

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 décembre 2023

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

relatif au réexamen du classement de la pertinence pour le métabolite méthyl-desphényl-chloridazone dans les eaux destinées à la consommation humaine

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 le 6 septembre 2022 par la Direction générale de la santé (DGS) pour réexaminer le classement de la pertinence pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) du métabolite méthyl-desphényl-chloridazone (MDPC).

1. CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE ET OBJET DE LA SAISINE

Pour garantir la qualité des EDCH, la directive (UE) 2020/2184, transposée en droit français, fixe des valeurs paramétriques pour les concentrations en pesticides et leurs métabolites pertinents ($0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ par substance individuelle¹ et $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme des pesticides et de leurs métabolites), sans définir les critères ou les modalités d'évaluation de cette pertinence. L'arrêté du 11 janvier 2007 modifié reprend ces valeurs en tant que limites de qualité (LQ) dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents.

À la demande de la DGS, l'Anses a proposé en janvier 2019 (Anses, 2019) une méthodologie permettant l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH au vu

¹ À l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlore époxyde pour lesquels la valeur est de $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$.

des connaissances scientifiques disponibles. Elle est destinée à être mise en œuvre dans le cadre d'une expertise collective de l'Anses, en s'appuyant sur les données disponibles (dossiers de demande d'approbation des substances actives, littérature scientifique...). Sur la base du résultat d'une telle évaluation, et de tout autre élément qu'elle considérerait approprié, la DGS désigne les métabolites pertinents, c'est-à-dire devant faire l'objet d'une attention particulière (en termes de surveillance, de limite de qualité, ...). En l'absence d'évaluation, un métabolite est considéré pertinent par défaut.

Pour les métabolites non pertinents de pesticides, la directive susmentionnée demande aux États membres d'établir une valeur indicative aux fins de gestion de leur présence dans les EDCH. Ainsi, l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié fixe pour ces métabolites une valeur indicative de 0,9 µg.L⁻¹ résultant de l'avis de l'Anses du 30 janvier 2019 pour les métabolites classés non pertinents.

À la demande de la DGS, l'Anses avait caractérisé la pertinence du métabolite méthyl-desphényl-chloridazone (MDPC) dans son avis du 23 avril 2020 (Anses, 2020). Ce métabolite de la chloridazone a été proposé « pertinent dans les EDCH » par l'Agence, des doutes subsistant sur son potentiel génotoxique.

Fin juillet 2022, la société BASF², une des sociétés ayant commercialisé des produits à base de la substance active (SA) chloridazone³, a informé la DGS et l'Anses de la conduite d'études complémentaires de génotoxicité réalisées sur les métabolites desphényl-chloridazone (DPC) et MDPC. Les études concernant le DPC ont été transmises à cette occasion.

En raison de difficultés persistantes de gestion de l'alimentation en eau potable, liées au classement de la pertinence de ce métabolite pour les EDCH et de l'état de contamination de ces eaux par celui-ci, la DGS a de nouveau saisi l'Anses le 6 septembre 2022 pour réexaminer le classement de la pertinence :

- du DPC sur la base des données préalablement transmises. Le réexamen concernant ce métabolite a fait l'objet d'un avis (Anses, 2023) ;
- et du MDPC, objet du présent avis, à réception des données du déclarant⁴.

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 deux rapporteurs rattachés au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH) pour le réexamen du caractère « pertinent pour les EDCH » du métabolite MDPC de la chloridazone (voir annexe 2).

² Désigné comme « le déclarant » dans la suite de cet avis.

³ En octobre 2019, l'Anses a procédé au retrait de 6 autorisations de mise sur le marché et 1 permis de commerce parallèle pour des produits phytopharmaceutiques à base de chloridazone, dans le cadre de l'expiration de l'approbation de ces substances au 31 décembre 2018. La fin de vente et de distribution a été fixée au 30 juin 2020. La fin d'utilisation des stocks de produits a été fixée au 31 décembre 2020 (<https://ephy.anses.fr/actualites/retrait-du-march%C3%A9-produits-base-chloridazone-imazaquine-quinoclamine>).

⁴ Ces dernières ont été transmises par le déclarant en mars 2023

En juillet 2023, après examen par les rapporteurs des données de génotoxicité complémentaires transmises par le déclarant, l'Anses a adressé au pétitionnaire des demandes de précision concernant la méthodologie et l'analyse des résultats pour les deux études qui lui ont été transmises. Ce dernier a apporté des réponses courant septembre 2023 qui ont été prises en compte dans la présente expertise.

Les travaux et le projet d'avis ont été présentés au GT ERS EDCH et discutés lors des réunions des 23 juin, 12 septembre, 12 octobre et 23 novembre 2023. Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 5 septembre et 5 décembre 2023. Le projet d'avis a été adopté par le CES le 5 décembre 2023.

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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSION DU CES « EAUX »

La méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Annexe 1), détaillée dans l'avis de l'Anses du 30 janvier 2019 (Anses, 2019), a été appliquée au métabolite MDPC de la chloridazone.

Les données considérées pour évaluer sa pertinence pour les EDCH sont issues de la documentation rendue disponible dans le cadre de la demande historique d'évaluation de la chloridazone (« *Draft Assessment Report* » (DAR) rédigé par l'État membre rapporteur du dossier d'évaluation (EFSA 2004a, 2004b, 2004c) et l'« *EFSA Journal* » (EFSA, 2007)), des études complémentaires de génotoxicité transmises à l'Agence par le déclarant et de la littérature scientifique.

3.1. Identification

La MDPC est un métabolite de la SA chloridazone, herbicide de la famille des diazines dont l'autorisation a pris fin le 31 décembre 2018 (Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011). Sa dénomination est la 5-amino-4-chloro-2-méthyl-3(2H)-pyridazinone et il est identifié sous le numéro CAS n°17254-80-7. Sa structure est présentée en figure 1.

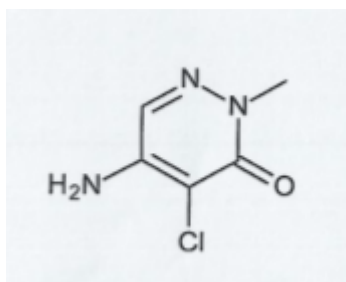


Figure 1 : Structure chimique du métabolite méthyl-desphényl-chloridazone.

Le CES « Eaux » note que la MDPC possède un groupement NH₂ réactif avec le chlore. Des études sont en cours au laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses pour vérifier la stabilité de la molécule en présence de chlore.

