

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 4 février 2020

AVIS

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

relatif à la détermination de la pertinence pour les eaux destinées à la consommation humaine pour les métabolites de pesticides CGA 354742 du diméthachlore, flufénacet ESA, et déséthyl-terbuméton

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) pour caractériser la pertinence dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) pour les métabolites de pesticides suivants : CGA 354742 du diméthachlore, flufénacet ESA et déséthyl-terbuméton.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La directive 98/83/CE¹ fixe des limites de qualité (LQ) dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents (0,1 µg.L⁻¹ par substance individuelle et 0,5 µg.L⁻¹ pour la somme des pesticides et métabolites pertinents)², mais ne définit ni ne propose des critères ou des modalités d'évaluation de la pertinence. Ainsi, dans l'attente de lignes directrices définies au niveau européen, et afin de répondre aux enjeux de gestion locale lorsque des métabolites de pesticides sont présents à des concentrations supérieures aux limites de qualité réglementaires dans les EDCH, la DGS a saisi l'Agence pour définir et établir des critères d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH (saisine 2015-SA-0252). Ces travaux ont fait l'objet d'un avis en date du 30 janvier 2019³.

¹ Directive 98/83/CE du 3 Novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

² À l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde pour lesquels la valeur est de 0,03 µg.L⁻¹

³ Anses. (2019). Avis de l'Anses du 30 janvier 2019 relatif à l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine.

La détermination de la pertinence des trois métabolites diméthachlore CGA 354742, flufénacet ESA et déséthyl-terbuméton cités dans le courrier de saisine de la DGS fait l'objet du présent avis.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'expertise à des rapporteurs externes pour l'examen du caractère « pertinent pour les EDCH » des trois métabolites. Le projet d'avis a été présenté et validé par le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH II). Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » le 1^{er} octobre 2019 et adoptés le 5 novembre 2019.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES EAUX

La méthodologie d'évaluation (*cf.* schéma décisionnel en annexe 1) de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH, détaillée dans l'avis susmentionné³ a été appliquée aux trois métabolites : CGA 354742 du diméthachlore, flufénacet ESA, et déséthyl-terbuméton. Les données considérées pour évaluer la pertinence du métabolite pour les EDCH sont issues soit des dossiers disponibles de demande d'approbation des substances actives (SA) dans le cadre de leurs évaluations européennes telles que les rapports d'évaluation européens rédigés par l'État membre rapporteur, les conclusions de l'EFSA (*European Food Safety Authority* ou l'Autorité européenne de sécurité des aliments), *etc.*, soit de la littérature scientifique⁴.

3.1. CGA 354742 du diméthachlore

3.1.1. Identification du métabolite CGA 354742 du diméthachlore

Le métabolite CGA 354742 est un des métabolites du diméthachlore, SA herbicide de la famille des chloroacétanilides autorisée à être mise sur le marché de l'Union européenne depuis le 1^{er} janvier 2010^{5,6}.

Il correspond à la molécule suivante : acide [(2,6-diméthylphényl)-(2-méthoxy-éthyl)carbamoyl]-méthane sulfonique (figure 1). Il est identifié sous le numéro CAS 1231710-75-0.

⁴ Les sites Toxnet et PubMed ont été consultés le 18 août 2019 en appliquant les requêtes suivantes : (genotox* OR mutagen* OR carcinogen* OR reprotoxic* OR reproduction*) and (354742)

(genotox* OR mutagen* OR carcinogen* OR reprotoxic* OR reproduction*) and (flufenacet ESA)

(genotox* OR mutagen* OR carcinogen* OR reprotoxic* OR reproduction*) and (terbumeton-desethyl)

⁵ Directive 2009/77/CE de la Commission du 1^{er} juillet 2009 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les SA chlorsulfuron, cyromazine, diméthachlore, etofenprox, lufénuron, penconazole, triallate et triflusaluron.

⁶ Règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, en ce qui concerne la liste des substances actives approuvées.

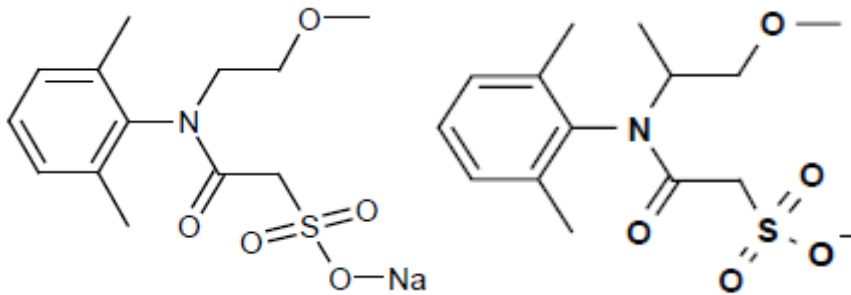


Figure 1 : Structure chimique du métabolite CGA 354742 du diméthachlore (formes saline et base)

3.1.2. Évaluation de la pertinence du métabolite CGA 354742 du diméthachlore

Des informations sur l'activité « pesticide » du métabolite CGA 354742 ainsi que des données toxicologiques sont disponibles dans le rapport d'évaluation européen du diméthachlore publié en 2007 et dans « l'EFSA journal » publié en 2008⁷. De plus, une recherche bibliographique a également été réalisée concernant les activités mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction, le potentiel d'induction de perturbation endocrinienne et la potentielle transformation dans les filières de traitement d'EDCH.

