Association Canadienne des Médecins pour l'Environnement

équiterre

Document d'information : l'atrazine, interdit en Europe, répandu au Canada

L'atrazine permet le contrôle d'herbes à feuilles larges et de quelques graminées. Il est surtout employé dans les cultures de maïs au Canada, mais aussi dans le sorgo, la canne à sucre et les pelouses ailleurs dans le monde[1]. L'atrazine tue la plupart des plantes en inhibant la photosynthèse. Toutefois, à l'instar des autres plantes monocotylédones, le maïs possède un métabolisme qui lui donne la capacité d'excréter plus rapidement cet herbicide, ce qui permet l'éradication sélective des mauvaises herbes dans ces champs, même après l'émergence des semis[1-3].

Des usages qui périclitent, un danger qui persiste

Plus de 80 pays utilisent fréquemment l'atrazine[1]. Sa popularité est associée à sa grande efficacité comme herbicide et à son faible prix[4]. Toutefois, à l'exception de l'Asie, son usage est en forte décroissance à travers le monde[5]. D'abord, dès 2001, le glyphosate lui a ravi le titre de chef de file mondial des ventes d'herbicides[6]. Ensuite, suivant l'exemple de pays précurseurs comme l'Italie et l'Allemagne, il a été interdit dans toute l'Europe en 2003 à cause du risque de contamination de l'eau souterraine[7, 8]. Or, en raison de sa persistance environnementale et son ancienne popularité, on le détectait encore dans les eaux de surface ainsi que dans l'urine de femmes enceintes trois ans après son interdiction[9].

Au Québec, les ventes de chlorotriazines, dont fait partie l'atrazine, ont chuté de 72 % entre 1992 et 2014 (voir Figure 1), mais 145,542 kg d'ingrédients actifs ont tout de même été utilisés[10,11]. Les superficies traitées ont décliné par trois fois entre 1992 et 2011, où elles ont atteint 130 000 hectares[12]. Or, de tous les pesticides vendus dans la province, c'est l'atrazine qui présente le plus de risque pour l'environnement (11,9 %) et il se classe comme le deuxième ingrédient actif qui contribue le plus au risque pour la santé (11,7 %)[11]. En Colombie-Britannique, une baisse draconienne de son utilisation entre 2003 et 2010 (11 535 kg à 43 kg, soit une baisse de 99 %) pourrait s'expliquer par les changements que

Figure 1 : Ventes de chlorotriazines au Québec.

l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a apporté aux étiquettes réglementaires[13], qui ont interdit l'utilisation, dans cette province, de 7 des 13 formulations encore homologuées au Canada[14]. Cependant, l'arrivée de nouvelles formulations pourrait faire réaugmenter ces ventes dans un avenir proche[12].

Contamination fréquente et parfois inquiétante des eaux de surface

L'atrazine est modérément soluble dans l'eau (voir Figure 2). Il résiste à la dégradation par l'eau (hydrolyse) et la lumière (photolyse). Sa biodégradation est modérée sous des conditions aérobiques, et lente sous des conditions anaérobiques[1]. Comme l'atrazine se lie faiblement aux particules de sol, son potentiel de lessivage est considéré élevé[1].

Figure 2 : Mouvement et persistance de l'atrazine dans l'environnement.

Entre 1992 et 2004, le Québec a assisté à une baisse de la concentration médiane d'atrazine dans les eaux de surface dans les régions agricoles où se pratique la culture intensive du maïs et du soya[12] possiblement liée à la baisse de son utilisation[11]. Néanmoins, entre 2011 et 2014, 97 % et 70 % des échantillons étaient toujours respectivement contaminés à l'atrazine et au diéthyl-atrazine (DEA), l'un de ses métabolites[12]. Au Québec, on considère que l'atrazine peut nuire à la vie aquatique à partir d'une concentration de 1,8 µg/l[12]. Or, les concentrations maximales détectées en 2014 étaient de 13 µg/l, et selon l'année, entre 4,3 et 6,9 % (voire jusqu'à 17,2 % dans le cas de la rivière des Hurons) des échantillons recueillis dépassaient le critère de vie aquatique chronique (CVAC)[12].

Un polluant fréquemment retrouvé dans les eaux souterraines

À l'échelle nationale, l'ARLA a établi que 11 % des eaux souterraines contenaient jusqu'à 2,32 µg/l d'atrazine, et que selon les modèles hydrogéologiques utilisés, des concentrations maximales de 164 µg/l pouvaient être mesurées dans les eaux souterraines[15]. En considérant conjointement les données sur les eaux souterraines étasuniennes et canadiennes, le taux de contamination moyen grimpe à 20 % (maximum de 18,8 µg/l)[15]. L'atrazine est d'ailleurs le composé le plus souvent détecté dans les eaux souterraines étasuniennes (environ 40 % de détection, incluant le métabolite DEA; voir Figure 2)[16]. On peut s'attendre à ce que la détection de l'atrazine soit géographiquement variable et corrélée à la présence de zones de culture du maïs[16]. Ainsi, si la fréquence de détection est plus faible dans les zones de culture de la pomme de terre (5 % des puits, 1999-2001[17]), elle est beaucoup plus élevée dans celles dominées par la culture du maïs comme le Centre-du-Québec (24 % des puits, 2014, 52-55 ng/l[18]).

