

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 26 janvier 2022

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 de métabolites de pesticide : chlorothalonil R471811, 2,6-dichlorobenzamide, diméthénamide ESA et diméthénamide OXA »

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

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

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

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 1^{er} février 2021 par la Direction Générale de la santé (DGS) pour réaliser notamment l'expertise suivante : « caractériser la pertinence pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) des métabolites de pesticide suivants : chlorothalonil R471811, 2,6-dichlorobenzamide, diméthénamide ESA et diméthénamide OXA ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les directives 98/83/CE¹ et 2020/2184² fixent des limites de qualité (LQ) dans les EDCH pour les pesticides et les métabolites pertinents (0,1 µg.L⁻¹ par substance individuelle et 0,5 µg.L⁻¹ pour la somme des pesticides et métabolites pertinents)³, sans définir des critères ou des modalités d'évaluation de la pertinence. Ainsi, afin notamment de répondre aux enjeux de gestion locale lorsque des métabolites de pesticide sont présents à des concentrations supérieures aux LQ dans les EDCH, la DGS a saisi l'Agence pour définir et établir des critères d'évaluation de la pertinence de pesticides dans les EDCH (Saisine n°2015-SA-0252). Ces travaux ont fait l'objet d'un avis en date du 30 janvier 2019⁴.

La saisine de la DGS, en date du 1^{er} février 2021, relative à la détermination de V_{MAX} de pesticides ou métabolites de pesticide ainsi qu'à la détermination de la pertinence dans les EDCH de métabolites de pesticide fait notamment suite aux premiers résultats de la campagne exploratoire menée par le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses, au bilan national de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en 2019, ainsi qu'à des demandes spécifiques formulées par les ARS.

Cette saisine a fait l'objet d'un contrat d'expertise en date du 18 juin 2021.

Ainsi, six avis de l'Anses échelonnés dans le temps sont prévus en réponse à la saisine de la DGS:

- 2021-SA-0020-a⁵ : avis concernant la détermination de la V_{MAX} pour les métabolites de pesticide et les substances actives suivantes : chlorothalonil R471811, diméthénamide ESA, diméthénamide OXA, 2,6-dichlorobenzamide⁶, terbuméton déséthyl, fénuron, chlorure de choline et anthraquinone ;
- **2021-SA-0020-b : présent avis concernant la détermination de la pertinence dans les EDCH des métabolites de pesticide suivants : chlorothalonil R471811, 2,6-dichlorobenzamide, diméthénamide ESA et diméthénamide OXA ;**
- 2021-SA-0020-c : avis, à venir, concernant la détermination de la V_{MAX} pour les métabolites de pesticide suivants : 2-aminosulfonyl-N,N-diméthylnicotinamide, diméthachlore CGA 369873 et diméthachlore CGA 354742 ;
- 2021-SA-0020-d : avis, à venir, concernant la détermination de la pertinence dans les EDCH du métabolite de pesticide 2-aminosulfonyl-N,N-diméthylnicotinamide ;
- 2021-SA-0020-e : avis, à venir, concernant la détermination de V_{MAX} du glyphosate et de la détermination de V_{MAX} ainsi que la pertinence dans les EDCH du métabolite de pesticide acide aminométhylphosphonique (AMPA) ;
- 2021-SA-0020-f : avis, à venir, concernant la détermination de V_{MAX} de la chlordécone.

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

² 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

³ à l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde pour lesquels la valeur est de 0,03 µg.L⁻¹

⁴ Anses. (2019). Avis de l'Anses du 30 janvier 2019 relatif à l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticide dans les eaux destinées à la consommation humaine.

⁵ Anses. (2021). Avis de l'Anses du 29 novembre 2021 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour différents pesticides et métabolites de pesticide dans les eaux destinées à la consommation humaine : chlorothalonil R471811, diméthénamide ESA, diméthénamide OXA, déséthyl-terbuméton, fénuron, chlorure de choline, anthraquinone et 2,6-dichlorobenzamide

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 quatre métabolites. Un point d'avancement a été réalisé le 21 septembre 2021 au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH III). Le projet d'avis a été adopté en GT ERS EDCH III lors de sa réunion du 18 novembre 2021. Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » le 5 octobre 2021 et le projet d'avis a été adopté le 7 décembre 2021.

