

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 mars 2019

AVIS

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

**relatif à la demande de détermination de la pertinence pour les eaux destinées à la
consommation humaine du métabolite CGA 369873 du diméthachlore.**

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'Anses a été saisie le 8 octobre 2018 par la Direction générale de la santé (DGS) pour déterminer la pertinence dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) du métabolite CGA 369873 du diméthachlore.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1 Contexte

La directive 98/83/CE¹ fixe des limites de qualité (LQ) dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents (0,1 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 de détermination 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 le 9 décembre 2015 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.

En situation de dépassement d'une des LQ, la réglementation française prévoit un dispositif dérogatoire de gestion du risque gradué. La LQ de 0,1 µg.L⁻¹ ne reposant pas sur des fondements

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.

toxicologiques, le dispositif de gestion des risques à durée limitée liés à des dépassements de cette LQ s'appuie notamment sur des calculs de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) proposées par l'Anses pour des substances actives (SA) et des métabolites, à la demande de la DGS, depuis 2007.

La référence à ces V_{MAX} n'a vocation à être utilisée que pour une période limitée dans le temps pendant laquelle des actions de remédiation doivent être mises en œuvre.

C'est dans ce contexte que l'Agence a été spécifiquement saisie le 2 août 2018 avec un délai court pour déterminer une V_{max} pour le métabolite CGA 369873 du diméthachlore (saisine 2018-SA-187). Dans son avis du 11 septembre 2018⁴, l'Anses a considéré qu'en l'absence de donnée toxicologique permettant de caractériser le risque chronique par ingestion du CGA 367893, aucune valeur toxicologique de référence ou V_{max} dans les EDCH ne peut être proposée.

1.2 Objet de la saisine

Suite à cet avis, l'Anses a été saisie le 8 octobre 2018 pour examiner le caractère « pertinent » du métabolite CGA 369873 du diméthachlore au regard des critères de pertinence définis dans l'avis du 30 janvier 2019 susmentionné³.

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 plusieurs rapporteurs externes. Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 5 février 2019. Ils ont été adoptés par le CES « Eaux » le 5 février 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 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 au métabolite CGA 369873 du diméthachlore.

Les données considérées pour évaluer la pertinence du métabolite pour les EDCH sont issues soit des dossiers de demande d'approbation de la substance active diméthachlore dans le cadre de son évaluation européenne (monographie européenne rédigée par l'Etat membre rapporteur, conclusions de l'EFSA⁵, etc.), soit de la littérature scientifique⁶.

⁴ Anses (2018). Avis du 11 septembre 2018 relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale (V_{max}) pour le métabolite CGA 369873 du diméthachlore dans les eaux destinées à la consommation humaine.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2018SA0187.pdf>

⁵ Autorité européenne de sécurité des aliments

⁶ Les sites Toxnet et PubMed ont été consultés le 7 janvier 2019 en appliquant la requête suivante : (genotox* OR mutagen* OR carcinogen* OR reprotoxic* OR reproduction*) and (369873)

3.1. Identification du métabolite de pesticide

Le métabolite diméthachlore MSA (pour (2,6-diméthylphénylcarbamoyle)-méthanesulfonique acid) correspond au métabolite référencé CGA 369873 ne possédant pas de N° CAS connu (voir figure 1 ci-dessous).

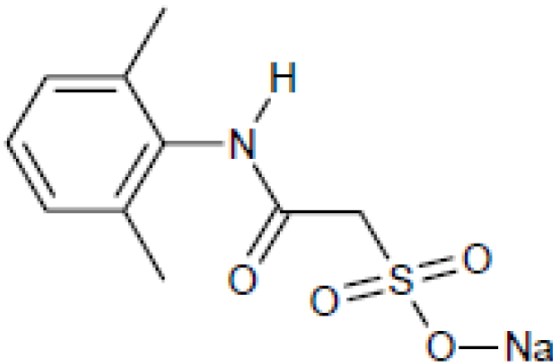


Figure 1 : Structure chimique du métabolite diméthachlore MSA (CGA 369873) ou 2,6-diméthylphénylcarbamoyle-méthanesulfonique acid (sel de sodium) (d'après l'avis de l'Anses 2018-SA-0187 du 11 septembre 2018).

