

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 14 janvier 2021

## **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 : métolachlore OXA (CGA 51202), métolachlore ESA (CGA 354743) et métolachlore NOA 413173 (SYN 547627)**

---

*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 15 juillet 2019 par la Direction générale de la santé (DGS) pour caractériser la pertinence dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) des métabolites de pesticides suivants : métolachlore OXA (CGA 51202), métolachlore ESA (CGA 354743), métolachlore NOA 413173 (SYN 547627).

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

La directive 98/83/CE<sup>1</sup> fixe des limites de qualité (LQ) dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents (0,1 µg.L<sup>-1</sup> par substance individuelle et 0,5 µg.L<sup>-1</sup> pour la somme des pesticides et métabolites pertinents)<sup>2</sup>, mais ne définit ni ne propose des critères ou des modalités d'évaluation de la pertinence. Ainsi, afin notamment de répondre aux enjeux de gestion locale lorsque des métabolites de pesticides sont présents à des concentrations supérieures aux LQ 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 n° 2015-SA-0252). Ces travaux ont fait l'objet d'un avis en date du 30 janvier 2019<sup>3</sup>.

Dans le cadre de l'avis précité, les métabolites ESA (CGA 354743) et OXA (CGA 51202) du S-métolachlore ont déjà fait l'objet d'une évaluation de leur pertinence en 2018. Les deux

---

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

<sup>2</sup> À l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlore époxyde pour lesquels la valeur est de 0,03 µg.L<sup>-1</sup>

<sup>3</sup> 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.

métabolites avaient été classés « pertinents pour les EDCH » considérant, d'une part, l'insuffisance de données relatives à leur activité « pesticide » et, d'autre part, le manque de robustesse de certaines données ne permettant pas de conclure sur leur potentiel génotoxique.

Cette expertise avait été menée alors que la procédure européenne de réévaluation de la substance active (SA) mère, le S-métolachlore, était en cours.

Depuis, des données complémentaires, portant notamment sur l'activité « pesticide » et le potentiel génotoxique des métabolites, ont été transmises par le notifiant à la demande de l'agence européenne de sécurité des aliments (« European food safety authority » ou Efsa) dans le cadre de cette procédure européenne. La DGS a alors saisi l'Anses pour :

- d'une part réévaluer la pertinence du métolachlore ESA (CGA 354743) et du métolachlore OXA (CGA 51202) au vu de ces nouvelles données ;
- d'autre part, évaluer la pertinence pour les EDCH d'un troisième métabolite du métolachlore, le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627).

Après échange entre la DGS et l'Anses, il a été convenu que l'instruction de cette saisine serait initiée une fois ces données complémentaires évaluées dans le cadre de la procédure européenne.

## **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 III) lors de ses réunions du 21 octobre et 27 novembre 2020. Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » le 10 novembre 2020 et adoptés le 8 décembre 2020.

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 ERS EDCH III ET DU CES EAUX**

La méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Annexe 1), détaillée dans l'avis susmentionné<sup>3</sup>, a été appliquée à ces trois molécules.

Les données considérées pour évaluer leur pertinence pour les EDCH sont issues soit de la documentation disponible dans le cadre de la demande de réapprobation du S-métolachlore (les rapports d'évaluation du S-métolachlore rédigés par l'État membre rapporteur du dossier de réévaluation, soit le « Rapporteur Member State » ou RMS)<sup>4,5</sup>, soit de la littérature scientifique. Il est à noter qu'au moment de la rédaction de cet avis, les conclusions de l'Efsa ne sont pas encore disponibles.

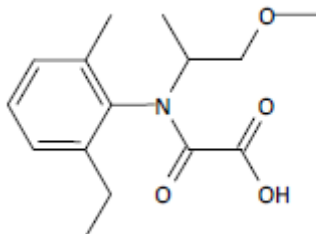
<sup>4</sup> *Draft Renewal Assessment Report. S-Metolachlor. Volume 1. Rev. 1 – 21 August 2020 - Non publié.*

<sup>5</sup> *Draft Renewal Assessment Report. S-Metolachlor. Volume 3 – B.6 Toxicology and metabolism data et Volume 3 – B.9 Ecotoxicology data. Rev. 1 – 21 August 2020 - Non publié.*

### 3.1. Métolachlore OXA (CGA 51202)

#### 3.1.1. Identification

Le métolachlore OXA (pour « Oxanilic Acid », appelé CGA 51202, portant le numéro CAS 152019-73-3) correspond au racémate de l'acide [(2-éthyl-6-méthylphényl)(1-méthoxy-2-propanyl)amino](oxo)acétique (Figure 1) :



**Figure 1** : Structure chimique du métolachlore OXA (CGA 51202) (d'après *S-Metolachlor. Volume 3 – B.6 Toxicology and metabolism data Rev. 1 – 21 August 2020*).

#### 3.1.2. Évaluation de la pertinence

Comme indiqué dans le chapitre 1, la pertinence du métolachlore OXA (CGA 51202) dans les EDCH a fait l'objet d'une évaluation en 2018 dans le cadre de l'avis 2015-SA-252. Les conclusions de cet avis sont rappelées pour chaque critère de l'arbre décisionnel et amendées en fonction des données complémentaires.

La recherche bibliographique réalisée en 2018 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 réactualisée en septembre 2020.

Par ailleurs, à ce jour, la SA parente du métabolite, le S-métolachlore, n'est pas classée de manière harmonisée au titre du règlement « Classification, Labelling, Packaging » (CLP) (CE) n°1272/2008<sup>6</sup>.

#### ➤ Examen de l'activité « pesticide »

##### ✓ Rappel des conclusions de l'avis 2015-SA-0252

Il avait été acté que la plupart des études concernant l'activité herbicide étaient insuffisantes pour conclure quant à l'absence d'activité « pesticide » du métolachlore OXA (CGA 51202). En particulier, la SA S-métolachlore n'avait pas été testée en parallèle de ces essais et, par conséquent, aucune comparaison des activités herbicides n'avait pu être réalisée.

##### ✓ Données complémentaires (2020)

Deux nouvelles études sont disponibles dans le rapport d'évaluation (« Draft Renewal Assessment Report » ou DRAR), Volume 3 – B.9 (2020)<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> *Draft Renewal Assessment Report. S-Metolachlor. Volume 3 – B.9 Ecotoxicology data. Rev. 1 – 21 August 2020* - Non publié.