3.2. Évaluation de la pertinence

Comme indiqué dans le chapitre 1 du présent avis, la pertinence du métabolite MDPC pour les EDCH a déjà été évaluée en 2020. Les conclusions de l'avis du 23 avril 2020 (Anses, 2020) sont reprises et amendées par celles tirées de l'analyse des nouvelles données rendues disponibles depuis concernant l'activité génotoxique.

Des informations sur l'activité « pesticide » ainsi que des données toxicologiques figurent dans l'« *EFSA Journal* » sous forme de résumés disponibles sur le site de EFSA (EFSA, 2007) et dans le DAR (EFSA 2004a, 2004b, 2004c) et au travers des études complémentaires de génotoxicité transmises en mars 2023 par le déclarant. Une recherche bibliographique concernant les effets mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction et le potentiel de transformation dans les filières de traitement d'EDCH a été actualisée en septembre 2023. Cette recherche n'a pas permis d'identifier de données pertinentes dans le cadre de cette expertise.

3.2.1. Examen de l'activité « pesticide »

Dans les tests d'émergence disponibles pour plusieurs espèces végétales, à des doses représentatives des conditions d'utilisation de la molécule mère, des effets de la MDPC bien inférieurs à 50 % de ceux de la chloridazone, tel que demandé par la réglementation, ont été observés (EFSA, 2004c). En effet, seule l'espèce végétale *Veronica sp.* a montré une faible diminution de croissance de 15% à la dose la plus forte testée (2,0 kg s.a..ha⁻¹). Parmi les espèces végétales aquatiques, l'évaluation de la croissance de la biomasse algale pour l'espèce *S. subspicatus* a permis d'obtenir une CE50⁵ à 18,6 mg.L⁻¹ exposée après 72 heures d'exposition (contre 0,6 mg.L⁻¹ pour la chloridazone) (EFSA, 2004c). L'« *EFSA Journal* » (EFSA, 2007) conclut ainsi à l'absence d'activité « pesticide » du métabolite MDPC en comparaison avec celle de la chloridazone.

Dans son avis du 23 avril 2020 (Anses, 2020), le CES « Eaux » a considéré la MDPC comme n'étant pas classée comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

3.2.2. Examen du potentiel génotoxique

L'« *EFSA Journal* » (EFSA, 2007) et le DAR (EFSA, 2004b) présentent des résumés synthétiques des résultats d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* utilisant le gène hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HPRT), d'un essai de synthèse non programmée de l'ADN (*unscheduled DNA synthesis* (UDS)) *in vitro* sur des hépatocytes de rat et d'un test d'aberration chromosomique *in vivo* sur cellules de moelle osseuse de rat.

Deux études complémentaires ont été transmises à l'Anses par le déclarant en mars 2023 : un test d'Ames et un test des micronoyaux *in vitro* réalisé sur des lymphocytes humains.

L'ensemble des résultats disponibles est présenté dans le tableau 1 ci-dessous (les deux études complémentaires apparaissent en gras).

Par ailleurs, la SA parente du métabolite, la chloridazone a fait l'objet d'une évaluation au titre du règlement CLP (CE) n° 1272/200 et ne fait pas l'objet d'un classement pour une propriété mutagène (Annexe VI du règlement CLP (CE) n° 1272/200).

⁵ CE50 = concentration efficace entraînant 50% d'effet

Tableau 1 : Résumé des études de génotoxicité du métabolite MDPC

Type d'essai	Année de réalisation du test	Lignes directrices suivies par le déclarant	Modèle expérimental	Doses et concentrations testées
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i>)	1999	OCDE 471 (1997) EEC 92/69 B13/B14 ⁶	Souches <i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA Dénombrement sur plaque avec pré-incubation	0 ; 20 ; 100 ; 500 ; 2 500 ; 5 000 µg par plaque avec ou sans activation métabolique (S9 de rat)
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i>) classique et modifié selon Prival	2022	OCDE 471 (2020) EC 440/2008 B13/B14⁷ US EPA OPPTS 870.5100 (EPA, 1998)	Souches <i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et <i>E. coli</i> WP2 uvrA Dénombrement sur plaque standard et avec pré-incubation selon Prival	0 ; 33 ; 100 ; 333 ; 1 000 ; 2 500 ; 5 000 µg par plaque avec ou sans activation métabolique (S9 de rat ou de hamster)
Test de mutation génique <i>in vitro</i> au locus HPRT sur cellules de mammifères	2000	OCDE 476 (1997) EEC 87/302 ⁸	Cellules de hamster chinois (CHO)	0 ; 50 ; 100 ; 200 ; 400 ; 800 et 1600 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique (S9 de rat)
Essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) <i>in vitro</i>	2000	OCDE 482 (1986) EEC 87/302	Hépatocytes de rat Wistar	Exp. 1 : 0 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 et 250 µg.mL ⁻¹ Exp. 2 : 0 ; 25 ; 50 ; 100 et 200 µg.mL ⁻¹ Exp. 3 : 0 ; 37,5 ; 75 ; 150 et 300 µg.mL ⁻¹
Test d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères	2000	OCDE 475 (1997) EEC 92/69 ⁹	Cellules de moelle osseuse issues de rat Wistar traités	Administration par voie orale : 0 ; 250 ; 500 ; 1 000 µg.kg ⁻¹ p.c.
Test des micronoyaux <i>in vitro</i> sur cellules de mammifères	2023	OCDE 487 (2016) EC 735/2017 B.49¹⁰	Lymphocytes humains en présence de cytochalasine B	0 ; 26,1 ; 47,0 ; 84,7 ; 152,4 ; 274,3 ; 493,8 ; 888,9 et 1 600 µg.mL⁻¹ ¹¹ Exp. 1 : 4h d'exposition, avec ou sans activation métabolique (S9 de rat) Exp 2, 3 et 4 : 20h d'exposition, sans activation métabolique (S9 de rat)

⁶ Annexe de la directive 92/69/CEE de la Commission du 31 Juillet 1992 portant dix-septième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. B. 13. Mutagénicité (*E. coli* – essai de mutation réverse) B.14. Mutagénicité (*Salmonella* Typhimurium – essai de mutation réverse).

⁷ Annexe du règlement (CE) n°440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH). B.13/14 Mutagénicité – essai de mutation réverse sur bactéries.

⁸ Annexe (Partie B) de la directive 87/302/CEE de la Commission du 18 novembre 1987 portant neuvième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

⁹ Annexe de la directive 92/69/CEE de la Commission du 31 Juillet 1992 portant dix-septième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. B. 11. Mutagénicité (essai de cytogénétique *in vivo* sur la moelle osseuse de mammifère – Analyse chromosomique).