Perturbations endocriniennes évidentes

Les agences réglementaires considèrent généralement que l'atrazine est modérément toxique[1, 19-21]. Les gouvernements du Québec[22], du Canada[23], des États-Unis[24] et de l'Australie[19] classent l'atrazine comme un perturbateur endocrinien évident (voir Figure 3). On suspecte que ceci entraîne une toxicité reproductive et la cancérogénicité[19, 25]. L'atrazine peut entraîner une réduction des quantités d'hormones androgènes[24, 26] (hormones mâles) et des œstrogènes[24, 27] (un groupe d'hormones femelles) dans plusieurs modèles animaux (tant chez les animaux vertébrés[28-31] que dans des cultures de cellules humaines[31]). Chez les animaux, l'atrazine semble inhiber la sécrétion de gonadotropine, entraînant des fausses couches hâtives ou des avortements spontanés[32, 33], mais ce mécanisme reste à confirmer chez l'humain[19]. L'augmentation de la production d'œstrogène qui en résulte pourrait jouer un rôle dans le cancer du sein hormono-dépendant[34].

Figure 3 : Effets toxiques chroniques de l'atrazine chez le rat et l'humain.

Après la féminisation des grenouilles mâles, d'autres formes de toxicité sont suspectées chez l'animal

Le rôle potentiel de l'atrazine dans le déclin des populations d'amphibiens à travers le monde a été évoqué[35] (voir Figure 4). La grenouille est la première espèce chez qui la toxicité reproductive a été décelée (hermaphrodisme, démasculinisation, féminisation)[27, 29], et on reconnaît maintenant qu'elle touche d'autres classes de vertébrés (poissons, reptiles et mammifères)[27]. Les séquelles d'une exposition à l'atrazine *in utero* pourraient entraîner des avortements spontanés chez les rongeurs[32, 33], et être observées chez des rats mâles[36] et femelles[37, 38] lorsqu'ils atteignent l'âge adulte, ou chez leurs descendants[37]. Par exemple, de faibles doses pourraient altérer le développement des glandes mammaires[39], alors que de fortes doses pourraient être liées à un faible poids à la naissance ou à un retard dans l'ouverture de l'orifice vaginal[40]. L'atrazine pourrait aussi modifier la morphologie des testicules chez les rats exposés durant l'âge adulte[41].

Figure 4 : Écotoxicité de l'atrazine.

L'exposition à l'atrazine est aussi liée à la toxicité neuronale[42] ou immunitaire[5, 43] chez les rongeurs. Chez les abeilles, l'atrazine peut contribuer à réduire le β-carotène, le précurseur de la vitamine A, celle-ci étant indispensable à la croissance et à la vision[44]. Une revue de littérature réalisée en 2015 par le ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques (MDDELCC) relève des études scientifiques qui suggèrent des effets toxiques sur le foie et les reins des poissons, sur les branchies des bivalves, de même qu'une réduction du gain de poids chez les amphibiens à des concentrations pouvant être mesurées dans nos cours d'eau[12].

Des études épidémiologiques sur la toxicité reproductive mises en doute

On suspecte des liens entre l'exposition à l'atrazine et des retards de croissance intra-utérine[9, 45, 46], le diabète gestationnel[47], des naissances prématurées[48, 49], des malformations congénitales de la cavité abdominale[50, 51], de la cavité nasale[52] de même que des organes génitaux masculins[53], ou un dérèglement du cycle menstruel chez les femmes[54] (voir Figure 3). Toutefois, en ce qui concerne les impacts sur le système reproducteur, une récente méta-analyse des données épidémiologiques a conclu que la mauvaise qualité des résultats ne permettait pas de confirmer l'existence d'un lien de causalité fort entre ceux-ci et l'exposition à l'atrazine[55].

La cancérogénicité est suspectée, mais pas démontrée

Il n'existe également aucun consensus quant à la cancérogénicité de l'atrazine [56-58]. Des cancers mammaires et de la prostate ont été observés chez certaines souches de rats[1, 59-61], mais ceux-ci seraient possiblement causés par une perturbation endocrinienne qui n'est pas retrouvée chez l'humain[1, 60, 61] (voir Figure 3). Une étude épidémiologique a suggéré l'existence d'un lien possible entre l'atrazine et le cancer du sein, mais cette conclusion n'a pas été validée par d'autres études similaires[62-64]. Des tendances épidémiologiques suggérant une augmentation de divers types de cancers[65-67] sont jugées insuffisantes pour conclure à la cancérogénicité de l'atrazine, mais incitent à un meilleur suivi et à la vigilance[1].

