, 2002) indiquent que le méthoxychlore est rapidement métabolisé par le foie et que ni le composé parent ni ses métabolites ne tendent à s'accumuler dans la graisse ou d'autres tissus. Le métabolisme du méthoxychlore a été relativement bien étudié *in vitro* et *in vivo* chez les animaux et dans des microsomes rénaux humains. Ces deux ensembles de données indiquent que le méthoxychlore subit une déméthylation produisant des dérivés phénoliques, des réactions de déchloration et de déshydrochloration se produisant également dans une moindre mesure.

64. **Élimination :** les études sur des mammifères (rats, souris et chèvres) (comme indiqué dans ATSDR, 2002) indiquent que la majeure partie de la dose de méthoxychlore ingérée est éliminée par le biais de l'excrétion biliaire des métabolites dans les fèces. L'excrétion urinaire contribue dans une moindre mesure à l'élimination de la substance (environ 10 % de la dose totale administrée, d'après les études sur les souris). Une présence de méthoxychlore ou de métabolites de ce dernier a été détectée dans le lait d'animaux exposés durant la lactation. La toxicocinétique du méthoxychlore chez les êtres humains devrait s'apparenter à celle observée chez les animaux (ATSDR, 2002).

2.2.3.4 Conclusion concernant la bioaccumulation

65. Les études existantes suggèrent que le FBC du méthoxychlore varie sensiblement d'une espèce aquatique à l'autre (valeurs comprises entre 667 et 8 300). Selon des études en laboratoire, le méthoxychlore peut se bioaccumuler chez certaines espèces de poisson avec un FBC supérieur à 5 000. Les informations disponibles sur une espèce de bivalve (FBC de 12 000) et plusieurs espèces d'escargots (FBC compris entre 5 000 et 8 570) indiquent qu'il présente

[14] Dose sans effet nocif observable (DSENO) ; concentration sans effet observable (CSEO).

également un potentiel de bioaccumulation chez les invertébrés aquatiques, ce que confirment les valeurs expérimentales et estimées supérieures à 5 obtenues pour son log K_{oe}, qui laissent prévoir une bioaccumulation probable dans les organismes aquatiques. Ce potentiel de bioaccumulation, conjugué à sa forte toxicité et à son écotoxicité élevée, constitue un motif de préoccupation. Les études sur sa toxicocinétique et son métabolisme semblent indiquer qu'il ne s'accumule pas chez les mammifères

2.2.4 Potentiel de propagation à longue distance dans l'environnement

2.2.4.1 Vérification des propriétés physicochimiques

66. La valeur de la constante de Henry du méthoxychlore, déterminée expérimentalement, est de 2,06 x 10^2 Pa.m^3/mol à 25 °C (US EPA, 2012) et la valeur estimée de sa pression de vapeur de 5,56 × 10^{-3} Pa à 25 °C (modèle MPBPVP v1.43 de la suite logicielle EPI ; US EPA, 2012), ces deux valeurs suggérant un faible potentiel de volatilisation dans l'atmosphère. La fiabilité de la valeur estimée de la pression de vapeur peut être considérée comme bonne, étant donné qu'elle se situe dans le domaine paramétrique du modèle et que des composés de structure similaire existent dans la base de données. Cependant, les concentrations mesurées dans des régions reculées laissent penser qu'une propagation atmosphérique a eu lieu. Le méthoxychlore en phase vapeur se dégrade dans l'atmosphère principalement par réaction avec des radicaux hydroxyles produits par des processus photochimiques. Sa constante cinétique de réaction en phase vapeur avec les radicaux hydroxyles a été estimée à 5,4 × $10^{-11}$$cm^3$/molécule·s à 25 °C (modèle AOPWIN v1.92 ; US EPA, 2012). La valeur estimée de sa demi-vie dans l'air est de 2,4 heures sous une lumière continue ou de 0,2 jour pour une photophase de 12 heures avec 1,5 × 10^6 OH/cm^3 (modèle AOPWIN v1.92 ; US EPA, 2012). La fiabilité de l'estimation donnée par le modèle AOPWIN est quelque peu incertaine, car bien que la substance se situe dans le domaine paramétrique du modèle, les composés figurant dans sa base de données sont structurellement différents. En outre, il a été prouvé dans le cas du DDT, un analogue structurel, que le modèle AOPWIN surestimait la réactivité des grosses molécules avec les radicaux hydroxyles. Pour le DDT, le modèle AOPWIN v1.92 prévoit une constante cinétique de deuxième ordre de 3,435 × 10^{-12} cm^3/(molécule·s). Or, Liu et al. (2005) ont mesuré une valeur de 5 × 10^{-3} cm^3/(molécule·s) pour le DDT, ce qui est sept fois inférieur à la valeur prévue par le modèle AOPWIN. La fraction adsorbée résistant probablement à l'oxydation atmosphérique, la valeur de la demi-vie estimée par le modèle AOPWIN en s'appuyant sur la réaction de la substance avec les radicaux libres est sans doute une sous-estimation de la demi-vie dans l'air.

67. Selon les modèles, il est possible qu'une partie du méthoxychlore dans l'air s'adsorbe sur des matières particulaires, ce qui pourrait augmenter son temps de séjour et son potentiel de propagation à longue distance. Il a été estimé que la fraction adsorbée représente de 0,5 à 22 % du total (AEROWIN v1.00). La fiabilité de la valeur modélisée peut être considérée comme bonne, les valeurs de pression de vapeur et de log K_{oa} (appliquées dans AEROWIN) utilisées dans les calculs étant situées dans les domaines d'applicabilité respectifs des modèles (MPBPVP v1.43 et KOAWIN v1.10 de la suite logicielle EPI). Comme indiqué dans ATSDR (2002), Kelly et al. (2004) ont prédit que le méthoxychlore devrait exister à la fois en phase vapeur et particulaire (lié à des matières particulaires) et, dans une moindre mesure, en phase vapeur dans l'atmosphère. Son temps de séjour et sa dispersion dans l'atmosphère devraient donc dépendre de la taille des particules, de la vitesse du vent et des précipitations (ATSDR, 2002).

68. D'après les données de surveillance, la majeure partie du méthoxychlore dans l'atmosphère pourrait être éliminée par des processus de dépôt humide ou sec avec un temps de séjour inférieur à un mois (Hoff et al., 1992, cité dans ATSDR, 2002). Cependant, la propagation étendue de cette substance dans l'atmosphère dont témoigne sa détection dans les neiges arctiques canadiennes laisse penser qu'une partie pourrait demeurer dans l'air durant de longues périodes (Welch et al., 1991). Du méthoxychlore a fréquemment été détecté dans l'eau de pluie (Strachan, 1985, 1988, cité dans ATSDR, 2002). Dans une étude menée sur six ans (de 1986 à 1991) dans la région des Grands Lacs d'Amérique du Nord, la moyenne annuelle de la concentration de méthoxychlore dans l'eau de pluie était de 2,4 ng/L (Chan et al., 1994, cité dans ATSDR, 2002). Ces données suggèrent que les processus de dépôt humide contribuent considérablement à éliminer le méthoxychlore de l'atmosphère. Cependant, le dépôt humide dépend du volume de précipitation et varie d'année en année. Le dépôt sec causé par la gravité contribue également à éliminer le méthoxychlore de l'air (ATSDR, 2002). Dans la région des Grands Lacs d'Amérique du Nord, il a été estimé que le dépôt sec de pesticides chlorés était 1,5 à 5 fois plus important que le dépôt humide (Eisenreich et al., 1981, cité dans ATSDR, 2002). De l'endosulfan, du méthoxychlore et du pentachloroanisole, qui sont des pesticides organochlorés, ont été détectés dans un lac arctique. Muir et al. (1995b ; cité dans AMAP, 1998) ont trouvé les trois composés à des concentrations similaires (comprises entre 0,017 et 0,023 ng/L) dans l'eau du lac Peter, un grand lac oligotrophe situé près de Rankin Inlet dans les Territoires du Nord-Ouest canadiens. La présence de ces composés concorde avec leur présence dans l'atmosphère arctique signalée en 1997 (Barrie et al., 1997, cité dans ATSDR, 1998).

69. Rejeté dans le sol, on pense que le méthoxychlore incorporé à des particules qui se trouve dans les couches supérieures de ce dernier peut être propagé par l'érosion éolienne sous une forme non dégradée.

2.2.4.2 Prévisions du modèle de propagation à longue distance

70. La persistance globale et le potentiel de propagation à longue distance du méthoxychlore ont été estimés à l'aide de l'Outil de l'OCDE (Wegmann et al., 2009 ; pour plus de détails, se référer à l'appendice). Les résultats obtenus suggèrent un faible potentiel de propagation à longue distance : distance de transport caractéristique de 498 km, persistance globale de 303 jours et efficacité de transfert de l'air vers une surface de 0,02 %. Cependant, la persistance globale du méthoxychlore (303 jours) est plus élevée que celle du α-HCH (195 jours). Les résultats de ce modèle s'accompagnent d'une incertitude due aux paramètres d'entrée. Muir et al. (2004) et Hoferkamp et al. (2010) suggèrent que la présence de méthoxychlore dans l'Arctique pourrait s'expliquer par son transport atmosphérique en phase gazeuse ou adsorbé sur des particules de poussière durant des périodes sans lavage par les pluies, et par des taux de photodécomposition inférieurs aux prédictions obtenues dans les hypothèses standard, en raison d'une propagation durant des périodes de plus faible activité photolytique. Muir et al. (2004) soulignent que l'Outil de l'OCDE et d'autres modèles analogues supposent de faibles taux de précipitations continues, ce qui ne reflète pas les conditions de l'ensemble des régions durant toutes les saisons.

71. Les valeurs du log K_{oe} (5,08), du log K_{oa} (10,48) et du log K_{ae} (-5,081) déterminées expérimentalement suggèrent que le méthoxylore est fort capable d'atteindre l'Arctique et de s'y accumuler dans la chaîne alimentaire humaine, d'après les critères déterminés par Brown et Wania (2008) qui, pour la zone arctique à potentiel élevé de contamination et de bioaccumulation qu'ils ont retenue, sont notamment les suivants : $\log K_{oe} \geq 3,5$; $\log K_{oa} \geq 6$; $0,5 \geq \log K_{ae} \geq -7$; $\log K_{ae} \leq -1,78 \times \log K_{oa} + 14,56$.

2.2.4.3 Confirmation fondée sur les mesures effectuées dans les zones reculées

72. Le potentiel de propagation à longue distance du méthoxychlore ressort nettement des études de surveillance et des mesures effectuées sur des échantillons prélevés dans l'environnement et dans les biotes de régions reculées.

73. Du méthoxychlore a été détecté dans divers milieux de l'Arctique, y compris entre 2016 et 2017 dans l'air d'une région s'étendant du Pacifique Nord à l'océan Arctique (concentrations comprises entre 0,02 et 0,42 ng/m^3 (moyenne de 0,08 ± 0,10 ng/ m^3 ; Gao et al., 2019), dans des échantillons de neige brune prélevés en mai 1988 (0,234 ng/L ; Welch et al., 1991), dans une carotte de glace forée en 1998 dans une calotte glaciaire de l'archipel du Svalbard dans l'Arctique norvégien (pic de concentration de 4,7 ng/L correspondant au début des années 1980 ; Hermanson et al., 2005), dans l'eau d'un lac arctique (présence simultanée de méthoxychlore, d'endosulfan et de pentachloroanisole, à des concentrations comprises entre 0,017 et 0,023 ng/L ; Muir et al., 1995b, cité dans AMAP, 1998), dans des échantillons de biote terrestre, aviaire et marin (concentrations comprises entre le non détectable et 86 ng/g lipides entre 1999 et 2005 (Vorkamp et al., 2004 et Savinov et al., 2011 ; pour plus de détails, se référer à la section 2.3 du présent document relative à l'exposition) et dans des plantes (concentrations comprises entre 0,1 et 1,0 ng/g (poids sec) dans des saxifrages ; France et al., 1998, cité dans AMAP, 1998). Du méthoxychlore a également été détecté dans échantillons prélevés sur des pinnipèdes dans la péninsule Antarctique et les îles Shetland du Sud durant l'été austral 2013-2014 (concentrations comprises entre 7,97 et 40,13 ng/g lipides ; Vergara et al., 2019). La présence de cette substance dans des sites éloignés des sources ponctuelles connues, tels que l'Arctique et l'Antarctique, indique une propagation à longue distance ;

74. Les données de surveillance disponibles pour les sites éloignés des sources ponctuelles connues, tels que l'Arctique et l'Antarctique, montrent que le méthoxychlore est transporté à longue distance dans l'environnement et transféré au milieu récepteur, dont le biote (Vorkamp et al., 2004 ; Savinov et al. 2011 ; Filho et al., 2009 ; Vergara et al., 2019). Du méthoxychlore a notamment été trouvé dans des carottes de glace du Svalbard (Norvège), les concentrations ayant atteint un pic entre 1979 et 1992 (Hermanson et al., 2005 et Ruggirello et al., 2010). Les concentrations mesurées dans les carottes de glace reflètent les tendances des quantités utilisées à des latitudes plus faibles, apportant des preuves supplémentaires de la propagation à longue distance comme source du méthoxychlore présent dans ces régions reculées (pour plus de détails, se référer à la section 2.3.1 du présent document relative aux données de surveillance).

2.2.4.4 Résumé concernant le potentiel de propagation à longue distance dans l'environnement

75. Bien que d'après les prévisions des modèles, il possède un faible potentiel de propagation à longue distance, les données de surveillance montrent que le méthoxychlore a fait l'objet d'un transport vers des zones reculées (Arctique et Antarctique). Sa présence dans des zones reculées peut s'expliquer par son transport atmosphérique en phase gazeuse ou adsorbé sur des particules durant des périodes sèches et des périodes d'activité photolytique plus faible (Muir et al., 2004 ; Hoferkamp et al., 2010). Par ailleurs, au vu de la présence simultanée de méthoxychlore, d'endosulfan et de pentachloroanisole à des concentrations comprises entre 0,017 et 0,023 ng/L dans un lac arctique (Muir et al., 1995b, cité dans AMAP, 1998) et des concentrations mesurées dans les eaux marines de surface de l'océan Arctique et de la mer des Tchouktches (concentrations comprises entre < SDM et 0,38 ng/L (moyenne de 0,15 ± 0,11 ng/L) ; Gao et al., 2019), il est également possible que le méthoxychlore soit transporté sur de longues distances par l'eau et les courants océaniques. En l'absence de sources locales ou régionales connues, sa détection dans des échantillons prélevés dans l'environnement et les biotes de l'Arctique et de l'Antarctique est à attribuer à sa propagation à longue distance dans l'environnement.

2.3 Exposition

2.3.1 Données de surveillance de l'environnement

2.3.1.1 Surveillance dans les zones reculées (éloignées des sources ponctuelles)

76. Du méthoxychlore a été détecté dans divers milieux arctiques (air, neige, carottes de glace, eaux lacustres et marines, échantillons de biote terrestre, aviaire et marin) et antarctiques (échantillons de biote marin).

77. Hung et al. (2005) ont surveillé le méthoxychlore dans l'air sur deux sites arctiques canadiens et un site arctique russe (entre 1993 et 1995 : Tagish (Yukon), Kinngait (Nunavut) et île Dunai (Russie). Des échantillons hebdomadaires d'air étaient recueillis au moyen d'un échantillonneur à grand volume qui faisait des prélèvements continus sur sept jours, permettant d'obtenir environ 52 échantillons par an. Pour chaque échantillon, on faisait passer l'air à travers un filtre en fibre de verre et deux bouchons en mousse de polyuréthane permettant de retenir les différentes particules et fractions de vapeur. Des échantillons d'étalonnage étaient collectés toutes les quatre semaines en plaçant les bouchons et le filtre de la même manière que pour un échantillon normal mais sans écoulement d'air, afin de définir les seuils de détection de la méthode. Les échantillons d'air étaient ramassés chaque semaine. Les résultats n'étaient pas corrigés en fonction de ceux des échantillons d'étalonnage ou du taux de récupération. Les concentrations annuelles (moyenne arithmétique) enregistrées pour le méthoxychlore étaient comprises entre 0,12 et 0,41 pg/m^3 sur les trois sites arctiques, ce qui représente la somme du méthoxychlore collecté dans le filtre et les bouchons. Comme indiqué dans Halsall et al. (1998) (cité dans Hung et al., 2005), les concentrations de composés organochlorés étaient similaires sur tous les sites, témoignant de l'uniformité de la contamination de l'air arctique. Les concentrations de méthoxychlore étaient plus élevées que celles d'endrine, un polluant organique persistant, sur les mêmes sites à la même période (moyenne arithmétique des concentrations annuelles comprise entre 0,15 and 0,29 pg/m^3 ; avant l'inscription en 2001 de l'endrine à la Convention de Stockholm). Gao et al. (2019) ont surveillé la présence de méthoxychlore dans l'atmosphère (entre les 61^e et 31^e parallèles Nord), dans une région s'étendant du Pacifique Nord à l'océan Arctique. Des échantillons ont été prélevés du 12 juillet au 23 septembre 2016 et du 27 juillet au 7 octobre 2017. Parmi les trois insecticides surveillés, le méthoxychlore était le plus abondant dans l'atmosphère, ses concentrations étant comprises entre 0,02 et 0,42 ng/m^3 (moyenne de 0,08 ± 0,10 ng/m^3). Ces résultats contrastent avec la détection nulle obtenue par Su et al. (2008) (cité dans Gao et al., 2019) dans l'atmosphère arctique. En s'appuyant sur le taux de fugacité eaux marines-atmosphère du méthoxychlore (compris entre $4{,}52 \times 10^{-3}$ et $3{,}57 \times 10^{-2}$), Gao et al. (2019) ont conclu que le méthoxychlore présentait une concentration plus élevée dans l'atmosphère que dans les eaux marines.

78. Du méthoxychlore a également été détecté à un taux de 0,234 ng/L dans de la neige brune de l'Arctique canadien prélevée en mai 1988 (Welch et al., 1991), rendant compte des concentrations conjointes du méthoxychlore dans la neige fondue et dans les particules filtrées qu'elle contient.

79. Du méthoxychlore a été détecté dans les calottes glaciaires de l'Arctique russe à un taux compris entre 72 et 2 100 ng/L (SDM à 1 ng/L ; Boyd-Boland et al., 1996). Cependant, on ignore précisément la date de prélèvement des échantillons. Par ailleurs, la description de la préparation des échantillons est incomplète et il est possible que les taux indiqués correspondent à plusieurs années, voire décennies (Hoferkamp et al., 2010). Une carotte de glace de 1998 forée dans la calotte glaciaire Austfonna du Svalbard (Norvège), dont les 70 premiers mètres correspondaient aux années 1906 (± 5) à 1998, a été analysée à la recherche de contaminants (Hermanson et al., 2005). On a trouvé du méthoxychlore dans les sections correspondant au début des années 1950, les concentrations augmentant au fil des années pour atteindre un pic de 4,7 ng/l correspondant au début des années 1980, soit la période où l'on estime que l'utilisation de méthoxychlore a culminé au niveau mondial. Les niveaux mesurés dans la carotte semblent globalement suivre les volumes utilisés aux latitudes inférieures, fournissant une preuve mesurée de la propagation à longue distance du méthoxychlore. Ruggirello et al. (2010) ont foré en avril 2005 une carotte de glace de 125 m de profondeur sur le glacier Holtedahlfonna du Svalbard (Norvège), afin d'y mesurer l'apport de pesticides. Du méthoxychlore a été détecté dans chacun des segments de la carotte analysés, à compter de ceux correspondant aux années 1953-1962. Le flux des apports a augmenté jusqu'à atteindre un pic de 19,6 pg/cm^2/an dans le segment de la carotte correspondant aux années 1971-1980, pour ensuite globalement diminuer jusqu'à la couche superficielle (10,7 pg/cm^2/an ; SDM à 33 pg/L, soit environ 1,7 pg/cm^2/an). Les auteurs ont comparé les quantités de substance dont était chargée la carotte de glace du Holtedahlfonna et les années correspondant au pic du flux des apports (pic atteint entre 1971 et 1980) avec celles de la carotte de l'Austfonna (pic en 1986) et ont observé que la carotte de glace de l'Austfonna présentait une charge environ 10 fois supérieure.

80. Du méthoxychlore a été trouvé dans les eaux marines de surface de l'océan Arctique et de la mer des Tchouktches en 2016-2017 (concentrations comprises entre < SDM et 0,38 ng/L (moyenne 0,15 ± 0,11 ng/L) ; SDM à 0,01 ng/L ; Gao et al., 2019 ; pour plus de détails, se référer à la section 2.2.2.4 du présent document relative aux données de surveillance).

81. Des mesures des concentrations de méthoxychlore dans les biotes à divers niveaux trophiques sont disponibles. La substance a été détectée dans les muscles, le foie, la graisse ou les reins de diverses espèces terrestres (lièvre, agneau, caribou, bœuf musqué), d'invertébrés marins (crabe des neiges, crevette, pétoncle d'Islande), de poissons

(omble chevalier, morue de l'Atlantique, saumon de l'Atlantique, poisson-loup, capelan, chaboisseau à épines courtes), d'oiseaux de mer (guillemot de Brünnich) et de mammifères marins (phoque annelé, phoque du Groenland, béluga, petit rorqual, narval) du Groenland entre 1998 et 2001 (Vorkamp et al., 2004), ainsi que de phoques annelés de l'Arctique russe entre 2001 et 2005 (Savinov et al., 2011) et d'éléphants de mer de l'Antarctique entre 1999 et 2000 (Filho et al., 2009). Les concentrations de méthoxychlore dans les biotes du Groenland étaient comprises entre le non détectable et 86 ng/g lipides (Vorkamp et al., 2004). Les taux les plus élevés ont été mesurés dans les tissus suivants prélevés sur des espèces du Groenland : foie de crabe des neiges (entre 1,7 et 86 ng/g lipides), muscle de capelan (entre le non détectable et 55 ng/g lipides), muscle de guillemot de Brünnich (entre le non détectable et 37 ng/g lipides), muscle de morue de l'Atlantique (entre le non détectable et 33 ng/g lipides), muscle de crevette et foie de narval (entre le non détectable et 32 ng/g lipides), graisse de bœuf musqué (entre le non détectable et 25 ng/g lipides), foie de chaboisseau à courtes épines (entre le non détectable et 22 ng/g lipides), muscle d'omble chevalier (entre le non détectable et 16 ng/g lipides), muscle de poisson-loup (entre 1 et 15 ng/g lipides) et muscle de petit rorqual (entre le non détectable et 12 ng/g lipides) (Vorkamp et al., 2004). Dans l'Arctique russe, du méthoxychlore a été détecté dans la graisse de phoques annelés adultes sur l'un des trois sites de prélèvement (baie de Kalgalaksha, mer Blanche) à des taux compris entre < 0,05 et 8,36 ng/g lipides entre 2001 et 2005 (SDM à 0,05 ng/g lipides ; Savinov et al., 2011). Vorkamp et al. (2004) ont mesuré des taux similaires dans des échantillons de graisse de phoque annelé prélevés à Ittoqqortoormiit (Groenland) (entre le non détectable et 7,8 ng/g lipides). Du méthoxychlore a été détecté à des taux inférieurs dans des échantillons de graisse de phoque annelé prélevés à Qeqertarsuaq (Groenland) (entre le non détectable et 2,8 ng/g lipides ; Vorkamp et al., 2004).

82. Des taux mesurables de méthoxychlore ont également été relevés chez des bébés éléphants de mer australs (*Mirounga leonina*) sur l'île de l'Éléphant (Antarctique) durant l'été austral 1999-2000 (Filho et al., 2009). Les concentrations moyennes mesurées dans les échantillons prélevés sur sept couples mère/bébé étaient les suivantes : 2,91 ± 1,17 ng/g lipides dans la graisse de la mère, 1,79 ± 0,32 ng/g lipides dans le lait et 1,86 ± 0,40 ng/g lipides dans la graisse du petit. Ces valeurs sont supérieures à celles obtenues dans la graisse et le lait des couples mère/bébé pour l'hexachlorobutadiène (entre 0,38 et 0,43 ng/g lipides) et le α-HCH (entre 0,21 et 0,39 ng/g lipides) avant leur inscription à la Convention de Stockholm. Les auteurs ont conclu que la contamination révélée par la présence de méthoxychlore en Antarctique pourrait refléter une utilisation potentielle au moment du prélèvement des échantillons ou une utilisation passée à des fins agricoles dans l'hémisphère Sud. Les éléphants de mer étudiés n'appartenant pas à une espèce migratrice, la détection de méthoxychlore dans les tissus des mères et de leurs petits suggère une propagation à longue distance à partir de sources situées hors de l'Antarctique, où l'utilisation de tels insecticides pourrait avoir persisté durant la période de prélèvement d'échantillons de l'étude (1999-2000).