¹⁰ Règlement (UE) 2017/735 de la Commission du 14 février 2017 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique, l'annexe du règlement (CE) n° 440/2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH). Chapitre B. 49 Test des micronoyaux *in vitro* sur cellules de mammifères.

¹¹ Les micronoyaux ont été comptabilisés sur au moins trois de ces concentrations d'exposition par expérience.

■ Test d'Ames (1999)

Le test d'Ames a été réalisé dans le respect des lignes directrices OCDE 471 (OCDE 1997a), EEC 92/69 B13 et EEC 92/69 B14, sous bonnes pratiques de laboratoire (BPL). La pureté de la molécule testée était de 99,7 % et la recherche de mutants révertants a été réalisée avec et sans activation métabolique par un mélange S9 de foie de rat Sprague-Dawley induit par de l'Aroclor 1254, avec pré-incubation à des doses de 20 à 5 000 µg par plaque et sur les souches de *Salmonella* Typhimurium (*S.Typhimurium*) (TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537) et *Escherichia coli* (*E. coli*) WP2 uvrA. Le solvant utilisé était le diméthylsulfoxyde (DMSO), tandis que les témoins positifs étaient la N-méthyl-N'-nitro-N-nitroso-guanidine (MNNG), la 4-nitro-o-phénylènediamine (NPD) et la 9-aminoacridine (AAC) en l'absence d'activation métabolique et uniquement le 2-aminoanthracène (2-AA) en présence d'activation métabolique.

Des contrôles analytiques des solutions de traitement ont été effectués. Les nombres de colonies dans les témoins négatifs et positifs étaient conformes aux données historiques, quelle que soit la souche testée.

Aucune augmentation du nombre de colonies révertantes n'ayant été observée, il est conclu dans l'« EFSA Journal » et le DAR (EFSA, 2004b) que la MDPC n'est pas mutagène dans ces conditions expérimentales.

Dans l'avis du 23 avril 2020 (Anses, 2020), le CES « Eaux » a considéré que le système d'activation métabolique exogène utilisé (S9 de rat) était discutable à la lumière de cas documentés dans la littérature. En effet, plusieurs études ont précédemment montré une différence de résultats pour certains composés aminés pour lesquels des résultats négatifs ou faiblement positifs ont été obtenus en présence de mélange S9 de rat alors qu'ils sont plus fortement positifs en présence de mélange S9 de hamster (Phillipson et Ioannides 1983; Weinstein, Katz et Kazmer 1981). Cette variation inter-espèces pourrait être expliquée en particulier par une activité basale plus forte chez le hamster du cytochrome P 448 (CYP448) (Blaich *et al.*, 1988; Burke, Prough et Mayer, 1977; Prival, King et Sheldon 1979). Cette activité enzymatique spécifique induirait notamment la N-hydroxylation des amines aromatiques en composés mutagènes plus facilement qu'avec le CYP450 (Phillipson et Ioannides 1983; Prival, King et Sheldon 1979).

■ Test d'Ames modifié selon Prival (étude transmise en mars 2023)

Le test d'Ames a été effectué en 2022 sur différentes souches de *Salmonella* Typhimurium (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) et *E. coli* (WP2 uvrA), conformément aux lignes directrices OCDE 471 (OCDE, 2020), EC 440/2008 B13/B14 et US EPA OPPTS 870.5100 (EPA, 1998).

Le solvant utilisé était le DMSO, tandis que les témoins positifs étaient la MNNG, la NPD, l'AAC et le 1-oxyde de 4-nitroquinoléine (4-NQO) en l'absence d'activation métabolique et le 2-AA et le rouge congo (CoR) en présence d'activation métabolique.

Le métabolite MDPC (pureté à 99,9 %) dissous dans du DMSO a été testé à des concentrations de 0, 33, 100, 333, 1 000, 2 500 et 5 000 µg par plaque. Chaque concentration a été testée en triplicat. Aucune précipitation du composé n'a été observée, même à la plus forte concentration.

Une première expérience a été réalisée en l'absence ou en présence d'activation métabolique (S9 de foie de rat activé par un mélange de phénobarbital et β-naphtoflavone) conformément au test d'Ames classique suivant la méthode par incorporation directe.

Une seconde expérience a été réalisée sur la base d'un test d'Ames modifié comportant une pré-incubation en l'absence ou en présence d'activation métabolique (mix de S9 de foie de hamster obtenu sans induction, datant de 2005) selon la méthode de Prival¹² (Prival et Mitchell 1982).

Enfin, une troisième expérience complémentaire, selon la méthode de Prival mais uniquement en présence d'activation métabolique (mix de S9 de hamster obtenu sans induction) a été réalisée avec un lot de mix de S9 de hamster, plus récent, datant de 2021, afin, selon le déclarant, de conforter les résultats observés lors de la deuxième expérience.

Les résultats obtenus montrent qu'aucune modification significative n'est observée en présence ou en l'absence d'activation métabolique à toutes les concentrations testées lors de ces trois tests.

Concernant les résultats obtenus en présence d'activation métabolique lors de la troisième expérience, le CES « Eaux » note que :

- avec la souche TA 100, le nombre de révertants des témoins négatifs est nettement supérieur à la plage des témoins historiques correspondants et sensiblement supérieur à celui observé lors de l'expérience 2 ;
- avec les souches TA 100 et TA 1535, le nombre de révertants obtenus est sensiblement supérieur à celui observé lors de l'expérience 2 pour les différentes concentrations testées dans des conditions similaires.

Ces différences de résultats s'expliquent possiblement par l'utilisation d'un lot de S9 différent lors de la troisième expérience. Les résultats sont considérés valides par le déclarant dans la mesure où le composé n'a pas induit une augmentation significative du nombre de colonies révertantes par rapport aux témoins de l'essai. Les résultats de la troisième expérience ont ainsi permis de confirmer ceux obtenus en présence d'activation métabolique lors de l'expérience 2.

Le CES « Eaux » note également que plusieurs résultats obtenus lors de l'expérience 2 (*E. coli*) et lors de l'expérience 3 (TA 1535) sont associés à une diminution des révertants de plus de 60% par rapport à celui des témoins négatifs. Le déclarant définit la valeur de 60% comme un marqueur de toxicité. Bien que cette valeur soit parfois dépassée, ce dernier considère que ces résultats n'impactent cependant pas la conclusion du test pour les raisons suivantes :

- pour la souche *E. coli*, cela s'explique par un nombre trop important de révertants au niveau des témoins ;
- pour la souche TA 1535, ces résultats n'ont pas été considérés comme de la toxicité puisqu'ils concernent les concentrations les plus faibles testées, et ce de façon ponctuelle¹³.