Par ailleurs, la SA diméthachlore classée de manière harmonisée, ne fait pas l'objet d'un classement pour une propriété cancérigène, mutagène ou reprotoxique au titre du règlement (CE) n°1272/2008^{8,9}.

Examen de l'activité « pesticide »

D'après le rapport d'évaluation européen, les essais réalisés montrent que « l'activité biologique du métabolite [CGA 354742] est inférieure à celle de l'activité du diméthachlore ». En effet, à des doses représentatives des conditions d'utilisation de la molécule mère, des effets herbicides du métabolite systématiquement inférieurs à 50 % à ceux du diméthachlore ont été observés (DAR 2007a¹⁰).

À la lecture des données et conclusions du rapport d'évaluation européen et en accord avec « l'EFSA journal », le CES « Eaux » considère que le métabolite CGA 354742 n'est pas à classer comme pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

Examen du potentiel génotoxique

D'après « l'EFSA journal », une batterie d'essais *in vitro* comprenant un test de mutation génique sur système bactérien (test d'Ames réalisé avec des souches de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*), un test de mutation génique sur système cellulaire (MLA/TK) et un test d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères, n'a pas mis en évidence d'effet

⁷ EFSA. (2008). « Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethachlor. » *EFSA Journal*. : doi: 10.2903/j.efsa.2008.169r

⁸ <https://www.echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/56040> - consulté le 4 septembre 2019

⁹ Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006

¹⁰ DAR dimethachlor. (2007a). « Draft Assessment Report for the active substance dimethachlor - Reference Member State: Germany - April 2007. » Dimethachlor_DAR_07_Vol3_B9.pdf

mutagène ni génotoxique du métabolite CGA 354742. Au vu des résultats de ces trois essais *in vitro* l'EFSA conclut à l'absence de potentiel génotoxique.

Des résumés très synthétiques des résultats de ces études figurent dans le rapport d'évaluation européen publié en 2007¹¹. Ces derniers sont repris ci-dessous :

- **Test d'Ames** : le potentiel mutagène du métabolite CGA 354742 a été évalué en utilisant le test d'Ames selon la ligne directrice n°471 de l'OCDE effectué selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) en utilisant les souches de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 et la souche d'*Escherichia coli* WP2 uvrA.
Les essais ont été réalisés en présence et en l'absence d'un système exogène d'activation métabolique en utilisant la gamme de doses allant jusqu'à la dose maximale de 5000 µg/boîte de CGA 354742, correspondant à la dose maximale recommandée par la ligne directrice de l'OCDE. Des contrôles analytiques de concentrations et de stabilité des solutions de traitement ont été effectués (les résultats ne sont néanmoins pas publics).
Au cours de deux essais, le traitement avec le métabolite CGA 354742 n'a entraîné aucune augmentation du nombre de colonies mutantes quelles que soient les conditions opératoires (souche bactérienne et activation métabolique). Il a été conclu que le métabolite CGA 354742 n'est pas mutagène dans ces conditions expérimentales.
- **Test MLA/TK** : l'induction de mutation au locus TK vis-à-vis des cellules de lymphome de souris L5178Y a également été investiguée. L'étude a été réalisée sous BPL et conformément aux lignes directrices OCDE n°476 (1997).
Les cellules L5178Y ont été traitées pendant 4 heures (en présence ou en l'absence d'un système exogène d'activation métabolique) au métabolite CGA 354742 du diméthachlore à des concentrations allant de 2,44 à 5000 µg.mL⁻¹ (essai préalable de cytotoxicité), et de 312,5 à 5000 µg.mL⁻¹ (essais principaux de mutagenèse en l'absence et en présence d'activation métabolique).
Aucune augmentation des fréquences de mutation n'a été observée dans les cultures traitées avec le métabolite CGA 354742 en présence ou en l'absence d'activation métabolique. Le métabolite CGA 354742 a été conclu comme étant non mutagène dans ces conditions expérimentales.
- **Test d'aberrations chromosomiques** : le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* a été étudié vis-à-vis de cellules de hamster chinois (cellules CHO). L'étude a été réalisée sous BPL et conformément aux lignes directrices OCDE 473 (1997).
Les cellules CHO ont été traitées en présence ou en l'absence d'un système exogène d'activation métabolique avec le métabolite CGA 354742 du diméthachlore à des concentrations allant jusqu'à 5000 µg.mL⁻¹ ne provoquant aucune diminution de l'index mitotique au cours des essais sans activation métabolique mais induisant des diminutions de 15 % et 48 % de l'index mitotique au cours des essais en présence d'activation métabolique.
Dans les cultures traitées avec le métabolite CGA 354742, aucune augmentation statistiquement significative du nombre de métaphases présentant des aberrations spécifiques n'a été observée. Le métabolite CGA 354742 a été conclu comme étant non génotoxique dans ces conditions expérimentales.