D'après les conclusions du RMS, ces deux études complémentaires ont montré que le métolachlore OXA (CGA 51202) ne présentait pas d'activité « pesticide » à des concentrations où le S-métolachlore présentait une activité herbicide.

Ces études ont été considérées suffisantes pour conclure quant à l'absence d'activité « pesticide » du métabolite.

**En conséquence, le CES « Eaux » considère que le métolachlore OXA (CGA 51202) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.**

➤ *Examen du potentiel génotoxique*

Le rapport d'évaluation européen<sup>8</sup> présente des résumés des résultats des trois essais examinés en 2018 dans le cadre de l'avis 2015-SA-0252 : un test d'Ames, un test de mutation génique *in vitro* au locus HPRT sur cellules de mammifère et un test de micronoyaux *in vivo* sur les érythrocytes de mammifères. Ces résultats sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Résumé des études de génotoxicité du métolachlore OXA (CGA 51202) examinés dans l'avis 2015-SA-0252**

Type d'essai	Système cellulaire	Doses et concentrations testées	Résultat de l'étude	Ligne directrice
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i> )	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA1535, et TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA)	0 ; 312,5 ; 625 ; 1250; 2500 ; 5000 µg/boîte.	Négatif	OCDE 471 (1983)
Test de mutation génique <i>in vitro</i> au locus HPRT sur cellules de mammifère	Cellules d'hamster chinois (V79)	0 ; 0,5 ; 1,0 ; 2,0 et 4,0 mg/mL (essai original), 0 ; 0,375 ; 0,75 ; 1,5 et 3,0 mg/mL (essai confirmatoire),	Négatif	OCDE 476 (1997)
Test de micronoyaux <i>in vivo</i> sur les érythrocytes de mammifères	Érythrocytes de souris (Tif:MAGf)	0 ; 600 ; 1200 et 2400 mg/kg p.c.	Négatif	OCDE 474 (1983)

Les conclusions de l'avis 2015-SA-0252 sont reprises ci-après pour chaque essai et amendées en fonction des données complémentaires.

<sup>8</sup> Draft Renewal Assessment Report. S-Metolachlor. Volume 3 – B.6 Toxicology and metabolism data. Rev. 1 – 21 August 2020 - Non publié.

❖ Test d'Ames

Le potentiel mutagène du métolachlore OXA (CGA 51202) a été évalué en utilisant le test d'Ames (1992) réalisé selon la ligne directrice (LD) 471 de l'OCDE en vigueur au moment de la réalisation du test et effectué en suivant les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

L'étude a été réalisée en utilisant 4 souches de *Salmonella* Typhimurium TA98, TA100, TA1535, et TA1537 et la souche d'*Escherichia coli* WP2 uvrA.

Au cours de cette étude, trois essais ont été réalisés en présence et en l'absence d'un système d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par de l'Aroclor 1254) pour une gamme de doses de métolachlore OXA (CGA 51202) allant de 312,5 à 5000 µg/boîte, soit jusqu'à la dose maximale recommandée par la LD de l'OCDE, qui ne s'était pas révélée toxique. En outre, des contrôles analytiques des solutions de traitement ont été effectués.

Au cours de cette étude, aucune augmentation significative du nombre de colonies révertantes n'a été observée, quelle que soit la souche et le type de traitement.

✓ Rappel des conclusions de l'avis 2015-SA-0252

Dans son avis 2015-SA-0252, l'Anses avait estimé que le test d'Ames ainsi réalisé permettait de conclure que le métolachlore OXA (CGA 51202) n'était pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Test de mutation génique sur cellules de mammifère *in vitro*

L'induction de mutation au locus HPRT dans la lignée cellulaire V79 de hamster chinois a été investiguée en 1999. L'étude est conforme à la LD 476 de l'OCDE en vigueur au moment de la réalisation du test, et a été réalisée sous BPL.

Les cellules V79 ont été traitées pendant 21 heures en l'absence d'activation métabolique (S9-) ou pendant 5 heures en présence d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par de l'Aroclor 1254) à des concentrations allant jusqu'à un maximum de 4,0 mg/mL de métolachlore OXA (CGA 51202). Deux essais ont été réalisés. Des contrôles analytiques des solutions de traitement ont été effectués.

D'après le résumé très synthétique de l'étude disponible dans le rapport d'évaluation européen, au cours du premier essai (original), des augmentations statistiquement significatives ont été observées à la concentration de 0,5 mg/mL (S9-, S9+) et à la concentration de 1,0 mg/mL (S9+), mais pas aux concentrations plus élevées (2,0 et 4,0 mg/mL). En outre, aucune relation concentration-effet n'a été observée. Dans le second essai, ces augmentations de fréquence de mutation n'ont pas été confirmées.

✓ Rappel des conclusions de l'avis 2015-SA-0252

Dans son avis 2015-SA-0252, l'Anses avait estimé que le métolachlore OXA (CGA 51202) n'était pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Test d'induction d'aberrations chromosomiques *in vivo* – test de micronoyaux *in vivo* sur les érythrocytes de mammifères

Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vivo* a été étudié chez la souris Tif:MAGf mâle et femelle en 1992. L'étude, qualifiée de partiellement conforme à la LD OCDE 474 en vigueur au moment de la réalisation de l'essai, a été réalisée sous BPL.

Le métolachlore OXA (CGA 51202) a été administré dans de l'huile d'arachide en dose unique par gavage (5 animaux/sexe/dose) sous un volume de 10 mL/kg p.c. aux doses théoriques de 0, 600,

1200 et 2400 mg/kg p.c. Les contrôles analytiques ayant montré une mauvaise corrélation entre les doses théoriques et les doses calculées aux temps de recueil 24 heures et 48 heures lors du premier essai, un second essai a été réalisé à toutes les doses, au temps de recueil 24 heures et aux doses 0 et 2400 mg/kg p.c, au temps de recueil 48 heures. Des groupes contrôles positifs (cyclophosphamide ou CPA, 64 mg/kg) et négatifs (excipient) ont été réalisés au cours de cet essai.

Les animaux ont été sacrifiés à 24 heures (pour les 3 doses) et à 48 heures (à la dose maximale uniquement) et la moelle osseuse (MO) a été récoltée. L'incidence de micronoyaux a été estimée pour un total de 1000 érythrocytes polychromatiques (« polychromatic erythrocytes » ou PCE) par lame, et les rapports d'érythrocytes normochromatiques (« normochromatic erythrocytes » ou NCE) matures sur PCE ont été déterminés parallèlement.