83. Vergara et al. (2019) ont analysé la graisse de pinnipèdes adultes à la recherche de méthoxychlore (éléphants de mer australs, otaries de Kerguelen, phoques de Weddell, léopards de mer et phoques crabiers) dans des échantillons prélevés durant l'été austral 2013-2014 sur deux sites de la péninsule Antarctique. Les concentrations moyennes de méthoxychlore étaient comprises entre 7,97 et 40,13 ng/g lipides (seuil de détection de 1,49 ng/g et seuil de quantification de 4,97 ng/g) dans la graisse des cinq espèces de pinnipèdes de l'Antarctique dont les échantillons ont été prélevés à la Base Gabriel González Videla. Du méthoxychlore a été détecté dans la graisse de l'une des trois espèces dont les échantillons ont été prélevés à la Base du cap Shirreff, la concentration moyenne étant de 21,92 ng/g lipides. La concentration moyenne de méthoxychlore mesurée par cette étude chez les éléphants de mer australs (27,94 ng/g lipides est plus élevée que celle relevée dans les échantillons provenant d'éléphants de mer de l'île de l'Éléphant par l'étude de Filho et al. (2009) menée durant l'été austral 1999-2000 (2,91 ± 1,17 ng/g lipides dans la graisse des mères).

84. France et al. (1998) (cité dans AMAP, 1998) ont détecté des pesticides organochlorés à usage répandu, tels que le tétrachlorophénol et le pentachlorophénol (anisoles), l'endosulfan, le méthoxychlore, la trifluraline et le triallate dans des lichens et saxifrages de l'île d'Ellesmere (Canada). Les concentrations de ces pesticides dans les saxifrages étaient comprises entre 0,1 et 1,0 ng/g (poids sec), à des niveaux semblables à ceux mesurés individuellement pour d'autres composés organochlorés tels que la dieldrine et les isomères du chlordane (avant leur inscription en 2001 à la Convention de Stockholm) (France et al., 1998, cité dans AMAP, 1998).

2.3.1.2 Surveillance en milieu rural et urbain

85. En 1974, du méthoxychlore a été détecté à une concentration de 254 ng/m^3 dans des échantillons d'air prélevés dans une usine de préparation de pesticides du Sud de la Floride [USA ; OMS (2004) et HSDB (2009)]. Dans une enquête (menée en 1987, 1988 et 1989) sur les taux atmosphériques de pesticide dans deux villes des États-Unis, les valeurs moyennes mesurées pour le méthoxychlore dans des échantillons d'air prélevés en intérieur, en extérieur et dans des espaces privés à Jacksonville (Floride) étaient comprises, respectivement, entre 200 et 300 pg/m^3, 0 et 100 pg/m^3 et 100 et 600 pg/m^3 (EPA 1990e, cité dans ATSDR, 2002). Dans les échantillons d'air prélevés à Springfield (Massachussetts), les niveaux étaient inférieurs au seuil de détection (environ 36 pg/m^3). Dans une enquête sur les concentrations présentes dans l'air ambiant, les taux de méthoxychlore (calculés à partir de données tirées de 301 échantillons prélevés sur deux sites aux États-Unis) étaient compris entre le non détectable et 7 000 pg/m^3 (Kelly et al., 1994, cité dans ATSDR, 2002). Au Canada, la moyenne annuelle des taux atmosphériques de méthoxychlore était de 1,7 pg/m^3 de 1988 à 1989 (Hoff et al., 1992, cité dans ATSDR, 2002). Les taux tendaient à

augmenter durant les périodes d'utilisation d'insecticides (jusqu'à 27 pg/m^3), mais étaient généralement inférieurs au seuil de détection (entre 0,04 et 0,1 pg/m^3) en dehors de ces périodes (ATSDR, 2002). En mai 2003, Sofuoglu et al. (2004) ont prélevé des échantillons d'air à la recherche de pesticides organochlorés à Izmir (Turquie). Les concentrations de méthoxychlore (présentées comme de la fraction adsorbée sur des particules et de la fraction gazeuse) étaient comprises entre 43 et 990 pg/m^3 (valeur moyenne de 220 ± 255 pg/m^3 ; n = 20 ; fréquence de détection = 100 % ; taux de récupération du méthoxychlore ≥ 110 ± 8).

86. Adu-Kumi et al. (2012) ont mesuré les concentrations de méthoxychlore dans des échantillons d'air prélevés entre janvier et décembre 2008 dans des zones résidentielles urbaines et périphériques du Ghana, obtenant une valeur moyenne de 0,8 pg/m^3 (n = 2) pour les premières et des valeurs comprises entre 0,83 et 13,25 pg/m^3 (moyenne : 3,88 pg/m^3 ; n = 5) pour les deuxièmes. Les taux de récupération des analogues étaient supérieurs à 76 % pour tous les échantillons. Les données n'étaient pas corrigées en fonction du taux de récupération. Guida et al. (2018) ont mesuré les taux de méthoxychlore dans des échantillons d'air atmosphérique prélevés entre septembre 2013 et octobre 2015 à 2 000 mètres au-dessus du niveau de la mer dans des montagnes du Brésil. Les sites de prélèvement se trouvaient dans deux parcs nationaux du Sud-Est du pays qui abritent des centaines d'espèces menacées et de nombreuses espèces endémiques. Pour cette procédure, la moyenne de récupération du méthoxychlore était de 91,08 %. Les concentrations moyennes mesurées étaient de 9 ± 17 et 19 ± 40 pg/m^3 sur les deux sites. Les valeurs étaient comprises entre le non détectable et 115 pg/m^3 (seuil de détection de 58 pg/m^3). Les auteurs ont observé que le méthoxychlore n'avait été mesuré que pour deux périodes de prélèvement sur chaque site, soit moins de la moitié de l'ensemble des périodes de prélèvement. Ils ont signalé que l'un des parcs nationaux était entouré de zones d'activité agricole intensive, ce qui pouvait expliquer les concentrations qui avaient été mesurées. Il est par ailleurs à noter que du méthoxychlore a été détecté dans les échantillons d'étalonnage (à un taux mesurable pour l'un seulement d'entre eux) et que les valeurs communiquées sont des résultats corrigés en fonction de ceux des échantillons d'étalonnage de chaque lot analytique.

87. Aucune donnée n'a été obtenue concernant les produits de dégradation du méthoxychlore et leurs concentrations dans l'air (ATSDR, 2002).

88. Strachan et Huneault (1979) ont communiqué les niveaux de méthoxychlore observés dans des échantillons de neige, prélevés en février 1976, et de pluie, prélevés sur sept sites entre mai et novembre 1976, du côté canadien des Grands Lacs d'Amérique du Nord. Les concentrations moyennes mesurées dans la pluie et la neige étaient comprises, respectivement, entre 1,6 et 13,1 ng/L (n = 50 échantillons) et 0,1 et 5,8 ng/L (n = 34 échantillons). Ces valeurs étaient parfois plus élevées que pour d'autres pesticides organochlorés tels que le DDT, le lindane et la dieldrine, notamment dans les échantillons de pluie. Les auteurs ont estimé que la présence de méthoxychlore en quantités appréciables dans la pluie reflétait l'utilisation en cours au moment de l'étude plutôt qu'une utilisation passée. Dans une étude menée durant six ans (de 1986 à 1991) dans la région des Grands Lacs d'Amérique du Nord, la moyenne annuelle de la concentration de méthoxychlore dans l'eau de pluie était de 2,4 ng/L (Chan et al., 1994, cité dans ATSDR, 2002).

89. Sur 71 échantillons d'eaux souterraines prélevés dans des zones rurales des États-Unis, seul 1 contenait du méthoxychlore, à une concentration de 0,09 µg/L (soit 90 ng/L), mais des concentrations allant jusqu'à 50 µg/L (soit 50 000 ng/L) ont été mesurées dans les eaux de surface et les eaux souterraines d'endroits proches de zones agricoles où du méthoxychlore était utilisé avant son abandon en 2000 (US EPA, 1987). D'après Helou et al. (2019), des concentrations mesurables de méthoxychlore (valeurs comprises entre le non détectable et 4,7 ng/L ; moyenne : 1,8 ng/L ; n = 4 ; échantillonnage en 2011 et 2012) ont été détectées dans des échantillons ponctuels d'eaux de surface du fleuve Litani (Liban). Dans la même étude, du méthoxychlore a été détecté sous le seuil de quantification dans des échantillons ponctuels prélevés dans le fleuve Oronte (n = 6).

90. Zeng et al. (2018) ont, de 2014 à 2016, détecté du méthoxychlore dans les eaux de surface (réservoirs, étangs et cours d'eau) du réservoir de Qingshitan dans le Sud-Est de la Chine. Les concentrations mesurées dans les échantillons (n = 283 ; 22 lieux de prélèvement) étaient comprises entre le non détectable et 13,90 ng/L, avec des valeurs moyennes allant de 2,25 à 2,37 ng/L et des taux de détection ≥ 88,57 % (les SDM pour les pesticides organochlorés étaient compris entre 0,02 et 2,03 ng/L).

91. Affum et al. (2018) ont mesuré les concentrations de pesticides dans les sources d'eaux de surface d'un bassin versant agricole entièrement dédié à la culture du cacao, situé dans le bassin du fleuve Ankobra dans la Région occidentale du Ghana. Les échantillons avaient été prélevés entre août et octobre 2016, un mois après la pulvérisation de pesticides sur les cacaoyers. Du méthoxychlore a été détecté dans 54 % (n = 6) d'entre eux. Les concentrations allaient du non détectable à 0,020 µg/L (soit 20 ng/L) (taux de récupération : 70 % ; seuil de détection de 0,010 µg/L, soit 10 ng/L ; communication personnelle d'Affum, juin 2020). Basheer et al. (2002) ont mesuré les concentrations de méthoxychlore dans des échantillons d'eaux marines côtières prélevés en 2002 à la surface de la mer dans le détroit de Johor, situé entre Singapour et la péninsule malaise. Les concentrations dans ces eaux marines étaient comprises entre 0,053 et 0,616 µg/L (soit entre 53 et 616 ng/L) (seuil de détection de 0,041 µg/L, soit 41 ng/L, et taux de récupération du méthoxychlore ≥ 92,59 ± 8,14 %). Les auteurs ont mentionné que des activités agricoles très réduites existaient encore à Singapour au moment des mesures.

92. L'Autriche a confirmé que les mesures de la somme du 4,4-méthoxychlore (*p,p'*-méthoxychlore) et du 2,4-méthoxychlore (*o,p'*-méthoxychlore) n'avaient donné aucune valeur supérieure au seuil de détection pour les échantillons d'eaux de surface (n = 9) ou d'eaux souterraines (n = 13) prélevés en 2014 et 2018 en Basse-Autriche. Ces mesures ont été effectuées après l'interdiction de l'utilisation de la substance en Autriche en 1993 (Annexe E, 2019). De même, aucune concentration détectable de 4,4-méthoxychlore (*p,p'*-méthoxychlore) et 2,4-méthoxychlore (*o,p'*-méthoxychlore) n'avait été trouvée dans neuf échantillons d'eaux souterraines prélevés en Autriche en 2018. Par ailleurs, l'Autriche a indiqué que les mesures de la somme des méthoxychlores (telle que définie ci-dessus) n'en avaient fait apparaître aucun taux détectable dans 15 échantillons de déchets solides prélevés en 2016 et 2018.

93. Du méthoxychlore a été détecté dans des eaux souterraines sur des sites d'élimination de déchets. Selon une étude des données de surveillance des eaux souterraines provenant de 479 sites d'élimination de déchets répartis sur tout le territoire des États-Unis, du méthoxychlore aurait été détecté dans les eaux souterraines de 14 % (3 %) de ces sites (Plumb, 1991). Au Liban, Helou et al. (2019) ont fait état de la présence de méthoxychlore dans des échantillons d'eaux souterraines prélevés en 2012 dans le bassin de la rivière Hasbani (moyenne : 0,88 ng/L ; valeurs comprises entre le non détectable et 3,4 ng/L ; n = 11) et en 2015 sur 15 sites de la province d'Akkar dans le Nord du pays (valeurs comprises entre le non détectable et 250 ng/L (moyenne : 57 ng/L ; n = 30). D'après Affum et al. (2018), du méthoxychlore a été détecté dans 64 % (n = 7) des échantillons d'eaux souterraines provenant du bassin du fleuve Ankobra (Ghana), à une concentration égale au seuil de détection de 0,010 µg/L, soit 10 ng/L (échantillons prélevés entre août et octobre 2016 ; communication personnelle d'Affum, juin 2020).

94. Abong'o et al. (2015) ont détecté du méthoxychlore dans des échantillons de sol provenant de la couche arable (de 0 à 30 cm de profondeur) prélevés au cours d'une période de deux ans, en 2005 et 2006, dans six exploitations agricoles situées à proximité de la rivière Nyando dans le bassin versant du lac Victoria (Kenya). De tous les pesticides mesurés, le méthoxychlore était celui dont les concentrations étaient les plus élevées (138,97 ± 1,517 µg/kg de sol, soit 138 970 ± 1 517 ng/kg). Les auteurs indiquent que le méthoxychlore était couramment utilisé au Kenya au moment du prélèvement des échantillons. Bolor et al. (2018) ont détecté du méthoxychlore dans des échantillons d'eaux souterraines et de sol (couche arable, de 0 à 30 cm de profondeur) prélevés en septembre 2014 à proximité d'exploitations agricoles de Kumasi (Ghana). La substance était présente dans les eaux souterraines de trois des cinq sites et dans les sols de tous les sites, à des concentrations moyennes allant, respectivement, de 1,53 à 8,87 µg/kg (soit de 1 530 à 8 870 ng/kg) et de 2,61 à 58,30 µg/kg (soit de 2 610 à 58 300 ng/kg) [seuil de détection de 10 ng/kg et taux de récupération de 101,73 % (communication personnelle de Boadi, avril 2020)]. Les données de surveillance des terres agricoles recueillies au Bélarus après l'interdiction du méthoxychlore dans ce pays en 1999 indiquent que les concentrations de cette substance dans les échantillons prélevés en 2007, 2008 et 2011 étaient, dans la plupart des cas, inférieures au seuil de détection (Annexe E, 2019). Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de méthoxychlore dans les champs où les échantillons ont été prélevés.

95. Panday et al. (2011) ont mesuré les concentrations de méthoxychlore dans les sédiments de surface de la rivière Yamuna à Delhi (Inde). Les échantillons, prélevés en 2006, avant (juin), pendant (août) et après (octobre) la saison de la mousson, provenaient de six sites différents échelonnés le long de la rivière. Ils ont trouvé du méthoxychlore dans tous les échantillons, quels que soient le site et la saison de prélèvement, à des concentrations comprises entre 7,72 et 62,78 ng/g. En 2010, une autre étude portant sur 84 échantillons de sédiments de surface recueillis sur 14 sites de chaque côté de la rivière Yamuna, après (février, en hiver), avant (juin, en été) et pendant (septembre) la mousson (Parween et al., 2014) n'en a trouvé que dans les échantillons prélevés pendant la mousson (moyenne 0,15 ng/g) et l'hiver (moyenne : 0,11 ng/g) (moyenne tenant compte de l'été : 0,09 ng/g).
Des concentrations mesurables de méthoxychlore ont également été trouvées dans des sédiments prélevés en 2001 dans le bassin versant d'un lagon côtier d'Argentine (valeurs comprises entre < 0,2 et 127 ng/g ; Menone et al., 2001, cité dans Panday et al., 2011), en 2005 sur les côtes de Singapour (valeurs comprises entre < 0,4 et 1,2 ng/g ; Wurl et Obbard, 2005, cité dans Panday et al., 2011), en 2004 dans la baie de Tampa, en Floride (0,1 ng/g ; Grabe et Barro, 2004, cité dans Panday et al., 2011), et en 2001 dans l'estuaire de la rivière des Perles (Chine) (valeurs comprises entre le non détectable et 1,49 ng/g ; Li et al., 2001, cité dans Panday et al., 2011).

96. Tao et al. (2019) ont analysé les pesticides organochlorés présents dans une carotte sédimentaire (profondeur : 20 cm) prélevée en 2012 dans l'une des baies du lac Taihu, le troisième plus grand lac d'eau douce de Chine. Les taux de récupération des pesticides organochlorés variaient entre 71,3 et 94,2 %. Sur toute la longueur de la carotte, qui témoignait des années 1948 à 2012, le méthoxychlore présentait la cinquième plus haute moyenne de concentration parmi les 13 pesticides analysés (7,01 ± 2,82 ng/g poids sec ; les SDM des pesticides étant compris entre 0,003 et 0,080 ng/g poids sec). Castañeda-Chávez et al. (2018) ont mesuré les concentrations de méthoxychlore dans des échantillons de sédiments (de 0 à 20 cm) prélevés sur 41 sites du système de la lagune d'Alvarado dans l'État de Veracruz (Mexique). Les échantillons ont été prélevés en trois fois durant la saison sèche, correspondant aux mois d'avril à juin 2011 (communication personnelle de Navarrete-Rodríguez, janvier 2020). Pour 20 des 41 sites de prélèvement, les concentrations de méthoxychlore étaient comprises entre 1,13 et 29,40 ng/g poids sec (moyenne : 5,650 ng/g poids sec et écart type : 6,561 ng/g poids sec ; seuil de détection des pesticides organochlorés : 0,01 ng/g poids sec).

97. Les informations au titre de l'Annexe E fournies par le Canada pour l'année 2019 indiquent que du méthoxychlore a été détecté dans 3 des 141 échantillons de poissons prélevés entre 1977 et 1993. Seul un échantillon de poisson en contenait parmi ceux prélevés en 1981 (2 µg/kg ; n = 6), 1988 (18 µg/kg ; n = 44) et 1990 (5 µg/kg ; n = 9). Les données disponibles sur les poissons montrent la présence de taux mesurables de méthoxychlore dans leurs tissus au cours de la période où celui-ci était utilisé au Canada. Aucune donnée postérieure à 1993 concernant les tissus des poissons n'est disponible pour ce pays (Annexe E, 2019). Unyimadu et al. (2018) ont détecté du méthoxychlore à des concentrations élevées dans les poissons des eaux saumâtres du fleuve Niger, au Nigéria (valeurs comprises entre 29,3 et 740,8 µg/kg poids frais ; n = 60 ; taux de récupération : 77 ± 0,3 % ; poissons achetés sur les sites de débarquement en juillet 2009 [communication personnelle d'Unyimadu, janvier 2020]). Enbaia et al. (2014) en ont détecté dans des poissons vendus entre septembre et novembre 2013 sur le marché de Tripoli (Libye). Les concentrations moyennes mesurées chez 5 des 15 espèces examinées étaient comprises entre 0,8 et 4 µg/kg.

98. Nalley et al. (1975) ont mesuré les concentrations de méthoxychlore dans des échantillons de graisse omentale prélevés sur des ratons laveurs (*Procyon lotor*) capturés vivants dans deux comtés du Sud de la Floride. Sur les 120 échantillons obtenus, 10 contenaient du méthoxychlore, à des concentrations allant de 0,16 à 3,07 ppm, l'une des femelles adultes présentant une concentration de 36,82 ppm. Salvarani et al. (2019) ont étudié les concentrations de pesticides organochlorés dans des échantillons d'œufs de deux espèces de tortue marine (*Eretmochelys imbricata* et *Chelonia mydas*) prélevés à Punta Xen et Isla Aguada sur la côte mexicaine en 2014 et 2015. Du méthoxychlore a été détecté dans les 114 œufs analysés (concentration moyenne comprise entre 0,059 et 1,060 ng/g poids sec ; taux de récupération > 85 %). D'après la Liste rouge des espèces menacées de l'Union internationale pour la conservation de la nature et de ses ressources, la tortue imbriquée (*Eretmochelys imbricata*) est en danger critique d'extinction, tandis que la tortue verte (*Chelonia mydas*) se trouve dans la catégorie « préoccupation mineure ». Buah-Kwofie et al. (2018) ont étudié l'accumulation de pesticides organochlorés dans les tissus adipeux de crocodiles du Nil vivant à l'état sauvage dans le parc de la zone humide d'iSimangaliso (Afrique du Sud). Le parc fait partie d'une région névralgique de la biodiversité. Au total, 15 prélèvements ont été effectués en 2016 et 2017, neuf d'entre eux sur des crocodiles adultes et six sur des sujets subadultes. Les concentrations de méthoxychlore mesurées dans les échantillons allaient de 79 à 300 ng/g poids frais (valeur moyenne : 170 ± 62 ng/g poids frais ; seuil de détection compris entre 0,12 et 0,4 ng/g poids frais ; fréquence de détection = 100 %).

99. Cindoruk et al. (2020) ont surveillé la présence de pesticides organochlorés dans les aiguilles et les branches de pins parasol (*Pinus pinea*) du district de Gemlick (Turquie), entre janvier et décembre 2016. La concentration maximale de méthoxychlore relevée était de 4,4 ng/g poids sec pour les branches de pin (seuils de détection des pesticides organochlorés ≤ 3,25 pg et seuils de quantification ≤ 9,087 pg ; taux de récupération du méthoxychlore : 69,9 ± 7 % ; communication personnelle de Cindoruk, mai 2020). Les concentrations étaient plus fortes dans les branches que dans les aiguilles. L'Autriche a indiqué que du méthoxychlore avait été détecté mais non quantifié (< 10 µg/kg) dans l'un des 13 échantillons d'herbes prélevés en 2012, après l'interdiction de l'utilisation de cette substance dans le pays en 1993 (Anne E, 2019).

2.3.2 Exposition humaine

100. Selon l'US EPA (2000), la voie d'exposition au méthoxychlore la plus probable pour les travailleurs qui le fabriquent, le manipulent ou l'appliquent serait l'inhalation ou le contact cutané. Les agriculteurs et les applicateurs de pesticides qui l'utilisent sont les plus susceptibles d'y être exposés à un taux supérieur à la moyenne (ATSDR, 2002).

101. Dans le voisinage des zones où il est utilisé, la population générale peut être exposée à de faibles niveaux de méthoxychlore par inhalation de poussières et d'aérosols en suspension dans l'air. D'après les résultats de l'étude sur l'exposition non professionnelle aux pesticides (menée aux États-Unis entre 1986 et 1988 avant son abandon progressif en 2000), l'exposition par inhalation (air intérieur et extérieur) à ce composé variait entre 0,002 et 0,012 µg/j (pour un adulte de 70 kg) à Jacksonville, en Floride, ville typique d'une région des États-Unis où l'utilisation de pesticides est relativement élevée (US EPA, 1990). Les concentrations de résidus de méthoxychlore mesurées, dans le cadre d'une enquête, dans la poussière domestique de 28 maisons d'une zone agricole du Colorado où l'utilisation de pesticides était courante allaient de 1,6 à103 mg/kg (moyenne : 14,9 mg/kg) dans 8 % des cas chez les agriculteurs, de 1,9 à 144 mg/kg (moyenne : 18,2 mg/kg) dans 9 % des cas chez les formulateurs de pesticides, et de 1,5 à 29 mg/kg dans 2 % des cas chez le groupe témoin (Starr et al., 1974, cité dans ATSDR, 2002). On ne sait pas si le méthoxychlore relevé dans les maisons du groupe témoin vient de bâtiments ou champs voisins où il a été appliqué par les agriculteurs, ou de produits contenant cette substance utilisés par les résidents. Les populations qui vivent ou travaillent dans le périmètre ou près d'une exploitation agricole où du méthoxychlore a été utilisé à une date récente sur les cultures ou le bétail, ou près d'un site de déchets dangereux contenant du méthoxychlore, sont susceptibles de se trouver exposées à des concentrations de cette substance supérieures à la moyenne dans le sol et, peut-être, l'eau (ATSDR, 2002).

102. Bien que le méthoxychlore soit peu soluble dans l'eau, on en a trouvé dans des eaux de surface, des eaux souterraines et des eaux de boisson (OMS, 2004).

103. Avant son abandon progressif et son interdiction aux États-Unis et au Canada, la source la plus probable d'exposition au méthoxychlore de la population générale des zones présentant un risque moins élevé était les aliments faiblement contaminés. Une enquête sur le panier de la ménagère menée de 1980 à 1982 dans 13 villes américaines a constaté sa présence à des concentrations parfois infimes mais pouvant atteindre 0,004 mg/kg dans des produits laitiers et des céréales/produits céréaliers (Gartrell et al. 1986a, cité dans ATSDR (2002)). Selon le programme d'étude de l'alimentation totale de la FDA, qui surveille les contaminants chimiques présents dans les produits alimentaires offerts sur le marché américain, les apports journaliers estimatifs moyens de méthoxychlore dans la population adulte (25-65 ans) auraient été de 0,1 à 0,3 ng/kg/j pour la période 1986-1991 (Gunderson, 1995b cité dans ATSDR, 2002), de 0,6 à 0,9 ng/kg/j pour la période 1984-1986 (Gunderson, 1995a cité dans ATSDR, 2002), et de 4 ng/kg/j pour la période 1980-1982 (Gartrell et al.,1986b cité dans ATSDR, 2002). Ils auraient donc baissé sur la période 1980-1991. Au Canada, aucune trace de méthoxychlore n'a généralement été détectée dans les légumes, les fruits, les viandes et les produits laitiers au cours de la période 1980-1985 (Davies, 1988 ; Frank et al., 1987b, cité dans ATSDR, 2002). Toutefois, de faibles concentrations (4 µg/kg) ont été détectées dans les fraises (Frank et al., 1987a, cité dans ATSDR, 2002). L'exposition via les aliments peut être élevée chez les grands consommateurs de poissons et de fruits de mer provenant d'eaux contaminées. Cependant, les poissons des Grands Lacs ne contenaient généralement pas de niveaux détectables de méthoxychlore et on ne relevait que rarement des niveaux élevés allant de 10 à 120 µg/kg (Camanzo et al., 1987 ; Devault, 1985, cité dans ATSDR, 2002).