Le CES « Eaux » souligne que pour chacun de ces essais, aucune précision n'est donnée quant à la conformité des résultats obtenus pour les contrôles par rapport aux données historiques. En outre, aucun contrôle analytique des solutions de traitement n'a été accessible dans la synthèse publique.

¹¹ DAR dimethachlor. (2007b). « Draft Assessment Report for the active substance dimethachlor - Reference Member State: Germany - April 2007. » Dimethachlor_DAR_04_Vol3_B6_rev.pdf

Même s'il n'est pas possible d'analyser précisément les protocoles suivis au cours des différents essais de génotoxicité et d'évaluer précisément les interprétations des résultats obtenus, les différentes études ont été menées sous référentiel des BPL et conformément aux lignes directrices de l'OCDE correspondantes. Dans ces conditions, conformément à la méthodologie détaillée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, le métabolite CGA 354742 s'est révélé non mutagène *in vitro* dans des systèmes bactérien (test d'Ames) et cellulaire (test de mutation au locus TK sur cellules L5178Y) et non génotoxique sur cellules de mammifères.

Sur la base de l'avis de l'EFSA et de la recherche bibliographique réalisée en complément qui n'a pas apporté d'élément complémentaire, le CES « Eaux » estime donc que le métabolite CGA 354742 du diméthachlore n'est ni mutagène, ni génotoxique. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

Examen de la toxicité sur la reproduction

Aucune donnée de toxicité pour la reproduction, spécifique du métabolite CGA 354742 n'est disponible tant dans le rapport d'évaluation européen de la SA que dans la littérature scientifique.

Comme précisé en introduction du paragraphe 3.1.2, la SA parente, le diméthachlore, n'est pas classée pour la reprotoxicité au titre du règlement (CE) n°1272/2008.

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, considérant l'absence de donnée sur le métabolite à ce jour relative aux effets sur la reproduction et l'absence de classement harmonisé de la SA, le métabolite CGA 354742 du diméthachlore est considéré comme ne présentant pas de préoccupation particulière quant à sa potentielle toxicité pour la reproduction. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

Examen de la cancérogénicité

Aucune donnée de cancérogénicité spécifique du métabolite CGA 354742 n'est disponible tant dans le rapport d'évaluation européen de la SA que dans la littérature scientifique.

Comme précisé en introduction du paragraphe 3.1.2, la SA parente, le diméthachlore, n'est pas classée pour la cancérogénicité au titre du règlement (CE) n°1272/2008.

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, considérant l'absence de donnée sur le métabolite à ce jour relative à la cancérogénicité et l'absence de classement harmonisé de la SA, le métabolite CGA 354742 du diméthachlore est considéré comme ne présentant pas de préoccupation particulière quant à sa potentielle cancérogénicité. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne

Aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne du métabolite CGA 354742 n'a été identifiée tant dans la bibliographie que dans les rapports d'évaluation européens.

Concernant la SA diméthachlore, celle-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation EFSA/ECHA (*European chemical agency* ou agence européenne des produits chimiques)¹².

¹² EFSA/ECHA. (2018). « Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n°528/2012 and (EC) n°1107/2009 »

En conclusion, conformément à la méthode exposée dans l'avis 2015-SA-0252, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite CGA 354742 n'a été identifiée à ce jour. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

Évaluation de la transformation potentielle dans la filière de traitement EDCH

Aucune publication scientifique sur l'action du chlore, du dioxyde de chlore, de l'ozone et des UV sur le métabolite CGA 354742 du diméthachlore n'a été identifiée.

En l'absence de donnée bibliographique, il n'est pas possible de prédire si ce métabolite peut être transformé au sein des filières EDCH (station de traitement et/ou réseau de distribution) par le chlore ou par le dioxyde de chlore et par désinfection UV.

Dans le cas d'une ozonation, ce métabolite pourra potentiellement être transformé au moins par voie radicalaire en raison de la forte réactivité des radicaux hydroxyles sur les composés organiques.

L'absence de groupement diméthylamino ($-N(CH_3)_2$) dans la structure chimique de ce métabolite laisse supposer que ce métabolite ne conduira pas à la formation de NDMA lors d'une oxydation chimique.