Dans l'essai validé (2<sup>ème</sup> essai), une augmentation statistiquement significative de l'incidence des cellules micronucléées a été observée à 600 et 1200 mg/kg p.c., uniquement sur les données regroupées des deux sexes. Cependant, étant donné que le très faible nombre de micronoyaux induits est situé dans la plage des contrôles historiques des témoins et que la significativité est principalement due à la valeur extrêmement faible du témoin négatif lors de cet essai, le métolachlore OXA (CGA 51202) a été considéré comme non clastogène et non aneugène dans les conditions expérimentales par les auteurs de l'étude.

Cette étude a néanmoins été considérée comme incomplète par le RMS car un nombre limité de cellules avait été évalué pour une éventuelle induction de micronoyaux (1000 PCE analysés alors que la LD OCDE 474 actuelle (2016) recommande l'analyse de 4000 PCE). Par ailleurs, l'exposition de la MO par le métolachlore OXA (CGA 51202) n'avait pas été clairement démontrée.

✓ Rappel des conclusions de l'avis 2015-SA-0252

L'Anses avait estimé que les conditions expérimentales utilisées au cours de cette étude étaient trop limitées (nombre limité de cellules analysées et aucune démonstration de l'exposition de la MO) et les résultats insuffisamment robustes. Dans ces conditions, l'Anses avait conclu qu'il n'était pas possible de statuer quant à la génotoxicité du métolachlore OXA (CGA 51202).

✓ Données complémentaires (2020)

Le notifiant a soumis une étude concernant la vérification de l'exposition de la MO au métolachlore OXA (CGA 51202) dans les conditions du test de micronoyaux *in vivo* chez la souris après exposition par gavage. La détection du métabolite présent dans le plasma des souris testées se fait en utilisant une méthode analytique validée, par chromatographie liquide avec détection masse/masse.

Cette étude d'exposition est pertinente pour démontrer l'exposition systémique, en particulier du fait qu'elle utilise les mêmes conditions expérimentales (même espèce, même voie d'exposition et même véhicule) que celles appliquées lors du test de micronoyaux *in vivo*. La dose retenue de 2000 mg/kg p.c est légèrement inférieure à celle utilisée lors de l'étude de 1992 (2400 mg/kg p.c) mais cette différence peut être considérée comme acceptable au regard de l'objectif de cette étude.

Le métolachlore OXA (CGA 51202) a été détecté dans tous les échantillons provenant des animaux traités, aux trois temps de prélèvement. Il peut être conclu que la MO a bien été exposée au métolachlore OXA (CGA 51202).

Par ailleurs, il avait été précédemment souligné qu'un nombre limité de cellules avait été évalué avec 1000 PCE analysés. Or, si la LD OCDE 474 actuelle (2016) recommande l'analyse de 4000 PCE, la LD 474 en vigueur au moment de l'étude (1992) pour évaluer l'incidence d'érythrocytes immatures micronucléés était estimée pour 1000 PCE par animal seulement.

Au final, compte tenu de l'absence de génotoxicité dans deux essais *in vitro* sur des systèmes d'essai bactérien et cellulaire et de la démonstration d'une exposition effective de la MO, il peut être avancé que l'analyse d'un nombre d'érythrocytes immatures inférieur aux recommandations actuelles ne remet pas en cause les conclusions de l'absence de potentiel mutagène et génotoxique du métolachlore OXA (CGA 51202).

#### ❖ Conclusion sur le potentiel génotoxique du métolachlore OXA (CGA 51202)

**Sur la base des résultats des trois essais de mutagenèse/génotoxicité et de l'étude complémentaire d'exposition de la MO, le CES « Eaux » considère que le métabolite métolachlore OXA (CGA 51202) n'est ni mutagène, ni génotoxique. L'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.**

##### ➤ Examen de la toxicité sur la reproduction

Lors de la précédente expertise, il avait été indiqué qu'une seule étude de toxicité pour la reproduction réalisée sur une seule espèce (rat) était disponible. Celle-ci a été conduite, en 1992, sous BPL et selon les LD en vigueur. Il s'agit d'une étude de toxicité pour le développement prénatal (LD OCDE 414) effectuée sur des rattes Tif:RAlf. Le métolachlore OXA (CGA 51202) a été administré quotidiennement, par gavage, aux doses de 0, 10, 100 et 1000 mg/kg p.c./j du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> jour après l'accouplement.

Le métabolite n'a provoqué aucune toxicité maternelle. Il a également été conclu qu'aucune augmentation significative des anomalies viscérales ou squelettiques n'a été observée chez les rats nouveau-nés quel que soit le groupe traité.

Le CES « Eaux » précise que cette étude n'est pas suffisante pour évaluer la toxicité de la reproduction dans sa globalité. En effet, la recherche d'embryotoxicité, de fœtotoxicité et de tératogénèse doit également se faire sur une espèce non-rongeur (lapin généralement). Par ailleurs, aucune étude de fertilité et de capacité globale de reproduction ou de toxicité péri- et post-natale voire une étude sur deux générations (chez le rat par exemple) n'est disponible.

Concernant la SA, comme indiqué précédemment, cette dernière n'est pas classée en catégorie 1 toxique pour la reproduction au titre du règlement CLP (CE) n°1272/2008<sup>6</sup>. Il est à noter cependant qu'en raison d'effets tératogènes chez le lapin, la proposition de classification de la SA en catégorie 2 toxique pour la reproduction, H361d (susceptible de nuire au fœtus), a été retenue par le RMS.

**Ainsi, considérant les modalités d'évaluation établies dans le cadre de la méthode exposée dans l'avis 2015-SA-0252, le CES « Eaux » considère que le métolachlore OXA (CGA 51202) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.**

##### ➤ Examen de la cancérogénicité

Aucune étude de cancérogenèse spécifique au métolachlore OXA (CGA 51202) n'est disponible dans le dossier d'approbation de la SA parente ni dans la littérature scientifique.

Concernant la SA parente, en conclusion de la réévaluation (2020) étant donné les preuves limitées du potentiel cancérogène du S-métolachlore, sa classification dans la catégorie cancérogène de catégorie 2, H351 (susceptible de provoquer le cancer) au titre du règlement CLP (CE) n°1272/2008<sup>6</sup>, a été proposée.