Eau potable contaminée

Les normes concernant la présence d'atrazine dans l'eau potable sont fixées à 5 µg/l par Santé Canada et à 3,5 µg/l par le *Règlement sur la qualité de l'eau potable* du Québec. Au Québec, la concentration maximale d'atrazine dans l'eau potable (mesurée au robinet) enregistrée entre 2005 et 2009 était de 1,0 µg/l. Cependant, dans les stations de traitement d'eau potable, 66 % des échantillons d'eau brute (à l'entrée de l'usine) et d'eau traitée (à sa sortie) testés pouvaient respectivement contenir un maximum de 4,45 et de 2,26 µg/l[68]. L'atrazine et le métolachlor (un autre herbicide couramment employé pour la culture du maïs) sont les pesticides les plus souvent détectés dans l'eau brute et traitée[68]. Cependant, seule l'eau potable des municipalités de plus de 5 000 personnes fait l'objet d'analyses obligatoires pour l'atrazine (et d'autres composés organiques). Pour les résidents d'agglomérations moins densément peuplées où il pourrait y avoir présence de cultures intensives de maïs, aucun suivi n'est obligatoire. Or, c'est la consommation d'eau contaminée qui est la principale voie d'exposition chez l'homme, l'atrazine étant rarement retrouvé dans les aliments et son inhalation étant peu probable[69, 70].

L'atrazine dans les cocktails de polluants environnementaux

L'atrazine est souvent retrouvé en combinaison avec d'autres produits chimiques. Lors d'une étude menée au Québec, l'atrazine a été détecté dans 98 % des échantillons d'eau de surface provenant de régions productrices de maïs, en compagnie d'une vingtaine d'autres herbicides[12]. Selon cette même étude du MDDELCC, l'atrazine était présent dans 100 % des échantillons de près de la moitié des rivières où plus de 11 pesticides étaient présents simultanéments[12] (voir Figure 2). Aux États-Unis, en zone agricole, l'atrazine était présent dans 30 % des cocktails de pesticides retrouvés dans les eaux de surface ou souterraines, souvent à des concentrations excédant les normes écotoxicologiques[16].

Si l'atrazine seul est peu toxique pour les animaux, les cocktails qui en contiennent engendrent un affaiblissement immunitaire des poissons et amphibiens[71]. Il peut entrer en synergie avec le chlorpyrifos pour induire des changements comportementaux chez les invertébrés aquatiques[16]; il peut multiplier jusqu'à 400 % la toxicité de l'insecticide diazinon[16] sur d'autres invertébrés aquatiques; et, couplé à l'herbicide S-métolachlor, il induit des retards de croissance et de développement chez les grenouilles[25]. Une présence simultanée d'atrazine et de nitrates dans l'eau potable peut faire augmenter de 2,5 fois les chances de développer un lymphome non hodgkinien[72], et retarder la croissance intra-utérine chez les humains[73].

Des processus de révision d'homologation controversés en Amérique du Nord

Engagée en 1999 par des organisations de protection de la santé humaine et environnementale et des groupes de consommateurs, une poursuite judiciaire exigeant une protection accrue des populations et des écosystèmes s'est conclue quatre ans plus tard par une entente hors cour [74]. En 2011, 50 000 lettres et une pétition de 10 000 signatures réclamant l'interdiction immédiate de l'utilisation de l'atrazine ont été remises à l'EPA[75, 76]. Des allégations de fraude scientifique, d'aveuglement volontaire et de lobbying excessif auprès du gouvernement ont par ailleurs été avancées[8, 71, 77]. En 2012, une poursuite en recours collectif engagée par 2 000 communautés de la zone de culture du maïs aux États-Unis (*Corn Belt*) afin qu'elles puissent recouvrir les coûts additionnels du retrait de l'atrazine dans leur eau potable s'est conclue par une entente à l'amiable assortie d'un versement de 105 millions de dollars[78]. Enfin, une autre poursuite engagée par le *Center for Biological Diversity* s'est réglée hors cour en 2015 par une entente stipulant que l'EPA évaluerait d'ici 2020 l'impact de l'atrazine sur 1 500 espèces végétales et animales menacées aux États-Unis[79].