104. Le bilan 2018 de la surveillance des pesticides dans l'UE, y compris l'Islande et la Norvège (EFSA, 2020), qui résume les résultats communiqués par les pays participants, mettant en évidence les dépassements préoccupants des limites légales en matière de résidus de pesticides, et évalue l'exposition des consommateurs européens à ces résidus ainsi que les risques chroniques et aigus qui en découlent, montre que du méthoxychlore a été trouvé dans 5 (soit 0,01 %) des 56 428 échantillons de denrées alimentaires analysés dans 30 pays. Il était présent dans un échantillon de produit animal (graisse équine) et quatre échantillons de grains de café (importés de l'extérieur de l'UE, à savoir du Brésil, d'Éthiopie, du Pérou et d'Ouganda) à des concentrations comprises entre 0,01 et 0,05 mg/kg (LQ de 0,01 mg/kg). Il a été conclu que l'exposition alimentaire aiguë à ce pesticide ne devrait pas poser de problème pour la santé des consommateurs. L'exposition chronique se situe entre une limite inférieure de 0,095 % et une limite supérieure ajustée de 1,9 % de la DJA. L'EFSA en a conclu que l'exposition chronique aux résidus de méthoxychlore contenus dans les denrées alimentaires analysées ne devrait pas poser de problème pour la santé des consommateurs. Les éléments pertinents des résultats de la surveillance des pesticides pour 2013 et 2016 sont reproduits dans l'appendice du présent document.

105. Shaker et Elsharkawy (2015) ont soumis des échantillons de lait cru de bufflonne de Haute Égypte à une analyse visant à détecter la présence de pesticides organochlorés. Les échantillons, prélevés entre février et août 2013, provenaient de la ville d'Assiout. Selon les auteurs, la présence de pesticides dans le lait était due à une contamination de l'alimentation, par exemple des herbes ou du maïs ensilés, et à l'application directe de pesticides sur les bêtes. Du méthoxychlore avait été détecté dans 66% des échantillons (n=30), à des concentrations comprises entre 0,130 et 0,200 mg/kg. Ce pesticide était interdit en Égypte depuis1996, mais les concentrations mesurées dans le lait de bufflonne laissaient croire, selon l'auteur du dossier, qu'il y était encore utilisé au moment de l'échantillonnage.

106. Bolor et al. (2018) ont étudié les taux de résidus de pesticides organochlorés dans des échantillons de trois légumes, notamment la laitue, l'oignon et le chou, produits en septembre 2014 par une exploitation agricole de Kumasi (Ghana). Les concentrations moyennes de méthoxychlore relevées étaient comprises entre 9,02 et 184,1 µg/kg (ou 0,009 à 0,184 mg/kg). Elles étaient supérieures à la LMR de 0,01 mg/kg applicable dans l'UE pour ces légumes (base de données de l'UE sur les pesticides, 2019). Toutefois, la LMR retenue dans la législation européenne avait été définie sur la base non pas d'un risque particulier, mais du seuil de détection analytique du méthoxychlore, qui s'appliquait par défaut. De plus, selon Bolor et al. (2018), les apports journaliers estimés résultant des concentrations mesurées dans les légumes ne dépassaient pas la DJA de 0,005 mg/kg/j établie par l'US EPA. Ils n'entraînaient donc pas de risques connus pour la population. Ils ont toutefois noté que les valeurs obtenues pour certains des légumes dépassaient largement celles présentes dans les échantillons de sol correspondants.

107. Adeleye et al. (2019) ont étudié les concentrations de méthoxychlore présentes dans des échantillons de légumes-feuilles (amarante et courge cannelée) collectés de novembre 2017 à janvier 2018 dans le Sud-Ouest du Nigeria. Ils ont obtenu des valeurs moyennes de 4,590±2,774 mg/kg ps pour l'amarante et de 6,223±2,489 mg/kg ps pour la courge cannelée (SD de 0,0091 mg/kg et taux de récupération de 96,19 %). S'appuyant sur le risque sanitaire non cancérogène estimé (établi à partir de la dose de référence de 0,005 mg/kg/j pour les effets sur la reproduction et le développement), ils ont déterminé que le quotient de danger était supérieur à 1 pour les enfants et les adultes, ce qui représente un risque potentiel pour les consommateurs de ces légumes. Selon les auteurs, l'utilisation par les agriculteurs d'eau tirée de la rivière pouvait avoir contribué à la présence de résidus de pesticides organochlorés dans les légumes. La contamination pouvait provenir du sol sur lequel ceux-ci poussaient ou de la propagation à longue distance de pesticides appliqués à d'autres endroits.

108. L'exposition non professionnelle chez les habitants de deux zones d'agriculture extensive a été surveillée. Les taux de méthoxychlore présents dans des échantillons de sérum sanguin prélevés en 1988 sur 39 hommes vivant dans le Sud du Honduras ont été étudiés (Steinberg et al., 1989, cité dans ATSDR, 2002). Sur les 39 sujets, 20, qui constituaient le groupe d'essai, vivaient et travaillaient dans le périmètre ou près de trois coopératives agricoles des environs de la ville de Choluteca qui utilisaient des pesticides en abondance (16-30 applications/an), et 19, qu'on avait pris comme groupe de comparaison, vivaient dans une ville voisine où les applications de pesticides n'avaient lieu qu'une fois par saison. Du méthoxychlore a été détecté dans le sérum d'un homme du groupe de comparaison à 5,16 mg/L, mais aucun des autres échantillons n'en contenait à des concentrations détectables (limite de détection <0,24-4,07 mg/L). Carreño et al. (2007) ont toutefois trouvé des pesticides organochlorés dans le sérum de 220 jeunes hommes en bonne santé (âge moyen : 20,75 ans ; fourchette : 18-23 ans) de diverses régions du Sud de l'Espagne où l'agriculture en serre est pratiquée à grande échelle. La date de prélèvement des échantillons est inconnue. La teneur moyenne en méthoxychlore de ces derniers était de 2,84 ng/mL (écart-type : 5,09 ng/mL ; maximum : 53,8 ng/mL ; n=220 ; fréquence : 60,7% ; taux de récupération du méthoxychlore inconnu).

109. Il existe peu de données sur l'exposition des enfants au méthoxychlore ou à ses produits de dégradation. Cette exposition peut différer à plusieurs égards de celle des adultes. Les enfants sont particulièrement susceptibles d'être exposés à des pesticides, du fait qu'ils consomment, relativement à leur poids corporel, de plus grandes quantités de nourriture et d'eau que les adultes. Ceux de petit âge peuvent, en jouant à proximité du sol, courir un plus grand risque que les adultes d'entrer en contact (exposition cutanée) avec les souillures qui se trouvent dans les tapis, à l'extérieur de la maison et dans les pelouses (inhalation de particules de terre en suspension dans l'air). Ils peuvent également ingérer, intentionnellement ou non, de la terre contenant de faibles concentrations de méthoxychlore (ATSDR, 2002).

110. Dans le cadre d'une étude menée dans des zones résidentielles de Caroline du Nord (région du Research Triangle), des échantillons de poussière domestique ont été collectés en novembre 1996 (avant l'interdiction du méthoxychlore aux États-Unis), séparés en sept fractions selon la taille des particules (<4-500 µm de diamètre), et analysés pour déterminer leur teneur en résidus de pesticides (Lewis et al., 1999, cité dans ATSDR, 2002). Les concentrations de méthoxychlore relevées par les auteurs dans les différentes fractions, à savoir : 250-500 µm, 120 ng/g ; 150-250 µm, 210 ng/g ; 106-150 µm, 310 ng/g ; 53-106 µm, 570 ng/g ; 25-53 µm, 740 ng/g ; 4-25 µm, 680 ng/g ; et <4 µm, 1 000 ng/g (Lewis et al., 1999 ; cité dans ATSDR, 2002), montrent que l'ingestion, l'exposition cutanée et l'inhalation de poussière domestique peuvent représenter une part importante de l'exposition des enfants aux pesticides. Dans une autre étude, des aliments représentatifs du régime alimentaire de huit groupes de population (allant des nourrissons aux personnes âgées) ont été préparés pour la consommation et analysés pour mesurer leurs taux de résidus de pesticides selon les méthodes utilisées par la FDA dans son programme révisé (avril 1982) d'étude de l'alimentation totale (Gunderson, 1995a, cité dans ATSDR, 2002). Le calcul des apports journaliers moyens chez les enfants et les jeunes adultes pour la période d'essai 1986-1991 a donné les résultats suivants : 0,4 ng/kg/j pour les nourrissons de 6 à 11 mois, 0,9 ng/kg/j pour les enfants de 2 ans ; 0,3 ng/kg/j pour les jeunes femmes de 14 à 16 ans et 0,4 ng/kg/j pour les jeunes hommes de 14 à 16 ans (Gunderson, 1995b, cité dans ATSDR, 2002). Pour le méthoxychlore, les résultats étaient les suivants : 1,0 ng/kg/j pour les nourrissons de 6 à 11 mois ; 2,4 ng/kg/j pour les enfants de 2 ans ; 0,8 ng/kg/j pour les jeunes femmes de 14 à 16 ans ; 0,6 ng/kg/j pour les jeunes hommes de 14 à 16 ans ; et 0,6-0,9 ng/kg/j pour les adultes de 25 à 65 ans (Gunderson, 1995a, cité dans ATSDR, 2002). Les apports de méthoxychlore pour la période d'essai 1980-1982 étaient de 19 ng/kg/j pour les nourrissons de 6 à 11 mois, 4 ng/kg/j pour les enfants de 2 ans et 4 ng/kg/j pour les adultes de 25 à 65 ans (Gartrell et al., 1986b, cité dans ATSDR, 2002). Ces chiffres montrent une baisse des apports journaliers estimés de méthoxychlore sur la période 1980-1991 dans tous les groupes de population.

111. Les vêtements de travail des parents et les équipements utilisés pour appliquer des produits contenant du méthoxychlore sont d'autres sources possibles de préoccupation du point de vue de l'exposition des enfants à cette substance. On peut supposer que ce mode d'exposition est particulièrement préoccupant dans les zones agricoles et les résidences dont la pelouse et le jardin ou l'intérieur sont traités avec des pesticides (ATSDR, 2002). Lopez-Espinosa *et al.* (2008) ont étudié la présence de résidus de pesticides organochlorés dans 52 échantillons de tissu adipeux prélevés sur des garçons (âge moyen 7 ans (0-15 ans)) du Sud de l'Espagne. Les occupations et activités des parents de ces garçons étaient inconnues, mais les échantillons donnent une idée de l'exposition des enfants dans les régions majoritairement agricoles. Selon les auteurs, ils peuvent subir une exposition prénatale *in utero,* via le placenta (Lopez-Espinosa *et al*., 2007) , ainsi qu'une exposition postnatale via le lait maternel (Noren et Meironyte, 2000 ; Solomon et Weiss, 2002). Les échantillons avaient été prélevés entre 1994 et 1996, alors que le méthoxychlore était encore en usage dans l'UE. Sur les 52 échantillons, 3 contenaient du méthoxychlore à une concentration moyenne de 16±20 ng/g lipides (Répartition par centile des concentrations ≥ SD : P25=52 ng/g lipides ; P50=121 ng/g lipides et P75=680 ng/g lipides). La concentration moyenne (±E.T.) pour l'ensemble du groupe et les 25^{e}, 50^{e} et 75^{e} centiles ont été calculés pour les échantillons présentant des concentrations de méthoxychlore ≥ SD. Les données brutes ne sont pas disponibles on ne sait pas comment il a été tenu compte des valeurs < SD dans le calcul de la concentration moyenne, ni sur quelle répartition le calcul des centiles est basé.

112. Chez les animaux, le méthoxychlore et ses métabolites œstrogéniques peuvent passer d'une mère qui allaite à ses petits via le lait maternel. Le méthoxychlore et ses métabolites peuvent probablement traverser le placenta et ont été détectés dans des échantillons de lait maternel humain (ATSDR, 2002).

113. Damgaard *et al.* (2006) ont étudié 62 échantillons de lait provenant de mères de garçons atteints de cryptorchidie (29 danois et 33 finlandais) et 68 provenant de mères de garçons en bonne santé (36 danois et 32 finlandais). Cette étude a été réalisée en Finlande et au Danemark de 1997 à 2001, alors que le méthoxychlore était encore en usage dans l'UE. Les concentrations de méthoxychlore relevées étaient comprises entre 0,06 et 1,12 ng/g lipides pour le lait des mères de garçons atteints de cryptorchidie et entre 0,05 et 0,41 ng/g lipides pour le lait des mères de garçons en bonne santé, avec un taux de détection total de 26,9 %. Le groupe traité et le groupe témoin ne présentaient pas de différences notables du point de vue des variables confondantes les plus courantes (teneur en lipides du lait, âge, indice de masse corporelle de la mère, parité, habitudes tabagiques et âge gestationnel de la mère, poids à la naissance et taille des garçons), sauf l'âge gestationnel, qui était légèrement différent dans le groupe danois. Le lait des mères des garçons atteints de cryptorchidie s'était révélé avoir une teneur en méthoxychlore légèrement plus élevée que celui des mères des garçons en bonne santé. Cependant, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les taux relevés chez les garçons (Damgaard et al., 2006). Kao *et al.* (2019) ont trouvé du méthoxychlore dans 26 échantillons de lait maternel sur 55 (taux de détection 47%) recueillis entre 2007 et 2010 auprès de femmes en bonne santé (âge moyen 29,5 ans) du Sud de la province chinoise de Taïwan. La concentration moyenne était de 0,106±0,149 ng/g lipides (plage : n.d.-0,620 ng/g lipides ; n=55 ; n>SD = 26 ; les SD pour les pesticides organochlorés étaient comprises entre 0,0151 et 0,0540 ng/g lipides). Selon les auteurs, les pesticides organochlorés ont été interdits dans la province chinoise de Taiwan à partir de 1975.

114. Luo *et al.* (2016) ont mesuré les taux de pesticides organochlorés dans 972 échantillons de sang de cordon ombilical provenant de 972 femmes enceintes en bonne santé (âge moyen : 26,6 ans) du bassin du fleuve Huai He (Chine), dont aucune n'avait été exposée à des pesticides organochlorés dans le cadre de leurs activités professionnelles. Les taux de récupération de tous les composés se situaient entre 72 et 119 % dans les échantillons de plasma, et les limites de détection et de quantification étaient respectivement de 0,08 à 2,31 ng/ml et 0,26 à 7,69 ng/ml. Les échantillons avaient été collectés entre novembre 2013 et juin 2014. Le méthoxychlore figurait parmi les pesticides organochlorés les plus fréquemment trouvés dans les échantillons (plage : n.d.-33,75 ng/mL ; moyenne : 0,98±1,42 ng/mL, médiane 1,00 ng/mL, fréquence : 74,49% ; taux de récupération : 98,5%). Une corrélation positive notable existait entre la concentration de méthoxychlore dans le sang de cordon ombilical et la consommation de viande rouge (notamment de porc, de bœuf et d'agneau) de la mère. Les auteurs ont comparé leurs chiffres avec ceux obtenus dans d'autres pays ou régions et ont constaté qu'ils étaient plus élevés que les taux mesurés à Shanghaï (Chine) dans 1438 échantillons de sang de cordon ombilical de femmes enceintes recueillis en 2008-2009 (moyenne : 0,0259 µg/L ou 25,9 ng/L, médiane : 0,02 µg/L ou 20 ng/L, maximum : 1,23 µg/L ou 1 230 ng/L, fréquence : 1,5% ; Cao *et al.*, 2011, cité dans Luo *et al.* (2016)) et moins élevés que ceux relevés à Grenade (Espagne) dans des échantillons provenant d'une cohorte de 318 couples mère-fils (âge moyen des mères : 31,91 ans) prélevés en 2000-2002 (moyenne : 3,32±4,01 ng/mL, médiane : 1,44 ng/mL; maximum : 21,51 ng/mL; fréquence : 34,4%; Mariscal-Arcas *et al.*, 2010, cité dans Luo *et al*., 2016).

115. Cabrera-Rodriguez *et al.* (2020) ont trouvé du méthoxychlore dans 4, sur un total de 447 (0,9 %), échantillons de sang de cordon ombilical prélevés à La Palma (îles Canaries, Espagne) entre mars 2015 et avril 2016. avec des taux de récupération en laboratoire du méthoxychlore ≥ 98,2 % (communication personnelle de Pérez Luzardo, avril 2020). Les concentrations relevées étaient comprises entre 0,004 et 0,132 ng/mL, alors que l'UE avait interdit le méthoxychlore en 2006. Jimenez Torres *et al.* (2006) ont déterminé les taux de pesticides organochlorés dans 72 échantillons de tissu adipeux et de sérum prélevés à des dates inconnues sur des femmes en couches (âgées de 18 à 35 ans) du Sud de l'Espagne. Ils ont trouvé du méthoxychlore dans 3 des 72 (4,1%) échantillons, à des concentrations comprises entre 106 et 817,85 ng/g lipides (moyenne : 347,73 ng/g lipides ; E.T. : 407,19 ng/g lipides ; taux de récupération : 97%). Ils n'en ont toutefois pas trouvé dans le sérum.

2.4 Évaluation des dangers du point de vue des effets préoccupants

116. Aucune classification harmonisée du méthoxychlore ne semble exister dans l'UE (cf. annexe VI du règlement (CE) n° 1272/2008 (règlement CLP)) ni ailleurs. Les classifications et étiquetages notifiés par l'UE sont présentés dans l'appendice. Dans les notifications CLP communiquées par les entreprises à l'ECHA, le méthoxychlore est classé comme très toxique pour les organismes aquatiques (entraînant des effets néfastes à long terme), présentant un risque avéré d'effets graves pour les organes, nocif (en cas d'ingestion, par contact cutané, par inhalation) et susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus.

2.4.1 Effets écotoxicologiques

2.4.1.1 Effets nocifs sur les organismes aquatiques

117. L'US EPA (2004) a déterminé que, sur la base des données disponibles, le méthoxychlore se classe comme extrêmement toxique (CL_{50}[15] < 0,1 mg/L) en exposition aiguë pour les animaux aquatiques (poissons et invertébrés). Les estimations de toxicité ont donné des valeurs pouvant descendre à 0,0005 mg/L pour les invertébrés d'eau douce (US EPA, 2004). Dans les essais de toxicité aiguë et chronique disponibles, les espèces les plus sensibles semblent être des invertébrés. Les CL_{50} en exposition aiguë indiquées par Anderson et DeFoe (1980), la HSDB (2009) et l'US EPA (2019) étaient pour la plupart inférieures à 1 µg/L ou 1 000 ng/L pour les invertébrés aquatiques et s'élevaient à environ 10 µg/L ou 10 000 ng/L pour les poissons. Les données disponibles sur la CSEO chronique du méthoxychlore sont limitées, mais les valeurs données pour les poissons et les invertébrés aquatiques sont inférieures à 1,3 µg/L ou 1 300 ng/L.

118. Les conclusions présentées dans le paragraphe précédent sont confirmées par l'étude de Maltby et al. (2005), Faute de valeurs mesurées de la CSEO, ceux-ci ont établi un modèle de distribution de sensibilité des espèces (SSD) au méthoxychlore qui suit une loi log-normale à partir des données de toxicité aiguë disponibles, Les modèles SSD sont utilisés pour calculer la concentration à laquelle une proportion déterminée d'espèces sera affectée, appelée concentration dangereuse (HC) pour *p* (%) des espèces (HC*p*). Les HC les plus fréquemment évaluées sont les HC_5. Les données utilisées dans le modèle SSD n'étaient pas fournies dans la référence, mais auraient été compilées à partir de bases de données existantes sur la toxicité (par ex., la base de données RIVM), de publications et de données industrielles non publiées. Les paramètres sélectionnés étaient la concentration létale médiane ou la concentration efficace médiane (CE_{50}) induisant une paralysie chez les animaux. La durée de l'essai était de 2 à 21 jours pour les poissons et de 1 à 7 jours pour les invertébrés. Les HC_5 calculées à l'aide du logiciel ETX étaient de 0,47 µg/L ou 470 ng/L pour les arthropodes aquatiques (0,37 µg/L ou 370 ng/L si on se limitait aux arthropodes d'eau douce) et de 4,56 µg/L ou 4 560 ng/L pour les vertébrés aquatiques. On pouvait en conclure que le méthoxychlore est plus toxique pour les arthropodes que pour les vertébrés (poissons et amphibiens). Par ailleurs, la toxicité du méthoxychlore pour les arthropodes d'eau douce et les vertébrés et autres arthropodes aquatiques semble comparable à celle du lindane, un polluant organique persistant (HC_5 de 1,7 µg/L ou 1 700 ng/L pour les arthropodes d'eau douce, 0,79 µg/L ou 790 ng/L pour les autres arthropodes aquatiques et 4,84 µg/L ou 4 840 ng/L pour les vertébrés).

119. Un certain nombre d'expériences ont été menées pour déterminer si le méthoxychlore a des effets œstrogéniques sur la faune sauvage aquatique (ATSDR, 2002). Les données obtenues indiquent qu'il occasionne des perturbations endocriniennes qui affectent la fertilité, la croissance et le développement chez les poissons (Smeets *et al.*, 1999, cité dans ATSDR, 2002), les amphibiens (Ingermann et al., 1997 et Ingermann et al., 1999 cité dans ATSDR, 2002) et les oursins (Mwatibo et Green, 1997 cité dans ATSDR, 2002). Ses effets sont parfois les mêmes que ceux de l'œstradiol et parfois légèrement ou radicalement différents. Il est donc probable que les effets observés chez les animaux aquatiques ne se produisent pas tous par le biais des récepteurs des œstrogènes. De nombreux mécanismes différents peuvent intervenir selon leur nature et l'espèce concernée (ATSDR, 2002). Des effets sur les hormones thyroïdiennes auraient été mis en évidence lors de l'essai de métamorphose des amphibiens (AMA), mais pas lors des essais biologiques préliminaires sur des rongeurs, qui avaient toutefois porté sur une gamme plus étendue de produits chimiques (Pickford (2010) et OCDE (2012b)).

120. Aucune donnée d'écotoxicité n'a été trouvée pour les organismes benthiques vivant dans les sédiments.

2.4.1.2 Effets nocifs sur les organismes terrestres

121. Selon l'US EPA (2004), le méthoxychlore est pratiquement non toxique pour les oiseaux, tant en exposition orale aiguë (DL_{50} > 2000 mg/kg) qu'en exposition alimentaire subaiguë (CL50 > 5000 mg/kg/j). Ses effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique ainsi que sur le développement soulèvent toutefois des inquiétudes quant aux perturbations endocriniennes qu'il peut induire chez les animaux non ciblés (US EPA, 2004). Ces préoccupations sont étayées par sa similarité structurelle avec le DDT. Étant donné le risque reconnu que l'exposition chronique au DDT présente pour la reproduction des oiseaux, du fait qu'elle amincit la coquille de leurs œufs, l'absence de données du même genre sur le méthoxychlore constitue un grand facteur d'incertitude.

122. Selon la base de données OPP de l'EPA sur l'écotoxicité des pesticides, le méthoxychlore aurait une DL_{50}-48h de 23,57 µg/abeille (études de DL_{50} par contact) pour *Apis mellifera* (abeilles domestiques). Les mesures avaient été effectuées avec du méthoxychlore de qualité technique sur des abeilles adultes. Les données provenant de cette étude sont considérées par l'US EPA comme des données de base (acceptables). L'essai avait été réalisé conformément à la directive [141-1] Honey Bee Acute Contact LD_{50} (FIFRA 158.590). Il s'agissait d'une étude d'exposition aiguë par

[15] La toxicité aiguë en milieu aquatique se mesure généralement à la concentration capable d'entraîner la mort de 50 % des organismes exposés (concentration létale, CL_{50}), de produire un effet nocif mesurable sur 50 % des organismes exposés (par ex., paralysie pour les daphnies), ou de provoquer une réduction de 50 % par rapport aux organismes témoins (non exposés) d'une fonction des organismes exposés (par ex., le taux de croissance pour les algues) après une exposition de quelques heures à quelques jours, exprimée en concentration efficace, CE_{50}.

contact, dans laquelle le méthoxychlore avait été appliqué par voie topique ou par adsorption cutanée (US EPA, 2019).