Les déviations mentionnées ci-dessus sont considérées mineures par le CES « Eaux » au vu des données expérimentales dans leur ensemble et n'impactent donc pas l'interprétation faite des résultats. Comme recommandé dans le précédent avis, le test nouvellement soumis inclut un système d'activation métabolique provenant du hamster (deuxième et troisième

¹² La méthode Prival correspond à un cas particulier de l'utilisation de S9 de hamster. Elle est destinée aux composés azoïques et diazoïques : le test est réalisé dans des conditions permettant la transformation en composés génotoxiques. Selon les experts, la mise en œuvre de cette méthode ne s'avérait pas indispensable puisque la DPC, n'étant pas un composé azoïque ou diazoïque, ne nécessite pas ces conditions de réduction ; elle répond néanmoins aux attentes puisque l'expérience réalisée conduit à utiliser du mix de S9 de hamster.

¹³ Dans ses critères d'évaluation de la toxicité, le déclarant avait indiqué que les valeurs uniques avec un facteur inférieur à 0,6 n'étaient pas considérées comme de la toxicité dans les groupes à faible dose.

expériences) afin d'augmenter le pouvoir de détection de mutagenicité des amines aromatiques. Ces changements sont correctement mis en œuvre et considérés acceptables.

Le CES « Eaux » estime que le test d'Ames ainsi réalisé permet de conclure que la MDPC n'induit pas de mutation génique sur le système étudié au regard des données expérimentales disponibles.

■ Test de mutation génique *in vitro* au locus HPRT sur cellules de mammifères (2000)

L'induction de mutation au locus HPRT a été étudiée en 2000 vis-à-vis de cellules issues d'ovaire de hamster chinois (CHO) selon les lignes directrices OCDE 476 (OCDE 1997c) (révisées en 2016 (OCDE 2016b)), EEC 87/302 et sous BPL. Deux expériences indépendantes ont été réalisées, en utilisant deux cultures parallèles chacune en présence et en l'absence d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par de l'Aroclor 1254). Les concentrations 0 ; 50 ; 100 ; 200 ; 400 ; 800 et 1 600 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de MDPC (pureté 99,7 %) ont été évaluées après une période d'exposition de 4 heures. La période de fixation était de 20 à 24 heures, la période de traitement de 4 heures, avec une phase d'expression phénotypique de mutants d'environ 7 à 9 jours et une période de sélection des mutants d'environ 1 semaine. Des contrôles négatifs et deux contrôles positifs appropriés, le méthyl-3 cholantène (MCA), en présence de mélange S9, et le méthane sulfonate d'éthyle (EMS), en l'absence de mélange S9, ont été évalués. Ces derniers ont entraîné l'augmentation attendue de la fréquence des mutations directes.

La MDPC n'a provoqué aucune augmentation des fréquences des mutants, en présence ou en l'absence d'activation métabolique, dans les deux expériences réalisées indépendamment l'une de l'autre.

Dans les conditions expérimentales décrites, il est conclu dans le DAR (EFSA, 2004b) et l'« EFSA Journal » que la MDPC n'a pas induit de mutation génique au locus HPRT dans les cellules CHO de hamster. Cette position avait été reprise par le CES « Eaux » dans son avis du 23 avril 2020 (Anses, 2020).

■ Essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur des hépatocytes de mammifères *in vitro* (2000)

La capacité à induire une synthèse non programmée de l'ADN a été étudiée dans des cultures primaires d'hépatocytes de rat Wistar *in vitro*, selon les lignes directrices OCDE 482 (OCDE, 1986) et EEC 87/302. Trois expériences indépendantes ont été réalisées et 100 cellules par groupe de concentration ont été quantifiées. Les concentrations 0 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 et 250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ont été évaluées dans la première expérience. Cependant, les valeurs des dénombrements de grains nucléaires (NG) et de grains cytoplasmiques (CG) moyens dans tous les groupes d'essai, y compris les groupes témoins négatifs (non traités et témoins de solvant), ont dépassé les données de référence. Elles n'ont pas été prises en considération pour la conclusion finale.

Une deuxième et une troisième expériences ont été réalisées avec respectivement les concentrations : 0 ; 25 ; 50 ; 100 et 200 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ et 0 ; 37,5 ; 75 ; 150 et 300 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

Une cytotoxicité a été observée à partir de 250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ environ. Les témoins négatifs et positifs ont confirmé la validité de ces expériences.

La MDPC n'ayant pas entraîné d'augmentation du nombre net moyen de grains nucléaires¹⁴ (NGN) à quelque niveau de dose que ce soit, le test UDS *in vitro* utilisant des hépatocytes de rat a été considéré négatif dans le DAR (EFSA, 2004b). Cependant, les résultats présentés ne sont pas détaillés mais seulement résumés. Cette conclusion avait été reprise par le CES « Eaux ».

Le conseil de l'OCDE a supprimé cet essai de ses lignes directrices en 2014 et l'EFSA (2018) indique que l'UDS ne réagit positivement qu'aux produits chimiques induisant des dommages à l'ADN réparés par excision et donc principalement les adduits volumineux.

■ **Test d'aberration chromosomique *in vivo* sur moelle osseuse (MO) de mammifère (2000)**
Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vivo* a été étudié chez le rat mâle Wistar après administration unique par voie orale. L'étude a été réalisée sous BPL en 2000, et est conforme aux lignes directrices OCDE 475 (OCDE 1997b) et EEC 92/69 B11. La MDPC (pureté à 99,7 %) a été diluée dans une solution aqueuse de carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 % et administrée en dose unique aux doses théoriques de 0, 250, 500 et 1 000 mg.kg⁻¹ p.c. pour un volume de 10 mL.kg⁻¹ p.c. Un groupe contrôle positif (cyclophosphamide) a été réalisé. Des groupes d'animaux ont été sacrifiés à 20 heures (pour les trois doses) et 44 heures (dose maximale uniquement) après le traitement unique et la MO a été récoltée. Les contrôles positifs et négatifs ont confirmé la validité de l'essai.

L'administration de la MDPC jusqu'à 1 000 mg.kg⁻¹ p.c. a été tolérée par tous les animaux sans aucun signe ni symptôme. Le taux de métaphases aberrantes était toujours dans la même plage que celui du contrôle négatif dans tous les groupes après 20 et 44 heures.

Dans ces conditions expérimentales, le DAR (EFSA, 2004b) et l'« *EFSA Journal* » concluent que la MDPC n'a pas induit d'effet clastogène dans les cellules de MO des rats Wistar *in vivo*.