Au Canada, l'homologation de l'atrazine a été reconduite en 2007. En 2012, Équiterre et la Fondation David Suzuki ont invoqué la *Loi sur les produits antiparasitaires* fédérale pour exiger un examen spécial de l'homologation de plusieurs pesticides – dont l'atrazine – parce que d'autres pays membres de l'OCDE en avaient interdit tous les usages pour des motifs sanitaires ou environnementaux. Après un premier refus de l'ARLA, Équiterre et la Fondation David Suzuki, représentés par Ecojustice, ont engagé une poursuite judiciaire en 2013, suite à quoi l'ARLA s'est engagée à réaliser ces examens spéciaux[80]. L'examen spécial de l'atrazine a été annoncé en 2015. L'ARLA a recommandé, dans son projet de décision aux fins de consultation, le maintien de l'homologation de l'atrazine basé sur une évaluation restreinte du motif de préoccupation européen, soit le potentiel de lessivage dans les eaux souterraines.

Si l'ARLA reconnaît que le potentiel de lessivage vers les eaux souterraines existe, elle nie toutefois que ceci puisse représenter un risque inacceptable pour la santé humaine et l'environnement[15]. Dans son projet de décision, l'ARLA n'a pas procédé à une évaluation complète du risque, et n'a évalué le risque que pour les eaux souterraines alors que celles-ci n'abreuvent qu'une fraction de la population. En effet, la majorité de la population québécoise est desservie par des systèmes municipaux s'approvisionnant à partir d'eaux de surface[68].

Des solutions viables pour remplacer l'atrazine

Si les fabricants d'atrazine laissent entendre qu'il pourrait y avoir des pertes de rendement de 1,4 à 9,5 % pour les agriculteurs si cet herbicide était interdit aux États-Unis[81], le gouvernement étasunien estime plutôt qu'elles seraient de l'ordre de 1,2 %[82]. Par ailleurs, rien ne permet de prédire avec certitude que l'interdiction d'utiliser l'atrazine mène nécessairement à une réduction des rendements; en Europe, cette interdiction a plutôt engendré une hausse de productivité[83]. Plusieurs herbicides susceptibles de remplacer l'atrazine sont homologués au Canada, dont plusieurs sont plus avantageux que l'atrazine,[84] mais comme tout pesticide, ces derniers peuvent comporter des risques pour la santé et l'environnement. L'atrazine étant la substance présentant le risque le plus élevé pour l'environnement et le second pour ce qui est des risques pour la santé, il demeure aisé de choisir des substituts comportant de plus faibles risques sanitaires et environnementaux en consultant SAgE Pesticides (www.sagepesticides.qc.ca/). Le recours à la lutte intégrée comprenant l'usage de cultivars plus performants, de couvre-sol, du dépistage précoce et des rotations des cultures devrait réduire les quantités d'herbicides employées et aider à maintenir de bons rendements. Ajoutons aussi le sarclage mécanique et d'autres méthodes de contrôle mécaniques qui gagnent en efficacité depuis quelques années grâce entre autres à l'agriculture de précision faisant usage de GPS [85].

Conclusion

L'atrazine est omniprésent dans notre environnement, souvent à des concentrations excédant les critères de protection pour la vie aquatique, mais heureusement en deçà des seuils de toxicité dans l'eau potable. Les recherches menées à ce jour suggèrent fortement que l'atrazine peut nuire à la santé humaine et environnementale. Si son potentiel cancérogène n'est pas clairement établi, son potentiel de perturbation endocrinien l'est. Parce que son usage est en chute libre au Canada, parce que plusieurs formulations sont déjà restreintes dans l'ouest du Canada, parce que des produits de remplacement existent sur le marché, et parce qu'il a été interdit en Europe sans perte de rendement, il est impératif d'interdire l'atrazine chez nous pour protéger les populations humaines et les écosystèmes.