3.1.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite CGA 354742 du diméthachlore

Le CES « Eaux » note, sur la base des données disponibles pour le métabolite :

- l'absence de préoccupation relative à l'activité « pesticide »,
- l'absence de potentiel génotoxique,
- l'absence de préoccupation particulière quant à sa potentielle toxicité pour la reproduction, cancérogénicité ou ses propriétés de perturbation endocrinienne,
- l'absence de donnée spécifique au métabolite CGA 354742 relative à son potentiel de transformation dans les filières de traitement EDCH en composés dangereux pour l'Homme.

Le CES « Eaux » constate par ailleurs, pour la SA parente, que :

- le diméthachlore, n'est classé ni pour la reprotoxicité, ni pour la cancérogénicité, au titre du règlement (CE) n°1272/2008.
- le diméthachlore n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation EFSA/ECHA relatif à la perturbation endocrinienne.

Le CES « Eaux » conclut que, selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence des métabolites de pesticide pour les EDCH (annexe 1) et les modalités d'évaluation exposées dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, et en l'état actuel des données disponibles, **le métabolite CGA 354742 du diméthachlore est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH »**.

3.2. Flufénacet ESA

La SA herbicide flufénacet (FOE) est en cours de réévaluation au niveau européen. Elle subit un arrêt d'horloge d'une durée de 30 mois à compter de juin 2019, afin de permettre au pétitionnaire de compléter le dossier de renouvellement, notamment sur le potentiel de perturbation endocrinienne de la SA.

3.2.1. Identification du métabolite flufénacet ESA

Le flufénacet ESA (pour « ethane sulfonic acid ») est un métabolite, aussi appelé FOE 5043 acide sulfonique, de la SA flufénacet, herbicide de la famille des oxyacétamides.

Il correspond au métabolite FOE 5043 de formule chimique acide 2-[(4-fluorophényl)isopropylamino]-2-oxoéthane sulfonique et identifié sous le numéro CAS 201668-32-8. Dans les dossiers réglementaires, ce métabolite est aussi appelé M02. Sa formule chimique est présentée en figure 2.

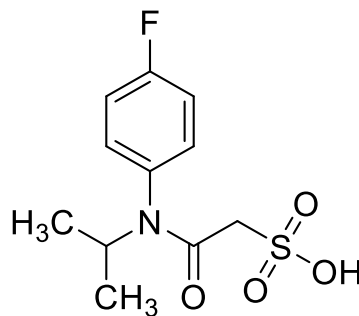


Figure 2 : Structure chimique du métabolite flufénacet ESA (FOE acide sulfonique ou M02)

Dans les essais de toxicité, le métabolite flufénacet ESA a été testé sous forme de sel de sodium, car dans des conditions physiologiques, il se présente principalement sous forme ionisée. Dans des conditions aqueuses environnementales, l'acide est rapidement dissocié du sulfonate et il a été jugé plus approprié de tester le potentiel toxicologique de la forme sodique qui est représentatif de la situation réelle dans l'eau. Cette forme porte le numéro CAS 947601-87-8.

3.2.2. Évaluation de la pertinence du métabolite flufénacet ESA

Des informations sur l'activité « pesticide » ainsi que des données toxicologiques sont disponibles dans le rapport d'évaluation de l'état membre rapporteur publié en 2017¹³.

Une recherche bibliographique a été réalisée pour le métabolite flufénacet ESA. Seules quatre publications scientifiques ont été identifiées et aucune ne concerne l'activité « pesticide », la toxicologie, ou sa potentielle transformation en filière de traitement.

Le flufénacet fait l'objet d'un classement au titre du règlement CLP, mais celui-ci ne mentionne pas de classement pour une propriété cancérigène, mutagène ou reprotoxique^{14,15}.

Examen de l'activité « pesticide »

Dans le rapport d'évaluation européen, l'État membre rapporteur conclut que « ce métabolite est significativement moins biologiquement actif que le flufénacet ». En effet, les essais réalisés à des doses représentatives des conditions d'utilisation de la molécule mère n'ont pas montré d'effet herbicide du métabolite flufénacet ESA.

¹³ DRAR fufenacet. (2017a). « Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Poland, Co-Rapporteur Member State : France » flufenacet_RAR_01_Volume_1_2017-06-07.pdf

¹⁴ <https://www.echa.europa.eu/web/guest/substance-information/-/substanceinfo/100.127.787> - site consulté le 4 septembre 2019

¹⁵ Règlement (CE) n°790/2009 de la Commission du 10 août 2009 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

Ainsi, à la lecture des données et des conclusions du rapport d'évaluation européen, le CES « Eaux » considère que le métabolite flufénacet ESA n'est pas à classer comme pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

Examen du potentiel génotoxique

Les données réglementaires disponibles ont été résumées dans le tableau 1. Celles-ci ont été extraites à partir du rapport d'évaluation européen¹⁶ (2017b). Ces résultats sont discutés par la suite.