Dans son avis du 23 avril 2020 (Anses 2020), le CES « Eaux » notait qu'il n'était pas possible d'analyser précisément les protocoles utilisés pour ces études de génotoxicité, que seulement 100 métaphases ont été analysées au lieu des 200 recommandées par la ligne directrice OCDE 475, révisée en 2016 (OCDE 2016a) et qu'en l'absence de dosage sanguin, il n'est *a priori* pas possible de s'assurer que la MO des animaux traités ait été réellement exposée, ce qui pourrait remettre en question la pertinence des résultats négatifs.

■ **Test des micronoyaux *in vitro* (étude transmise en mars 2023)**

En 2023, un test des micronoyaux a été réalisé *in vitro* sur des lymphocytes primaires humains conformément aux lignes directrices OCDE 487 (OCDE, 2016c) et EC 735/2017 B.49.

Dans le cadre de cette étude, plusieurs donneurs de lymphocytes primaires ont été utilisés : une femme de 28 ans (expérience 1), une femme de 31 ans (expérience 2) et deux femmes de 26 et 31 ans (expériences 3 et 4). La pureté du métabolite MDPC a été estimée à 99,9 % et le solvant utilisé pour le dissoudre était le DMSO. Ce test a été réalisé en présence d'un

¹⁴ Nombre net moyen de grains nucléaires (NGN) : mesure quantitative de la synthèse non programmée de l'ADN dans les cellules par autoradiographie, calculée en déduisant le nombre moyen de grains cytoplasmiques (GC) dans les zones cytoplasmiques équivalant au noyau du nombre de grains nucléaires (NG), donc NGN = GN – GC. Le NGN est d'abord calculé pour des cellules individuelles, puis totalisé pour toute une culture, dans des cultures parallèles, etc.

inhibiteur de la polymérisation de l'actine, la cytochalasine B (cytB) utilisée à la concentration finale de 6 µg.mL⁻¹ dans le DMSO.

Après 48 heures d'induction des mitoses par la phytohémagglutinine (PHA), les expériences se sont déroulées selon le protocole suivant :

- l'expérience 1 a été réalisée en présence et en l'absence d'activation métabolique (S9 de foie de rat activé par un mélange de phénobarbital et β-naphtoflavone), les lymphocytes ont été exposés pendant 4 heures à la MDPC puis 20 heures à la cytB à l'issue d'une période de récupération de 16 heures ;
- les expériences 2, 3 et 4 ont été réalisées uniquement en l'absence d'activation métabolique et les lymphocytes ont été exposés 20 heures à la MDPC suivi de 20 heures à la cytB.

Lors de ces différentes expériences, les concentrations testées ont été les suivantes : 0 ; 26,1 ; 47,0 ; 84,7 ; 152,4 ; 274,3 ; 493,8 ; 888,9 et 1 600 µg.mL⁻¹. Chaque point de mesure a été réalisé en duplicat. Aucune précipitation du composé n'a été observée même à la plus forte concentration testée (1 600 µg.mL⁻¹).

À l'issue de l'exposition, la cytostase a été évaluée, conformément au calcul détaillé dans la ligne directrice OCDE 487 suivant un comptage de 500 cellules par culture. Les micronoyaux ont été comptabilisés sur au moins trois concentrations, à raison de 1 000 cellules par culture (soit un total d'au moins 2 000 cellules par condition, réparties équitablement sur les répliques). Conformément à la ligne directrice, seules les données comprenant des valeurs de cytostase inférieures à 55 (± 5) % ont été conservées pour interprétation des micronoyaux par le déclarant. Des témoins positifs d'aneugénicité (colchicine) et de clastogénicité (mitomycine C et cyclophosphamide) ont été utilisés.

Portant sur le protocole choisi par le déclarant, le CES « Eaux » note que la durée du protocole de traitement a été modifiée par rapport à la recommandation standard de la ligne directrice OCDE 487¹⁵:

- pour l'expérience 1 (protocole court), une période de récupération de 16 heures a été ajoutée entre l'exposition des lymphocytes à la MDPC (4 heures) et l'exposition à la cytB (20 heures) ;
- pour les expériences 2, 3 et 4 (protocole long), l'exposition des lymphocytes à la MDPC (20 heures) a été réalisée de façon séquentielle avec celle à la cytB (20 heures) alors que la ligne directrice OCDE 487 prévoit qu'elles soient à priori simultanées.

La ligne directrice indique cependant que « *s'il est connu ou supposé que le produit chimique d'essai affecte la durée du cycle cellulaire [...] les périodes d'échantillonnage et de récupération peuvent être prolongées d'une durée équivalente à 1,5 à 2 fois la durée normale du cycle cellulaire (soit au total 3 – 4 cycles cellulaires après le début des traitements de courte durée et de longue durée). Ces différents choix sont à faire en fonction des craintes d'interaction entre le produit chimique d'essai et la cytochalasine B. En cas de recours à des périodes d'échantillonnage étendues (soit une durée de mise en culture équivalente au total à 3 – 4 cycles cellulaires), il faut veiller à ce que les cellules se divisent toujours activement.* »

Le déclarant a expliqué que cette modification des protocoles généraux de traitement était une précaution prise en l'absence d'information sur le possible impact de la MDPC sur le cycle

¹⁵ Le prélèvement doit être réalisé à l'issue d'une période équivalente à 1,5 à 2 fois la durée normale du cycle cellulaire, soit 20 à 24 heures.

cellulaire ou d'une possible interaction entre la MDPC et la cytB. Il a également été indiqué par le déclarant que les modifications au protocole n'ont pas eu d'impact sur l'indice de prolifération des cellules dont la division cytoplasmique a été bloquée (« *cytokinesis-block proliferation index* » ou CBPI).