**Considérant les modalités d'évaluation établies dans le cadre de la méthode exposée dans l'avis 2015-SA-0252, le CES « Eaux » considère que le métolachlore OXA (CGA 51202) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.**

➤ *Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne*

Les publications scientifiques disponibles sur les propriétés de perturbation endocrinienne (PE) du métabolite OXA ne permettent pas d'évaluer à ce jour s'il répond aux critères de PE établis dans le guide Echa/Efsa (2018<sup>9</sup>).

Concernant la SA, le S-métolachlore, après analyse des données complémentaires transmises par le notifiant et des compléments apportés par le RMS, ce dernier conclut, conformément au guide Echa/Efsa :

- pour l'Homme, les potentielles perturbations oestrogéniques, androgéniques, thyroïdiennes et de la stéroïdogénèse<sup>10</sup> sont considérées comme suffisamment étudiées et aucun effet néfaste n'a été observé. Par conséquent, d'après le RMS, le S-métolachlore ne répond pas aux critères relatifs aux propriétés de PE tels que définis dans le règlement (UE) n° 2018/605 ;
- pour les organismes non-cibles, la modalité thyroïdienne a été suffisamment investiguée et aucun effet néfaste n'a été observé. En revanche, pour les autres axes endocriniens (oestrogéniques, androgéniques et la stéroïdogénèse), l'évaluation n'a pas pu être finalisée en raison de données insuffisantes pour statuer.

**En conclusion, conformément aux modalités d'évaluation établies dans le cadre de la méthode exposée dans l'avis 2015-SA-0252, le métolachlore OXA (CGA 51202) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.**

➤ *Évaluation de la transformation potentielle dans la filière de traitement EDCH*

Lors de la précédente évaluation, il n'avait pas été mis en évidence de données appropriées dans la littérature scientifique concernant la transformation du métolachlore OXA (CGA 51202) dans les filières de traitement, l'identification de sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité.

En 2020, une nouvelle recherche bibliographique conduit aux mêmes conclusions.

**En conséquence, le CES « Eaux » considère que le métolachlore OXA (CGA 51202) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.**

**3.1.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite OXA (CGA 51202)**

Sur la base des données du rapport d'évaluation européen<sup>4,5</sup> et de la recherche bibliographique réalisée en complément, et selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH, le **métolachlore OXA (CGA 51202) est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».**

<sup>9</sup> ECHA / EFSA (2018). *Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n° 528/2012 and (EC) No 1107/2009*. EFSA Journal 2018;16(6):5311, 135 pp.

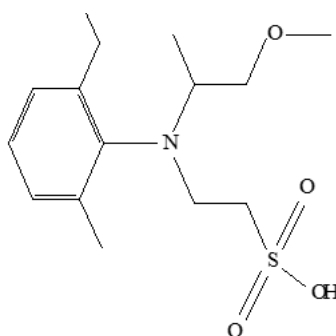
<sup>10</sup> L'identification des perturbateurs endocriniens selon le guide ECHA/EFSA se focalise essentiellement sur les molécules agissant par perturbations oestrogéniques/androgéniques/thyroïdiennes/de la stéroïdogénèse (« EATS modalités »).



## 3.2. Métolachlore ESA (CGA 354743)

### 3.2.1. Identification

Le métabolite métolachlore ESA (pour « Ethane Sulfonic Acid », appelé CGA 354743, portant le numéro CAS 171118-09-5) correspond à l'acide 2-[(2-éthyl-6-méthylphényl)(1-méthoxy-2-propyl)amino]-2-oxoéthanesulfonique (Figure 2) :



**Figure 2 :** Structure chimique du métabolite métolachlore ESA (CGA 354743) (d'après *S-Metolachlor. Volume 3 – B.6 Toxicology and metabolism data Rev. 1 – 21 August 2020*).

### 3.2.2. Évaluation de la pertinence

Comme indiqué dans le chapitre 1 du présent avis, la pertinence du métolachlore ESA (CGA 354743) dans les EDCH a fait l'objet d'une évaluation en 2018. Les conclusions de l'avis 2015-SA-0252 précité sont rappelées pour chaque critère de l'arbre décisionnel, amendées par les conclusions sur les nouvelles données.

En 2018, une recherche bibliographique avait été réalisée concernant les effets mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction et le potentiel de transformation dans les filières de traitement d'EDCH. Elle a été réactualisée en septembre 2020.

Par ailleurs, à ce jour, la SA parente du métabolite, le S-métolachlore, n'est pas classée de manière harmonisée au titre du règlement CLP (CE) n°1272/2008<sup>6</sup>.

#### ➤ *Examen de l'activité « pesticide »*

##### ✓ Rappel des conclusions de l'avis 2015-SA-0252

Il avait été acté que la plupart des études concernant l'activité herbicide étaient insuffisantes pour conclure quant à l'absence d'activité « pesticide » du métolachlore ESA (CGA 354743). En particulier, la SA S-métolachlore n'avait pas été testée en parallèle de ces essais et, par conséquent, aucune comparaison des activités herbicides n'avait pu être faite.

##### ✓ Données complémentaires (2020)

Deux nouvelles études sont disponibles dans le DRAR, Volume 3 – B.9 (2020)<sup>7</sup>.

D'après le RMS, ces deux études complémentaires ont montré que le métolachlore ESA (CGA 354743) ne présente pas d'activité « pesticide » à des taux où le S-métolachlore présente une activité herbicide. Ces études ont été considérées suffisantes pour conclure quant à l'absence d'activité « pesticide » du métolachlore ESA (CGA 354743).

**En conséquence, le CES « Eaux » considère que le métolachlore ESA (CGA 354743) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.**

➤ *Examen du potentiel génotoxique*

Le rapport d'évaluation européen actuel<sup>8,11</sup> présente des résumés des résultats d'un test d'Ames, un test de mutation génique *in vitro* au locus HPRT sur cellules de mammifère, ainsi qu'un test de micronoyaux *in vivo* réalisé chez la souris. Ces résultats sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Résumé des études de génotoxicité du métabolite ESA du S-métolachlore**

Type d'essai	Système cellulaire	Doses et concentrations testées	Résultat de l'étude	Ligne directrice
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i> )	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA)	0 ; 312,5 ; 625, ; 1250 ; 2500 ; 5000 µg/puits	Négatif	OCDE 471 (1983)
Test de mutation génique <i>in vitro</i> au locus HPRT sur cellules de mammifère	Cellules d'hamster chinois (V79)	0 ; 0,19 ; 0,56 ; 1,67 et 5,0 mg/mL (originales et confirmatoires)	Équivoque	OCDE 476 (1997)
Test de micronoyaux <i>in vivo</i> sur les érythrocytes de mammifères	Érythrocytes de souris	0; 1250 ; 2500 , 5000 mg/kg p.c.	Équivoque	OCDE 474 (1997)

Les conclusions de l'avis 2015-SA-0252 sont reprises ci-après pour chaque essai et amendées en fonction des données complémentaires.