123. Selon l'ATSDR (2002), les essais d'exposition orale d'animaux de laboratoire au méthoxychlore ont montré qu'à fortes doses, celui-ci provoquer des troubles neurologiques (tremblements, convulsions, etc., observés à des doses aiguës ≥ 1 000 mg/kg/j administrées dans de l'huile à des rats dans le cadre d'une étude de gavage (CMENO[16] de 2 500 mg/kg/j (diminution de l'activité locomotrice) et de 3 000 mg/kg/j (tremblements) ; Cannon Laboratories, 1976 et Dikshith et al., 1990 cités dans ATSDR, 2002) et à des doses de 1 000-4 000 mg/kg/j administrées à des chiens pendant 8-24 semaines ; Tegeris et al., 1966 cités dans ATSDR, 2002), mais la plupart des études indiquent que le système reproducteur est le plus sensible de ceux sur lesquels il agit. Les types d'effets sur la reproduction qu'il induit mettent en évidence une atteinte au fonctionnement normal des œstrogènes ou des androgènes. Selon l'ATSDR (2002), des études mécanistes ont confirmé que les métabolites du méthoxychlore peuvent se fixer à la place des œstrogènes sur leurs récepteurs et imiter certains de leurs effets, tout en en contrariant d'autres. D'autres études ont montré que le méthoxychlore ou ses métabolites peuvent interagir avec le récepteur des androgènes et antagoniser les effets androgéniques (ATSDR, 2002). Ces actions sont en outre étayées par les prévisions des modèles ToxCast (US EPA, 2020b). Selon celles-ci, on peut s'attendre à ce que le méthoxychlore soit un agoniste faible des œstrogènes et, peut-être aussi un antagoniste faible des œstrogènes et un antagoniste des androgènes. Chez les femelles, les interactions précitées peuvent entraîner une perturbation de la périodicité de l'œstrus (ouverture vaginale et œstrus précoces observés chez des rates exposées *in utero*, durant l'allaitement et après sevrage à des doses de 5-150 mg/kg/j (DMENO de 5 mg/kg/j pour l'ouverture précoce du vagin); Chapin et al., 1997 et Harris et al., 1974, cités dans ATSDR, 2002), une baisse de la fécondité (observée chez des rates après une exposition orale de durée intermédiaire à des doses de 50-150 mg/kg/j entre le 14e jour de gestation et le 42e jour après la naissance (DMENO de 50 mg/kg/j); Chapin et al., 1997, cité dans ATSDR, 2002), et une augmentation des pertes pré- et post-implantation (observée chez des rates exposées à des doses orales aiguës de 100-250 mg/kg/j de méthoxychlore de laboratoire (DSENO[17] de 100 mg/kg/j et DMENO de 250 mg/kg/j); Cummings et Gray, 1987, 1989; Cummings et Laskey, 1993; Cummings et Perreault, 1990 ,cités dans ATSDR, 2002).

124. Chez les mâles, les effets peuvent inclure un retard de la maturation sexuelle (observé chez des rats mâles exposés par voie orale pendant 56 jours à 10 mois à partir du 21e jour après la naissance à des doses de 100-400 mg/kg/j de méthoxychlore (DMENO de 100 mg/kg/j) ; Gray et al., 1989, 1999, cité dans ATSDR, 2002), une atrophie des organes reproducteurs et des glandes accessoires (observée chez des rats mâles exposés par voie orale à des doses de 50-150 mg/kg/j ; Chapin et al., 1997, cité dans ATSDR, 2002), et une altération du comportement sexuel ou socio-sexuel (observée chez des rats mâles exposés *in utero*, pendant l'allaitement et après le sevrage à 60 mg/kg/j (DMENO) pendant 6 semaines ; Harris et al., 1974, cité dans ATSDR, 2002). Nombre de ces effets peuvent provenir d'une modification des taux d'hormones (ATSDR, 2002). Certains ont également été constatés par Aoyama et al. (2012).

125. Aoyama et al. (2012) ont mené une étude de reprotoxicité sur deux générations de rats se conformant à la norme TG 416 de l'OCDE. Ils ont exposé par voie alimentaire deux générations successives de rats Sprague Dawley des deux sexes exempts d'agents pathogènes spécifiques à du méthoxychlore (0, 10, 500 et 1500 ppm). Chez les femelles, les effets suivants sur la reproduction ont été observés à 500 et 1500 ppm : prolongement du cycle œstral, baisse de la fécondité, diminution du nombre de sites d'implantation et de nouveau-nés, réduction du poids des ovaires et/ou accroissement de l'incidence de kystes ovariens. Les effets œstrogéniques ont été démontrés par un accroissement du poids utérin chez les ratons femelles sevrés à des doses de 500 et 1500 ppm. Les effets néfastes suivants sur le système reproducteur masculin ont été observés : retard de la séparation préputiale (F1), et diminution de la tête des spermatides testiculaires et/ou du nombre des spermatozoïdes épididymaires avec des réductions notables du poids des testicules, des vésicules séminales (avec atrophie), de l'épididyme et de la prostate (avec atrophie) (Parents et F1). Les auteurs ont conclu que la DSENO était de 10 ppm (0,600 mg/kg/j pour les mâles et 0,866 mg/kg/j pour les femelles).

126. Dans le foie, le méthoxychlore ne cause des changements visibles qu'à des doses assez élevées (accroissement du poids relatif observé chez des rats exposés par voie orale à des doses létales de 500–1 200 mg/kg/j pendant 13 à 16 semaines (DSENO de 90 mg/kg/j et DMENO de 1 200 mg/kg/j); Davidson et Cox, 1976 et Dikshith et al., 1990 cité dans ATSDR), modification des taux enzymatique et protéique (observée chez des rats à des doses de 100-1 000 mg/kg/j administrées pendant 90 jours; Dikshith et al., 1990 cité dans ATSDR, 2002), apparence pâle et mouchetée (observée chez des lapines enceintes à des doses de 35,5 mg/kg/j (DMENO) administrées oralement du 7e au 19e jour de gestation (DSENO de 5 mg/kg/j); Kincaid Enterprises, 1986 cité dans ATSDR, 2002)). Il en est de même pour les reins (néphropathie tubulaire kystique (observée chez des rats exposés à des doses de 861 mg/kg/j administrées dans l'alimentation pendant 35 à 55 jours ; Tullner et Edgcomb, 1962, cité dans ATSDR, 2002), accroissement du taux d'urémie (observé chez des porcs exposés pendant 24 semaines à des doses de 1 000 mg/kg/j

[16] Dose minimale avec effet nocif observé.

[17] Dose sans effet nocif observé.

administrées via l'alimentation ; Tegeris et al., 1966, cité dans ATSDR, 2002)), et baisse du poids). Ces effets ne procèdent probablement pas d'un mécanisme œstrogénique (ATSDR, 2002).

127. Chez les animaux, des signes de fœtotoxicité ont également été notés après une exposition *in utero* au méthoxychlore (poids réduit des fœtus (observé chez les rates gravides exposées à 200 mg/kg/j (DMENO) du 6e au 15e jour de la gestation ; Khera et al., 1978, cité dans ATSDR, 2002), augmentation de l'incidence des côtes ondulées (observée chez les ratons dont la mère a été exposée oralement à 40,8 mg/kg/j (DMEO) ou plus du 6e au 15e jour de la gestation ; Culik et Kaplan, 1976, cité dans ATSDR, 2002), résorption des fœtus (observée chez les rates et les lapines exposées à des doses de 17,8-400 mg/kg/j ; Culik et Kaplan 1976, Khera et al., 1978 et Kincaid Enterprises, 1986, cité dans ATSDR, 2002), et décès). Ces effets se sont accompagnés de symptômes de toxicité maternelle et peuvent ne pas être de véritables signes de toxicité pour le développement liée au traitement (ATSDR, 2002).

128. L'exposition au méthoxychlore pendant le développement peut avoir des effets néfastes sur le système reproducteur des rats et des souris, tant en cours de croissance qu'adultes, Les effets en question résultent de la perturbation par les métabolites oestrogéniques du méthoxychlore de l'équilibre normal et délicat des taux hormonaux sensibles au facteur temps au cours du développement fœtal et post-natal (ATSDR, 2002).
Des informations supplémentaires sur les effets de l'exposition au méthoxychlore au cours de la croissance, tels que la baisse du taux d'ovulation et de la fécondité et le vieillissement prématuré, qui peuvent être dus à des perturbations de l'expression des gènes ovariens et de la folliculogénèse, sont disponibles dans la proposition concernant cette substance (UNEP/POPS/POPRC.15/4).

129. Manikkam et al. (2014) ont examiné les mécanismes par lesquels le méthoxychlore favorise la transmission épigénétique d'une génération à une autre de maladies survenant à l'âge l'adulte et les sites correspondants de méthylation différentielle (épimutations) de l'ADN des spermatozoïdes. Ils ont exposé de façon transitoire des rats femelles gravides (génération F0) à des doses de méthoxychlore (200 mg/kg pc/j (4 % de la DL_{50} orale) dissous dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) administré par injection intrapéritonéale) pendant le développement des gonades du fœtus (du 8e au 14e jour de la gestation). Ils ont ensuite évalué l'apparition de maladies survenant à l'âge adulte chez les descendants F1 et F3 du groupe témoin (exposé au vecteur) et du groupe exposé au méthoxychlore. Ils ont constaté un nombre plus important de cas de maladies rénales, de maladies ovariennes et d'obésité chez les animaux de la lignée méthoxychlore. L'incidence de maladies chez les descendants des deux sexes de cette lignée était plus élevée, qu'il s'agisse de la génération F1 (augmentation du poids des reins des mâles et des femelles, diminution du poids des testicules, plus grande fréquence des maladies ovariennes (stock de follicules primordiaux)) ou de la génération F3 (nombre plus élevé des cas de maladies rénales, de maladies ovariennes (présence de kystes ovariens), et d'obésité chez les femelles); les maladies multiples (maladies rénales, maladies ovariennes et obésité) étaient également plus fréquentes dans la génération F3.

130. Par ailleurs, Manikkam et al. (2014) ont observé une augmentation de l'incidence de maladies chez des descendants (femelles) de la génération F4 issus d'un croisement inverse exogame, ce qui indique que la transmission se fait principalement par la lignée germinale femelle. L'analyse de l'épigénome des spermatozoïdes des rats mâles de la génération F3 de la lignée méthoxychlore a permis de repérer des sites de méthylation différentielle de l'ADN appelés épimutations dans une analyse des séquences promotrices portant sur l'ensemble du génome.
Ces épimutations se sont avérées être spécifiques à l'exposition au méthoxychlore, par comparaison avec d'autres marques épigénétiques spécifiques de cette dernière. Il ressort des observations que le méthoxychlore peut favoriser la transmission épigénétique de maladies d'une génération à la suivante et les épimutations des spermatozoïdes semblent constituer des biomarqueurs d'exposition à cette substance pour les maladies transgénérationnelles et les expositions environnementales des ascendants. Des effets épigénétiques transgénérationnels similaires sur la fertilité masculine ont été observés par Anway et al. (2005).

131. Aucune donnée d'écotoxicité n'a été trouvée pour les organismes du sol, alors que ce compartiment est considéré comme le plus pertinent, compte tenu de l'utilisation de la substance.

2.4.1.3 Résumé des effets écotoxicologiques

132. Sur la base des données disponibles, le méthoxychlore a été classé comme extrêmement toxique pour les invertébrés aquatiques et les poissons (US EPA, 2004). Avec une HC_5 de 0,47 µg/L ou 470 ng/L (0,37 µg/L ou 370 ng/L si on ne tient compte que des espèces d'eau douce), les arthropodes aquatiques sont plus sensibles que les poissons. Le méthoxychlore est soupçonné d'avoir des effets perturbateurs sur le système endocrinien des poissons, des amphibiens et des oursins, ainsi que sur leur fertilité, leur croissance et leur développement.
En exposition aiguë ou subaiguë, il est pratiquement non toxique pour les oiseaux, mais sa reprotoxicité n'a pas fait l'objet d'essais. Étant donné le risque reconnu que l'exposition chronique au DDT présente pour la reproduction des oiseaux, du fait qu'elle amincit la coquille de leurs œufs, l'absence de données du même genre sur le méthoxychlore constitue un grand facteur d'incertitude. Les études sur des animaux montrent qu'à fortes doses, le méthoxychlore peut provoquer des troubles neurologiques (tremblements, convulsions), mais la plupart des études indiquent que le système reproducteur est le plus sensible de ceux sur lesquels il agit. Les types d'effets qu'il induit sur la reproduction mettent en évidence une atteinte au fonctionnement normal des œstrogènes ou des androgènes.

En outre, il a été observé chez des rats que le méthoxychlore peut favoriser une transmission épigénétique de maladies d'une génération à la suivante, avec des épimutations connexes dans les spermatozoïdes.

2.4.2 Effets nocifs sur la santé humaine

133. Sur la base d'un examen de toutes les données disponibles, le CIRC a classé le méthoxychlore comme cancérogène du groupe 3 (agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme) (CIRC, 1987). De même, l'EPA l'a classé dans le groupe D (substances inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme, en raison de l'absence de données humaines et de données animales concluantes) (ATSDR, 2002 et IRIS, 2003). Une étude réalisée par Kim et al. (2014) a toutefois mis en évidence que le méthoxychlore peut favoriser la prolifération des cellules cancéreuses ovariennes BG-1 ER-positives en perturbant particulièrement l'expression des cyclines D1, p21 et Bax dans ces dernières. C'est probablement un promoteur tumoral, car il perturbe la coopération métabolique entre les cellules V79 sensibles et celles résistantes à la 6-thioguanidine (OMS, 2004). En outre, une étude de transformation utilisant une lignée cellulaire BALB/3T3 a produit des résultats faiblement positifs (Dunkel et al., 1981, cité dans IRIS, 2003).

134. Le potentiel génotoxique du méthoxychlore semble être négligeable (OMS, 2004). Les essais de mutagénicité (avec et sans activation métabolique) sur des bactéries et des levures, de même que les essais d'altération de l'ADN et les essais de synthèse non programmée d'ADN sur des cultures de cellules de mammifères ont tous donné des résultats négatifs (Probst et al., 1981, cité dans IRIS, 2003). Lors des tests de mutagénicité, le méthoxychlore n'a pas causé de mutations au niveau du locus de la thymidine kinase (TK) dans les cellules de lymphome humain (ATSDR, 2002).

135. Bien que les données relatives à ses effets sur la reproduction humaine soient limitées, les données animales et in vitro portent fortement à croire qu'une exposition suffisante au méthoxychlore peut nuire au développement, à l'histopathologie et au fonctionnement du système reproducteur humain (ATSDR, 2002). Les effets nocifs de l'exposition au méthoxychlore sur le système reproducteur n'ont pas fait l'objet d'études épidémiologiques, mais il ressort des études *in vitro* que les microsomes du foie humain sont capables de convertir le méthoxychlore en métabolites œstrogéniques plus actifs (ATSDR, 2002).

136. L'exposition au méthoxychlore pendant le développement peut avoir des effets néfastes sur le système reproducteur des animaux aussi bien en cours de croissance qu'adultes, qui résultent de la perturbation occasionnée par ses métabolites oestrogéniques dans l'équilibre normal et délicat des taux hormonaux sensibles au facteur temps au cours du développement fœtal et post-natal (ATSDR, 2002). Considérées dans leur ensemble, les données animales laissent supposer que l'exposition au méthoxychlore pendant les étapes critiques du développement peut avoir des effets négatifs sur le développement du système reproducteur humain, entraînant des effets qui peuvent ne pas être détectés avant la puberté (ATSDR, 2002).

137. Selon l'US EPA (2000), l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) a défini une limite d'exposition admissible de 15 mg/m^3 (concentration moyenne, pondérée par rapport au temps, à laquelle la plupart des travailleurs peuvent s'exposer sans subir d'effets nocifs sur une journée de travail normale de 8 heures ou une semaine de 40 heures) pour le méthoxychlore.

138. Le niveau de risque minimal, défini comme la valeur estimative d'exposition quotidienne à une substance qui est susceptible de ne pas faire courir aux êtres humains un risque appréciable d'effets nocifs (non cancérogènes) sur une durée d'exposition donnée, a été établi à 0,005 mg/kg/j en exposition orale subchronique (15-364 jours) pour le méthoxychlore. Cette valeur a été calculée à partir d'une DMENO de 5 mg/kg/j (la plus faible dose testée) pour le début précoce de la puberté (c'est-à-dire l'ouverture précoce du vagin) chez des ratons femelles exposés *in utero*, pendant l'allaitement et après le sevrage, du 14^e jour de la gestation au 42^e jour après la naissance. Une ouverture précoce (statistiquement significative) du vagin avait été observée dans tous les groupes traités au méthoxychlore (dans les groupes exposés à 0, 5, 50 et 150 mg/kg/j, elle s'était respectivement produite 37,4, 35,2, 30,8 et 33,4 jours après la naissance). La DMENO avait été divisée par un facteur d'incertitude de 1 000 (10 pour les différences de sensibilité dans la population humaine, 10 pour l'extrapolation des données animales aux êtres humains, et 10 pour l'extrapolation d'une DMENO à une DSENO) (ATSDR, 2002).

139. La dose de référence, généralement définie comme la valeur estimée (avec une incertitude pouvant atteindre un ordre de grandeur) de l'exposition quotidienne à laquelle les êtres humains (y compris les sous-groupes vulnérables) peuvent être soumis tout au long de leur vie sans qu'ils courent des risques appréciables d'effets nocifs (ATSDR, 2002), a été estimée (en 1990) par l'US EPA à 0,005 mg/kg/j (en exposition orale chronique) pour le méthoxychlore, à partir de la dose sans effet observé (DSEO) de 5,01 mg/kg/j pour la toxicité maternelle (se manifestant sous forme de pertes excessives de portées (avortements)) observée dans des groupes de lapines exposés à des doses moyennes (35,5 mg/kg/j) et élevées (251,0 mg/kg/j) du 7^e au 19^e jour de gestation (IRIS 2003 ; Kincaid Enterprises, 1986, cité dans ATSDR, 2002). Toutefois, la base de données dont ces valeurs provenaient était incomplète, car selon plusieurs régulateurs (US EPA, 2004), les insuffisances des données disponibles empêchaient une évaluation complète des risques. En conséquence, la DSEO avait été divisée par un facteur d'incertitude de 1 000 (100 pour les différences

inter- et intraspécifiques et 10 pour la mauvaise qualité de l'étude critique et le caractère incomplet de la base de données sur la toxicité chronique).

140. La dose journalière tolérable (DJT), définie comme la quantité estimée d'une substance présente dans l'air, les aliments ou l'eau de boisson qui peut être absorbée quotidiennement au cours d'une vie sans risque appréciable pour la santé, a été évaluée par l'OMS (2004) à 0,005 mg/kg/j pour le méthoxychlore, à partir de la CSEO de 5,01 mg/kg/j pour la toxicité maternelle chez le lapin. La valeur guide résultante pour l'eau de boisson, qui correspond à 10 % de la DJT, est de 20 µg/L (OMS, 2004).

2.4.2.1 Études épidémiologiques

141. Une étude épidémiologique menée sur des hommes du Minnesota et de l'Iowa a fait valoir l'existence d'un lien entre la leucémie et les activités agricoles (Brown et al., 1990). Dans cette étude, le rapport des cotes (RC) était de 2,2 pour le méthoxychlore, par suite de 11 cas de leucémie recensés chez 578 agriculteurs qui étaient exposés à cette substance dans le cadre professionnel, contre 16 sur 1 245 chez ceux qui ne l'étaient pas. Le chiffre de 2,2 obtenu était une valeur ajustée pour tenir compte des variables confondantes telles que le statut vital, l'âge, l'état, le tabagisme, les antécédents familiaux de cancer lymphopoïétique, les professions à haut risque et les expositions à haut risque. Les résultats de l'étude semblent indiquer la possibilité d'une association entre l'exposition au méthoxychlore et la leucémie. Aucune conclusion définitive sur la relation entre les deux ne peut toutefois être tirée de cette seule étude avec exposition à de multiples pesticides et à de multiples facteurs de risque.

142. Mills et Yang (2006) ont évalué les taux d'incidence du cancer du sein par rapport à l'utilisation de composés organochlorés dans l'État de Californie (États-Unis) à partir des statistiques du registre californien du cancer (CCR) pour la période 1988-1999, qui comprennent des données ventilées par comté et par origine raciale ou ethnique couvrant l'ensemble de l'État. Après avoir écarté les facteurs de risque connus, dont l'âge, la fécondité et le statut socioéconomique, ils ont mené une analyse de régression, en utilisant les données sur l'utilisation de pesticides dans le comté au cours des années 1970 à 1988. Ils ont constaté une augmentation statistiquement significative de 16 à 18 % du risque de cancer du sein chez les personnes d'origine latino-américaine se situant dans les quartiles d'exposition au méthoxychlore les plus élevés. Une étude transversale plus récente réalisée en Égypte a mis en évidence dans des tissus tumoraux mammaires prélevés en 2013 et 2014 des taux de méthoxychlore plus élevés que dans les tissus normaux environnants (RC = 4.5) (Eldakroory et al., 2017). Les prélèvements avaient été faits sur 70 femmes atteintes d'un cancer du sein âgées de 29 à 58 ans. L'étude s'était penchée sur les taux de pesticides organochlorés et les marqueurs oncogènes et apoptotiques présents dans les échantillons. Les résultats montrant la présence dans les tissus tumoraux de taux de méthoxychlore plus élevés que ceux des tissus normaux environnants étaient statistiquement significatifs. Une corrélation faiblement positive et statistiquement significative du méthoxychlore avec le point de contrôle G2M du cycle cellulaire (avant la mitose) et avec l'annexine V (apoptose précoce) avait été constatée, ainsi qu'une corrélation négative avec les marqueurs PIM1, et Bcl-2. Ces études épidémiologiques montrent une association entre l'exposition au méthoxychlore et l'incidence du cancer du sein. Elles ne permettent toutefois de tirer aucune conclusion définitive sur la relation entre les deux, vu qu'elles concernent des expositions à de multiples pesticides et à de multiples facteurs de risque.

143. Une étude épidémiologique transversale menée sur des adultes d'un village rural (Cidade dos Meninos) de Rio de Janeiro (Sud-Est du Brésil) situé près d'une usine de pesticides désaffectée contenant des stocks abandonnés a trouvé des différences entre les effets produits par l'exposition à des pesticides organochlorés chez les hommes et chez les femmes (Freire et al., 2013). Cette étude portant sur 303 hommes et 305 femmes (âge moyen de 39 ans) a été menée entre novembre 2003 et mars 2004. Elle comprenait une analyse des taux sériques de chaque pesticide organochloré et des taux d'hormones thyroïdiennes (triiodothyronine totale (T3) et thyroxine libre (T4), hormone thyréostimulante (TSH), anti-thyroperoxydase (TPOAb) et anti-thyroglobuline (TgAb)) du sang veineux. Le SD était de 0,02 ng/mL pour le méthoxychlore. L'exposition à des concentrations plus élevées de méthoxychlore était associée de manière significative à une augmentation des taux de T3 chez les femmes. Chez les hommes, la présence de concentrations détectables de méthoxychlore dans le sérum était associée à une augmentation statistiquement significative de la probabilité d'avoir des taux de TPOAb supérieurs à 10 U/mL (RC = 2,19). Les taux de TPOAb peuvent être un bon indicateur d'une lésion ou inflammation de la thyroïde.

2.4.2.2 Neurotoxicité

144. Les études sur des animaux suggèrent que des niveaux d'exposition plus élevés au méthoxychlore peuvent produire des effets neurologiques se manifestant, entre autres, sous forme d'appréhension, de nervosité, de salivation accrue, de diminution de l'activité locomotrice, de tremblements ou de convulsions et pouvant aboutir à la mort (chez les rats, $DMENO_{oral}$ de 2 500 mg/kg/j [diminution de l'activité locomotrice] et 3 000 mg/kg/j [tremblements] ; Cannon Laboratories, 1976, cité dans ATSDR, 2002). Le méthoxychlore subit une déméthylation pour former des dérivés phénoliques, avec des réactions de déchloration et de déshydrochloration se produisant dans une moindre mesure (ATSDR, 2002). Chez les personnes dont la fonction hépatique est compromise, des signes neurologiques peuvent apparaître à de plus faibles niveaux d'exposition. Il a été démontré que le méthoxychlore est toxique pour le système nerveux, même en l'absence de transformation métabolique, ce qui semble indiquer que la neurotoxicité est imputable au composé parent et n'est préoccupante que lorsque la capacité métabolique d'O-déméthylation est

dépassée, ce que confirme l'observation que les effets neurologiques du méthoxychlore sont comparables à ceux produits chez les humains et les animaux par le DDT, substance de structure similaire qui se métabolise très lentement. Il a été avancé que le mécanisme par lequel le DDT, et donc peut-être le méthoxychlore, produit des effets neurologiques fait intervenir l'association membranaire d'une espèce lipophile, qui modifie le transport des ions à travers les membranes neurales (ATSDR, 2002).