La bibliographie fournie par le déclarant (Whitwell *et al.*, 2019) pour justifier la déviation de protocole au cours des traitements de longue durée permet d'objectiver le maintien d'une division lymphocytaire au-delà de 96h après la stimulation par le PHA mais elle montre également que, pour plusieurs molécules testées, ces conditions favorisent significativement la cytotoxicité. L'utilisation de cette déviation, sans preuve d'interaction entre le produit d'essai et la cytochalasine B, peut donc amener à réduire l'amplitude des doses testées sans justification. En effet, les résultats obtenus au cours de l'expérience 2 mettent en évidence des fréquences de micronoyaux comprises dans l'intervalle des contrôles négatifs de l'étude et dans l'intervalle à 95 % des témoins historiques, mais une exception est néanmoins observée pour la concentration la plus forte testée de 1 600 µg.mL⁻¹ (expérience 2) après 20 heures de traitement, pour laquelle le résultat est à la fois supérieur au témoin négatif contemporain avec un test de tendance linéaire significatif (p=0,027) et au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle 95 % des témoins historiques négatifs. Dans cette expérience, la cytotoxicité observée de 53,5 % reste en deçà de la limite recommandée dans la ligne directrice OCDE 487 (55 ± 5 % avec cytB). Ce résultat n'a pas pu être confirmé car les résultats obtenus à cette même concentration sont ininterprétables dans les expériences 3 et 4 en raison d'une cytotoxicité trop importante (75,4 et 82,7%, respectivement). Il est à noter qu'un niveau de cytotoxicité similaire à celui observé dans l'expérience 2 à la dose de 1600 µg.mL⁻¹ est atteint dans les expériences 3 et 4 à des concentrations de MDPC bien inférieures (d'un facteur 2), concentrations auxquelles la fréquence de micronoyaux n'est pas augmentée. Ce résultat pourrait suggérer que l'augmentation de fréquence de micronoyaux constatée à 1 600 µg.mL⁻¹ dans l'expérience 2 pourrait ainsi être décorrélée de la cytotoxicité.

Après consultation du déclarant à ce propos, ce dernier a indiqué souhaiter tester la reproductibilité de l'observation à 1600 µg.mL⁻¹ de l'expérience 2 en réalisant les expériences 3 et 4. A l'issue de ces expériences, le déclarant a observé une toxicité à cette concentration. Ce résultat n'a donc pas été pris en compte par ce dernier et cantonne ainsi l'interprétation aux résultats issus de concentrations plus faibles (84,7 ; 493,8 et 888,9 µg.mL⁻¹ pour l'expérience 3, et 47,0 ; 274,3 et 493,8 pour l'expérience 4). En outre, il est difficile d'évaluer la relation dose-réponse, le déclarant n'ayant fourni que trois concentrations interprétables par essai, non identiques entre les essais. Le CES « Eaux » s'interroge toutefois sur la pertinence du résultat obtenu à la plus forte dose lors de l'expérience 2 puisqu'elle n'a pas pu être reproduite dans les expériences 3 et 4 : il n'est donc pas formellement possible d'exclure, sur la base de l'expérience 2, que cette dose induise une augmentation du nombre de micronoyaux. Comme mentionné précédemment, le rallongement du temps de traitement peut, pour certaines substances, accroître la cytotoxicité, ce qui peut masquer l'apparition des micronoyaux. Ainsi, il n'est donc pas possible d'exclure que la non interprétabilité du résultat ambigu à 1600 µg.mL⁻¹ due à la cytotoxicité excessive soit une conséquence de la déviation à la ligne directrice.

Enfin, le CES « Eaux » note également que les témoins positifs en l'absence d'activation métabolique lors des expériences 1 et 2 ne sont pas compris dans l'intervalle des témoins historiques (valeur plus haute qu'attendue). Ces résultats sont considérés acceptables par le déclarant car très proches de la borne supérieure de l'intervalle des témoins historiques et

statistiquement significatifs. Cette déviation peut être considérée comme mineure au vu des données expérimentales dans leur ensemble et n'impactent donc pas l'interprétation des résultats.

Le CES « Eaux » estime donc que le test des micronoyaux *in vitro* dans les conditions expérimentales choisies par le déclarant n'a pas permis de lever le doute quant à l'absence, pour la MDPC, d'effet clastogène ou aneugène au regard des données obtenues.

■ Conclusions sur le potentiel génotoxique de la MDPC

Considérant que :

- de manière globale, en dépit d'un nombre conséquent d'études menées sur ce métabolite (six études), le protocole s'écarte pour la plupart d'entre elles, au moins en partie, des recommandations standard des lignes directrices de l'OCDE dans leur version actuelle pour les essais de produits chimiques ;
- les essais explorant les potentialités mutagènes de la MDPC, tout en comportant des déviations mineures, permettent de conclure, au regard des données expérimentales disponibles, que la MDPC n'induit pas de mutation génique sur les systèmes étudiés ;
- les essais explorant les potentialités clastogènes ou aneugènes de la MDPC ne permettent pas, dans les conditions expérimentales choisies, de lever tout doute quant à l'absence de tels effets pour la MDPC ;

le CES « Eaux » considère qu'il n'est pas possible d'exclure l'existence d'un potentiel génotoxique de la MDPC.

3.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite méthyl-desphényl-chloridazone

Sur la base des données des monographies européennes, des études de génotoxicité complémentaires transmises par le déclarant et de la recherche bibliographique réalisée, et selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH, **le métabolite méthyl-desphényl-chloridazone est considéré comme un métabolite « 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 a été saisie par la Direction générale de la santé pour réexaminer le caractère « pertinent » ou « non pertinent » du métabolite méthyl-desphényl-chloridazone à la lumière de nouvelles données transmises par la société BASF, titulaire d'autorisations – échues à ce jour – de produits à base de la substance active chloridazone. Ce réexamen s'est effectué en appliquant la méthodologie élaborée par l'Agence dans le cadre de son avis du 30 janvier 2019, en prenant en compte les données disponibles, y compris les plus récents essais selon les lignes

directrices OCDE (essais 471 et 487). Entre autres, l'Anses note que les choix faits tant dans la conduite, que dans l'interprétation des quatre séries d'expériences réalisées dans le cadre du test *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères n'ont pas permis de lever les doutes sur le caractère aneugène ou clastogène du métabolite expertisé.

L'Agence adopte les conclusions du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » et considère, au vu de l'analyse des données scientifiques, que la pertinence pour les eaux destinées à la consommation humaine du métabolite méthyl-desphényl-chloridazone reste justifiée.

L'Anses rappelle que cet avis constitue le résultat d'une évaluation scientifique et une proposition de classement dans le cadre des dispositions de surveillance de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Les conclusions de cette expertise ont pour objectif d'appuyer les autorités sanitaires (Direction générale de la santé et Agences régionales de santé) dans leurs décisions à ce sujet.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

Pesticides, métabolite, pertinence, EDCH, eau de boisson, méthyl-desphényl-chloridazone.
Pesticides, metabolite, relevant, drinking-water, methyldesphenylchloridazon.