❖ Test d'Ames

Le test d'Ames (OCDE 471) a été effectué sous BPL en utilisant différentes souches de *Salmonella* Typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) ou *Escherichia coli* (WP2 uvrA). Le métabolite ESA (CGA 354743) (pureté 95%, numéro de lot RV2816 / 1) dissous dans du

<sup>11</sup> Dans la version 2018 de ce chapitre du rapport d'évaluation européen (*Draft Renewal Assessment Report. S-Metolachlor. Volume 3 – B.6 Toxicology and metabolism data*), figurait un essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur des hépatocytes de mammifères *in vitro* dont le résultat était négatif, ce dernier ne figure plus dans la version 2020 du DRAR.

diméthylsulfoxyde (DMSO) a été testé en triplicat à des concentrations finales de 0 ; 312,5 ; 625 ; 1250 ; 2500 et 5000 µg/boîte, avec et sans S9, pendant 48 heures.

✓ Rappel des conclusions de la saisine 2015-SA-0252

Dans son avis 2015-SA-0252, l'Anses avait estimé que le test d'Ames ainsi réalisé permettait de conclure que le métolachlore ESA (CGA 354743) n'était pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Test de mutation génique *in vitro* au locus HPRT sur cellules de mammifère

L'induction de mutation au locus HPRT a également été étudiée sur des cellules d'hamster chinois V79, sous BPL, selon la LD OCDE 476 (1997). Les cellules V79 ont été exposées pendant 21 heures en l'absence d'activation métabolique (S9-, n=3) ou pendant 5 heures en présence d'activation métabolique (S9 +) aux concentrations de 0 ; 0,19 ; 0,56 ; 1,67 et 5,0 mg/mL de métolachlore ESA (CGA 354743) (98 % de pureté).

✓ Rappel des conclusions de la saisine 2015-SA-0252

Les résultats de l'essai ont été considérés comme équivoques à faiblement positifs sans activation métabolique.

✓ Données complémentaires (2020)

Devant ces résultats équivoques, l'Efsa a demandé au notifiant de fournir des données complémentaires du test HPRT *in vitro* avec le métolachlore ESA (CGA 354743), des considérations de lecture croisée (« read-across ») solides et étayées et d'apporter des informations quant aux témoins historiques.

Le RMS considère que selon la LD (OCDE 476, 2016) concernant les essais *in vitro* de mutation génétique sur les cellules de mammifère, les résultats de ce test HPRT ne peuvent être considérés comme clairement négatifs et demeurent équivoques pour les mêmes raisons que celles énoncées lors de l'évaluation en 2018.

Le CES « Eaux » estime que les éléments complémentaires soumis par le notifiant ne sont pas suffisants. En particulier, une évaluation des relations structure-activité (« Quantitative structure-activity relationship » ou QSAR) a été réalisée *a posteriori* en utilisant un seul système expert. Celle-ci n'apporte aucun élément de nature à remettre en question les conclusions actuelles concernant l'activité mutagène du métolachlore ESA (CGA 354743) observée dans les cellules de mammifères.

Les nouvelles données ne permettent donc pas de lever le doute quant au potentiel mutagène du métolachlore ESA (CGA 354743) selon le test HPRT.

❖ Test de micronoyaux *in vivo* sur érythrocytes de mammifères

Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vivo* a été investigué chez des souris mâles et femelles. L'étude a été réalisée sous BPL en 1998, et le protocole est partiellement conforme à la LD alors en vigueur. Le métolachlore ESA (CGA 354743) (98% de pureté) dilué dans de l'eau distillée a été administré aux doses de 0 ; 1250 ; 2500 et 5000 mg/kg p.c. par gavage dans un volume de 10 mL/kg p.c. (5 souris/sexe/dose). Les animaux ont été sacrifiés à 16, 24 et 48 heures. Un contrôle analytique révélait une correspondance satisfaisante avec les concentrations administrées. Un total de 1000 PCE a été analysé par lame pour la présence de micronoyaux ainsi que le ratio PCE/NCE.

Une légère augmentation (non significative) du nombre de micronoyaux a été observée à la dose maximale chez les deux sexes à 24 heures. L'incidence se situait dans l'intervalle des données historiques des contrôles négatifs. De plus, il a été noté l'absence de relation dose-effet chez les femelles avec des valeurs à la dose faible et à la dose forte quasi identique. Cependant, la réévaluation mentionne que les données historiques des témoins négatifs et positifs pour les souris utilisées se composaient de seulement sept expériences, qui ont toutes été effectuées en 1998. Or, selon la LD OCDE 474 (2016), un minimum de dix expériences est nécessaire pour une base de données de contrôles historiques afin d'atteindre une robustesse statistique, et le décompte de cellules supplémentaires est suggéré si la fréquence moyenne des érythrocytes immatures micronucléés de la base de données historiques des contrôles négatifs est inférieur à 0,1%.

✓ Rappel des conclusions de l'avis 2015-SA-0252

L'étude est uniquement considérée comme informative par le CES « Eaux » car un nombre limité de cellules a été évalué pour une éventuelle induction de micronoyaux (2000 cellules ont été analysées dans cette étude alors qu'une analyse de 4000 cellules est recommandée par la LD OCDE 474 (2016)).

Dans les conditions de l'étude, les résultats n'ont donc pas été considérés comme suffisamment robustes pour conclure sur le potentiel génotoxique du métolachlore ESA (CGA 354743). Le notifiant a été invité par l'Efsa à fournir des considérations supplémentaires sur l'acceptabilité de l'étude (nombre de PCE comptabilisés et témoin historique) et des preuves supplémentaires de l'exposition de la MO.