Rédaction et illustrations : Louise Hénault-Ethier

Références

1. EPA, Decision Documents for Atrazine In Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. In 2006; p 323.
2. Shimabukuro, R. H.; Swanson, H. R., Atrazine metabolism, selectivity, and mode of action. *J Agr Food Chem* **1969,** *17*, (2), 199-205.
3. Solomon, K. R.; Giesy, J. P.; LaPoint, T. W.; Giddings, J. M.; Richards, R. P., Ecological risk assessment of atrazine in North American surface waters. *Env Toxicol Chem* **1996,** *32*, (1), 10-11.
4. Coursey, D. *Illinois Without Atrazine: Who Pays? Economic Implications of an Atrazine Ban in the State of Illinois*; Chicago, 2007-02-27, 2007; p 32.
5. Chen, J. Y.; Song, Y.; Zhang, L. S., Immunotoxicity of atrazine in Balb/c mice. *J Env Sc & Health, Part B* **2013,** *48*, (8), 637-645.
6. Hayes, T. B.; Collins, A.; Lee, M.; Mendoza, M.; Noriega, N.; Stuart, A. A.; Vonk, A., Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *PNAS* **2002,** *99*, (8), 5476-5480.
7. EC (European Comission) Review report for the active substance atrazine, Health & Consumer Protection Directorate-General. http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/existactive/list_atrazine.pdf (2014-12-30)
8. Sass, J. B.; Colangelo, A., European Union bans atrazine, while the United States negotiates continued use. *International journal of occupational and environmental health* **2006,** *12*, (3), 260-267.
9. Chevrier, C.; Limon, G.; Monfort, C.; Rouget, F.; Garlantézec, R.; Petit, C.; Durand, G.; Cordier, S., Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. *Environmental health perspectives* **2011,** *119*, (7), 1034-41.
10. MDDELCC Bilan des ventes de pesticides au Québec 2014. http://www.mddelcc.gouv.qc.ca/pesticides/bilan/ (2016-05-18)
11. Gorse, I.; Balg, C., Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2011 *In* Ministère du Développement durable de l'Environnement et des Parcs - Direction des politiques agricoles et des pesticides. Gouvernement du Québec. 60p.: 2014; p 60.
12. Giroux, I. Présence de pesticides dans l'eau au Québec - Portrait et tendances dans les zones de maïs et de soya 2011 à 2014. http://www.mddelcc.gouv.qc.ca/eau/flrivlac/pesticides.htm (2015-09-12)
13. Wins-Purdy, A. *2010 Pesticide Sales in British Columbia*; Victoria, BC, 2013; p 40.
14. Health Canada Pesticides & Pest Management - Search product label. http://pr-rp.hc-sc.gc.ca/ls-re/index-eng.php (2016-01-29),
15. Health Canada. *Examen spécial de l'atrazine: projet de décision aux fins de consultation. REV2015-11. Agence de règlementation de la lutte antiparasitaire.*; Ottawa, Ontario, 2015; p 19.
16. Gilliom, R. J.; Barbash, J. E.; Crawford, C. G.; Hamilton, P. A.; Martin, J. D.; Nakagaki, N.; Nowell, L. H.; Scott, J. C.; Stackelberg, P. E.; Thelin, G. P.; Wolock, D. M. *The Quality of Our Nation's Waters - Pesticides in the Nation's Streams and Ground Water*; 2006; p 172.
17. Giroux, I., Contamination de l'eau souterraine par les pesticides et les nitrates dans les régions en culture de pommes de terre. Campagne d'échantilonnage de 1999-2000-2001. Ministère de l'environnement. Gouvernement du Québec. 2003; p 34.
18. Larocque, M.; Gagné, S.; Barnetche, D.; Meyzonnat, G.; Graveline, M.-H.; Ouellet, M.-A. *Projet de connaissance des eaux souterraines de la zone Nicolet et de la partie basse de la zone Saint-François RAPPORT FINAL. Rapport déposé au Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques*; Université du Québec à Montréal. Département des sciences de la Terre et de l'atmosphère: Montréal, Canada, 2015; p 258 p.