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. » Maisons-Alfort : Anses, 101 p.
- Anses. 2020. « Avis de l'Anses du 23 avril 2020 relatif à la détermination de la pertinence pour les eaux destinées à la consommation humaine pour les métabolites de pesticides desphényl-chloridazone et méthyl-desphényl-chloridazone. » Maisons-Alfort : Anses, 16 p.
- Anses. 2023. « Avis de l'Anses relatif au réexamen du classement de la pertinence pour le métabolite desphényl-chloridazone dans les eaux destinées à la consommation humaine. » Maisons-Alfort : Anses, 18 p.
- Blaich, G., M. Göttlicher, P. Cikryt et M. Metzler. 1988. « Induction of P-450 isoenzyme activities in Syrian golden hamster liver compared to rat liver as probed by the rate of 7-alkoxyresorufin-O-dealkylation. » *Chem Biol Interact* 67 (1-2): 129-38. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(88\)90092-0](https://doi.org/10.1016/0009-2797(88)90092-0).
- Burke, M. D., R. A. Prough et R. T. Mayer. 1977. « Characteristics of a microsomal cytochrome P-448-mediated reaction. Ethoxyresorufin O-de-ethylation. » *Drug Metab Dispos* 5 (1): 1-8.
- EFSA. 2004a. *Draft Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Germany. Chloridazon_DAR_01_Vol 1.pdf* – Non publié.
- EFSA. 2004b. *Draft Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Germany. Chloridazon_DAR_09_Vol 3_B6.pdf* – Non publié.
- EFSA. 2004c. *Draft Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Germany. Chloridazon_DAR_12_Vol 3_B9.pdf* – Non publié.
- EFSA. 2007. « Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chloridazon. », 1-82.
- EFSA. 2018. Scientific Committee, Hardy A, Benford D, Halldorsson T, Jeger M, Knutsen HK, More S, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, Ricci A, Rychen G, Silano V, Solecki R, Turck D, Younes M, Aquilina G, Crebelli R, Geurtler R, Hirsch-Ernst KI, Mosesso P, Nielsen E, van Benthem J, Carfi M, Georgiadis N, Maurici D, Parra Morte J and Schlatter J, 2017. « Scientific Opinion on the clarification of some aspects related to genotoxicity assessment. » *EFSA Journal* 2017;15(12):5113, 25 p. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5113>
- EPA. 1998. « Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5100 Bacterial Reverse Mutation Test. United States Environmental Protection Agency.
- Lum, P. Y., S. Walker et C. Ioannides. 1985. « Foetal and neonatal development of cytochrome P-450 and cytochrome P-448 catalysed mixed function oxidases in the rat: induction

- by 3-methylcholanthrene. » *Toxicology* 35 (4): 307-17. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(85\)90064-2](https://doi.org/10.1016/0300-483x(85)90064-2).
- Phillipson, C. E. et C. Ioannides. 1983. « Activation of aromatic amines to mutagens by various animal species including man. » *Mutat Res* 124 (3-4): 325-36. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(83\)90203-3](https://doi.org/10.1016/0165-1218(83)90203-3).
- Prival, M. J., V. D. King et A. T. Sheldon, Jr. 1979. « The mutagenicity of dialkyl nitrosamines in the Salmonella plate assay. » *Environ Mutagen* 1 (2): 95-104. <https://doi.org/10.1002/em.2860010202>.
- Prival, M. J. et V. D. Mitchell. 1982. « Analysis of a method for testing azo dyes for mutagenic activity in Salmonella typhimurium in the presence of flavin mononucleotide and hamster liver S9." *Mutat Res* 97 (2): 103-16. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(82\)90008-5](https://doi.org/10.1016/0165-1161(82)90008-5).
- Weinstein, D., M. Katz et S. Kazmer. 1981. « Use of rat/hamster S-9 mixture in the Ames mutagenicity assay. » *Environ Mutagen* 3 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1002/em.2860030102>.
- Whitwell J, Smith R, Chirom T, Watters G, Hargreaves V, Lloyd M, Phillips S, Clements J. 2019. « Inclusion of an extended treatment with recovery improves the results for the human peripheral blood lymphocyte micronucleus assay. » *Mutagenesis*. 2019 Sep 20;34(3):217-237. doi: 10.1093/mutage/gez011. PMID: 31209484.

Normes

- OCDE. 1986. *Essai n° 482. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicologie génétique: Lésion et réparation d'ADN - Synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules de mammifère - in vitro* Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE. 1997a. *Essai n° 471. 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. 1997b. *Essai n° 475. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères*. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE. 1997c. *Essai n° 476. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essais in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant les gènes HPRT et XPRT*. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE. 2016a. *Essai n° 475. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères*. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE. 2016b. *Essai n° 476. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essais in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant les gènes HPRT et XPRT*. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE. 2016c. *Essai n° 487. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Test des micronoyaux in vitro sur cellules de mammifères*. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE. 2020., *Essai n° 471: Essai de mutation réverse sur des bactéries*, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071254-fr>.

Législation et réglementation

Règlement (UE) n° 2017/735 de la Commission du 14 février 2017 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique, l'annexe du règlement (CE) n° 440/2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

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.

Règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).

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.

Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184&from=FR>.

Directive 92/69/CEE de la Commission du 31 Juillet 1992 portant dix-septième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Directive 87/302/CEE de la Commission du 18 novembre 1987 portant neuvième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Articles R. 1321-1 et suivants du code de la santé publique.

Arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R1321-2, R1321-3, R1321-7 et R1321-38 du code de la santé publique.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Avis de l'Anses relatif au réexamen du classement de la pertinence pour le métabolite méthyl-desphényl-chloridazone dans les eaux destinées à la consommation humaine. (saisine 2022-SA-0162-b). Maisons-Alfort : Anses, 19 p.