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 CONCLUSIONS DU GT ERS EDCH III ET DU CES « EAUX »

La méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticide pour les EDCH (Annexe 1), détaillée dans l'avis du 30 janvier 2019 susmentionné, a été appliquée à ces quatre molécules. Les données considérées pour évaluer leur pertinence pour les EDCH sont issues soit de la documentation disponible dans le cadre des demandes de réapprobation des substances actives (SA), soit de la littérature scientifique.

3.1. Chlorothalonil R471811

3.1.1. Identification

Le métabolite chlorothalonil R471811 est un métabolite de la SA chlorothalonil. Sa dénomination chimique est l'acide 2,4-dicarbamoyl-3,5,6-trichlorobenzènesulfonique (Figure 1). Il est aussi possible de le trouver sous les nomenclatures suivantes : SYN548766, M4, R7, Compound 13, CSCA202566. Aucun numéro CAS ne semble être attribué à ce métabolite.

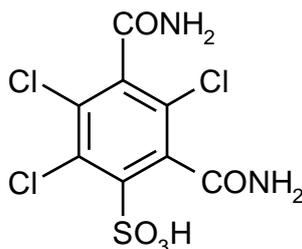


Figure 1 : Structure chimique du métabolite chlorothalonil R471811 (d'après *Revised « Renewal Assessment Report » (RAR) Chlorothalonil Volume 1 – Octobre 2017*)

3.1.2. Évaluation de la pertinence

Des informations sur l'activité « pesticide » du métabolite chlorothalonil R471811 ainsi que des données toxicologiques sont disponibles dans le rapport d'évaluation européen⁷ du chlorothalonil publié en 2017 et dans l'« *European Food Safety Authority (EFSA) journal* » publié en 2018⁸. Une recherche bibliographique a été réalisée en mai 2021 pour le métabolite chlorothalonil R471811 concernant les effets mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction et le potentiel de transformation dans les filières de traitement EDCH. La recherche bibliographique concernant l'ensemble des aspects évoqués n'a mis en évidence que deux publications scientifiques, qui ne traitent que de la présence de ce métabolite dans les EDCH et les eaux souterraines^{9,10}.

Par ailleurs, à ce jour, la SA chlorothalonil fait l'objet d'un classement pour une propriété cancérigène de catégorie 2, « suspecté d'être cancérigène » au titre du règlement « Classification, Labelling, Packaging » (CLP) (CE) n°1272/2008¹¹. Elle n'est pas classée en tant que mutagène ou reprotoxique¹² au titre de ce même règlement.

➤ Examen de l'activité « pesticide »

Dans des études en serre à des doses représentatives des conditions d'utilisation de la SA chlorothalonil, des effets du chlorothalonil R471811 inférieurs à 50% de ceux de la SA parente ont été observés.

En conséquence, le CES « Eaux » considère que le chlorothalonil R471811 n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de sa pertinence est donc poursuivie.

➤ Examen du potentiel génotoxique

Des résumés des résultats de trois essais sont exposés dans un rapport d'évaluation européen¹³ : un test d'Ames, un test d'aberration chromosomique sur cellules humaines *in vitro* et un essai de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène de la thymidine kinase (TK) *in vitro*. Ces résultats sont présentés dans le tableau 1.

⁷ RAR Chlorothalonil. (2017) *Revised Renewal Assessment Report for the active substance Chlorothalonil*. Volume 1. (October 2017)

⁸ EFSA. (2018). "Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorothalonil." *EFSA Journal* 16 (1): e05126.