✓ Données complémentaires (2020)

Données complémentaires concernant la preuve de l'exposition de la MO :

Pour démontrer l'exposition de la MO au métolachlore ESA (CGA 354743) dans la principale étude de micronoyaux *in vivo*, une étude de preuve d'exposition a été menée. Le métolachlore ESA (CGA 354743) a été détecté dans le plasma de souris, 1 et 4 heures après l'administration en utilisant une méthode analytique quantitative validée. Sur la base des résultats de ces études, il est conclu qu'une exposition suffisante de la MO a été obtenue dans l'étude principale de micronoyaux *in vivo* sur le métolachlore ESA (CGA 354743).

D'après le RMS, l'étude est acceptable. Le métolachlore ESA (CGA 354743) a été détecté dans le plasma de souris CD-1 aux temps 1, 4 et 24 h après une administration orale unique à 2000 mg/kg p.c. Selon l'avis scientifique de l'Efsa de 2017<sup>12</sup>, cela suffit à confirmer que la MO a été exposée au métolachlore ESA (CGA 354743).

Données complémentaires concernant le nombre de cellules évaluées et la fiabilité des témoins historiques :

Malgré une justification du notifiant sur le nombre total de PCE mesuré (2000 chez 10 animaux au lieu de 4000 sur 5 animaux) et l'utilisation d'une dose supérieure aux exigences actuelles (5000 mg/kg p.c. au lieu de 2000 mg/kg p.c.), l'étude est toujours considérée comme équivoque par le RMS. Ce dernier souligne qu'il existe une tendance statistiquement significative du nombre de micronoyaux observés chez les animaux mâles et femelles. En outre, même si l'évaluation de l'étude a été effectuée en utilisant la LD en vigueur au moment de la réalisation de l'essai (avec notamment moins de cellules analysées), celle-ci manque de puissance statistique alors même qu'une tendance est observée. La fiabilité des données de contrôles historiques reste également limitée.

<sup>12</sup> EFSA. (2017). *Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment*. EFSA Journal 2017; 15 (12): 5113.

### ❖ Conclusion sur le potentiel génotoxique du métolachlore ESA (CGA 354743)

Ainsi, considérant :

- pour le test de mutation génique *in vitro* au locus HPRT :
  - les résultats faiblement positifs sur cellules d'hamster chinois sans activation métabolique ;
  - une analyse *in silico* (QSAR) réalisée par le notifiant n'apportant aucun élément de nature à remettre en question les conclusions actuelles concernant l'activité mutagène du métolachlore ESA (CGA 354743) observée dans les cellules de mammifères ;
- pour le test de micronoyaux *in vivo* réalisé sur cellules de MO de souris :
  - les résultats, bien que négatifs, pas suffisamment robustes pour conclure quant à l'absence d'effet génotoxique du métolachlore ESA (CGA 354743) ;

le CES « Eaux considère qu'il n'est toujours pas possible d'exclure formellement un effet mutagène ou génotoxique du métolachlore ESA (CGA 354743).

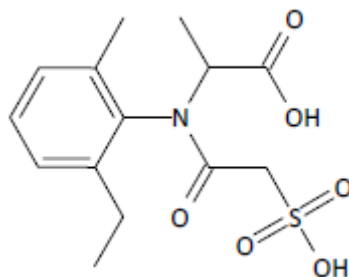
#### 3.2.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite ESA (CGA 354743)

Sur la base des données des rapports d'évaluation européen<sup>8</sup> et de la recherche bibliographique réalisée en complément, et selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH, considérant les résultats équivoques et les manquements soulevés lors de l'examen des études réalisées pour l'évaluation de son potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo*, le **métolachlore ESA (CGA 354743) est considéré comme un métabolite pertinent pour les EDCH.**

### 3.3. Métolachlore NOA 413173

#### 3.3.1. Identification

Le métabolite métolachlore NOA 413173 (également appelé R926901 ou SYN 547627, portant le numéro CAS 1418095-19-8) correspond à l'acide (2S)-2-[(2-éthyl-6-méthylphényl)(2-sulfonatoacétyl)amino]propanoïque (Figure 3) :



**Figure 3** : Structure chimique du métabolite métolachlore NOA 413173 (d'après *S-Metolachlor. Volume 3 – B.6 Toxicology and metabolism data. Rev. 1 – 21 August 2020*).

### 3.3.2. Évaluation de la pertinence

Comme indiqué dans le chapitre 1 du présent avis, il s'agit de la première évaluation de la pertinence intégrant les données relatives au métabolite telles que présentées dans les rapports d'évaluation du S-métolachlore rédigés par le RMS<sup>4,5</sup>. Une recherche bibliographique a été réalisée en 2020 concernant les effets mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction et le potentiel de transformation dans les filières de traitement d'EDCH.

Par ailleurs, à ce jour, la SA parente du métabolite, le S-métolachlore, n'est pas classée de manière harmonisée au titre du règlement CLP (CE) n°1272/2008<sup>6</sup>.

#### ➤ Examen de l'activité « pesticide »

Trois études sont disponibles dans le DRAR, Volume 3 – B.9 (2020).

D'après le RMS, ces études ont montré que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) ne présente pas d'activité « pesticide » à des concentrations où le S-métolachlore présente une activité herbicide.

Ces études ont été considérées suffisantes pour conclure quant à l'absence d'activité « pesticide » du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627).

**En conséquence, le CES « Eaux » considère que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.**

#### ➤ Examen du potentiel génotoxique

Le rapport d'évaluation européen<sup>8</sup> présente des résumés détaillés des résultats d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* au locus TK sur cellules de mammifère, ainsi que d'un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* réalisé sur lymphocytes humains. Ces résultats sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Résumé des études de génotoxicité du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627)**

Type d'essai	Système cellulaire	Doses et concentrations testées	Résultat de l'étude	Ligne directrice
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i> )	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA)	312,5 à 5000 µg/boîte	Négatif	OCDE 471 (1997)
Test de mutation génique <i>in vitro</i> au locus TK sur cellules de mammifère	Cellules L5178Y de lymphome de souris	141 à 4512 µg/mL	Négatif	OCDE 476 (1997)

Essai d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> chez les mammifères	Lymphocytes humains	1473,3 à 4512 µg/mL	Équivoque	OCDE 473 (1997)
--	---------------------	---------------------	-----------	-----------------

#### ❖ Test d'Ames

Le test d'Ames a été réalisé conformément aux recommandations et LD en vigueur au moment de la réalisation de l'essai. Il a été effectué sous BPL. L'étude a été réalisée en utilisant 5 souches de *Salmonella* Typhimurium TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537, ainsi que 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 exogène (S9 de foie de rat induit par de l'Aroclor 1254) en utilisant une gamme de doses de métolachlore NOA 413173 (SYN 547627), dont la pureté est de 92% (m/m), allant de 312,5 à 5000 µg/boîte, soit la dose maximale recommandée par la LD OCDE 471. Le RMS a noté l'absence de titration des solutions testées, mais considère ce point comme une déviation mineure, ne remettant pas en cause la validité du test. En outre, quelques augmentations isolées de 1,5 fois le nombre de révertants du témoin négatif ont été notées, mais sans relation dose-effet, sans remise en cause du contrôle historique ou sans reproductibilité entre les essais, ne constituant donc pas un critère de positivité du test.