Tableau 1 : Synthèse des résultats des essais de génotoxicité du métabolite flufénacet ESA

Type d'essai	Système cellulaire	Doses testées	Résultat de l'étude	Ligne directrice
Test d'Ames (flufénacet ESA)	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA1535, TA1537, TA100, TA98 et TA102	16-50-158-500-1581-5000 µg/boîte avec ou sans activation métabolique	Négatif	OCDE 471 (1997)
Test de mutation génique sur cellules de mammifère <i>in vitro</i> (flufénacet ESA sel de Na ⁺)	Cellules de hamster chinois V79 (V79/HPRT)	0-201,9 – 403,8 – 807,5 – 1615 - 3230 µg/mL (+ S9 mix) 0 - 101 – 201,9 – 403,8 – 604,8 – 807,5 µg/mL (- S9 mix)	Négatif	OCDE 476 (1984)
Test d'aberration chromosomique sur cellules de mammifère <i>in vitro</i> (flufénacet ESA sel de Na ⁺)	Cellules de hamster chinois V79	0-200-400-600-700-800-900-1000 µg/mL (- S9 mix) 0-250-500-1000-2000-3000 µg/mL (+ S9 mix)	Effet clastogène sans et avec activation métabolique à partir de 700 µg/ml	OCDE 473 (1997)
Test du micronoyau sur érythrocytes de mammifère (flufénacet ESA sel de Na ⁺)	Érythrocytes polychromatiques de souris mâles	0-500-1000-2000 mg/kg pc	Négatif	OCDE 474 (1997)
Essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur des hépatocytes de mammifères <i>in vivo</i> (flufénacet ESA sel de Na ⁺)	Hépatocytes de rats mâles (Wistar)	0-1000-2000 mg/kg pc	Négatif	OCDE 486 (1986)

¹⁶ DRAR flufenacet. (2017b). « Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n° 1107/2009 – Rapporteur Member State : Poland, Co-Rapporteur Member State : France »
 Flufenacet_RAR_08_Volume_3CA_B-6_2017-06-07.pdf

Les deux essais de mutations géniques réalisés sur cellules procaryotes et sur cellules de mammifère sont négatifs, démontrant que le métabolite ne possède pas d'effet mutagène. En revanche, le test d'aberration chromosomique est positif pour l'exposition au sel de sodium flufénacet ESA. L'analyse précise des résultats de cette étude montre que de nombreux échanges de chromatides ont été observés sans activation métabolique ainsi qu'avec activation métabolique. Ces anomalies sont des marqueurs forts de clastogénèse.

Des effets clastogènes ayant été relevés *in vitro*, des essais complémentaires *in vivo* ont été réalisés : un test du micronoyau sur moelle osseuse de souris mâles et un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur hépatocytes de rats mâles. Les résultats de ces deux essais *in vivo* sont négatifs.

Cependant, le CES « Eaux » considère qu'au vu des effets clastogènes *in vitro* du flufénacet ESA, les essais *in vivo*, réalisés dans ce contexte n'apparaissent pas suffisants pour lever l'incertitude quant aux effets clastogènes *in vivo* de ce métabolite pour les différentes raisons énoncées ci-dessous :

Concernant le test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo* (test UDS - OCDE 486), il est en effet important de souligner que la pertinence et le poids de cet essai *in vivo* de seconde intention sont faibles au regard des connaissances actuelles. D'après un avis scientifique de l'EFSA¹⁷ publié en 2017 relatif à l'évaluation de la génotoxicité, il est établi que dans les cas où il s'agit d'une évaluation rétrospective et où les résultats de ce test sont négatifs, la fiabilité et la significativité des résultats doivent être soigneusement évaluées selon l'approche du poids de la preuve. De plus, selon Kirkland & Speit (2008)¹⁸, comparativement au test des comètes et au test sur animaux transgéniques, le test UDS s'est avéré être le moins sensible pour mettre en évidence des produits cancérigènes génotoxiques *in vivo* avec moins de 20 % de sensibilité. À l'inverse, le test des comètes *in vivo* a permis de mettre en évidence environ 90 % des produits génotoxiques *in vivo*.

D'après l'avis scientifique de l'EFSA cité dans le paragraphe ci-dessus, les résultats du test du micronoyau sur érythrocytes de mammifères (OCDE 474) peuvent apporter des informations dans la mesure où l'exposition du tissu cible est démontrée, ici la moelle osseuse (MO). Les données du rapport d'étude du test du micronoyau *in vivo* produit par le pétitionnaire ont été consultées. Dans cette étude, l'administration du métabolite flufénacet ESA est réalisée par voie intrapéritonéale. Les résultats de ce test sont négatifs. Dans le cadre du renouvellement de l'approbation de la SA figure une étude de distribution du flufénacet ESA radiomarqué dans la MO de souris réalisée par autoradiographie qui démontre la preuve d'exposition de la MO.