3.2. Évaluation de la pertinence du métabolite CGA 369873 du diméthachlore

Des informations sur l'activité « pesticide » ainsi que des données toxicologiques sont disponibles dans la monographie européenne publiée en 2008⁷ sous forme de résumé dans le journal de l'EFSA⁸ et dans l'étude non publiée de toxicité par voie orale 28 jours disponible en intégralité⁹. La partie publique du dossier d'évaluation du diméthachlore (datant de 2007) est disponible sur le site de l'EFSA.

De plus, une recherche bibliographique concernant les activités mutagènes, génotoxiques, cancérogènes, la toxicité pour la reproduction, un potentiel d'induction de perturbation endocrinienne ou encore la transformation en un produit dangereux dans les filières de traitement du métabolite CGA 369873 a également été réalisée.

Le CGA 369873 est l'un des métabolites du diméthachlore, substance active classée de manière harmonisée mais ne faisant pas l'objet d'un classement¹⁰ pour une propriété cancérogène, mutagène ou reprotoxique au titre du règlement 1272/2008¹¹.

3.2.1. Examen de l'activité pesticide

Le journal de l'EFSA de 2008⁶ conclut à l'absence d'activité pesticide du métabolite CGA 369873 en comparaison avec l'activité revendiquée du diméthachlore.

⁷ DAR Dimethachlor. 2007. "Draft Assessment Report for the active substance Dimethachlor - Reference Member State Germany - April 2007." Dimethachlor_DAR_04_Vol3_B6_rev.doc.

⁸ EFSA Scientific Report (2008) 169, 1-111 Conclusion on the peer review of dimethachlor

⁹ CGA369873 - 28 Day Oral (Diet) Toxicity Study in Rats - Final Report. Report Number 31683 – 237 pages

¹⁰ <https://www.echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/56040> - consulté le 07 janvier 2019.

¹¹ 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.

Les tests de « screening » conduits en laboratoire sur des algues vertes n'ont pas mis en évidence d'effet toxique (la CE50¹² du diméthachlore pour *Pseudokirchneriella subcapitata* est de 0,0065 mg/L contre plus de 100 mg/L pour le métabolite CGA 369873).

En complément de ces tests, des essais en champ ou semi-champ sur des espèces reconnues sensibles (5 au total) à la molécule parente ont été conduits avec application du métabolite CGA 369873 en pré- ou post-émergence (31 à 1000 g/ha). Dans ces tests d'émergence et de vigueur végétative, aucun effet visible sur les différentes espèces testées n'a été observé.

3.2.2. Examen du potentiel génotoxique

Les données disponibles sont des résumés des résultats d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* au locus TK et d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains, issus de la monographie européenne (**Dimethachlor_DAR_04_Vol3_B6_rev.doc**). Les conditions et résultats de ces tests sont résumés dans le tableau ci-après, issu de l'avis 2018-SA-0187 du 11 septembre 2018⁴.

Type d'essai	Système cellulaire	Doses testées	Résultat de l'étude	Ligne directrice
test d'Ames	<i>Salmonella</i> Typhimurium souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et <i>Escherichia coli</i> souches WP2 uvrA et WP2	entre 100 et 5000 µg/plaque avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 471 ⁹
test de mutation génique <i>in vitro</i> sur cellules de mammifère	L5178YTK +/- (cellules de lymphome de souris)	jusqu'à 2653 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 476 ¹⁰
test d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> chez les mammifères	lymphocytes humains	entre 650 et 2653 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 473 ¹¹

⁹ OCDE 471 (1997) : Essai *in vitro* de mutation réverse sur des bactéries

¹⁰ OCDE 476 (1997) : Essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères

¹¹ OCDE 473 (1997) : Essai *in vitro* d'aberration chromosomique chez les mammifères

Les essais ont été réalisés selon les lignes directrices de l'OCDE en vigueur à l'époque de la réalisation des tests. Le détail des études sont indisponibles, seuls les résumés le sont et concluent à l'absence d'activité mutagène pour l'ensemble de la batterie de tests.