Le CES « Eaux » estime que le test d'Ames ainsi réalisé permet de conclure que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

#### ❖ Test de mutation génique *in vitro* au locus TK sur cellules de mammifère

L'induction de mutation au locus TK vis-à-vis des cellules L5178Y de lymphome de souris a également été investiguée. L'étude a été réalisée selon les recommandations et LD en vigueur au moment de la réalisation de l'essai. Elle a été réalisée sous BPL. Les cellules L5178Y de lymphome de souris ont été traitées pendant 4 heures en l'absence (S9-) ou en présence d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par phénobarbital) à des concentrations allant de 141 à 4512 µg/mL de métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) (Lot N° MES 299/1, pureté 73%).

Aucune augmentation significative des fréquences de mutation n'a été observée quels que soient la concentration et le type de traitement.

Malgré des déviations observées à la LD en vigueur à ce jour et aux recommandations des BPL, le CES « Eaux » estime qu'elles restent mineures et ne sont pas de nature à remettre en question les résultats observés.

Ainsi le CES « Eaux », à l'instar du RMS, considère que le test de mutation génique *in vitro* au locus TK sur cellules de mammifère permet de conclure que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

#### ❖ Essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* réalisé sur lymphocytes humains

Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* a été étudié sur lymphocytes humains selon la LD OCDE 473 en vigueur au moment de la réalisation de l'essai. L'étude a été réalisée sous BPL. Les lymphocytes humains ont été traités en l'absence ou en présence d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par phénobarbital) à des concentrations allant de 1473,3 à 4512 µg/ml. Deux essais indépendants ont été réalisés aussi bien avec S9-mix (4 heures de traitement) que sans S9-mix (4 et 22 heures de traitement). Les témoins positifs (« éthylméthane sulfonate cyclophosphamide » EMS, ou CPA), respectivement sans et avec activation métabolique) ont

montré une nette augmentation des cellules présentant des aberrations chromosomiques de structure.

En revanche, le RMS note que :

- les taux de cellules présentant des aberrations après traitement avec la substance d'essai sont non significativement supérieurs aux valeurs des contrôles négatifs des essais correspondants et en dehors de la plage des données historiques des contrôles négatifs du laboratoire pour tout ou partie des concentrations du deuxième essai sans activation métabolique (22 heures) et des deux essais avec activation métabolique (4 heures). Ces dépassements sont limités mais nombreux et sans relation concentration-réponse évidente. Ils correspondent à des cassures et non des échanges sauf une exception ;
- seules 200 métaphases par concentrations ont été évaluées au lieu de 300 métaphases comme l'exige la version actuelle de la LD 473 de l'OCDE.

Pour ces raisons, le RMS et le CES « Eaux » considèrent le résultat de l'essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* réalisé sur lymphocytes humains équivoque et ne permet pas formellement d'exclure un effet clastogène du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627).

#### ❖ Conclusion sur le potentiel génotoxique du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627).

Sur la base des résultats du test d'Ames et du test de mutation génique *in vitro*, le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas considéré comme mutagène.

En revanche, s'agissant du test d'aberrations chromosomiques *in vitro* réalisé sur lymphocytes humains et considérant les résultats équivoques et les conditions de réalisation de ce test, le CES « Eaux » estime qu'il n'est pas possible d'exclure un effet clastogène du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627).

#### 3.3.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627)

Sur la base des données des rapports d'évaluation européen<sup>8</sup> et de la recherche bibliographique réalisée en complément, et selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH, considérant les résultats équivoques et les manquements soulevés lors de l'examen des études réalisées pour l'évaluation de son potentiel génotoxique *in vitro*, **le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) est considéré comme un métabolite pertinent pour les EDCH.**

#### 3.4. Conclusions du CES « Eaux »

En conclusion, sur la base des données disponibles à ce jour, le CES « EAUX » conclut que :

- le métolachlore OXA (CGA 51202) est non pertinent pour les EDCH ;
- le métolachlore ESA (CGA354743) et le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) sont pertinents pour les EDCH. Par ailleurs, le doute relatif à leur potentiel mutagène et/ou génotoxique ne pouvant être levé, le CES « Eaux » considère que la limite de qualité réglementaire de 0,1 µg/L doit être appliquée.



#### **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 évaluer, au sens de la réglementation en vigueur – découlant encore pour quelques mois de la directive 98/83/CE – le caractère « pertinent » ou « non pertinent » de trois métabolites du métolachlore, substance active phytopharmaceutique. Il s'agit du métolachlore OXA (CGA 51202), du métolachlore ESA (CGA 354743) et du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627). Pour deux de ces métabolites, la demande conduit à une réévaluation, motivée par la production de données nouvelles par le pétitionnaire dans le cadre du processus de ré-approbation au niveau européen de cette substance active. Pour les trois métabolites, l'Anses a appliqué la méthodologie élaborée dans le cadre de son avis du 30 janvier 2019 et a veillé à prendre en compte les derniers travaux européens disponibles.

L'Agence adopte les conclusions du CES « Eaux », qui retient la « non pertinence » du métolachlore OXA, et la « pertinence » du métolachlore ESA et du métolachlore NOA. Elle rappelle également le corollaire de cette évaluation qui est une recommandation de limite de qualité applicable de 0,1 µg/L pour les métabolites pertinents pris isolements, et 0,5 µg/L pour la somme des pesticides (substances actives et métabolites pertinents).

Dr Roger Genet

## MOTS-CLES

Pesticides, métabolite, pertinence, EDCH, eau de boisson, métolachlore ESA (CGA 354743), métolachlore OXA (CGA 51202), métolachlore NOA (SYN 547627).