19. Government of Australia *Atrazine toxicity: Analysis of potential modes of action*; Canberra, 2010-01, 2010; p 49.
20. WHO (World Health Organisation), Guidelines for Drinking-water Quality. In 4rd ed.; GEMS/Food Codex Committee on Pesticide Residues. Programme on Food Safety and Food Aid: 2011; Vol. Chapter 8 - Chemical aspects, p 541.
21. WHO (World Health Organisation) and FAO (Food and Agriculture Organization) *Pesticide residues in food - 2007 - Evaluations - Part II - Toxicological*; Geneva, 2007; p 544.
22. Québec, SAgE pesticides Fiche Toxicologie de la matière active: atrazine. In Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, Ministère du Développement Durable, de l'Environnement et des Parcs, Institut national de santé publique: 2016.
23. Health Canada, Re-evaluation decision: Atrazine. Pest Management Regulatory Agency.(RRD2004-12). **2004**.
24. EPA *EDSP: Weight of evidence analysis of potential interaction with the estrogen, androgen or thyroid pathways chemical: Atrazine. - Office of pesticide programs, Office of science coordination and policy*; USA, 2015; p 167.
25. Hayes, T. B.; Case, P.; Chui, S.; Chung, D.; Haeffele, C.; Haston, K.; Lee, M.; Mai, V. P.; Marjuoa, Y.; Parker, J.; Tsui, M., Pesticide Mixtures, Endocrine Disruption, and Amphibian Declines: Are We Underestimating the Impact? *Env Health Persp* **2006,** *114*, (S-1).
26. Tavera-Mendoza, L.; Ruby, S.; Brousseau, P.; Fournier, M.; Cyr, D.; Marcogliese, D., Response of the amphibian tadpole (Xenopus laevis) to atrazine during sexual differentiation of the testis. *Env Toxicol & Chem* **2002,** *21*, (3), 527-531.
27. Hayes, T. B.; Anderson, L. L.; Beasley, V. R.; de Solla, S. R.; Iguchi, T.; Ingraham, H.; Kestemont, P.; Kniewald, J.; Kniewald, Z.; Langlois, V. S., Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: consistent effects across vertebrate classes. *J Steroid Biochem & Mol Biol* **2011,** *127*, (1), 64-73.
28. Crain, D. A.; Guillette, L. J., Reptiles as models of contaminant-induced endocrine disruption. *Animal Reprod Sc* **1997,** *53*, (1), 77-86.
29. Hayes, T.; Haston, K.; Tsui, M.; Hoang, A.; Haeffele, C.; Vonk, A., Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1 ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): laboratory and field evidence. *Env Health Persp* **2003,** *111*, (4), 568.
30. Sanderson, J. T.; Letcher, R. J.; Heneweer, M.; Giesy, J. P.; van den Berg, M., Effects of chloro-s-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environ Health Perspect* **2001,** *109*, (10), 1027-31.
31. Sanderson, J. T.; Seinen, W.; Giesy, J. P.; van den Berg, M., 2-Chloro-s-triazine herbicides induce aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells: a novel mechanism for estrogenicity? *Toxicol Sci* **2000,** *54*, (1), 121-7.
32. Narotsky, M. G.; Best, D. S.; Guidici, D. L.; Cooper, R. L., Strain comparisons of atrazine-induced pregnancy loss in the rat. *Reprod Toxicol* **2000,** *15*, (1), 61-69.
33. Cummings, A. M.; Rhodes, B. E.; Cooper, R. L., Effect of Atrazine on Implantation and Early Pregnancy in 4 Strains of Rats. *Toxicological Sciences* **2000,** *58*, (1), 135-143.
34. Fan, W.; Yanase, T.; Morinaga, H.; Gondo, S.; Okabe, T.; Nomura, M.; Komatsu, T.; Morohashi, K.-I.; Hayes, T. B.; Takayanagi, R., Atrazine-induced aromatase expression is SF-1 dependent: implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Env Health Persp* **2007,** *115*, (5), 720.
35. Renner, R., Conflict brewing over herbicide's link to frog deformities. *Science* **2002,** *298*, (5595), 938-939.
36. Rayner, J. L.; Enoch, R. R.; Wolf, D. C.; Fenton, S. E., Atrazine-induced reproductive tract alterations after transplacental and/or lactational exposure in male Long-Evans rats. *Toxicol & Appl Pharmacol* **2007,** *218*, (3), 238-248.