Au vu des résultats négatifs obtenus au cours de 3 tests *in vitro* couvrant l'ensemble des événements génétiques menant à de la génotoxicité, il est conclu dans la monographie que le métabolite CGA 369873 n'est ni mutagène, ni génotoxique.

3.2.3. Examen de la toxicité sur la reproduction

Aucune donnée de toxicité pour la reproduction spécifique du métabolite CGA 369873 n'est disponible, ni dans le dossier d'approbation de la substance active parente, ni dans la littérature scientifique.

¹² CE50 : concentration efficace produisant 50 % d'effet sur l'organisme cible

Comme précisé au chapitre 3.2, la substance active parente, le diméthachlore, n'est pas classée pour la reprotoxicité au titre du règlement 1272/2008.

En conclusion, conformément à la méthode exposée dans l'avis 2015-SA-0252, compte tenu des données disponibles, le métabolite CGA 369873 n'est pas source de préoccupation particulière quant à sa potentielle toxicité pour la reproduction.

3.2.4.Examen de la cancérogenèse

Aucune donnée de cancérogénicité spécifique du métabolite CGA 369873 n'est disponible dans le dossier d'approbation de la substance active parente ni dans la littérature scientifique.

Comme précisé au chapitre 3.2, la substance active parente, le diméthachlore, n'est pas classée pour la cancérogénicité au titre du règlement 1272/2008.

En conclusion, conformément à la méthode exposée dans l'avis 2015-SA-0252, compte tenu des données disponibles, le métabolite CGA 369873 n'est pas source de de préoccupation particulière quant à sa potentielle cancérogénicité.

3.2.5. Evaluation du potentiel de perturbation endocrinienne

Aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne (PE) du métabolite CGA 369873 n'a été identifiée dans la littérature.

Le CES « Eaux » indique que le diméthachlore n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire de son potentiel PE réalisée suivant le document d'orientation EFSA/ECHA^{13,14} et l'évaluation des éventuelles données sur la SA n'a pas été réalisée, dans les délais impartis

En conclusion, conformément à la méthode exposée dans l'avis 2015-SA-0252, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite CGA 369873 n'a été identifiée à ce jour.

3.2.6.Cas de la transformation dans la filière de traitement EDCH

Aucune donnée appropriée dans le dossier d'approbation de la substance active parente ou la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement destinées à la production d'EDCH, l'identification des sous-produits générés et leur éventuelle toxicité n'a été identifiée à ce jour.

3.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite

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

- L'absence d'activité pesticide pour le métabolite CGA 369873 en comparaison avec l'activité revendiquée du diméthachlore.
- Le métabolite n'est ni mutagène, ni génotoxique.

¹³ ECHA : Agence européenne des produits chimiques

¹⁴ Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

Le CES « Eaux » constate :

- L'absence de donnée spécifique au métabolite CGA 369873 relative à la toxicité pour la reproduction, la cancérogenèse, le potentiel de perturbation endocrinienne et son potentiel de transformation dans les filières de traitement EDCH en composés dangereux pour l'Homme.
- la substance active parente, le diméthachlore, n'est ni classée pour la reprotoxicité, ni pour sa cancérogénicité, au titre du règlement 1272/2008.

Le CES « Eaux » indique que le diméthachlore n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation EFSA/ECHA¹⁵ et l'évaluation des éventuelles données sur la SA n'a pas été réalisée, dans les délais impartis.

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 exposés dans l'avis 2015-SA-0252, et en l'état actuel des données disponibles, le métabolite diméthachlore CGA 369873 est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».

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 CES « Eaux ».