ANNEXE 1 – SCHÉMA DÉCISIONNEL DE LA PERTINENCE DES MÉTABOLITES DE PESTICIDES POUR LES EDCH

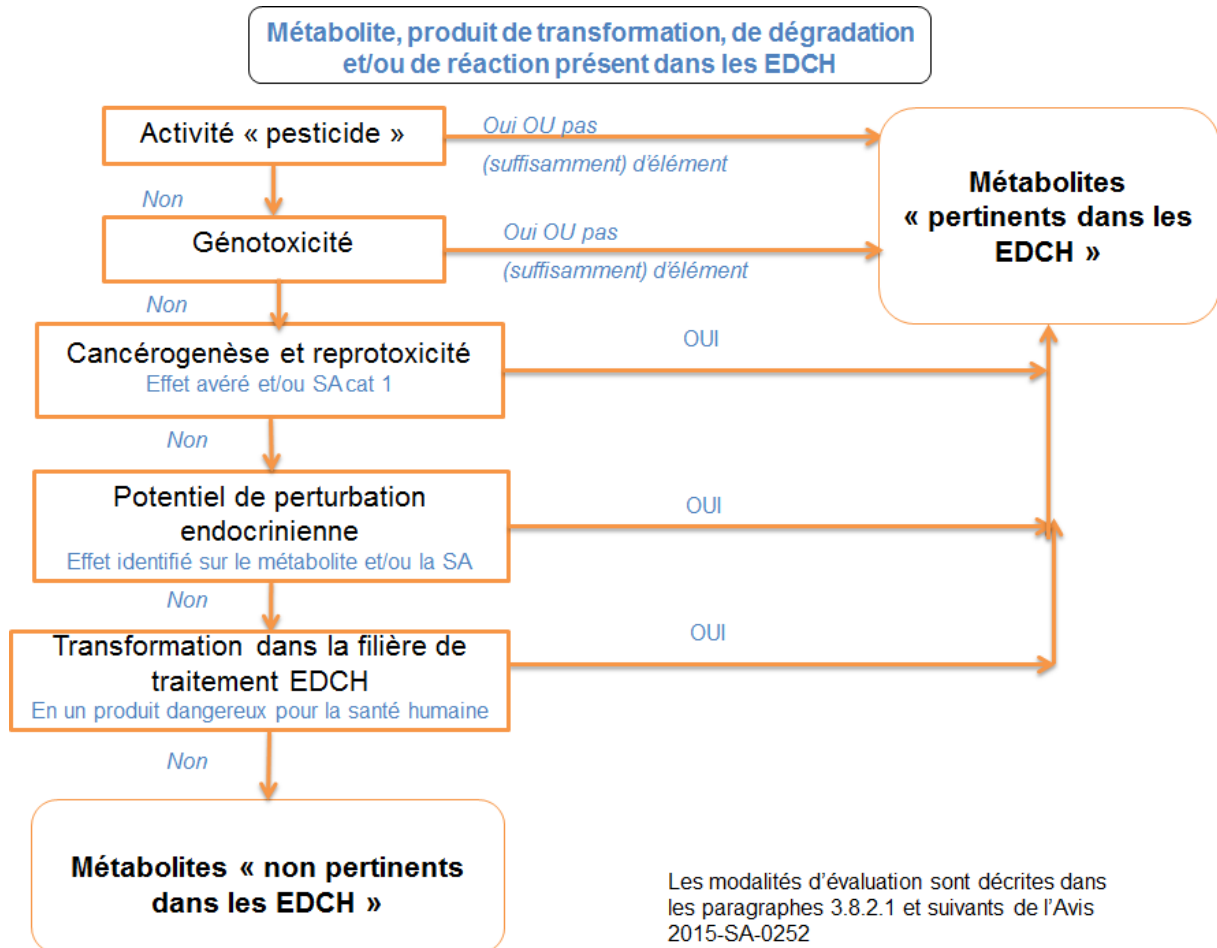


Figure 1 : Schéma décisionnel de la pertinence des métabolites de pesticide pour les EDCH (d'après l'avis de l'Anses 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019).

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.

GROUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH III » (2020-2023)

Président

M. Michel JOYEUX – Médecin toxicologue, retraité d'Eau de Paris et de l'École Pratique des Hautes Études (EPHE) - Compétences : toxicologie, évaluation quantitative des risques sanitaires et méthode d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnementale.

Membres

Mme Aurore COLLIN – Pharmacien toxicologue, Maître de conférence à l'Université Clermont-Auvergne - Compétences : toxicologie (hépatotoxicité, neurotoxicité, génotoxicité), évaluation quantitative des risques sanitaires, valeurs toxicologiques de référence.

M. Fabrice DASSONVILLE – *Démission en juillet 2023* – Ingénieur du génie sanitaire, responsable régional du domaine des eaux / périnatalité et santé environnement / air extérieur (pollens et allergies) / pesticides à l'Agence Régionale de Santé de Provence Alpes Côte d'Azur (ARS PACA) - Compétences : santé environnementale, évaluation et gestion des risques sanitaires (risques chimiques et bactériologiques), EDCH, base de données SISE-Eaux.

M. Joseph DE LAAT – Professeur des universités en chimie, retraité de l'Université de Poitiers - Compétences : chimie des eaux, traitement des eaux (oxydation chimique, adsorption sur charbon actif, désinfection et photolyse UV, procédés membranaires), cinétique chimique, conception et dimensionnement de stations d'épuration.

Mme Isabelle DUBLINEAU – Ingénieur évaluation des risques radiologiques à l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) - Compétences : radiotoxicologie (système digestif, néphrotoxicité), EDCH, contamination environnementale.

Mme Barbara LE BOT – Professeur des Universités en chimie analytique à l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) - Compétences : constituants et contamination des eaux transfert et devenir dans l'environnement, évaluation des expositions, analyses des eaux (polluants émergents, contrôle sanitaire des EDCH), santé environnementale.

Mme Marion MORTAMAI – Vétérinaire épidémiologiste, Maître de conférence à l'Université de Montpellier - Compétences : épidémiologie, statistiques, neurotoxicité.

M. Christophe ROSIN – Unité chimie des eaux - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN), Anses – Compétences : chimie des eaux, analyses chimiques des eaux (développement et validation de méthodes, éléments minéraux, micropolluants organiques, prélèvements d'eau).

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Pharmacien, Professeur des Universités en Santé Publique à l'Université Clermont-Auvergne - Compétences : santé environnementale, épidémiologie, évaluation quantitative des risques sanitaires.

Mme Camille SAVARY – Pharmacien toxicologue, Maître de conférence à l'Université d'Angers - Compétences : toxicologie (toxicologie cellulaire et moléculaire, hépatotoxicité, toxicité des nanoparticules), pesticides et métabolites de pesticide.

RAPPORTEURS

Mme Aurore COLLIN – Pharmacien toxicologue, Maître de conférence à l'Université Clermont-Auvergne - Compétences : toxicologie (hépatotoxicité, neurotoxicité, génotoxicité), évaluation quantitative des risques sanitaires, valeurs toxicologiques de référence.

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien en chef, Service de santé des armées, Ministère de la Défense - Compétences : toxicologie générale, réglementation EDCH et produits phytosanitaires, évaluation européenne des produits phytosanitaires et de leurs métabolites.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Lauren ARPIN-PONT – Direction d'évaluation des risques, unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Anses

Mme Esther CHABOT – Direction d'évaluation des risques, unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Anses

Contribution scientifique

Mme Adeline CAVELIER – Direction d'évaluation des produits réglementés – Anses

Mme Farida OUADI – Direction d'évaluation des produits réglementés – Anses

Secrétariat administratif

Mme Françoise LOURENCO – Anses