Néanmoins, au regard des résultats du test d'aberration chromosomique *in vitro* clairement positifs avec des échanges de chromatides en l'absence et en présence d'un système d'activation métabolique, le test du micronoyau *in vivo* sur moelle osseuse de rongeur n'apparaît pas suffisant pour invalider définitivement les résultats positifs *in vitro*, d'après les experts du CES « Eaux ». Pour garantir l'absence de génotoxicité *in vivo*, il serait nécessaire de disposer de résultats de génotoxicité *in vivo* sur d'autre(s) organe(s) cible(s) et utilisant un autre paramètre biologique (*endpoint*), comme par exemple un test mesurant la fragmentation de l'ADN.

En conclusion, bien que négatif, l'essai *in vivo* du micronoyau n'est pas suffisant pour garantir l'absence d'activité clastogène *in vivo*. En toute rigueur, un second essai évaluant un autre critère sur d'autre(s) organe(s) que la moelle osseuse devrait être réalisé.

Par ailleurs, aucune donnée bibliographique ne permet de compléter ces informations.

¹⁷ EFSA. (2017). « Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment. » *EFSA Journal*. doi: 10.2903/j.efsa.2017.5113

¹⁸ Kirkland D & Speit G, 2008. *Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens III. Appropriate follow-up testing in vivo*. *Mutation Research*, 654, 114–132. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.05.002>

Pour ces différentes raisons, les études *in vivo* ne permettent pas de lever le doute concernant la génotoxicité du métabolite flufénacet ESA.

3.2.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite flufénacet ESA

Selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH, considérant les incertitudes liées à son potentiel génotoxique *in vivo*, **le métabolite flufénacet ESA est considéré comme un métabolite « pertinent pour les EDCH »**. Le CES « Eaux » rappelle que la SA flufénacet est en cours de réévaluation au niveau européen.

3.3. Déséthyl-terbuméton

3.3.1. Identification du métabolite déséthyl-terbuméton

Le déséthyl-terbuméton est un métabolite de la SA terbuméton, herbicide de la famille des triazines, dont les autorisations d'utilisation des produits la contenant ont été retirées en 2003¹⁹. Le métabolite de formule chimique 2-amino-4-tert-butylamino-6-méthoxy-1,3,5-triazine²⁰ est identifié sous le numéro CAS 30125-64-5 dont la structure chimique est la suivante (figure 3).

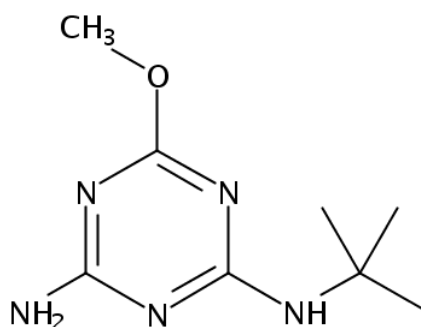


Figure 3 : Structure chimique du métabolite déséthyl-terbuméton.

Pour ce métabolite, aucun document de synthèse de référence (rapport d'évaluation européen, « EFSA journal ») n'ayant été fourni concernant ce métabolite, une recherche bibliographique a été effectuée entre le 8 juillet et le 6 août 2019 sur les données de toxicologie pertinentes dans les bases de données suivantes :

- Pubmed
- Scopus
- Toxnet et sites associés (PubChem, Toxline, eChemPortal, EPA Actor)
- Portail INERIS Chimie
- Moteur de recherche Google

¹⁹ Règlement (CE) n°2076/2002 de la Commission du 20 novembre 2002 prolongeant la période visée à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 91/414/CEE du Conseil et concernant la non-inclusion de certaines substances actives à l'annexe I de cette directive, ainsi que le retrait des autorisations relatives à des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances

²⁰ Résumé d'informations PubChem : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Amino-4-tert-butylamino-6-methoxy-1_3_5-triazine - consulté le 28/10/2019

3.3.2. Évaluation de la pertinence du métabolite déséthyl-terbuméton

Les seules données identifiées concernent, pour le déséthyl-terbuméton, des propriétés physico-chimiques et/ou des données d'occurrence environnementale. Il n'a pas été identifié de donnée toxicologique.

Ainsi, aucune comparaison de l'activité herbicide avec celle de la SA terbuméton n'a pu être réalisée. Ce manque de données ne permet pas de conclure quant à l'absence d'activité « pesticide » du métabolite déséthyl-terbuméton.

De plus, aucune étude de génotoxicité du déséthyl-terbuméton n'a été identifiée. Il n'existe donc aucune donnée pour conclure quant à l'absence d'effet génotoxique *in vivo* ou *in vitro* du métabolite.