145. Dans une étude ultérieure menée par Golub et al. (2004), des doses orales quotidiennes de diéthylstilbestrol (DES) (0,5 mg/kg) et de méthoxychlore (MXC) (25 ou 50 mg/kg) ont été administrées à des singes rhésus femelles (n=8/groupe) pendant 6 mois avant et après l'âge prévu des premières règles. Le comportement des sujets a été évalué sur une période s'étendant du premier jour d'exposition à 9 mois après l'administration de la dernière dose. Dans les tests de discrimination visuelle (non appariement à la cible avec stimuli propres à l'essai présentés simultanément) réalisés pendant la période d'administration des doses, de plus faibles performances et un retard de leur amélioration ont été observés dans le groupe MXC50, avec quelques effets similaires dans le groupe DES. La mémoire visuelle, évaluée avec des délais de ≤ 3 s, n'était apparemment pas affectée. L'évaluation de la mémoire de travail spatiale, effectuée après la période d'administration des doses, a également mis en évidence des déficits d'acquisition et d'éventuels problèmes de mémoire de travail dans le groupe MXC50. Aucun effet sur l'activité motrice spontanée, contrôlée à intervalles de 6 mois, n'a été constaté. Les latences des pics tardifs de la réponse auditive du tronc cérébral mesurées 6 mois après le traitement étaient plus courtes dans le groupe DES, ce qui peut laisser conclure à des effets à long terme sur le cerveau. L'étude semble indiquer que certains aspects des fonctions cérébrales peuvent être modifiés par l'exposition à des œstrogènes exogènes pendant le développement pubertaire. Bien que le DES soit un œstrogène plus puissant, le groupe exposé à de fortes doses de MXC était plus affecté sur le plan comportemental. Selon les auteurs, les différences au niveau des résultats comportementaux pourraient être dues aux effets différentiels des deux agents sur les sous-types de récepteurs d'œstrogènes (ERα et ERβ).

2.4.2.3 Perturbation endocrinienne

146. Selon l'US EPA (2004), les effets du méthoxychlore sur les processus à médiation endocrinienne et l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique ont été largement discutés dans la littérature scientifique. Le méthoxychlore peut se métaboliser *in vivo* en deux composés déméthylés (2,2-bis-(p-hydroxyphényl)-1,1,1-trichloroéthane (HPTE) et 2,2-bis-(p-hydroxyphényl)-1,1,1-dichloroéthane (HPDE)) et en deux composés cycliques méthylés. Ces métabolites se lient aux récepteurs des œstrogènes et des androgènes. Il en résulte que le méthoxychlore peut altérer la fonction de reproduction par des actions sur les récepteurs d'œstrogènes et d'androgènes (Chen, 2014). Par exemple, ses effets oestrogéniques sur les ovaires qui provoquent un ralentissement du développement des follicules et du corps jaune peuvent entraîner une baisse des taux sériques de progestérone. Ces effets sur les ovaires peuvent être directement causés par ses métabolites ou résulter d'une action sur l'hypophyse et l'hypothalamus conduisant à une modification de la libération d'hormones de régulation qui contrôlent les glandes reproductrices et les glandes sexuelles accessoires (ATSDR, 2002). Enfin, des études menées sur le méthoxychlore, comme celle de Gaido et al. (2000), montrent la complexité de la détermination du mode d'action de ses métabolites qui agissent simultanément comme agonistes ou antagonistes par l'intermédiaire d'un ou plusieurs récepteurs hormonaux.

147. Tout comme les humains, les primates passent par une longue et complexe période de développement au cours de leur adolescence, ce qui en fait des modèles importants pour la compréhension des effets des œstrogènes exogènes durant cette période. Golub et al. (2003) ont examiné les effets produits par le méthoxychlore (25 et 50 mg/kg/j) et le DES (0,5 mg/kg/j) sur des singes rhésus femelles au cours de la période péripubertaire (6 mois avant et après l'âge prévu de la ménarche). Les deux traitements ont augmenté l'activité œstrogénique du sérum (déterminée par un test de transcription *in vitro* du récepteur d'œstrogènes 1 [ER1]). Le DES a entraîné de manière réversible un arrêt complet de la croissance (poids et taille) et des menstruations ; le méthoxychlore (MXC) a produit des effets plus faibles sur la chronologie de la croissance et de la ménarche. Le DES et le MXC ont tous deux entraîné l'apparition prématurée d'une caractéristique sexuelle secondaire, à savoir une rougeur et un gonflement de la peau, mais ont retardé la croissance du mamelon. Après une période de récupération de 8 mois, aucun effet sur la taille de l'utérus n'a été constaté, mais il y avait des indications d'une incidence accrue de lésions kystiques/tumeurs ovariennes dans les groupes traités. Les cycles œstraux reflétés dans les métabolites urinaires des hormones montraient des stades folliculaires plus courts chez les sujets traités au MXC. En conclusion, il ressort des données que le DES a un effet frappant sur la maturation des adolescentes et que le MXC influe également sur le développement à ce stade. Il est possible que les caractéristiques des effets d'un agent et d'une dose à l'autre soient déterminées par les spécificités de leur action œstrogénique, telles que la liaison et l'activation relatives des ER1 et ER2.

148. Selon Gupta et al. (2007), le méthoxychlore (MXC) inhibe la croissance et induit une atrésie des follicules antraux chez les rongeurs. Les métabolites du MXC, le MXC mono-OH (mono-OH) et le MXC bis-OH (HPTE), sont considérés comme plus toxiques que le composé parent. Les effets du MXC ont été étudiés chez des rongeurs, mais bien moins chez des primates. Gupta et al. (2007) ont examiné les effets du MXC et de ses métabolites mono-OH et HPTE sur des follicules antraux provenant de babouins femelles adultes qui ont été cultivés pendant 96 heures avec un véhicule (diméthylsulfoxyde [DMSO]), du MXC (1-100 µg/ml), du mono-OH (0,1-10 µg/ml) ou du HPTE (0,1-10 µg/ml). La croissance des follicules était vérifiée à intervalles de 24 heures. Après la période de culture, les follicules étaient traités aux fins d'évaluation histologique de l'atrésie. Il en est ressorti que par comparaison avec

le véhicule, le MXC, le mono-OH et le HPTE inhibaient considérablement la croissance folliculaire et augmentaient l'atrésie. En outre, ces effets se manifestaient à des doses plus faibles (100 fois) que celles provoquant des effets similaires chez les rongeurs. Ces données laissent conclure que le MXC et ses métabolites inhibent la croissance et induisent une atrésie des follicules antraux de babouin, et que les follicules de primates y sont plus sensibles que ceux de rongeurs.

149. White et al. (2005) (cité dans ATSDR, 2012, add.) ont montré que le méthoxychlore (ou ses métabolites) peut perturber le développement du système immunitaire *in vivo*. Leur étude a porté sur les effets immunotoxiques produits chez des générations F0 (mères) et F1 de rats Sprague-Dawley par un régime alimentaire sans isoflavones contenant du méthoxychlore à des concentrations de 10, 100 et 1000 ppm. Chez les mères, une exposition allant du 7^{e} jour de gestation au 51^{e} jour après la parturition (soit un total de 65 jours d'exposition) a produit une augmentation significative de l'activité des cellules tueuses naturelles (1000 ppm) et des pourcentages de cellules T (1000 ppm), de cellules T auxiliaires (1000 ppm) et de macrophages (100 et 1000 ppm). En revanche, une diminution du nombre de splénocytes et de cellules B a été observée aux concentrations de 100 et 1000 ppm. Chez les mâles F1, l'exposition *in utero*, via le lait maternel et via l'alimentation du 22^{e} au 64^{e} jour après la naissance (soit un total de 78 jours d'exposition) a produit une augmentation de la réponse des splénocytes formant des anticorps IgM aux globules rouges de mouton (100 et 1000 ppm) et de l'activité des cellules NK (1000 ppm), parallèlement à une diminution du poids corporel terminal (1000 ppm), du poids de la rate (1000 ppm), du poids du thymus (100 et 1000 ppm), et du nombre de splénocytes (1000 ppm), de cellules B (100 et 1000 ppm), de cellules T cytotoxiques (1000 ppm) et de cellules NK (100 et 1000 ppm). Chez les femelles F1, une diminution du poids corporel terminal (1000 ppm) et des pourcentages de cellules T cytotoxiques (10, 100 et 1000 ppm) a été constatée. Ces résultats montrent que l'exposition au méthoxychlore via l'alimentation module les réponses immunitaires chez les rats Sprague-Dawley en cours de croissance et adultes. Les changements immunologiques étaient plus prononcés chez les rats mâles de la génération F1 exposés *in utero* et après la naissance que chez les femelles des générations F0 et F1. Des augmentations de la réponse des cellules productrices d'anticorps et de l'activité des cellules NK, ainsi que des modifications du nombre de sous-populations de splénocytes ont été observées chez les rats mâles de la génération F1 mais pas chez les femelles de cette génération. Selon les auteurs, les propriétés de perturbation endocrinienne (effets œstrogéniques) du méthoxychlore pourraient expliquer pourquoi l'exposition à cette substance a eu des effets significatifs sur les paramètres immunitaires chez les rats mâles F1, alors qu'elle a eu des effets minimes chez les rats femelles F0 et F1. De même, les résultats de l'étude *in vitro* de Leung-Gurung et al. (2018) suggèrent que lemétabolite HPTE pourrait jouer un rôle essentiel dans le dysfonctionnement immunitaire induit par l'exposition au méthoxychlore. Cette étude est discutée plus en détail dans l'appendice.

150. La progestérone et l'œstradiol produits par le placenta humain sont essentiels au maintien de la grossesse et au développement du fœtus. Dans le placenta humain, la 3 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase 1 (HSD3B1) est responsable de la formation de progestérone à partir de la prégnénolone et de l'aromatase (CYP19A1) pour la production d'œstradiol à partir des androgènes. Selon Liu et al. (2016), le méthoxychlore et son métabolite HPTE peuvent perturber les activités de ces 2 enzymes. Liu et al. (2016) ont étudié les effets de ces deux substances sur la production de stéroïdes dans les cellules JEG-3 du placenta humain et sur les activités de la HSD3B1 et de la CYP19A1. Les deux inhibaient la production de progestérone et d'œstradiol dans les cellules JEG-3. Le méthoxychlore et le HPTE étaient de puissants inhibiteurs du HSD3B1 avec des valeurs de concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) de 2,339 ± 0,096 µmol/L (808,476 ± 33,182 µg/L) et de 1,918 ± 0,078 µmol/L (609,138 ± 31,759 µg/L), respectivement. Le méthoxychlore ne produisait aucun effet d'inhibition sur la CYP19A1 à 100 µmol/L (34,565 mg/L), tandis que le HPTE en était un faible inhibiteur, avec une CI_{50} de 97,16 ± 0,10 µmol/L (30857 ± 31,759 µg/L). Lorsqu'on utilisait la prégnénolone pour déterminer le mode d'inhibition, le méthoxychlore et le HPTE se révélaient être des inhibiteurs compétitifs de la HSD3B1. Lorsque le cofacteur NAD(+) était utilisé, ils avaient un mode d'inhibition non compétitif. Lorsque la testostérone était utilisée, le HPTE était un inhibiteur mixte de la CYP19A1. Les auteurs ont conclu que le méthoxychlore et son métabolite HPTE sont de puissants inhibiteurs de la HSD3B1 humaine, et que le HPTE est un faible inhibiteur de la CYP19A1.

2.4.2.4 Interaction avec d'autres produits chimiques

151. Nishino et al. (2014) ont démontré les effets conjugués de trois produits chimiques immunotoxiques bien connus présents dans l'environnement : le méthoxychlore (MXC), un composé organochloré ; le parathion (PARA), un composé organophosphoré ; et le butoxyde de pipéronyle (PBO), un synergiste des insecticides agricoles - dans une étude d'exposition de courte durée, qui a consisté à exposer des souris Balb/cAnN âgées de sept semaines à un ou deux de ces produits, administrés quotidiennement par gavage, pendant cinq jours consécutifs. Le deuxième jour, toutes les souris de chaque groupe ont été immunisées avec des globules rouges de mouton (SRBC), et leurs réponses IgM spécifiques au SRBC ont été analysées au moyen d'un dosage immunoenzymatique et d'un dosage des cellules formatrices de plaque. Le nombre de lymphocytes T et B dans la rate des souris a également été évalué par l'expression d'antigènes de surface. Les souris qui ont reçu un traitement MXC + PARA et PBO + MXC ont montré des diminutions marquées de la production d'IgM spécifiques de la SRBC (les deux traitements MXC + PARA et MXC + PBO ont entraîné une additivité dans le sérum uniquement) et du nombre de lymphocytes T et B (dans le cas des lymphocytes T et du nombre total de lymphocytes B, seul le traitement MXC + PARA a entraîné une additivité et dans le cas des lymphocytes B PNA+, seul le traitement MXC + PBO a entraîné une additivité) par rapport aux sujets

témoins qui n'ont reçu que le véhicule et aux souris traitées avec la substance d'essai individuelle correspondante, ce qui semble indiquer que l'exposition simultanée à plusieurs produits chimiques environnementaux augmente les effets immunotoxiques de ces derniers par rapport à l'exposition à chaque produit pris séparément.

152. L'exposition embryonnaire à des œstrogènes et des polluants oestrogéniques est connue pour démasculiniser le comportement sexuel chez les cailles japonaises mâles adultes. Halldin et al. (2005) ont injecté du méthoxychlore à une dose de 150 µg/g dans des œufs de caille avant la différenciation sexuelle du cerveau, puis ont étudié le comportement sexuel et d'autres variables de la reproduction chez les mâles adultes.
Dans une deuxième expérience, ils ont administré, d'une part, la même dose de méthoxychlore avec 10 µg/g du mélange commercial de polychlorobiphényle (PCB) Clophen A50 (CA50) et, d'autre part, du CA50 seul. Aucun effet significatif n'a été constaté chez les sujets qui n'ont reçu que le méthoxychlore ou le CA50, mais chez ceux traités avec le mélange des deux, des changements significatifs du comportement sexuel masculin ont été observés, en particulier une réduction significative (p=0,0010) du nombre de tentatives de montée réussies et de contact cloacal. Selon les auteurs, il semble probable que l'induction par le CA50 d'enzymes de biotransformation chez les embryons a entraîné une augmentation de la conversion du méthoxychlore en un métabolite plus œstrogénique, le 2,2-bis(p-hydroxyphényl)-1,1,1-trichloroéthane (HPTE).

153. Chez des souris exposées pendant 6 semaines à des doses de 25 mg/kg/j de méthoxychlore en suspension dans de l'huile d'olive administrées par gavage avec 12 mg/kg/j de bromfenvinphos, les infiltrations inflammatoires du foie étaient plus importantes et plus denses que celles observées chez les souris recevant uniquement du bromfenvinphos (Zaleska-Freljan et al., 1983, cité dans ATSDR, 2002). De petits changements ont été observés dans les reins à des fréquences et des degrés de gravité similaires dans les deux groupes de traitement. Dans cette étude, aucun groupe exposé uniquement à du méthoxychlore n'a été utilisé. Comme les infiltrations inflammatoires du foie mentionnées précédemment n'ont pas été observées dans d'autres études se limitant aux expositions au méthoxychlore, on pourrait les interpréter comme résultant de l'association de ce dernier au bromfenvinphos (ATSDR, 2002).

154. Les actions toxiques conjuguées des mélanges binaires de méthoxychlore (MXC) et d'autres pesticides (y compris les composés organophosphorés et les hydrocarbures chlorés) du point de vue de la létalité aiguë ont été examinées chez la souris (Keplinger et Deichmann, 1967, cité dans ATSDR [2002]). Après avoir déterminé les valeurs de la DL_{50} par voie orale pour chaque composé, des mélanges binaires (avec des composants à des doses équitoxiques calculées à partir de la DL_{50}) en suspension dans de l'huile de maïs ont été administrés par gavage à des souris à jeun dans les mêmes fourchettes de doses que les composés individuels. Partant de l'hypothèse de l'additivité des actions, une valeur de DL_{50} attendue a été calculée pour chaque mélange et comparée à la DL_{50} observée. Les auteurs ont pris en compte la variation biologique et d'autres facteurs et ont estimé que des ratios $\leq$0.57 indiquaient une réduction significative du degré de toxicité, c'est-à-dire un antagonisme, et des ratios $\geq$1.75 une synergie. Le rapport entre la DL_{50} attendue et la DL_{50} observée pour le mélange MXC/DDT (0,66) indiquait une action moins qu'additive (c'est-à-dire une protection mutuelle). Les valeurs obtenues pour les mélanges MXC/aldrine (0,81), MXC/diazinon (0,82), MXC/malathion (0,84), MXC/toxaphène (0,92) et MXC/aramite (1,25) étaient proches de 1,00, ce qui indiquait une action additive de ces derniers. Celles obtenues pour les mélanges MXC/parathion (1,51), MXC/delnav (1,96), MXC/dieldrine (2,06) et MXC/chlordane (2,26) laissaient conclure à une action conjuguée plus qu'additive (c'est-à-dire une potentialisation ou une synergie).

155. Lorsque le méthoxychlore était administré par voie orale à des rats préalablement traités au tétrachlorure de carbone, des symptômes neurologiques de type DDT étaient observés (Lehman, 1952, cité dans ATSDR, 2002). En outre, il a été constaté que le méthoxychlore s'accumulait dans les graisses et le foie en quantités environ 15 à 19 fois supérieures aux niveaux observés chez les animaux témoins. Le tétrachlorure de carbone est connu pour inactiver certaines enzymes hépatiques (CYP ou cytochrome P450) qui métabolisent les xénobiotiques, augmentant ainsi leur rétention. Ces données suggèrent que le tétrachlorure de carbone et d'autres produits chimiques qui inhibent le métabolisme du méthoxychlore peuvent augmenter le risque de neurotoxicité (ATSDR, 2002).

2.4.2.5 Résumé des effets nocifs sur la santé humaine

156. Sur la base des études expérimentales disponibles, il n'est pas possible de tirer une conclusion définitive quant à la cancérogénicité du méthoxychlore pour les animaux ou les êtres humains. Les études épidémiologiques citées plus haut ont fait valoir une association mais, étant limitées, n'ont pas définitivement prouvé l'existence d'un lien de causal s'agissant de son potentiel de cancérogénicité. D'après les données animales, son potentiel génotoxique semble être négligeable. Les résultats des études sur des animaux et des essais *in vitro* suggèrent fortement qu'il peut avoir un effet négatif sur le développement, l'histopathologie et la fonction du système reproducteur humain (probablement par un mode d'action œstrogénique). Les effets observés sur la reproduction indiquent qu'il contrecarre les actions normales des œstrogènes ou des androgènes. Il a été démontré qu'il induit des changements de comportement chez les primates. Dans certains cas précis, l'exposition simultanée au méthoxychlore et à d'autres produits chimiques environnementaux a abouti à une addition des effets.

3. Synthèse des informations

157. Le méthoxychlore est un pesticide organochloré qui était utilisé en remplacement du DDT. Il fait depuis plus de 15 ans l'objet de restrictions ou d'interdictions dans plusieurs pays. À la suite de la demande d'informations (communication d'informations au titre de l'Annexe E pour 2019), aucune Partie n'a signalé d'utilisation actuelle de méthoxychlore. Cependant, une recherche documentaire réalisée aux fins de l'élaboration du descriptif des risques laisse penser que certains pays pourraient en avoir récemment utilisé. En 1975, trois entreprises des américaines en ont produit 2 500 tonnes. Ce chiffre est tombé à 193 tonnes en 1991. Après 1992, les États-Unis ont considérablement réduit leur production de méthoxychlore, jusqu'à son interdiction en 2000. Il n'existe aujourd'hui aucune information accessible au public sur la production ou l'utilisation actuelles de cette substance à l'échelle mondiale.
Le méthoxychlore n'existe pas à l'état naturel dans l'environnement. Il s'y retrouve principalement par suite de son utilisation comme pesticide sur les cultures et le bétail. Des rejets moins importants peuvent également avoir lieu durant sa production, sa formulation, son stockage, son transport et son élimination. Compte tenu de la production mondiale maximale passée estimée à 8 000 tonnes/an (aux alentours de 1975), il a été calculé que les rejets atmosphériques totaux pouvaient, à leur pic, avoir atteint 4 tonnes/an. Aux États-Unis, un total de 1,04 tonne a été rejeté en 2018 par suite d'activités d'élimination sur et hors site (ou d'autres types de rejets) (US EPA, 2020a).

158. Le méthoxychlore est hautement hydrophobe. Compte tenu de ses propriétés physicochimiques, il est très probable qu'il se distribue dans les sédiments et le biote. On pense qu'il se lie étroitement aux particules du sol. Toutefois, celles-ci peuvent être emportées par le vent ou entraînées par les eaux de pluie ou la neige fondue et aboutir dans les cours d'eau ou les lacs. En outre, selon les données de surveillance des eaux souterraines, il peut subir un certain degré de lixiviation dans le sol. Sa pression de vapeur étant relativement faible, il présente un faible potentiel de volatilisation dans l'atmosphère. Cependant, les concentrations trouvées dans les régions éloignées suggèrent qu'il fait l'objet d'une propagation par voie atmosphérique.

159. Les données de modélisation (BIOWIN 2, 3 et 6) indiquent que le méthoxychlore ne devrait pas se biodégrader rapidement, et qu'il est donc potentiellement persistant. Son hydrolyse est considérée comme négligeable. Bien qu'il semble pouvoir se photolyser à des taux modérés, ce processus ne devrait pas contribuer significativement à sa dégradation, car il ne se produit que dans la couche supérieure de la colonne d'eau.. Une photolyse du méthoxychlore est possible à la surface du sol, selon des études qui ont observé une telle dégradation sur de fines couches sèches exposées au rayonnement solaire et une photodécomposition d'un analogue structurel (l'éthoxychlore) dans le sol Cependant, on ne pense pas qu'une telle photodégradation puisse se produire à des profondeurs dépassant quelques millimètres. Si on se fonde sur la valeur probante des données, il ressort des résultats des études en laboratoire et des données de surveillance que le méthoxychlore pourrait être persistant dans certains sols aérobies. Les résultats de mesures ont révélé qu'il continuait d'être détecté dans des eaux de surface en Europe et au Canada, ainsi que dans des eaux souterraines en France, des années après son abandon, ce qui prouve dans une certaine mesure sa persistance dans l'eau. Les données produites par la surveillance d'un lac arctique et des eaux marines de surface d'une région s'étendant du Pacifique Nord à l'océan Arctique laissent également penser qu'il pourrait être persistant dans les compartiments des eaux de surface et des eaux marines. Si on se fonde sur la valeur probante des données, il ressort des résultats des études en laboratoire et des données de surveillance qu'il pourrait être persistant dans certains sols aérobies. Cependant, sa présence susmentionnée dans les eaux de surface, les eaux marines et les sols pourrait également résulter d'une propagation à longue distance.

160. Le méthoxychlore est une substance lipophile dont le log K_{ow} déterminé expérimentalement est de 5,08. La valeur du FBAc (9 001 L/kg) prédite par la méthode Arnot-Gobas (niveau trophique supérieur) laisse croire qu'il possède un potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques (FBAc > 5 000).ß Son facteur de bioconcentration (FBC) varie sensiblement d'une espèce aquatique à l'autre (entre 667 et 8 300), en raison des aptitudes différentes de ces espèces à le métaboliser et à l'excréter. Selon des études en laboratoire, son FBC chez certaines espèces de poisson est supérieur à 5 000. En outre, des informations allant dans le même sens, selon lesquelles il a un FBC de 12 000 chez un bivalve (*Mytilus edulis*) et un FBC moyen de 6 945 chez les escargots *Physa integra,* montrent qu'il présente également un potentiel de bioaccumulation chez les invertébrés aquatiques. Ce potentiel de bioaccumulation, conjugué à sa forte toxicité et à son écotoxicité élevée, constitue un motif de préoccupation Les études sur sa toxicocinétique et son métabolisme semblent indiquer qu'il ne s'accumule pas chez les mammifères.

161. On pense que le méthoxychlore existe à la fois en phase particulaire (lié à des matières particulaires) et, dans une moindre mesure, en phase vapeur dans l'atmosphère. Bien que d'après les prévisions des modèles, il possède un faible potentiel de propagation à longue distance, les données de surveillance montrent qu'il fait l'objet d'un transport vers des zones reculées (Arctique et Antarctique). Sa présence dans des zones reculées peut s'expliquer par son transport atmosphérique en phase gazeuse ou adsorbé sur des particules durant des périodes sèches et des périodes d'activité photolytique plus faible. Par ailleurs, compte tenu de sa persistance dans l'eau (dont témoigne sa présence à des concentrations mesurables dans des formations aquatiques de surface d'Europe et du Canada après son interdiction) et du fait qu'on en a trouvé avec de l'endosulfan et du pentachloroanisole à des taux collectifs de 0,017 à 0,023 ng/L dans un lac arctique, ainsi que des concentrations mesurées dans les eaux de l'océan Arctique et d'autres mers (allant de < SDM à 0,38 ng/L [moyenne de 0,15 ± 0,11 ng/L]), il est également possible qu'il soit

transporté sur de longues distances par l'eau et les courants océaniques. En l'absence de sources locales ou régionales connues de pesticides, sa détection dans des échantillons prélevés dans l'environnement et les biotes de l'Arctique et de l'Antarctique est à attribuer à sa propagation à longue distance dans l'environnement.