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Pesticides, métabolite, pertinence, eau de boisson, diméthachlore

Pesticides, metabolite, relevant, drinking-water, dimethachlor

¹⁵ Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

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

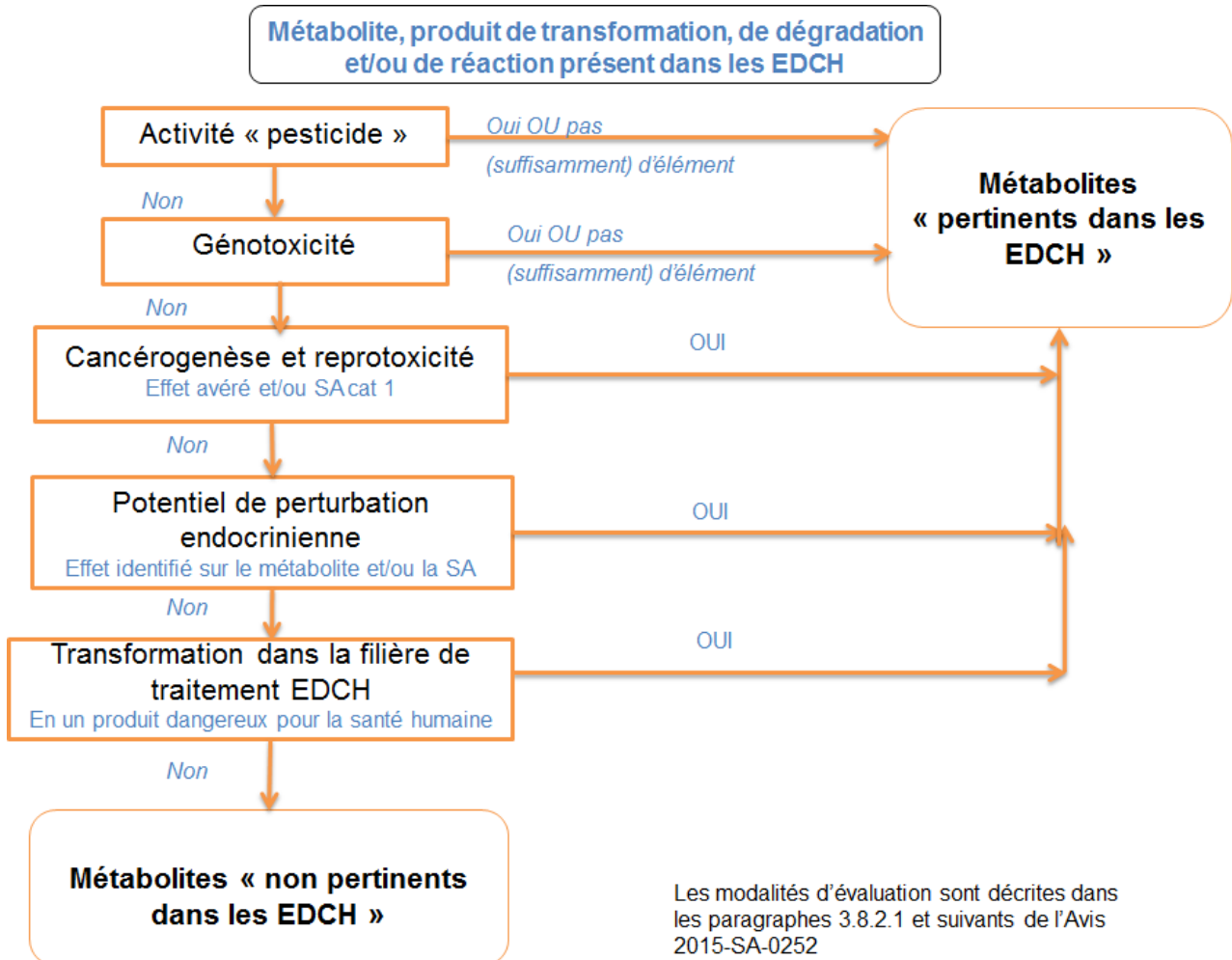


Schéma 1 : Schéma décisionnel de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (d'après l'avis de l'Anses 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019).