3.3.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite déséthyl-terbuméton

Selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH retenu dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, **le métabolite déséthyl-terbuméton est considéré comme un métabolite « pertinent pour les EDCH »**, faute de données suffisantes d'une part sur l'activité « pesticide » et, d'autre part, relatives à l'évaluation de ses potentiels génotoxique et mutagène.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du GT ERS EDCH II et du CES « Eaux ».

L'Anses souligne à cet égard que le classement du flufénacet ESA en métabolite pertinent pour les eaux destinées à la consommation humaine résulte de l'analyse par les experts des éléments de preuve expérimentaux qui ne permettent pas de garantir l'absence de potentiel génotoxique concordant, par ailleurs, avec des résultats obtenus dans une nouvelle étude sur ce métabolite soumise dans le cadre d'une autre demande d'autorisation de mise sur le marché. L'étude en question a été transmise par l'Anses à l'Etat membre rapporteur et à l'EFSA dans le cadre de la procédure européenne en cours de réévaluation de la substance active flufénacet et de ses métabolites.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Pesticides, métabolite, pertinence, eau de boisson, diméthachlore, flufénacet, déséthyl-terbuméton

Pesticides, metabolite, relevant, drinking-water, dimethachlor, flufenacet, terbumeton-desethyl

BIBLIOGRAPHIE

Publications

Anses. (2019). Avis de l'Anses du 30 janvier 2019 relatif à l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine.

DAR dimethachlor. (2007a). "Draft Assessment Report for the active substance dimethachlor - Reference Member State : Germany - April 2007." Dimethachlor_DAR_07_Vol3_B9.pdf

DAR dimethachlor. (2007b). "Draft Assessment Report for the active substance dimethachlor - Reference Member State : Germany - April 2007." Dimethachlor_DAR_04_Vol3_B6_rev.pdf

DRAR flufenacet. (2017a). « Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Poland, Co-Rapporteur Member State : France » Flufenacet_RAR_01_Volume_1_2017-06-07.pdf

DRAR flufenacet. (2017b). « Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Poland, Co-Rapporteur Member State : France » Flufenacet_RAR_08_Volume_3CA_B-6_2017-06-07.pdf

EFSA. (2008). « Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethachlor. » *EFSA Journal*. : doi: 10.2903/j.efsa.2008.169r

EFSA. (2017). « Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment. » *EFSA Journal* : doi: 10.2903/j.efsa.2017.5113

EFSA/ECHA. (2018). Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n°528/2012 and (EC) n°1107/2009

OCDE 471. (1997). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essai de mutation réverse sur des bactéries. : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE 473. (1997). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essai d'aberration chromosomique in vitro chez les mammifères. : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE 474. (1997). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères. : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE 476. (1997). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

Kirkland D & Speit G, 2008. *Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens III. Appropriate follow-up testing in vivo.* Mutation Research, 654, 114–132. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.05.002>

Législation et réglementation

Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Journal officiel des Communautés européennes. L330 du 5 décembre 1998, p32-54

Directive 2009/77/CE de la Commission du 1^{er} juillet 2009 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives chlorsulfuron, cyromazine, diméthachlore, etofenprox, lufénuron, penconazole, triallate et triflurosulfuron. Journal officiel de l'Union européenne. L172/23 du 2 juillet 2009

EFSA. (2008b). « Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA Journal* : doi: 10.2903/j.efsa.2018.5311

Règlement (CE) n°2076/2002 de la Commission du 20 novembre 2002 prolongeant la période visée à l'article 8, paragraphe 2, de la directive 91/414/CEE du Conseil et concernant la non-inclusion de certaines substances actives à l'annexe I de cette directive, ainsi que le retrait des autorisations relatives à des produits phytopharmaceutiques contenant ces substances. Journal officiel de l'Union européenne. L319/3 du 23 novembre 2002.

Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006. Journal officiel de l'Union européenne. L335/1 du 31 décembre 2008.

Règlement (CE) n°790/2009 de la Commission du 10 août 2009 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Journal officiel de l'Union européenne. L235/1 du 5 septembre 2009

Règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la Commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, en ce qui concerne la liste des substances actives approuvées. Journal officiel de l'Union européenne. L153/1 du 11 juin 2011