162. Le méthoxychlore a souvent été détecté dans l'environnement et dans le biote, partout dans le monde. On en a trouvé dans de nombreuses matrices environnementales du monde entier, y compris dans l'Arctique (dans l'air, la neige, des carottes de glace, des eaux lacustres et marines, et des échantillons de biote terrestre, aviaire et marin) et l'Antarctique (dans des échantillons de biote marin et dans le lait d'éléphants de mer). En 2016 et 2017, sur trois insecticides surveillés, il était l'un des plus abondants dans l'atmosphère. Par ailleurs, de 1993 à 1995, on l'a trouvé dans l'air arctique à une concentration plus élevée que l'endrine, qui est un polluant organique persistant. Aucune donnée sur les tendances environnementales n'est disponible et les données de surveillance sont insuffisantes pour conclure à une tendance. Toutefois, de 1999 à 2014, il a été observé que ses concentrations dans les tissus des éléphants de mer australs augmentaient. Aucune donnée sur ses tendances chez les êtres humains n'est disponible.

163. Chez les humains, l'exposition au méthoxychlore est principalement causée par la consommation d'aliments et d'eau de boisson, ainsi que par l'inhalation de poussières et d'aérosols dans l'environnement intérieur et par l'absorption par voie orale de poussière et de terre. Les jeunes enfants, par leur propension à jouer près du sol, sont plus susceptibles d'entrer en contact avec de la poussière et de la terre que les adultes. Ils peuvent également, de manière intentionnelle ou non, ingérer de la poussière ou de la terre contenant de faibles concentrations de méthoxychlore. Du méthoxychlore a été détecté dans des échantillons de sérum, tissus adipeux, sang de cordon ombilical et lait maternel humains. Les enfants peuvent y être exposés *in utero*, via le placenta, ainsi qu'après la naissance, via le lait maternel.

164. Le méthoxychlore est très toxique pour les invertébrés aquatiques et les poissons. Les arthropodes d'eau douce sont les espèces qui y sont les plus sensibles, avec une HC_5 de 0,37 µg/L (ou 370 ng/L). On le soupçonne également d'être un perturbateur endocrinien exerçant des effets sur la fertilité, la croissance et le développement des poissons, des amphibiens et des oursins. Que ce soit en exposition aiguë ou subaiguë, il est pratiquement non toxique pour les oiseaux, mais sa reprotoxicité n'a pas été testée. Les études sur des animaux indiquent qu'à fortes doses, il peut provoquer des lésions neurologiques (tremblements, convulsions), mais selon la plupart, le système reproducteur est la plus sensible de ses cibles. Les effets résultants sur la reproduction indiquent qu'il contrecarre les actions normales des œstrogènes ou des androgènes. En outre, il induit des modulations des réactions immunitaires chez les rats exposés par voie alimentaire au stade adulte ou pendant leur croissance. Enfin, il a été observé chez des rats qu'il peut faciliter la transmission épigénétique transgénérationnelle de maladies et d'épimutations connexes des spermatozoïdes.

165. Chez les humains, le méthoxychlore n'est pas reconnu comme cancérogène, bien que des études épidémiologiques aient suggéré une association, mais n'ont pas montré de lien de cause à effet, en raison de leurs limites. D'après les données animales, son potentiel génotoxique semble être négligeable. Toutefois, les résultats des études sur des animaux et des essais *in vitro* suggèrent fortement qu'il peut avoir un effet négatif sur le développement, l'histopathologie et la fonction du système reproducteur humain (probablement par un mode d'action œstrogénique). Les effets observés sur la reproduction indiquent qu'il contrecarre les actions normales des œstrogènes ou des androgènes. À fortes doses, il a été démontré qu'il est neurotoxique. À des doses plus faibles, il a été signalé qu'il peut altérer les fonctions cognitives à des stades sensibles de la vie chez les primates. Dans certains cas précis, l'exposition simultanée au méthoxychlore et à d'autres produits chimiques environnementaux a abouti à une addition des effets. L'OMS (2004) a établi une DJT de 0,005 mg/kg/j[18] pour le méthoxychlore sur la base de la CSEO de 5,01 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle chez le lapin. L'attribution de 10 % de la DJT à l'eau potable donne une valeur de référence de 20 µg/L.

166. En Slovaquie, le niveau de méthoxychlore dans l'eau de boisson dépassait la norme générale de qualité de l'UE pour chaque pesticide. La comparaison des niveaux mesurés dans l'environnement ou dans l'alimentation humaine avec les données d'(éco)toxicité montre que certaines des concentrations trouvées dans l'alimentation humaine et dans les eaux de surface étaient supérieures aux valeurs de la DRf ou de la CSEP calculées par les auteurs, ce qui indique la possibilité d'un risque pour les populations humaines et les organismes aquatiques. Toutefois, il convient de noter que pour les polluants organiques persistants, il est impossible de définir une concentration environnementale acceptable à l'aide des méthodes actuellement disponibles avec une fiabilité suffisante pour permettre la détermination quantitative d'un risque acceptable. En effet, l'expérience acquise avec les polluants organiques persistants a montré qu'ils peuvent susciter des préoccupations spécifiques en raison de leur potentiel d'accumulation dans certaines parties de l'environnement et que les effets de cette accumulation sont imprévisibles à long terme. L'arrêt des émissions n'entraînera pas nécessairement une réduction de la concentration des substances concernées et, par conséquent, cette accumulation est, dans la pratique, difficile à inverser.

[18] Il convient de noter que la LMR de l'ATSDR (ATSDR, 2002) et la DRf de l'US EPA (IRIS, 2003) ont également été fixées à 0,005 mg/kg/jour.

167. En outre, les polluants organiques persistants peuvent avoir le potentiel de contaminer des zones éloignées qu'il convient de protégées contre toute nouvelle contamination par des substances dangereuses résultant de l'activité humaine, car la valeur intrinsèque des zones vierges devrait être protégée. Ces préoccupations spécifiques se manifestent en particulier au sujet des substances possédant des propriétés avérées de persistance sur de longues périodes et de bioaccumulation dans le biote, qui peuvent donner lieu à des effets toxiques après plus longtemps et sur une plus grande échelle spatiale que celles dépourvues de ces propriétés. Les effets en question peuvent être difficiles à détecter à un stade précoce, du fait de l'exposition à long terme à des niveaux de concentration normalement faibles, et du long cycle de vie des espèces au sommet de la chaîne alimentaire. Les concentrations de méthoxychlore dans les biotes de l'Arctique et de l'Antarctique et chez les êtres humains peuvent donc conduire à des effets néfastes sur les populations animale et humaine. Du méthoxychlore a également été trouvé : dans les œufs d'une tortue de mer en danger critique d'extinction, dans les tissus adipeux de crocodiles d'une région névralgique de la biodiversité d'Afrique du Sud et dans l'air de deux parcs nationaux situés dans des montagnes du Sud-Est du Brésil qui abritent des centaines d'espèces menacées et de nombreuses espèces endémiques, ce qui peut donner lieu à des préoccupations au sujet de ces espèces.

168. Vu ses propriétés intrinsèques, le méthoxychlore est susceptible, du fait de sa propagation à longue distance dans l'environnement, d'avoir des effets nocifs importants sur l'environnement et pourrait occasionner des effets néfastes considérables sur la santé humaine justifiant l'adoption de mesures au niveau mondial.

4. Conclusion

169. Le méthoxychlore n'existe pas à l'état naturel dans l'environnement. Il s'y retrouve principalement par suite de son utilisation comme pesticide sur les cultures et le bétail. Des rejets moins importants peuvent également avoir lieu durant sa production, sa formulation, son stockage, son transport et son élimination. Le méthoxychlore est persistant, bioaccumulable, toxique pour les organismes aquatiques et les animaux terrestres (y compris les humains) et capable de se propager à longue distance dans l'environnement, ce qui fait des rejets de méthoxychlore un problème de pollution transfrontalière, y compris dans les régions reculées. Au niveau mondial, sa présence et sa distribution dans la population humaine, la faune sauvage et l'environnement sont démontrées. On en a détecté à des taux mesurables, entre autres, dans l'Arctique et dans l'Antarctique.

170. Il a souvent été détecté dans l'environnement et dans le biote, partout dans le monde. On en a trouvé dans de nombreuses matrices environnementales du monde entier, y compris dans l'Arctique (dans l'air, la neige, des carottes de glace, des eaux lacustres et marines, et des échantillons de biote terrestre, aviaire et marin) et l'Antarctique (dans des échantillons de biote marin et dans le lait d'éléphants de mer). Du méthoxychlore a été détecté dans des échantillons de sérum, tissus adipeux, sang de cordon ombilical et lait maternel humains, ainsi que dans l'alimentation humaine, notamment dans l'eau de boisson, et dans les eaux souterraines.

171. Les préoccupations concernant les effets négatifs du méthoxychlore ont trait, entre autres, à ses effets reprotoxiques, notamment son potentiel de perturbation endocrinienne, à ses effets de modulation des réponses immunitaires et à la possibilité qu'il favorise la transmission épigénétique transgénérationnelle de maladies et d'épimutations connexes des spermatozoïdes ainsi que l'altération des fonctions cognitives. Il est également toxique pour les organismes aquatiques; En raison de ses propriétés de polluant organique persistant, ses concentrations dans les biotes de l'Arctique et de l'Antarctique et chez les êtres humains peuvent conduire à des effets néfastes sur les populations animale et humaine. Du méthoxychlore a également été trouvé : dans les œufs d'une tortue de mer en danger critique d'extinction, dans les tissus adipeux de crocodiles d'une région névralgique de la biodiversité d'Afrique du Sud et dans l'air de deux parcs nationaux situés dans des montagnes du Sud-Est du Brésil qui abritent des centaines d'espèces menacées et de nombreuses espèces endémiques, ce qui peut donner lieu à des préoccupations au sujet de ces espèces.

172. Le méthoxychlore fait l'objet de restrictions ou d'interdictions dans plusieurs pays depuis plus de 15 ans. Cependant, les résultats d'une recherche documentaire laissent penser que certains pays pourraient en avoir récemment utilisé. Puisqu'il est persistant et qu'il peut se propager sur de longues distances, les mesures prises au niveau national ou régional ne sont pas suffisantes pour garantir un niveau élevé de protection de l'environnement et de la santé humaine, et une action internationale plus large est donc nécessaire.

173. Au vu de ses propriétés de persistance, de bioaccumulation et de toxicité pour les organismes aquatiques et les animaux terrestres (y compris les humains) et de son omniprésence dans les compartiments de l'environnement, y compris dans des régions reculées, il a été conclu que le méthoxychlore est susceptible, du fait de sa propagation à longue distance dans l'environnement, d'avoir des effets nocifs importants sur la santé humaine et l'environnement justifiant l'adoption de mesures au niveau mondial.

Références*

Abong'o DA, Wandiga SO, Jumba IO, Van den Brink PJ, Nazariwo BB, Madadi VO, Wafula GA, Kylin H and Nkedi-Kizza P (2015): Organochlorine pesticide residue levels in soil from the Nyando River Catchment, Kenya. Africa Journal of Physical Sciences 2 (1) (2015) 18-32. ISSN 2313-3317.

Adekunle AS, Oyekunle JAO, Ola IJ, Obisesan OR and Maxakato NW (2018): Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and organochlorine pesticides (OCPs) in some personal care products in Nigeria. Toxicology Reports 5 (2018) 994-1001. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.10.003.

Adeleye AO, Sosan MB, Oyekunle JAO (2019): Occurrence and Human Health Risk of Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Hexachlorocyclohexane (HCH) Pesticide Residues in Commonly Consumed Vegetables in Southwestern Nigeria. Journal of Health and Pollution 9(23):190909 https://doi.org/10.5696/2156-9614-9.23.190909.

Adu-Kumi S, Kares R, Literak J, Boruvkova J, Yeboah PO, Carboo D, Akoto O, Darko G, Osae S and Klanova J (2012): Levels and seasonal variations of organochlorine pesticides in urban and rural background air of southern Ghana. Environmental Science Pollution Research (2012) 19: 1963-1970. https://doi.org/10.1007/s11356-012-1013-y.

Affum AO, Acquaah SO, Osae SD, Kwaansa-Ansah EE (2018): Distribution and risk assessment of banned and other current-use pesticides in surface and groundwaters consumed in an agricultural catchment dominated by cocoa crops in the Ankobra Basin, Ghana. Science of the Total Environment 633 (2018) 630-640. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.129.

Altschuh J, Bruggemann R, Santl H, Eichinger G and Piringer OG (1999): Henry's law constants for a diverse set of organic chemicals: experimental determination and comparison of estimation methods. Chemosphere 39(11): 1871-1887.

AMAP (1998): AMAP Assessment Report: Arctic Pollution Issues. Chapter 6, Persistent Organic Pollutants. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway, 859 pages. ISBN 82-7655-061-4 https://www.amap.no/documents/doc/amap-assessment-report-arctic-pollution-issues/68.

Anderson RL and DeFoe DL (1980): Toxicity and bioaccumulation of endrin and methoxychlor in aquatic invertebrates and fish. Environmental Pollution (Series A), Ecological and Biological, 22(2), 111–121. https://doi.org/10.1016/0143-1471(80)90187-7.

Annex E (2019): Annex E information (risk profile) on methoxychlor. Submission of information from Parties and observers as specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention, available at: http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC15/POPRC15Followup/AnnexEriskprofileinfosubmission/tabid/8225/Default.aspx.

Annex E (2020): Annex E information (risk profile) on methoxychlor. Submission of information from Parties and observers as specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention.

Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M and Skinner MK (2005): Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. Science 308(5737):1466-1469. https://doi.org/10.1126/science.1108190.

Aoyama H, Hojo H, Takahashi KL, Shimizu-Endo N, Araki M, Takeuchi-Kashimoto Y, Saka M and Teramoto S (2012). Two-generation reproduction toxicity study in rats with methoxychlor. Congenital Anomalies 2012; 52, 28–41.

Archer SR, McCurley WR and Rawlings GD (Monsanto Research Corp.) (1978): Source assessments: Pesticide manufacturing air emissions: overview and prioritization, Report EPA-600/2-78-004d, Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency. March 1978.

ATSDR (2002): Toxicological Profile for Methoxychlor. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 2002. Report, 290 pages. Available at: http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=778&tid=151.

ATSDR (2012): Addendum to the Toxicological Profile for Methoxychlor. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology and Environmental Medicine. Atlanta, GA 30333. April 2012. Report, 11 pages. Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/methoxychlor_addendum.pdf.

Basheer C, Lee HK and Obbard JP (2002): Determination of organochlorine pesticides in seawater using liquid-phase hollow fibre membrane microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 968 (2002) 191-199.

* Afin de réduire les coûts, les références et l'appendice n'ont pas été traduits.

Bolor VK, Boadi NO, Borquaye LS and Afful S (2018): Human risk assessment of organochlorine pesticide residues in vegetables from Kumasi, Ghana. Hindawi, Journal of Chemistry, Volume 2018, Article ID 3269065, 11 pages. https://doi.org/10.1155/2018/3269065.

Bomberger DC, Gwinn JL, Mabey WR, Tusé D and Chou TW (1983): Environmental Fate and Transport at the Terrestrial-Atmospheric Interface. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1983. 225: 197-214.

Boyd-Boland AA, Magdic S and Pawliszyn JB (1996): Simultaneous determination of 60 pesticides in water using solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. Analyst, 21, 929-938.

Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F (1990): Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. Cancer Res 50(20):6585-91.

Brown T and Wania F (2008): Screening chemicals for the potential to be persistent organic pollutants: a case study of Arctic contaminants. Environmental Science & Technology, 42, 5202–5209.

Buah-Kwofie A, Humphries MS, Combrink X and Myburgh JG (2018): Accumulation of organochlorine pesticides in fat tissue of wild Nile crocodiles (*Crocodylus niloticus*) from iSimangaliso Wetland Park, South Africa. Chemosphere 195 (2018) 463-471. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.084.

Cabrera-Rodriguez R, Luzardo OP, Almeida-Gonzalez M, Boada LD, Zumbado M and Henriquez-Hernandez LA (2020): Database of persistent organic pollutants in umbilical cord blood: Concentration of organochlorine pesticides, PCBs, BDEs and polycyclic aromatic hydrocarbons. Data in brief 28(2020)104918. https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104918.

Carreño J, Rivas A, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Mariscal M, Olea N and Olea-Serrano F (2007): Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. Environmental Research 103 (2007) 55-61. https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.06.007.

Castañeda-Chávez MDR, Lango-Reynoso F and Navarette-Rodriguez (2018): Hexachlorocyclohexanes, cyclodiene, methoxychlor and heptachlor in sediment of the Alvarado Lagoon System in Veracruz, Mexico. Sustainability 2018, 10, 76; https://doi.org/10.3390/su10010076.

Chapin R (1997): The Effects of Perinatal/Juvenile Methoxychlor Exposure on Adult Rat Nervous, Immune, and Reproductive System Function. Fundamental and Applied Toxicology 40:138–157. https://doi.org/10.1006/faat.1997.2381.

Chen G (2014): Methoxychlor. Reference Module in Biomedical Sciences. Encyclopedia of Toxicology (Third edition), Pages 254–255. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864543001627.

Cheng L, Song W, Rao Q, Zhou J and Zhao Z (2019): Bioaccumulation and toxicity of methoxychlor on Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*). Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 221:89-95. https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.04.002.

Cindoruk SS, Sakin AE, Tasdemir Y (2020): Levels of persistent organic pollutants in pine tree components and ambiant air. Environmental Pollution 256 (2020) 113418. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113418.

Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM and the Nordic Cryptorchidism Study Group (2006): Persistent pesticides in human breast milk and Cryptorchidism. Environmental Health Perspectives, 14(7), 1133-1138.

Duodu GO, Goonetilleke A, Ayoko GA (2017): Factors influencing organochlorine pesticides distribution in the Brisbane River Estuarine sediment, Australia. Marine Pollution Bulletin 123 (2017) 349-356. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.09.022.

EC (1998): Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. Office Journal of the European Communities. Available at: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0083&from=EN.

ECHA (2017): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0, June 2017. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en.pdf.

EFSA (European Food Safety Authority) (2015): The 2013 European Union report on pesticide residues in food. EFSA Journal 2015;13(3):4038, 169 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4038.

EFSA (European Food Safety Authority) (2018): The 2016 European Union report on pesticide residues in food. EFSA Journal 2018;16(7):5348, 103 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5348.

EFSA (European Food Safety Authority) (2020): The 2018 European Union report on pesticide residues in food. EFSA Journal 2020;18(4):6057, 139 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6057.

Eldakroory SA, El Morsi DA, Abdel-Rahman RH, Roshdy S, Gouida MS and Khashaba EO (2017): Correlation between toxic organochlorine pesticides and breast cancer. Human & experimental toxicology 36(12): 1326-1334.

Enbaia S, Ahmad M, Abusrwil A, Omar AA and Amra HA (2014): Determination of organochlorine pesticide residues in Libyan fish. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences 2014; 3(10):198-212.

Environment Agency (2014): Bioaccumulation of chemicals in fish: Investigation of the dependence of depuration rate constant on lipid content of fish. Environment Agency October 2014, ISBN: 978-1-84911-333-5. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/366135/Bioaccumulation_in_fish_report.pdf.

EU Pesticides Database (2019): Pesticide EU-MRLs according to Regulation (EC) No 396/2005. Directorate General for Health and Consumers, European Union, Brussels, Belgium. Available at: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=pesticide.residue.CurrentMRL&language=EN&pestResidueId=158.

Fei X, Chung H and Taylor HS (2005): Methoxychlor Disrupts Uterine Hoxa10 Gene Expression. Endocrinology, 146(8), pp. 3445–3451. https://doi.org/10.1210/en.2005-0341.

Filho KCM, Metcalfe CD, Metcalfe TL, Muelbert MMC, Robaldo RB, Martinez PE, Colares EP and Bianchini A (2009): Lactational transfer of PCBs and chlorinated pesticides in pups of southern elephant seals (*Mirounga leonina*) from Antarctica. Chemosphere 75(5), 610–616. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.01.032.

Frankel TE, Bohannon ME and Frankel JS (2020): Assessing the Impacts of Methoxychlor Exposure on the Viability, Reproduction, and Locomotor Behavior of the Seminole Ramshorn Snail (*Planorbella duryi*). Environ Toxicol Chem 39:220–228. https://doi.org/10.1002/etc.4613.

Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Simoes Rosa AC, Clapauch R and Koifman S (2013): Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. Environmental Research 127:7–15. https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.09.001.

Gaido KW, Maness SC, McDonnell DP, Dehal SS, Kupfer D and Safe S (2000): Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor α and β, and androgen receptor: Structure-activity studies. Mol Pharmacol 58(1):852-858.

Gao Y, Zheng H, Xia Y, Chen M, Meng XZ and Cai M (2019): Spatial distributions and seasonal changes of current use pesticided from the North Pacific and the Arctic Oceans. JGR Atmospheres, 124(6), 9716-9729. https://doi.org/10.1029/2018JD030186.

García-Besné G, Valdespino C and Rendón-von Osten J (2015): Comparison of organochlorine pesticides and PCB residues among hawksbill (*Eretmochelys imbricata*) and green (*Chelonia mydas*) turtles in the Yucatan Peninsula and their maternal transfer. Marine Pollution Bulletin 91 (2015) 139–148. http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2014.12.015.

Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Lasley BL, Natarajan K and Tarantal AF (2003): Effects of Exogenous Estrogenic Agents on Pubertal Growth and Reproductive System Maturation in Female Rhesus Monkeys. Toxicological Sciences 74 (2003), 103–113. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg090.

Golub MS, Germann SL and Hogrefe CE (2004): Endocrine disruption and cognitive function in adolescent female rhesus monkeys. Neurotoxicology and Teratology 26 (2004) 799–809. https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.07.006.

Götz C, Scheringer M, MacLeod M, Wegmann F, Schenker U and Hungerbühler K (2008): Dependence of Persistence and Long-Range Transport Potential on Gas-Particle Partitioning in Multimedia Models. Environmental Science & Technology 2008, 42, 3690–3696.

Guida YS, Meire RO, Torres JPM and Malm O (2018): Air contamination by legacy and current-use pesticides in Brazilian mountains: An overview of national regulations by monitoring pollutant presence in pristine areas. Environmental Pollution 242 (2018) 19-30. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.06.061.

Gupta RK, Aberdeen G, Babus JK, Albrecht ED and Flaws J (2007): Methoxychlor and Its Metabolites Inhibit Growth and Induce Atresia of Baboon Antral Follicles. Toxicologic Pathology, 35:649–656, 2007. https://doi.org/10.1080/01926230701459960.

Guth JA, Burkhard N and Eberle O (1976): Experimental models for studying the persistence of pesticides in soils. Proceeding british Crop Protection Council Symposium: persistence of insecticides and herbicides. Monograph 17.

Halldin K, Axelsson J and Brunström B (2005): Embryonic co-exposure to methoxychlor and Clophen A50 alters sexual behavior in adult male quail. Archives of Toxicology 79(4), 237-242. https://doi.org/10.1007/s00204-004-0621-9.

Helou K, Harmouche-Karaki M, Karake S and Narbonne JF (2019): A review of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Lebanon: Environmental and human contaminants. Chemosphere 231 (2019) 357-368. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.109.

Hermanson MH, Isaksson E, Teixeira C, Muir DCG, Compher KM, Li YF, Igarashi M and Kamiyama K (2005): Current-use and legacy pesticide history in the Austfonna Ice Cap, Svalbard, Norway. Environmental science & technology, 39(21), 8163–8169. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16294850.

Howard PH (1991): Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Volume III Pesticides. CRC Press. ISBN: 0-87371-328-1.

Hoferkamp L, Hermanson MH and Muir DCG (2010): Current use pesticides in Arctic media; 2000–2007. Science of The Total Environment, 408(15), 2985–2994. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.038.

HSDB (2009): Methoxychlor - Hazardous substances databank (HSDB) number 1173, available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1173.

Hung H, Blanchard P, Halsall CJ, Bidleman TF, Stern GA, Fellin P, Muir DCG, Barrie LA, Jantunen LM, Helm PA, Ma J and Konoplev A (2005): Temporal and spatial variabilities of atmospheric polychlorinated biphenyls (PCBs), organochlorine (OC) pesticides and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the Canadian Arctic: Results from a decade of monitoring. Science of The Total Environment, 342(1–3), 119–144.