37. Rayner, J. L.; Wood, C.; Fenton, S. E., Exposure parameters necessary for delayed puberty and mammary gland development in Long-Evans rats exposed in utero to atrazine. *Toxicol & Appl Pharmacol* **2004,** *195*, (1), 23-34.
38. Rayner, J. L.; Enoch, R. R.; Fenton, S. E., Adverse Effects of Prenatal Exposure to Atrazine During a Critical Period of Mammary Gland Growth. *Toxicological Sciences* **2005,** *87*, (1), 255-266.
39. Enoch, R. R.; Stanko, J. P.; Greiner, S. N.; Youngblood, G. L.; Rayner, J. L.; Fenton, S. E., Mammary gland development as a sensitive end point after acute prenatal exposure to an atrazine metabolite mixture in female Long-Evans rats. *Environmental health perspectives* **2007**, 541-547.
40. Davis, L. K.; Murr, A. S.; Best, D. S.; Fraites, M. J.; Zorrilla, L. M.; Narotsky, M. G.; Stoker, T. E.; Goldman, J. M.; Cooper, R. L., The effects of prenatal exposure to atrazine on pubertal and postnatal reproductive indices in the female rat. *Reproductive Toxicology* **2011,** *32*, (1), 43-51.
41. Victor-Costa, A. B.; Bandeira, S. M. C.; Oliveira, A. G.; Mahecha, G. A. B.; Oliveira, C. A., Changes in testicular morphology and steroidogenesis in adult rats exposed to Atrazine. *Reproductive Toxicology* **2010,** *29*, (3), 323-331.
42. Coban, A.; Filipov, N. M., Dopaminergic toxicity associated with oral exposure to the herbicide atrazine in juvenile male C57BL/6 mice. *J Neurochem* **2007,** *100*, (5), 1177-1187.
43. Rowe, A. M.; Brundage, K. M.; Barnett, J. B., Developmental immunotoxicity of atrazine in rodents. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* **2008,** *102*, (2), 139-145.
44. Helmer, S. H.; Kerbaol, A.; Aras, P.; Jumarie, C.; Boily, M., Effects of realistic doses of atrazine, metolachlor, and glyphosate on lipid peroxidation and diet-derived antioxidants in caged honey bees (Apis mellifera). *Environmental Science and Pollution Research* **2015,** *22*, (11), 8010-8021.
45. Munger, R.; Isacson, P.; Hu, S.; Burns, T.; Hanson, J.; Lynch, C. F.; Cherryholmes, K.; Van Dorpe, P.; Hausler Jr, W. J., Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environmental Health Perspectives* **1997,** *105*, (3), 308.
46. Ochoa-Acuña, H.; Frankenberger, J.; Hahn, L.; Carbajo, C., Drinking-water herbicide exposure in Indiana and prevalence of small-for-gestational-age and preterm delivery. *Environmental Health Perspectives* **2009,** *117*, (10), 1619.
47. Saldana, T. M.; Basso, O.; Hoppin, J. A.; Baird, D. D.; Knott, C.; Blair, A.; Alavanja, M. C.; Sandler, D. P., Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care* **2007,** *30*, (3), 529-534.
48. Savitz, D. A.; Arbuckle, T.; Kaczor, D.; Curtis, K. M., Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology* **1997,** *146*, (12), 1025-1036.
49. Rinsky, J. L.; Hopenhayn, C.; Golla, V.; Browning, S.; Bush, H. M., Atrazine exposure in public drinking water and preterm birth. *Public health reports* **2012**, 72-80.
50. Mattix, K. D.; Winchester, P. D., Incidence of abdominal wall defects is related to surface water atrazine and nitrate levels. *Journal of pediatric surgery* **2007,** *42*, (6), 947-949.
51. Agopian, A.; Langlois, P. H.; Cai, Y.; Canfield, M. A.; Lupo, P. J., Maternal residential atrazine exposure and gastroschisis by maternal age. *Maternal and child health journal* **2013,** *17*, (10), 1768-1775.
52. Agopian, A. J.; Cai, Y.; Langlois, P. H.; Canfield, M. A.; Lupo, P. J., Maternal residential atrazine exposure and risk for choanal atresia and stenosis in offspring. *The Journal of pediatrics* **2013,** *162*, (3), 581-586.
53. Agopian, A.; Lupo, P. J.; Canfield, M. A.; Langlois, P. H., Case–control study of maternal residential atrazine exposure and male genital malformations. *American journal of medical genetics Part A* **2013,** *161*, (5), 977-982.
54. Cragin, L. A.; Kesner, J. S.; Bachand, A. M.; Barr, D. B.; Meadows, J. W.; Krieg, E. F.; Reif, J. S., Menstrual cycle characteristics and reproductive hormone levels in women exposed to atrazine in drinking water.

Environmental research **2011,** *111*, (8), 1293-1301.
55. Goodman, M.; Mandel, J. S.; DeSesso, J. M.; Scialli, A. R., Atrazine and pregnancy outcomes: a systematic review of epidemiologic evidence. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology* **2014,** *101*, (3), 215-236.
56. Jowa, L.; Howd, R., Should Atrazine and Related Chlorotriazines Be Considered Carcinogenic for Human Health Risk Assessment? *J Env Sc & Health, Part C* **2011,** *29*, (2), 91-144.
57. Boffetta, P.; Adami, H. O.; Berry, S. C.; Mandel, J. S., Atrazine and cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Eur J Cancer Prev* **2013,** *22*, (2), 169-80.
58. Sathiakumar, N.; Delzell, E., A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. *Critical Reviews in Toxicology* **1997,** *27*, (6), 599-612.
59. Wetzel, L. T.; Luempert, L. G.; Breckenridge, C. B.; Tisdel, M. O.; Stevens, J. T.; Thakur, A. K.; Extrom, P. J.; Eldridge, J. C., Chronic effects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *J Toxicol & Env Health* **1994,** *43*, (2), 169-182.
60. Stevens, J. T., A Risk Characterization for Atrazine: Oncogenicity Profile. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* **1999,** *56*, (2), 69-109.
61. IARC (International Agency for Research on Cancer), Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances - Atrazine. *IARC Monogr Eval Carcinogen Risk Hum* **1999,** *73*, 59-113.
62. Hopenhayn-Rich, C.; Stump, M.; Browning, S. R., Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **2002,** *42*, (1), 127-136.
63. Kettles, M. K.; Browning, S. R.; Prince, T. S.; Horstman, S. W., Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: an ecologic study of Kentucky counties. *Env Health Persp* **1997,** *105*, (11), 1222.
64. Mcelroy, J. A.; Gangnon, R. E.; Newcomb, P. A.; Kanarek, M. S.; Anderson, H. A.; Brook, J. V.; Trentham-Dietz, A.; Remington, P. L., Risk of breast cancer for women living in rural areas from adult exposure to atrazine from well water in Wisconsin. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* **2007,** *17*, (2), 207-214.
65. Rusiecki, J. A.; Roos, A. D.; Lee, W. J.; Dosemeci, M.; Lubin, J. H.; Hoppin, J. A.; Blair, A.; Alavanja, M. C. R., Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Atrazine in the Agricultural Health Study. *J Nat Cancer Inst* **2004,** *96*, (18), 1375-1382.
66. Beane Freeman, L. E.; Rusiecki, J. A.; Hoppin, J. A.; Lubin, J. H.; Koutros, S.; Andreotti, G.; Zahm, S. H.; Hines, C. J.; Coble, J. B.; Barone-Adesi, F.; Sloan, J.; Sandler, D. P.; Blair, A.; Alavanja, M. C. R., Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994–2007). *Env Health Persp* **2011,** *119*, (9), 1253-1259.
67. Mills, P. K., Correlation analysis of pesticide use data and cancer incidence rates in California counties. *Archives of Environmental Health: An International Journal* **1998,** *53*, (6), 410-413.
68. Robert, C.; Bolduc, A., Bilan de la qualité de l'eau potable au Québec 2005-2009. Direction des politiques de l'eau. Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs. *In* Gouvernement du Québec.: 2012; p 71.
69. INSPQ, Fiche Atrazine - Atrazine et ses métabolites. *In* Institut national de santé publique du Québec, Ed. 2003; p 10.
70. Gammon, D. W.; Aldous, C. N.; Carr, W. C.; Sanborn, J. R.; Pfeifer, K. F., A risk assessment of atrazine use in California: human health and ecological aspects. *Pest management science* **2005,** *61*, (4), 331-355.
71. Rohr, J. R.; McCoy, K. A., A qualitative meta-analysis reveals consistent effects of atrazine on freshwater fish and amphibians. *Env Health Persp* **2010,** *118*, (1), 20.
72. Rhoades, M. G.; Meza, J. L.; Beseler, C. L.; Shea, P. J.; Kahle, A.; Vose, J. M.; Eskridge, K. M.;