ANNEXE 1 – SCHEMA DECISIONNEL DE LA PERTINENCE DES METABOLITES DE PESTICIDES POUR LES EDCH

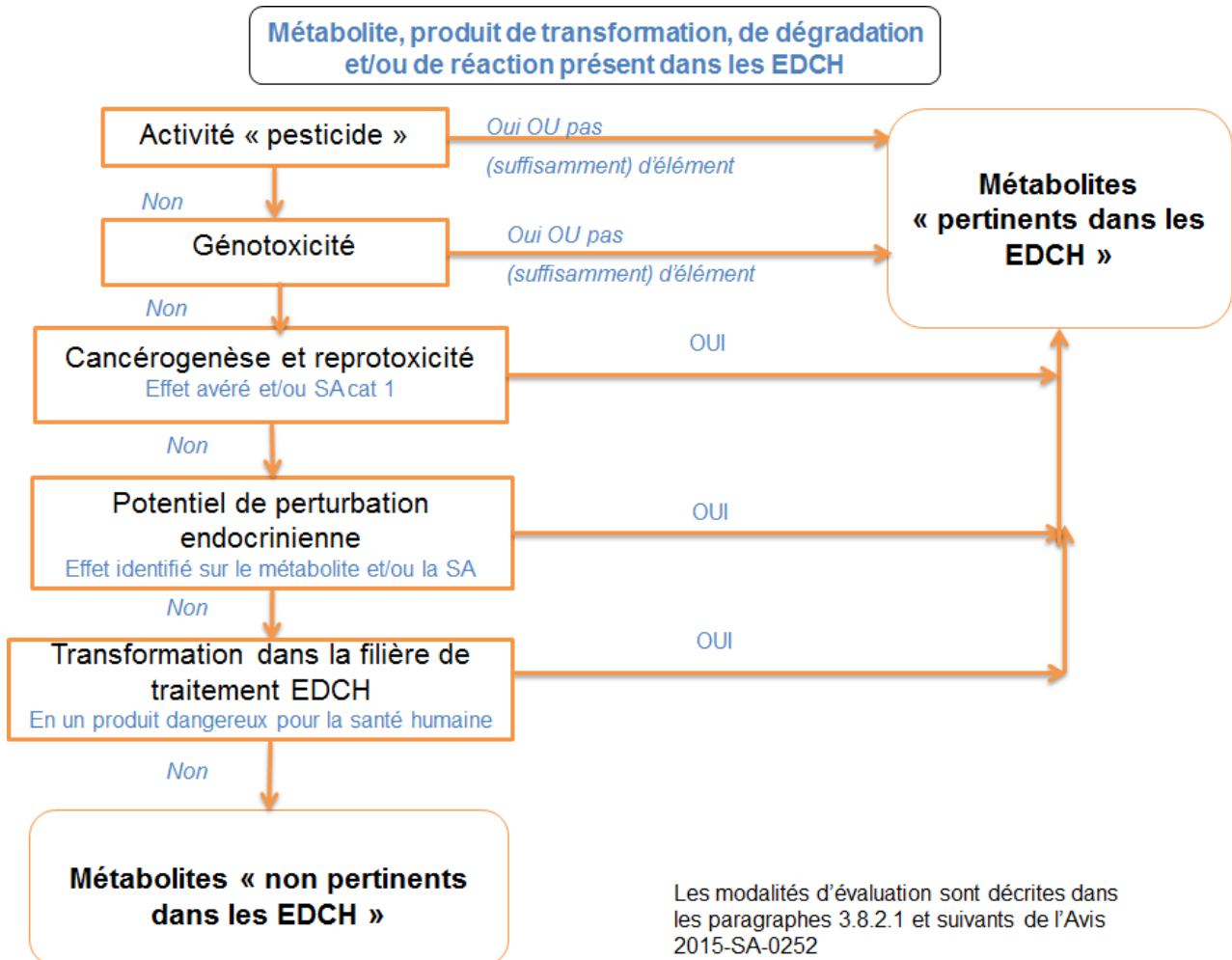


Schéma 1 : Schéma décisionnel de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (d'après l'avis de l'Anses 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019).

ANNEXE 2

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

M. Jean-Ulrich MULLOT - Pharmacien en chef, Service de santé des armées. Ministère de la Défense.

M. Fabrice NESSLANY - Chef du service de toxicologie - Institut Pasteur de Lille.

Mme Camille SAVARY - Maître de conférence - Université d'Angers.

GROUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH 2 »

Président

M. Yves LÉVI - Professeur, Université Paris Sud - Santé publique et environnementale, qualité des eaux

Membres

M. Edmond CREPPY - Professeur, Université de Bordeaux

M. Fabrice DASSONVILLE - Ingénieur du génie sanitaire, ARS PACA

M. Joseph DE LAAT - Professeur, Université de Poitiers

Mme Laetitia KNOCKAERT - Référente pharmacie, Collège des Hautes Études en Médecine

M. Patrick LEVALLOIS - Médecin spécialiste, Institut national de santé publique du Québec

M. Benjamin LOPEZ - Chef de projet, BRGM

M. Jean-Michel MAIXENT - Professeur, Université de Poitiers

M. Daniel PERDIZ - Maître de conférences, Université Paris Sud

M. Christophe ROSIN - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, Anses

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Professeur, Université Clermont Auvergne

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée

PARTICIPATION ANSES

Direction de l'évaluation des risques

Mme Eléonore NEY - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

M. Nicolas FARION - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau

Mme Virginie SADÉ - Assistante secrétariat

Direction d'évaluation des produits réglementés

M. Arnaud BOIVIN

Mme Adeline CAVELIER

Mme Farida OUADI