IARC (1987): IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. Supplement No. 7. 449 pages. World Health Organisation, International Agency for research on cancer, Lyon, France, 1987. Available at: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-Supplements/Overall-Evaluations-Of-Carcinogenicity-An-Updating-Of-IARC-Monographs-Volumes-1–42-1987.

Ingermann RL, Bencic DC, Eroschenko VP (1997): Methoxychlor alters hatching and larval startle response in the salamander Ambystoma macrodactylum. Bull Environ Contam Toxicol 59:815-821.

Ingermann RL, Bencic DC, Eroschenko VP (1999). Methoxychlor effects on hatching and larval startle response in the salamander Ambystoma macrodactulum are independent of its estrogenic actions. Bull Environ Contam Toxicol 62:578-583.

Inoue Y, Hashizume N, Yoshida T, Murakami H, Suzuki Y, Koga Y, Takeshige R, Kikushima E, Yakata N and Otsuka M (2012): Comparison of bioconcentration and biomagnification factors for poorly water-soluble chemicals using common carp (*Cyprinus carpio* L.). Arch. Environ. Con. Tox. 63: 241-248.

IRIS (2003): Chemical Assessment Summary for methoxychlor; CASRN 72-43-5. Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency Chemical Assessment Summary National Center for Environmental Assessment. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0369_summary.pdf.

Jimenez Torres M, Campoy Folgoso C, Canabate Reche F, Rivas Velasco A, Cerrillo Garcia I, Mariscal Arcas M and Olea-Serrano F (2006): Organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of pregnant women in Southern Spain giving birth by cesarean section. Science of the Total Environment 372(2006) 32-38. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.07.009.

Kao CC, Que DE, Bongo SJ, Tayo LL, Lin YH, Lin CW, Lin SL, Gou YY, Hsu WL, Shy CG, Huang KL, Tsai MH and Chao HR (2019): Residue levels of organochlorine pesticides in breast milk and its associations with cord blood thyroid hormones and the offspring's neurodevelopment. International Journal of Environmental Research and Public Health 2019, 16, 1438; https://doi.org/10.3390/ijerph16081438.

Karickhoff SW, Brown DS and Scott TA (1979): Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments. Water Research, (1979) 13 (3), 241-248.

Katagi T (2002): Abiotic hydrolysis of pesticides in the aquatic environment. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 175: 79-261. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206055.

Katagi T (2004): Photodegradation of Pesticides on Plant and Soil Surfaces. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 182:1-189. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-9098-3_1.

Kim JY, Yi BR, Go RE, Hwang KA, Nam KH and Choi KC (2014): Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway. Environmental toxicology and pharmacology 37(2014)1264-1274. http://doi.org/10.1016/j.etap.2014.04.013.

Klasmeier J, Matthies M, MacLeod M, Fenner K, Scheringer M, Stroebe M, Le Gall AC, McKone TE, van de Meent D and Wania F (2006): Application of multimedia models for screening assessment of long-range transport potential and overall persistence. Environmental Science & Technology, 40, 53–60.

Langford KH, Beylich BA, Baek K, Fjeld E, Kringstad A, Hoyfeldt A, Oxnevad S, Thomas KV (2012): Screening of selected alkylphenolic compounds, biocides, rodenticides and current use pesticides. Niva-report 6343/2012, SPFO-report: 1116/2012, TA-2899/2012.

Leung-Gurung L, Cobb PE, Mourad F, Zambrano C, Muscato Z, Sanchez V, Godde K and Broussard C (2018): Methoxychlor metabolite HPTE alters viability and differentiation of embryonic thymocytes from C57BL/6 mice. Journal of immunotoxicology, 15 (1), 104-118. https://doi.org/10.1080/1547691X.2018.1474978.

Lide DR (2007): CRC Handbook of Chemistry and Physics - a ready-reference book of chemical and physical data. 88th edition. Boca Raton, CRC Press.

Liu Q, Krueger HU, Zetzsch C (2005): Degradation study of the aerosol-borne insecticides dicofol and DDT in an aerosol smog chamber facility by OH radicals in relation to the POPs convention. Proceedings to European Geosciences Union, Vienna, 2005. Available at: https://meetings.copernicus.org/www.cosis.net/abstracts/EGU05/05760/EGU05-J-05760-1.pdf.

Liu S, Mao B, Bai Y, Liu J, Li H, Li X, Lian Q and Ge RS (2016): Effects of methoxychlor and its metabolite hydroxychlor on Human placental 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase 1 and aromatase in JEG-3 cells. Pharmacology 2016; 97: 126-133. https://www.karger.com/Article/PDF/442711.

Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N (2007): Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors. Placenta 28, 631–638.

Lopez-Espinosa MJ, Lopez-Navarrete E, Rivas A, Fernandez MF, Nogueras M, Campoy C, Olea-Serrano F, Lardelli P and Olea N (2008): Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. Environmental Research 106 (2008) 1-6. https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.08.001.

Luo D, Pu Y, Tian H, Cheng J, Zhou T, Tao Y, Yuan J, Sun X and Mei S (2016): Concentrations of organochlorine pesticides in umbilical cord blood and related lifestyle and dietary intake factors among pregnant women of the Huaihe River Basin in China. Environment International 92-93 (2016) 276-283. http://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.017.

Lyman WJ (1985). Environmental Exposure From Chemicals, Vol I. Boca Raton, FL, CRC Press.

Maltby L, Blake N, Brock TCM and Vand Den Brink PJ (2005): Insecticide species sensitivity distributions: importance of test species selection and relevance to aquatic ecosystems. Environmental Toxicology and Chemistry, 24(2), 379-388.

Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, Nilsson EE, Skinner MK (2014): Pesticide Methoxychlor Promotes the Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult-Onset Disease through the Female Germline. PLoS ONE 9(7): e102091. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102091.

Mariscal-Arcas M, Lopez-Martinez C, Granada A, Olea N, Lorenzo-Tovar ML, Olea-Serrano F (2010): Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. Food and Chemical Toxicology 48(2010)1311-1315. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.02.029.

Mills PK and Yang R (2006): Regression analysis of pesticide use and breast cancer incidence in California Latinas. Journal of environmental health, 68(6): 15-22.

Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa (2003): Sources, occurrence, trends and pathways in the physical environment. Northern contaminants program. Canadian Arctic contaminants assessment report II, 361 pages. Available at: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/ExpertGroups/hm/1meeting/Physical.pdf.

Muir DCG and Yarechewski AL (1984): Degradation of Methoxychlor in Sediments under Various Redox Conditions. Journal of Environmental Science and Health, Part B. Taylor & Francis Group, 19(3), 271–295. https://doi.org/10.1080/03601238409372431.

Muir DCG, Teixeira C and Wania F (2004): Empirical and modeling evidence of regional atmospheric transport of current-use pesticides. Environmental Toxicology and Chemistry, 23(10): 2421–2432.

Mwatibo JM, Green JD (1997): Effects of methoxychlor pre-exposure on sea urchin gametes. Bull Environ Contam Toxicol 58:589-595.

Nalley L, Hoff G, Bigler W, Hull W (1975): Pesticide levels in the omental fat of Florida raccoons. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 13 (6): 741–744.

Nishino R, Fukuyama T, Kosaka T, Hayashi K, Watanabe Y and Kurosawa Y (2014): Effects of short-term oral combined exposure to environmental immunotoxic chemicals in mice. Journal of Immunotoxicology 11(4):359-366.

Nimrod AC, Benson WH (1997): Xenobiotic interaction with and alteration of channel catfish estrogen receptor. Toxicol Appl Pharmacol 147:381-390.

Noren K, Meironyte D (2000): Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20–30 years. Chemosphere 40, 1111–1123.

NRCC (1975): Methoxychlor: its effects on environmental quality by D. R. Gardner, J. R. Bailey ; Subcommittee on Pesticides and Related Compounds. Ottawa: National Research Council of Canada, 1975. NRCC. Publication of the Environmental Secretariat; 0316-0114 ; NRCC No.14102; 164 p.

Odabasi M and Cetin B (2012): Determination of octanol–air partition coefficients of organochlorine pesticides (OCPs) as a function of temperature: Application to air–soil exchange. Journal of Environmental Management 113(30) 432–439.

OECD (2002): OECD guidelines for the testing of chemicals. Proposal for a new guideline. Phototransformation of chemicals on soil surfaces. Draft document. January 2002. Available at: http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/2741541.pdf.

OECD (2017): Guidance Document on Aspects of OECD TG 305 on Fish Bioaccumulation, ENV/JM/MONO(2017)16. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 264.

OECD (2012a): Validation report of a ring test for the OECD 305 dietary exposure bioaccumulation fish test (part i) with additional report including comparative analysis of trout and carp results (part ii), ENV/JM/MONO(2012)20. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 175.

OECD (2012b): Guidance document on standardized test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. ENV/JM/MONO(2012)22. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment, No. 150.

OECD (2013): Validation report of a ring test for the OECD 305 dietary exposure bioaccumulation fish test, additional report including results using a lower feeding rate. ENV/JM/MONO(2013)15. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 191.

Office of Parliamentary Counsel of Canberra (2013): National Environment Protection (Assessment of Site Contamination) Measure 1999 as amended and in force on 16 May 2013. Schedule B7 - Appendix A3 Derivation of HILs for Organochlorine Pesticides.

Okazaki K, Okazaki S, Nishimura S, Nakamura H, Kitamura Y, Hatayama K, Nakamura A, Tsuda T, Katsumata T, Nishikawa A and Hirose M (2001): A repeated 28-day oral dose toxicity study of methoxychlor in rats, based on the "Enhanced OECD Test Guideline 407" for screening endocrine-disrupting chemicals. Archives of Toxicology 75:513–521. https://doi.org/10.1007/s002040100273.

OSPAR Commission 2002 (2004 Update): OSPAR Background Document on Methoxychlor. Hazardous Substances Series. ISBN 0 946956 99 5. Available at: https://www.ospar.org/documents?v=6943.

Panday P, Khillare PS, Kumar K (2011): Assessment of organochlorine pesticide residues in the surface sediments of river Yamuna in Dehli, India. Journal of Environmental Protection, 2011, 2, 511-524. https://doi.org/10.4236/jep.2011.25059.

Parween M, Ramanathan A, Khillare PS, Raju NJ (2014): Persistence, variance and toxic levels of organochlorine pesticides in fluvial sediments and the role of black carbon in their retention. Environ Sci Pollut Res Int. 2014 May;21(10):6525-46. https://doi.org/10.1007/s11356-014-2531-6.

Pickford DB (2010): Screening chemicals for thyroid-disrupting activity: A critical comparison of mammalian and amphibian models, Critical Reviews in Toxicology, 40:10, 845-892, https://doi.org/10.3109/10408444.2010.494250.

Pinto MI, Vale C, Sontag G, Noronha JP (2016): Pathways of priority pesticides in sediments of coastal lagoons: The case study of Óbidos Lagoon, Portugal. Marine Pollution Bulletin 106 (2016) 335-340. http://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.03.028.

Plumb RH (1991): The occurrence of appendix IX organic constituents in disposal site ground water. GWMR 157-164.za.

Renberg L, Tarkpea M and Lindén E (1985): The use of the bivalve *Mytilus edulis* as a test organism for bioconcentration studies. I. Designing a continuous-flow system and its application to some organochlorine compounds. Ecotoxicology and Environmental Safety 9(2):171-178.

Remucal CK (2014): The role of indirect photochemical degradation in the environmental fate of pesticides: a review. Environmental Science: Processes & Impacts, 2014, 16, 628. https://doi.org/10.1039/c3em00549f.

Richardson LT and Miller DM (1960): Fungitoxicity of chlorinated hydrocarbon insecticides in relation to water solubility and vapor pressure. Canadian Journal of Botany 38(163-175).

Ruggirello RM, Hermanson MH, Isaksson E, Teixeira C, Forsström S, Muir DCG, Pohjola V, van de Wal R, and Meijer HAJ (2010): Current use and legacy pesticide deposition to ice caps on Svalbard, Norway. Journal of Geophysical Research, 115, D18308, https://doi.org/10.1029/2010JD014005.

Solomon GM, Weiss PM (2002): Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. Environ. Health Perspect. 110, 339–347.

Salvarani PI, Morgado, F, Vieira LR and Rendon-von Osten J (2019): Organochlorines contaminants in eggs of Hawksbill (*Eretmochelys imbricata*) and Green sea turtles (*chelonia mydas*) from Mexico coast. Archives of Environmental Contamination and Toxicology (2019) 76:425-434. https://doi.org/10.1007/s00244-018-00589-3.

Savinov V, Muir DCG, Svetochev V, Svetocheva O, Belikov S, Boltunov A, Alekseeva L, Reiersen LO and Savinova T (2011): Persistent organic pollutants in ringed seals from the Russian Arctic. Science of the Total Environment 409 (2011) 2734-2745. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.02.039.

Schüürmann G, Ebert RU and Kühne R (2006): Prediction of the sorption of organic compounds into soil organic matter from molecular structure. Environmental Science & Technology, 40(22), 7005-7011.

Shaker and Elsharkawy (2015): Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in raw buffalo milk from agroindustrial areas in Assiut, Egypt. Environmental toxicology and pharmacology 39 (2015) 433-440. http://doi.org/10.1016/j.etap.2014.12.005.

Slovak Republic (2016): Summary report under the protocol on water and health. April 2016. Report, 38 pages. Available at: https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/water/Protocol_reports/reports_pdf_web/2016_reports/Slovakia_Protocol_report_3rd_cycle_28Apr16.pdf.

Smeets JMW, van Holsteijn I, Giesy JP, Seinen W and van den Berg M (1999): Estrogenic potencies of several environmental pollutants, as determined by vitellogenen induction in a carp hepatocyte assay. Toxicol Sci 50:206-213.

Sofuoglu A, Cetin E, Bozacioglu SS, Sener GD and Odabasi M (2004): Short-term variation in ambient concentrations and gas/particle partitioning of organochlorine pesticides in Izmir, Turkey. Atmospheric Environment 38 (2004) 4483-4493. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2004.05.036.

Sokołowski K and Zawilska K (1983): Selective red blood cell aplasia after exposure to the insecticide Muchozol. Acta haematologica Polonica, 14(2), 125–127. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6673469.

Steinberg KK, Garza A, Bueso JA, Burse VW and Phillips DL (1989): Serum pesticide concentrations in farming cooperatives in Honduras. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 42:643-650.

Strachan WMJ and Huneault H (1979): Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides in Great Lakes Precipitation. J. Great Lakes Res, 1979. Internat. Assoc. Great Lakes Res. 5(1):61-68.

Tao Y, Xue B and Yao S (2019): Sedimentary records of historical occurrence and sources of 21 organochlorine pesticides in Lake Taihu, China. Journal of soils and Sediments (2019). https://doi.org/10.1007/s11368-019-02429-w.

Thiombane M, Petrik A, Di Bonito M, Albanese S, Zuzolo D, Cicchella D, Lima A, Qu C, Qi S and De Vivo B (2018): Status, sources and contamination levels of organochlorine pesticide residues in urban and agricultural areas: a preliminary review in central-southern Italian soils. Environmental Science and Pollution Research (2018) 25:26361-26382. https://doi.org/10.1007/s11356-018-2688-5.

Tremblay N, Ortíz Arana A, González Jáuregui M and Rendón-von Osten J (2017): Relationship between organochlorine pesticides and stress indicators in hawksbill sea turtle (*Eretmochelys imbricata*) nesting at Punta Xen (Campeche), Southern Gulf of Mexico. Ecotoxicology 26, 173–183. https://doi.org/10.1007/s10646-016-1752-5.

Unyimadu JP, Osibanjo O and Babayemi JO (2018) Levels of organochlorine pesticides in brackish water fish from Niger river, Nigeria. Journal of Environmental and Public Health, 9 pages. https://doi.org/10.1155/2018/2658306.

US EPA (1987): Health advisories for 16 pesticides (Including Alachlor, Aldicarb, Carbofuran, Chlordane, DBCP, 1,2-dichloropropane, 2,4-D, Endrin, Ethylene, Dibromide, Heptachlor/Heptachlor epoxide Lindane, Methoxychlor, Oxamyl, Pentachlorophenol, Toxaphene and 2,4,5-TP. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water, PB87-200176, March 1987.

US EPA (1988): Guidance for the reregistration of pesticide products containing methoxychlor as the active ingredient. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs. PB89-138523.

US EPA (1990): Nonoccupational pesticide exposure study (NOPES). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. EPA/600/3-90/003.

US EPA (2000): Summary for methoxychlor available at: https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/methoxychlor.pdf.

US EPA (2004): Methoxychlor Reregistration Eligibility Decision (RED). EPA 738-R-04-010. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2004. 9 pp. Available at: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/methoxychlor_red.html.

US EPA (2012): Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

US EPA (2019): OPP Pesticide Ecotoxicity Database. The Ecological Fate and Effects Division of the US EPA Office of Pesticide Programs. Available at the following link (consulted in December 2019): https://ecotox.ipmcenters.org/index.cfm?menuid=5.

US EPA (2020a): TRI Explorer (2018 Updated Dataset (released April 2020)) [Internet database]. Retrieved from https://enviro.epa.gov/triexplorer/, (May 23, 2020).

US EPA (2020b): Chemistry Dashboard/Bioactivity/Toxcast: Models. Available at the following link (consulted in May 2020): https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=72-43-5#bioactivity-toxcast-models.

Veith GD, DeFoe DL and Bergstedt BV (1979): Measuring and Estimating the Bioconcentration Factor of Chemicals in Fish. Journal of the Fisheries Research Board of Canada. NRC Research Press Ottawa, Canada, 36(9), pp. 1040–1048. https://doi.org/10.1139/f79-146.

Vergara EG, Hernandez V, Munkittrick KR, Barra R, Galban-Malagon C, Chiang G (2019): Presence of organochlorine pollutants in fat and scats of pinnipeds from the Antarctic Peninsula and South Shetland Islands, and their relationship to trophic position. Science of the Total Environment 685 (2019) 1276-1283. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.122.

Verschueren K (1996): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. 3rd edition. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Co., 1996., p. 819.

Vorkamp K, Riget F, Glasius M, Pécseli M, Lebeuf M and Muir D (2004): Chlorobenzenes, chlorinated pesticides, coplanar chlorobiphenyls and other organochlorine compounds in Greenland biota. Science of The Total Environment, 331(1–3), 157–175. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.03.027.

Walker WW, Cripe CR, Pritchard PH and Bourquin AW (1988): Biological and abiotic degradation of xenobiotic compounds in in vitro estaurine water and sediment/water systems. Chemosphere, 17(12), pp. 2255–2270. https://doi.org/10.1016/0045-6535(88)90139-7.

Wang XJ, Bartolucci-Page E, Fenton SE and You L (2006): Altered mammary gland development in male rats exposed to genistein and methoxychlor. Toxicol. Sci., 91, pp. 93-103.

Wauchope RD, Buttler TM, Hornsby AG, Augustijn-Beckers PWM and Burt JP (1992): The SCS/ARS/CES pesticide properties database for environmental decision-making. Rev. Environ. Contam. Toxicol. 123: 1-155.

Weber JB, Wilkerson GG and Reinhardt CF (2004): Calculating pesticide sorption coefficients (Kd) using selected soil properties. Chemosphere 55(2): 157-166.

Wegmann F, Cavin L, MacLeod M, Scheringer M and Hungerbühler K (2009): The OECD software tool for screening chemicals for persistence and long-range transport potential. Environmental Modeling and Software, 24, 228-237.

Welch HE, Muir DCG, Billeck BN, Lockhart WL, Brunskill GJ, Kling HJ, Olson MP and Lemoine RM (1991): Brown snow: a long-range transport event in the Canadian Arctic. Environmental Science & Technology 25(2), 280–286. American Chemical Society. https://doi.org/10.1021/es00014a010.

White KL Jr, Germolecb DR, Bookera CD, Hernendeza DM, McCayc JA, Delclos KB, Newboldb RR, Weis C and Guo TL (2005): Dietary methoxychlor exposure modulates splenic natural killer cell activity, antibody-forming cell response and phenotypic marker expression in F0 and F1 generations of Sprague Dawley rats. Toxicology 207 (2), 271–281. https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.09.011.

WHO (2004): Methoxychlor in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organisation 2004. WHO/SDE/WSH/03.04/105.

Witek P, Grzesiak M, Koziorowski M, Slomczynska M and Knapczyk-Stwora K (2020) Effect of neonatal exposure to endocrine-active compounds on plasma lipid and steroid concentrations, and morphology of luteal tissue in the adult pig. Domestic Animal Endocrinology 70:106381. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.07.009.

Wolfe NL, Zepp RG, Paris DF, Baughman GL and Hollis RC (1977): Methoxychlor and DDT degradation in water: rates and products. Environmental Science & Technology, 11(12), 1077–1081. https://doi.org/10.1021/es60135a003.

You L and Bartolucci EJ (2004): Gene expression profiles in mammary gland of male rats treated with genistein and methoxychlor. Environ. Toxicol. Pharmacol., 18, pp. 161-172.

You L, Sar M, Bartolucci EJ, McIntyre BS and Sriperumbudur R (2002): Modulation of mammary gland development in prepubertal male rats exposed to genistein and methoxychlor. Toxicol. Sci., 66, pp. 216-225.

Zama AM and Uzumcu M (2009): Fetal and Neonatal Exposure to the Endocrine Disruptor Methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. Endocrinology 150(10):4681-4691.

Zeng H, Fu X, Liang Y, Qin L and Mo L (2018): Risk assessment of an organochlorine pesticide mixture in the surface waters of Qingshitan reservoir in Southwest China. Royal Society of Chemistry Advances, 2018, 8, 17797. https://doi.org/10.1039/c8ra01881b.

Zepp RG, Wolfe NL, Gordon JA and Fincher RC (1976): Light-induced transformations of methoxychlor in aquatic systems. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 24(4): 727-733.

Appendix

Note: This Appendix contains additional information to chapter 2 of the risk profile for methoxychlor.

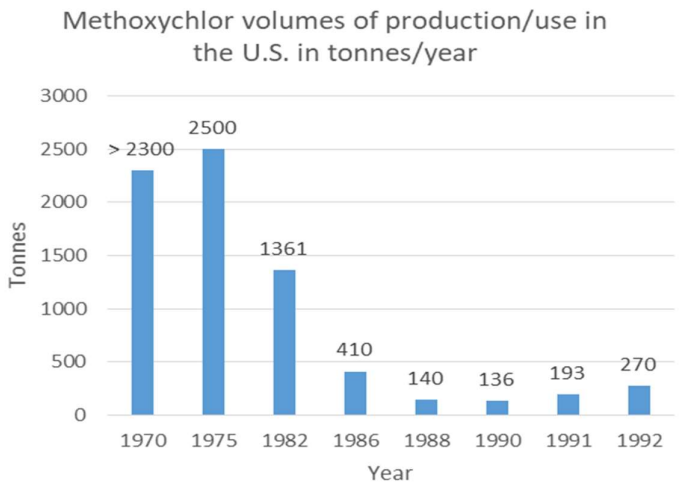
2. Summary information relevant to the risk profile

2.1 Sources

2.1.1 Production, trade, stockpiles

2.1.2 Uses

a)



b)

Late 1970s to early 1980s	1986	1990-1991	1995	References
> 2300 t/y (U.S. production)	230–410 tonnes (use in the U.S.)	136–181 t/y (use in the U.S.)	0.54 tonnes (use in California)	Götz et al., 2008
2495 tonnes (in 1975) (U.S. production)				
8.03 tonnes (in 1978) (imported in the U.S)	226.8-408.2 tonnes (use in the U.S)	193 tonnes (in 1991) (production)		ATSDR, 2002
1361 tonnes (in 1982) (U.S. production)				
		140-270 t/y (between 1988-1992) (U.S. production)		Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa, 2003

Figure 1a) and b): Methoxychlor production/use/import volumes in tonnes per year in the U.S. (Götz *et al.,* 2008; ATSDR, 2002; Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa, 2003)

2.1.3 Releases to the environment

2.2 Environmental fate

2.2.1 Environmental distribution

Adsorption/desorption

1. Methoxychlor is sparingly soluble in water with a water solubility which is in the range of 0.04–0.302 mg/L (see references in Table 3). Based on its log K_{ow} value of 5.08 (experimental Karickhoff *et al.,*1979) and 5.67 (predicted with KOWWIN v1.68 estimate; US EPA, 2012), the substance is expected to be hydrophobic with low water solubility and a high adsorption coefficient. Measured average K_{oc} values in pond and river sediments are as follows: 23,000 in sand, 82,000 in coarse silt, 88,000 in medium silt, 93,000 in fine silt and 83,000 in clay (Karickhoff *et al.,*1979). These K_{oc} values indicate that methoxychlor is expected to adsorb strongly to suspended solids and sediment. Muir and Yarechewski (1984) observed that methoxychlor partitioned rapidly (< 3 days) into sediment following addition to sediment-water systems. In aquatic environments, it is suggested, based on the physicochemical properties discussed here, that methoxychlor will most likely concentrate in sediment and biota.