Spalding, R. F., Atrazine and nitrate in public Drinking Water supplies and non-Hodgkin Lymphoma in nebraska, USA. *Env Health Insights* **2013,** *7*, 15.
73. Migeot, V.; Albouy-Llaty, M.; Carles, C.; Limousi, F.; Strezlec, S.; Dupuis, A.; Rabouan, S., Drinking-water exposure to a mixture of nitrate and low-dose atrazine metabolites and small-for-gestational age (SGA) babies: a historic cohort study. *Environmental research* **2013,** *122*, 58-64.
74. Natural Resources Defense Council *v.* Whitman, Case Number C -99-3701 CAL. *In* N.D. California: 2002.
75. SAVE THE FROGS!, Submission to the US Environmental Protection Agency. In *Petition to Ban Atrazine, Supportng & Related Material document issued by the Environmental Protection Agency (EPA)*, Kriger, K., Ed. EPA on Regulations.gov: 2011; p 413.
76. EPA, Response to Save the Frogs May 6, 20 I I Petition Requesting a Federal Ban on the Use and Production of Atrazine. In Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. In regulations.gov: 2011; p 3.
77. Hayes, T., Chapter 10 - Atrazine Has Been Used Safely for 50 Years? In *Wildlife Ecotoxicology - Forensic Approaches*, Elliot, J. E.; Bishop, C. A.; Morrissey, C. A., Eds. Springer: Oak Ridge, TN, USA, 2011; p 476.
78. City of Greenville *vs* Syngenta Crop Protection Inc. Settlement Agreement Case No.: 3:10-cv-00188-JPG-PMF. In US District Court for the Southern District of Illinois: 2012; p 107.
79. EPA San Francisco Bay Area Endangered Species Litigation - Center for Biological Diversity *v.* EPA. http://www.epa.gov/endangered-species/san-francisco-bay-area-endangered-species-litigation-center-biological-diversity (2016-02-05)
80. Équiterre. Des groupes environnementaux forcent Ottawa à revoir l'approbation de centaines de pesticides. http://www.equiterre.org/communique/des-groupes-environnementaux-forcent-ottawa-a-revoir-lapprobation-de-centaines-de-pestici (Accessed on: 2016-05-19)
81. Mitchell, P. D., Market-Level Assessment of the Economic Benefits of Atrazine in the United States. *Pest Man Sc* **2013**, DOI: 10.1002/ps.3703.
82. Ribaudo, M. O.; Bouzaher, A. *Atrazine: Environmental Characteristics and Economics of Management, Report number 699*; Washington, DC, 1994; p 22.
83. Ackerman, F., The economics of atrazine. *International Journal of Occupational and Environmental Health* **2007,** *13*, (4), 437-445.
84. Ackerman, F.; Whited, M.; Knight, P. *Atrazine: Consider the Alternatives*; 2013.
85. Vincent, C.; Panneton, B.; Fleurat-Lessard, F., *Physical control methods in plant protection*. Springer Science & Business Media: 2013.