Pesticides, metabolite, relevant, drinking-water, ESA metolachlor (CGA 354743), OXA metolachlor (CGA 51202), NOA metolachlor (SYN 547627).

## 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.

DRAR S-Metolachlor. Rev 1 (2020). *Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Germany. S-Métolachlor\_RAR\_01\_Volume\_1\_2020-08-21 rev1.doc* – Non publié.

DRAR S-Metolachlor. Rev 1 (2020). *Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Germany. S-Métolachlor\_RAR\_08\_Volume\_3CA\_B-6\_2020-08-21 rev1.doc* – Non publié.

DRAR S-Metolachlor. Rev 1 (2020). *Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Germany. S-Métolachlor\_RAR\_12\_Volume\_3CA\_B-9\_2020-08-21 rev1.doc* – Non publié.

EFSA. (2017). *Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment*. *EFSA Journal* 2017; 15(12):5113.

EFSA. (2012). *Opinion on Threshold of Toxicological Concern*. *EFSA Journal* 2012; 10(7):2750.

Kroes R, Renwick A G, Cheeseman M A, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos J G, Wurtzen G. (2004). *Structure-based thresholds of Opinion on Threshold of Toxicological Concern EFSA Journal 2012;10(7):2750 58 toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet*. *Food and Chemical Toxicology* 42: 65-83.

OCDE 471. (1983 et 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. (1983, 1997 et 2016) Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Test du micronoyau sur érythrocytes de mammifères : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE 476. (1997 et 2016) 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 482. (1986). Lignes directrices 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*.

### **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

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.  
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:153:0001:0186:FR:PDF>

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.  
<https://www.echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/60583>

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

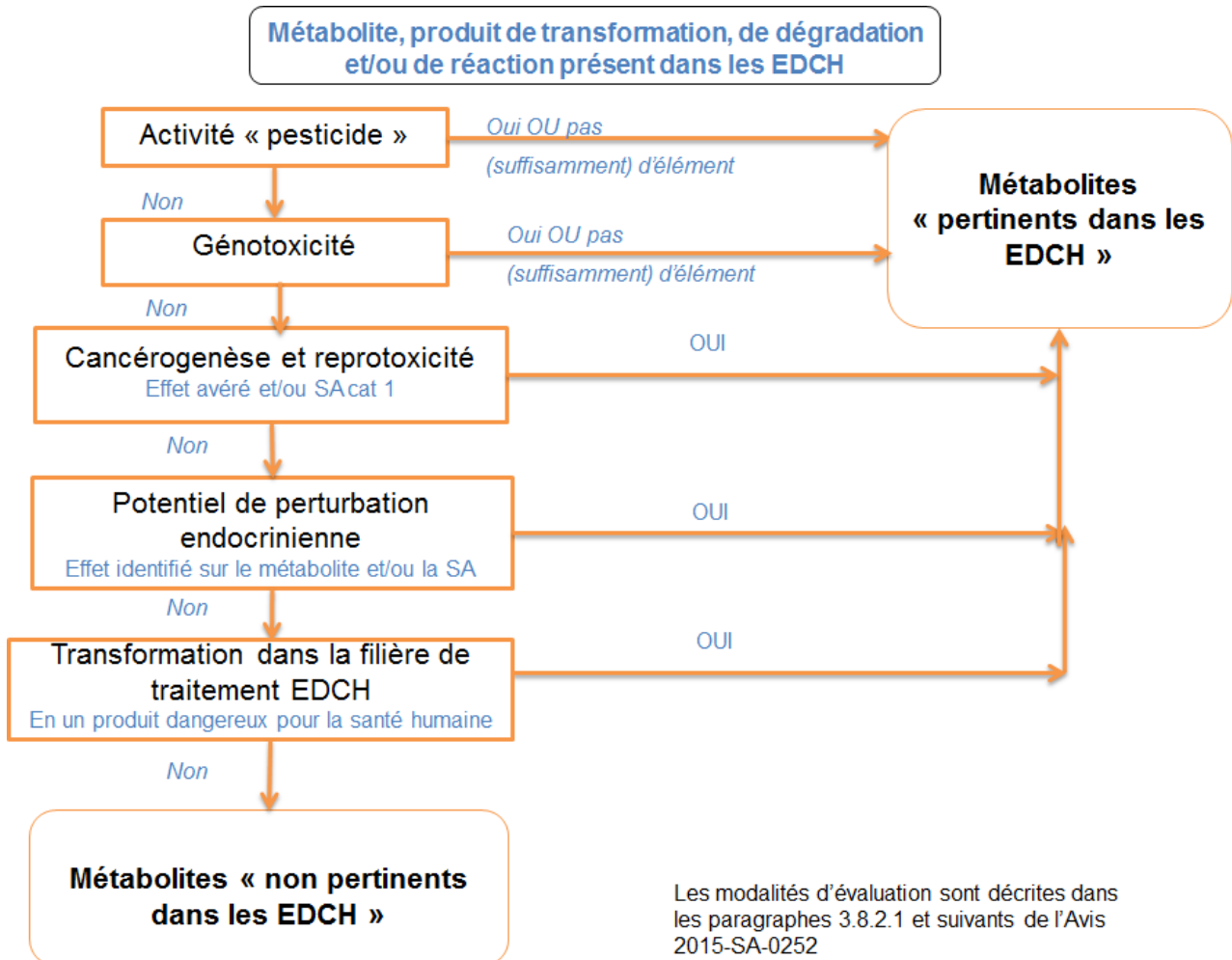


Figure 1 : Schéma décisionnel de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (d'après l'avis de l'Anses 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019).

## **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 III »**

---

##### **Président**

M. Michel JOYEUX - Retraité, Docteur en Médecine, Docteur en Sciences.

##### **Membres**

Mme Aurore COLLIN - Maître de conférence - Université Clermont Auvergne.

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

M. Joseph DE LAAT - Retraité - Professeur d'université.

Mme Isabelle DUBLINEAU - Chargée d'évaluation de la maîtrise des risques radiologiques et nucléaires - Institut Radioprotection Sûreté Nucléaire (IRSN).

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

Mme Barbara LE BOT - Professeur d'université - École des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP).

Mme Marion MORTAMAIS - Chercheur post-doctoral - Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).

M. Christophe ROSIN – Unité chimie des eaux - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN), Anses.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Professeur d'université - Université Clermont Auvergne.

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

**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

Mme Adeline CAVELIER

Mme Emilie FARAMA

Mme Farida OUADI