2. Weber *et al.* (2004) estimated a mean sorption coefficient (K_d) of 2009 in soil for methoxychlor (number of values used for the calculation: 11) which indicates that methoxychlor is tightly bound to soil particles. Modelling data are in agreement with experimental data. EPI Suite KOCWIN v2.00 model (KOCWIN, MCI method; US EPA, 2012) predicts a K_{oc} value of 26,890 L/kg for methoxychlor (equivalent to a log K_{oc} value of 4.43). An experimental log K_{oc} value of 4.9 (Schüürmann *et al.*, 2006) is also reported in EPI Suite (US EPA, 2012). Both of these log K_{oc} values also indicate that methoxychlor is expected to be immobile in soil. However, soil particles that contain methoxychlor can be blown by the wind or be carried by rainwater or melted snow into rivers or lakes (ATSDR, 2002).

Volatilisation

3. Methoxychlor has an experimental Henry's Law constant of 2.03 x 10^{-7} atm.m^3/mol (or 2.06 x 10^{-2} Pa·m^3/mol; wetted wall column-GC) at 25°C (US EPA, 2012). The estimated Henry's Law constant for methoxychlor is 9.75 x 10^{-8} atm.m^3/mol (or 9.88 x 10^{-3} Pa·m^3/mol) at 25°C using EPI Suite HENRYWIN v. 3.20 model (bond method; US EPA, 2012). Both experimental and predicted Henry's Law constant values indicate that methoxychlor can be expected to be non-volatile from water. Furthermore, Bomberger *et al.* (1983) modelled the transport and fate pathways for methoxychlor at the air-terrestrial interface, and the model simulations suggest that the compound is strongly adsorbed to soil and does not leach, and that volatilisation is slow. Based upon its relatively low vapour pressure value (5.56 x10^{-3} Pa at 25°C (EPI Suite, MPBPVP v1.43 estimate, modified grain method; US EPA, 2012), methoxychlor has a low potential for volatilisation to the atmosphere. However, concentrations of methoxychlor found in remote regions indicate that atmospheric transport is occurring.

Distribution modelling

4. The Mackay Level III Fugacity Model in EPI Suite (US EPA, 2012) was used in order to model the distribution of methoxychlor. The physico-chemical properties used in the model were the experimental values (if not stated otherwise) reported in Table 3: melting point 87°C; boiling point 346 °C, vapour pressure 5.56×10^{-3} Pa (modelled value); Henry Law Constant 2.06×10^{-2} Pa; water solubility 0.1 mg/l; log K_{ow} 5.08; K_{oc} value 79433 (log 4.9). The degradation half-lives used in the model environment are: air 4.8 hours (or 0.2 days derived by AOPWIN); water 4992 hours (or 208 days (Walker *et al.*, 1988); soil 5040 hours (or 210 days (Guth *et al.,* 1976)); sediment 4944 hours (or 206 days (Muir and Yarechewski, 1984)). If methoxychlor is assumed to be released at equal rates to air, water and soil, the model predicts the following distribution: air 0.058 %, water 6.12 %, soil 75.8% and sediment 18%, indicating that the substance will be mainly distributed to the soil and the sediment. If it is released only to soil, the calculated distribution is very different: air 1.29 ×10^{-5} %, water 0.0143 %, soil 99.9% and sediment 0.0422%, predicting that the substance will stay in the soil compartment. It should be noted that there is uncertainty in the half-lives in water, in soil and in air.

2.2.2 Persistence

2.2.2.1 Screening information based on modelling data

5. The aerobic biodegradation potential of the substance can be assessed using BIOWIN v4.10 (U.S. EPA, 2012). The predictions from the non-linear model (BIOWIN 2), ultimate biodegradation time (BIOWIN 3) and the MITI non-linear model (BIOWIN 6) can be used as a screening assessment of persistence in accordance with the REACH Guidance Chapter R.11 (ECHA, 2017). The following screening information indicate when a substance may be 'persistent or very persistent':

(a) BIOWIN 2: 'Does not biodegrade fast' (probability < 0.5) and BIOWIN 3: ≥ months (< 2.25 (to 2.75))

or

(b) BIOWIN 3: ≥ months (< 2.25 (to 2.75)) and BIOWIN 6: 'does not biodegrade fast' (probability < 0.5).

6. The predictions for the structure of methoxychlor are BIOWIN 2: 0.0162, BIOWIN 3: 1.5126 and BIOWIN 6: 0.0063. These values are all well below the screening values, indicating that methoxychlor is not expected to biodegrade rapidly and hence is potentially 'persistent or very persistent'.

2.2.2.2 Abiotic degradation

2.2.2.3 Biotic degradation

7. Walker *et al* (1988) investigated the first-order biotic and abiotic degradation rate constants of methoxychlor in estuarine water and sediment/water slurry systems. Test systems used a methoxychlor nominal concentration of approximately 200 µg/L in sterile and non-sterile samples of water and water-sediment systems taken directly from the field (Florida, USA). Either acetone or hexane was used as a carrier solvent to prepare the test solutions (concentration not specified). Sterile samples were prepared by addition of 20ml/L 37% (by weight) formaldehyde solution. Salinity ranged from 15 to 30 g/L. Sediment samples were collected from the top 2 cm of the sediment bed (reflecting aerobic conditions). Flasks containing water-only and water-sediment slurries were placed in a shaker incubator and incubated in the dark at 25°C. The pH was measured at least every other day and was maintained to within ± 0.2 units of the initial pH of the water sample collected. Duplicate samples were removed periodically from each flask and analysed for residual test chemical (non-labelled chemical). Control sediment and water systems (no test chemical or formaldehyde added) were used. Analytical recoveries were > 85%. The first-order rate constant (k1) for methoxychlor was determined. Identification of degradation products was not studied, only the parent substance was followed in the test. Carbon dioxide formation was not measured in the experiment. The methoxychlor half-lives derived from first-order rate constants in water-only systems were 208 and 8,830 days for non-sterile and sterile conditions, respectively. The derived methoxychlor half-lives derived from first-order rate constants in water-sediment systems were 12.2 and 45.2 days at 25°C for non-sterile and sterile conditions, respectively (under aerobic conditions). The results of this study indicate significantly ($p \leq 0.01$) more degradation in the presence of non-sterile sediment than in the presence of sterile sediment (indicating biotic degradation), and that methoxychlor biodegraded significantly faster in flasks containing non-sterile water-sediment systems than in non-sterile water alone. The presence of non-extracted methoxychlor from sediment was not taken into account in the calculation of the half-lives and the calculated half-lives may therefore not represent the most conservative case for methoxychlor.

8. The study was performed prior to publication of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 309 test guideline and therefore cannot be directly assessed against their recommended test design and validity criteria. The nominal water-only concentration exceeds the recommended test concentration of the TG 309 (100 µg/L), and only one concentration was tested. It is not clear whether the test concentration was above the limit of solubility of methoxychlor in the test water. A reference substance and a solvent control were not used. As a consequence, it is not possible to assess the microbial activity and potential adverse effects of the solvent on the microorganisms in the test, although it is noted that solvent was removed by flushing the glass bottles used to prepare the test systems with air or nitrogen prior to adding site water. In addition, the degradation curve and raw data for methoxychlor are not reported and no information is available on the mass balance. It is not possible to say if these values reflect dissipation or degradation half-lives. Due to these significant variations from the current guideline simulation studies (and consequent limitations), the study results cannot be considered as reliable. However, the half-life in water of 208 days has been used as input data for the distribution modelling (Mackay Level III Fugacity Model) and for the OECD *P*ov and LRTP Screening Tool as this is the best information on half-life available and it is line with monitoring data available on surface waters.

2.2.2.4 Monitoring data

2.2.2.5 Summary on persistence

2.2.3 Bioaccumulation

2.2.3.1 Screening information based on modelling data

9. The bioaccumulation model (BCFBAF v3.01; US EPA, 2012) estimated a bioconcentration factor (BCF) value of 1044 L/kg wet-wt (based on the regression-based method and using as input data an experimental log K_{ow} value of 5.08), a BCF value of 4134 L/kg and a bioaccumulation factor (BAF) of 9001 L/kg (based on the Arnot-Gobas method (upper trophic) and using as input data an experimental log K_{ow} value of 5.08). The prediction can be considered reliable as the substance is within the applicability domain of the model (both structural and parametric). It is further noted that the somewhat structurally similar compound DDT (CAS 50-29-3) is in the training set of the model and methoxychlor is in the validation set of the model (BCF 315 L/kg wet-wt). The predicted BAF value suggests a bioaccumulation potential of methoxychlor in aquatic organisms (BAF > 5000).

2.2.3.2 Bioconcentration and bioaccumulation studies in aquatic organisms

2.2.3.3 Toxicokinetic and metabolism studies

10. A summary of methoxychlor metabolic pathways is presented in Figure 3-2 of ATSDR, 2002.

2.2.3.4 Conclusion on bioaccumulation

2.2.4 Potential for long-range environmental transport

2.2.4.1 Screening of physicochemical properties

2.2.4.2 Long-range transport model predictions

11. Overall persistence (*P*ov) and the potential for long-range transport (LRTP) can be estimated for organic chemicals using the OECD *P*ov and LRTP Screening Tool (Wegmann *et al*., 2009). Table 4 shows a summary of input data for methoxychlor to the OECD *P*ov and LRTP Screening Tool.

Table 4: Input properties used in estimating overall persistence and long-range transport potential of methoxychlor with the OECD *P*ov and LRTP Screening Tool

Input Property	Value	References	Comments
Log K_{aw}	-5.081 *(EPI Suite, KOAWIN v1.10, calculated from experimental Henry's Law Constant)*	US EPA, 2012	
Log K_{ow}	5.08 *(experimental, in KOWWIN training set)*	Karickhoff *et al.*,1979	
Half-life in air (in the gas-phase)	4.8 hours (or 0.2 days) *(estimated based on a 12-h photoperiod, AOPWIN v1.92)*	US EPA, 2012	
Half-life in water	4992 hours (or 208 days) *(experimental)*	Walker *et al.*, 1988	Uncertainty on this value as this study is considered to be not reliable.
Half-life in soil	5040 hours (or 210 days)	Guth *et al.*, 1976	Uncertainty on this value as experimental details are not available in Guth *et al.*, 1976.

12. Whilst no absolute criteria for classifying chemicals as compounds with high or low overall persistence (*P*ov) and LRTP have been established, the OECD expert group proposed making comparative assessments based on a set of substances selected as reference compounds. *P*ov and LRTP results for the reference substances can then be used to provide comparative context for other substances. Klasmeier *et al.* (2006) have described this approach in detail. Using the model results for the reference substances Klasmeier *et al.* (2006) defined four areas in the plot of LRTP vs. *P*ov. The *P*ov value of the POP-like reference substance with the lowest *P*ov result defines the boundary between high and low *P*ov; the LRTP value of the POP-like reference substance with the lowest LRTP result defines the boundary between high and low LRTP. This approach has been applied using the Tool to derive *P*ov and LRTP boundaries that can be used as reference points in screening chemicals. The *P*ov boundary is 195 days (*P*ov of α-HCH) and the LRTP boundaries are 5097 km (CTD of PCB 28) and 2.248 % (TE of PCB-28). Using the OECD *P*ov and LRTP Screening Tool (Wegmann *et al*., 2009) with input data specified in Table 4, the results obtained for methoxychlor suggest that it has a low potential for long-range transport: CTD of 498 km, *P*ov of 303 days and transfer efficiency from air to surface media of 0.02 %. However, the *P*ov of methoxychlor is higher (303 days) than the *P*ov of α-HCH (195 days). The results from this modelling are associated with uncertainty, because the input parameters "half-lives in water and soil" are uncertain.

2.2.4.3 Confirmation based on measurements in remote areas

2.2.4.4 Summary of long-range environmental transport

2.3 Exposure

2.3.1 Environmental monitoring data

2.3.1.1 Monitoring in remote areas (far from point sources)

2.3.1.2 Monitoring in rural and urban areas

13. Tremblay *et al.* (2017) studied concentrations of OCPs in the blood (plasma) of female hawksbill turtles (*Eretmochelys imbricata*) collected at Punta Xen (Campeche) in southern Gulf of Mexico. Samples were collected in August 2010. Methoxychlor was found in one third (n=10) of the sea turtles. Methoxychlor was detected in the blood (plasma + washed erythrocytes) of 10 out of 28 hawksbill sea turtles samples (36%) with concentrations in the range of 10–122 ng/g (mean: 23 ng/g; median: 11 ng/g; SD:29). Methoxychlor was the only OCP correlated with the size of the sea turtles. According to the authors, as methoxychlor can have endocrine disrupting properties, its relatively high presence in females nesting in Punta Xen is of concern.

14. García-Besné *et al.* (2015) studied concentrations of OCPs in the blood (plasma) and fertile eggs of two sea turtle species (*Eretmochelys imbricata* and *Chelonia mydas*) collected from Campeche in the Yucatan Peninsula in southeast Mexico. Samples were collected from late May to June and from late June to July (sampling year is unknown). Methoxychlor was detected in the blood of 6 out of 32 green turtle samples (18,75%) with concentrations

in the range of 2.46–45.86 ng/g lipid (mean: 17.78 ng/g lipid; median:14.06 ng/g lipid; SD:15.78). However, the substance was not detected in the eggs of green turtles (n=28). Methoxychlor was detected in the blood of 7 out of 28 hawksbill turtle samples (25%) with concentrations in the range of 1.96–38.34 ng/g lipid (mean: 12.43 ng/g lipid; median: 7 ng/g lipid; SD: 12.80). Methoxychlor was detected in the eggs of 4 out of 27 hawksbill turtle samples (14.81%) with concentrations in the range of 290.4–3564 ng/g lipid (mean: 1562 ng/g lipid; median: 1198 ng/g lipid; SD: 1407).

2.3.2 Human exposure

15. The 2013 pesticide monitoring results in the EU (including Iceland and Norway) (EFSA, 2015) summarised the results provided by the reporting countries and identified areas of concern regarding sample compliance with the legal limits of pesticide residue in foods. EFSA also assessed the consumer dietary exposure to pesticide residues in the sampled food commodities and performed an analysis of the chronic and acute dietary risks for European consumers. The outcome of this monitoring (EFSA, 2015) showed that methoxychlor was detected in milk and honey after it was banned in the EU in 2006. Methoxychlor was detected/quantified in 7 samples out of 1497 animal products. Maximum Residue Level (MRL) (0.01 mg/kg set at the LOQ (0.01 ppm) exceedances were noted for methoxychlor in animal products (fat of swine, bovine and poultry from Spain and Belgium, the range of measured residue levels: 0.018–0.021 (mg/kg)). Methoxychlor was found in concentrations above the LOQ, but the estimated dietary exposure was below the toxicological reference values (acceptable daily intake (ADI) of 0.1 mg/kg bw per day established by the Joint Meeting on Pesticide Residues (1977)). Based on the analysis of the 2016 pesticide monitoring results in the EU (including Iceland and Norway) (EFSA, 2018), methoxychlor was again quantified in honey, but non-detectable in other commodities. However, it was only detected above the LOQ in 2 out of 57141 food samples from 30 countries. Based on concentrations found for methoxychlor in the consumer products from the 2016 monitoring, it was concluded that the short- and long-term dietary exposures were unlikely to pose a health risk to EU consumers.

2.3.3 Exposure – comparison with POP substances

16. Lopez-Espinosa *et al.* (2008) investigated the presence of OCP residues in 52 fat samples of boys (mean age 7 years old (0–15 years old)) living in Southern Spain. The occupations and activities of the parents of the boys are unknown; however, the samples do provide information about the exposure to children in a predominantly agricultural area. According to the authors, children can be exposed to OCPs *in utero* via the placenta (Lopez-Espinosa *et al.*, 2007) and after birth via lactation (Noren and Meironyte, 2000; Solomon and Weiss, 2002). Fat samples were collected between 1994 and 1996, while methoxychlor was still in use in the EU. Methoxychlor was found in adipose tissues of 3 out of 52 children with a mean concentration of 16±20 ng/g lipid (Percentiles among ≥ LOD: P25=52 ng/g lipid; P50=121 ng/g lipid and P75=680 ng/g lipid). The mean concentration (±S.D.) was calculated for the whole group and 25, 50, and 75 percentiles were calculated for samples with methoxychlor concentrations ≥LOD. Raw data are not available, and it is unclear how data <LOD have been considered in the calculation of the mean concentration and if on which distribution was used for calculating the percentiles. Comparable concentrations in adipose tissues were found for Lindane (mean value of 11±12 ng/g lipid; Percentiles among ≥ LOD: P25 = 29 ng/g lipid; P50=71 ng/g lipid and P75=106 ng/g lipid) which was found in 6 out of 52 children. The exposure scenarios are not fully known, but the exposure of Lindane may have been greater. The study was conducted before its inclusion to the Stockholm Convention on POPs in 2009.

17. Cabrera-Rodriguez *et al.* (2020) found methoxychlor in 4 out of 447 (0.9%) umbilical cord blood samples from La Palma (Canary Islands, Spain) collected between March 2015 and April 2016 with laboratory recoveries ≥ 98.2% for methoxychlor (Pérez Luzardo personal communication, April 2020). Concentrations of methoxychlor in umbilical cord blood samples were in the range 0.004–0.132 ng/mL, while methoxychlor was banned in the EU in 2006. Similar levels have been found for aldrin (0.002–0.161 ng/mL; n>LOD = 13/447; it was banned in Europe in the early 1980s) and mirex (0.019–0.09 ng/mL; n>LOD = 9/447; it has never been authorised in Europe).

18. Jimenez Torres *et al.* (2006) determined the level of OCPs in the adipose tissue and serum of 72 women giving birth (aged from 18–35 years) in Southern Spain. The date of sampling is unknown. Methoxychlor was found in 3 out of 72 (4.1%) adipose tissue samples from pregnant women at a concentration range of 106–817.85 ng/g of fat (mean value: 347.73 ng/g of fat; SD: 407.19 ng/g of fat; recovery rate of 97%). However, methoxychlor was not detected in the serum. Of the samples with detectable levels, the mean concentration of methoxychlor in the fat of the women was higher than the mean concentration of the POP Lindane (mean:113.82 ng/g of fat; concentration range: 4.22–407.37 ng/g of fat detected in 36 out of 72 (50%) adipose tissue samples).

2.3.4 Information on bioavailability

19. Insufficient data is available to adequately define the bioavailability of methoxychlor (Office of Parliamentary Counsel of Canberra, 2013). However, it is expected that the high potential of adsorption (high log K_{oc} values) of methoxychlor to solids (sediments, soils and particulate matters) may reduce its bioavailability in sediment, soil and water compartments.

2.4 Hazard assessment for endpoints of concern

20. The European Chemicals Agency (ECHA) online Classification & Labelling (C&L) Inventory database[19], reports 115 notifications for methoxychlor as of 7 May 2020. 94 notifiers have classified methoxychlor as harmful if swallowed (Acute Toxicity Category 4, H302), may cause damage to organs (STOT SE 2, H371 (not specified)) and very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400). 16 notifiers have classified methoxychlor as harmful if swallowed, in contact with skin or if inhaled (Acute Toxicity Category 4, H302, H312, H332); suspected of damaging fertility or the unborn child (Reprotoxic Category 2, H361), may cause damage to organs through prolonged or repeated exposure (STOT RE 2, H373 (eye, oral)), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410). Three notifiers indicated no classification according to the CLP criteria. One notifier has classified methoxychlor as harmful if swallowed, in contact with skin or if inhaled (Acute Toxicity Category 4, H302, H312, H332); suspected of causing cancer (Carcinogen Category 2, H351), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410). One notifier has classified methoxychlor as suspected of damaging fertility or the unborn child (Reprotoxic Category 2, H361); may cause damage to organs (STOT SE 2, H371 (nervous system)), may cause damage to organs through prolonged or repeated exposure (STOT RE 2, H373 (Liver, nervous…)), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410).

2.4.1 Ecotoxicological effects

2.4.1.1 Adverse effects on aquatic organisms

2.4.1.2 Adverse effects on terrestrial organisms

21. The primary metabolite of methoxychlor is 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-hydroxyphenyl) ethane (HPTE) has been shown to alter viability and differentiation of embryonic thymocytes. Leung-Gurung *et al.* (2018) explored the impact of HPTE on a critical window and component of immune system development, embryonic T-cell development. Embryonic thymocytes (GD 16-18) from C57BL/6 mice were subjected to an *in vitro* differentiation culture that mimicked early steps in thymocyte development in the presence of 0.005, 0.05, 0.5, 5, or 50 µM HPTE, or diethylstilbestrol (DES; CAS No. 56-53-1). HPTE- and DES-induced death of thymocytes (Annexin-V and Caspase 8 were used markers of apoptosis). Moreover, HPTE-induced cell death not only resulted in selective loss of double positive thymocytes, but also loss of developing CD4 intermediate cells (post-double positive partially differentiated thymocyte population). Phenotypic analysis of thymocyte maturation (T-cell receptor, TCR) and TCR ligation (CD5) surface markers revealed that surviving embryonic thymocytes expressed low levels of both. Taken together these data demonstrate that immature embryonic thymocytes are sensitive to HPTE exposure and that HPTE exposure targets thymocyte populations undergoing critical differentiation steps. These findings suggest HPTE may play a pivotal role in metoxychlor exposure-induced immune dysfunction.

2.4.1.3 Summary of ecotoxicological effects

2.4.2 Adverse effects on human health

2.4.2.1 Epidemiological studies

2.4.2.2 Neurotoxicity

2.4.2.3 Endocrine disruption

22. One common mode of action by which endocrine disrupting chemicals, produce lasting reproductive tract defects is through persistent alteration of developmental gene expression. Fei *et al.* (2005) examined the uterine response to methoxychlor and its effect on *hoxa10* (a gene necessary for uterine development and function) expression in adult female and newborn mice. The authors also examined the effect of *in vitro* treatment on *HOXA10* gene expression in Ishikawa cells. Fei *et al.* (2005) found that methoxychlor treatment (1mg/day dissolved in DMSO; intraperitoneal (ip) injections) in mice suppressed the expression of *hoxa10*. The uterotrophic response to ip administration of methoxychlor (1 mg/day) was an increase in uterine wet weight of ca. 1.25-fold and a change in epithelial height. This suppression in HOXA10 expression (measured using immunohistochemistry (IHC)) was observed when mice were exposed neonatally (for 14 days to 2 mg/kg/day dissolved in DMSO; ip injections) and decreased expression persisted into early adulthood. It is unclear whether IHC intensity of HOXA10 correlates with total protein concentration. Immunoblotting would have provided more quantitative information. Also, it is possible that the diffusion of intensity is due to changes in cellular localization. The authors observed that *in vitro* exposure to methoxychlor induced *HOXA10* gene expression in Ishikawa cells (treated with methoxychlor at concentration ranging from 1 to 50 µM dissolved in DMSO). HOXA10 mRNA levels in Ishikawa cells (measured by RT-PCR) were increased 6- to 8-fold after treatment with 25 or 50 µM methoxychlor. In addition, treatment with 1 to 50 µM of methoxychlor treatment resulted in a dose-dependent increase in HOXA10 protein expression (quantified by western

[19] https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/112624.

blot analysis). According to the authors (Fei *et al.,* 2005), the apparent contrast in the *in vitro* and *in vivo* effects is likely due in part to more efficient metabolism of methoxychlor in the mouse than *in vitro*. Hydroxy and bis-hydroxy metabolites of methoxychlor are more potent endocrine disruptors. Additionally, *in vitro* (in the absence of estradiol (E2)) methoxychlor functioned as a weak E2 agonist, whereas in the presence of E2, *in vivo* methoxychlor functioned as an E2 antagonist.

23. Zama and Uzumcu (2009) reported on studies looking at effects on rats during gestation and early stages post-natally. Based on doses of methoxychlor at 0.02 mg/kg/day, and 100 mg/kg/day between embryonic day 19 and postnatal day 7, the authors concluded that, even at the lower dose, methoxychlor exposure during fetal development caused epigenetic changes as a result of hypermethylation resulting in impaired function of ovaries in newborns. In particular, methoxychlor resulted in significant hypermethylation in the estrogen receptor 2 (ER2) promoter regions in the ovaries; thus potentially affecting the production and processing of estrogen.

2.4.2.4 Interaction with other chemicals

24. Methoxychlor has also been shown to interact with the phytoestrogen genistein to alter the toxicological effects of methoxychlor (Wang *et al.* (2006); You *et al.* (2002, 2006)). Exposure to genistein and methoxychlor during pregnancy resulted in significant feminization of male pup mammary glands. In male pups, there was prominent elongation of the glandular ducts, and development of an alveolar-lobular structure, which was not observed following exposure of either compound alone. Microarray analysis showed that these effects may be due to interactions involved in steroid signalling, growth factor pathways, apoptosis, and/or tissue remodelling. These results suggest that juvenile males may be more sensitive to endocrine-active compounds such as methoxychlor, and that phytoestrogens, such as genistein, may further modulate toxicity.

2.4.2.5 Summary of adverse effects on human health