⁹ Kiefer K *et al.* (2020). *Chlorothalonil transformation products in drinking water resources: Widespread and challenging to abate*. *Water Res.*

¹⁰ Kiefer K *et al.* (2019). *New relevant pesticide transformation products in groundwater detected using target and suspect screening for agricultural and urban micropollutants with LC-HRMS*. *Water Res.*

¹¹ Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.

¹² <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.015.990>.

¹³ RAR Chlorothalonil. (2017). *Revised Renewal Assessment Report for the active substance Chlorothalonil*. Volume 3 –Annex B.6b - Section B.6.8.1 Toxicity studies of metabolites and relevant impurities.

Tableau 1 : Essais de génotoxicité du métabolite chlorothalonil R471811

Type d'essai	Système cellulaire	Doses testées	Résultat de l'étude	Ligne directrice
Test d'Ames	TA 1535, TA 100, TA1537, TA 98, <i>E.coli</i> WP2 pKM101 et WP2 uvrA pKM101	1 ^{ère} expérience : 3 ; 10 ; 33 ; 100 ; 333 ; 1000 ; 2500 ; et 5000 µg/boîte 2 ^{ème} expérience (pré-incubation) 33 ; 100 ; 333 ; 1000 ; 2500 ; et 5000 µg/boîte avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 471 (1997)
Essai d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> chez les mammifères	Lymphocytes humains	0; 1270 ; 2222,9 ; 3890 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 473 (2014)
Essai <i>in vitro</i> de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène de la thymidine kinase	Cellules de lymphome de souris L5178Y	243,8 ; 487,5 ; 975 ; 1950 ; 3900 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 476 (1997)

❖ Test d'Ames

Le potentiel mutagène du chlorothalonil R471811 a été évalué en 2015 en utilisant le test d'Ames réalisé selon la ligne directrice (LD) 471 de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) en vigueur au moment de la réalisation du test et effectué en suivant les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

La recherche de mutants révertants a été réalisée par une expérience en incorporation directe à des doses de 3 à 5000 µg/boîte et par une expérience avec une pré-incubation, avec et sans activation métabolique par un mélange S9-mix, à des doses de 33 à 5000 µg/boîte correspondant à la dose maximale recommandée par la LD 471 de l'OCDE, sur les souches de *Salmonella Typhimurium* TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 et les souches d'*E. coli* WP2 uvrA pKM101 et WP2 pKM101.

Au cours de cette étude, aucune augmentation significative du nombre de colonies révertantes, ni de mutations géniques par des changements de paires de bases ou des décalages du cadre de lecture n'a été observée, quelle que soit la souche et le type de traitement.

Le CES « Eaux », à l'instar de l'EFSA, estime que le test d'Ames ainsi réalisé permet de conclure que le chlorothalonil R471811 n'est pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Essai d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères

Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* a été étudié vis-à-vis de lymphocytes humains en culture en l'absence et en présence d'un système d'activation métabolique exogène. L'étude a été réalisée en 2015 selon la LD OCDE 473 en vigueur au moment de la réalisation de l'essai et sous BPL.

Dans chaque groupe expérimental I et II, deux cultures parallèles ont été analysées. Par culture, 150 métaphases ont été évaluées pour les aberrations chromosomiques structurales, à l'exception du contrôle positif de l'expérience II sans mélange S9, où seulement 50 métaphases ont été évaluées. La concentration appliquée la plus élevée dans cette étude (3890 µg.mL⁻¹ de la substance d'essai, environ 10 mM) a été choisie en fonction de la masse molaire et de la pureté (95 %) de la substance d'essai et par rapport aux normes actuelles de l'*United States Environmental Protection Agency* (US EPA) et de l'Union Européenne (UE). L'osmolarité et le pH ont été déterminés dans le solvant témoin et dans la solution à la concentration maximale sans activation métabolique. Aucune influence significative sur l'osmolarité ou le pH n'a été observée. En l'absence et en présence de mélange S9, aucune cytotoxicité n'a été observée jusqu'à la concentration appliquée la plus élevée. Dans toutes les conditions d'exposition examinées, aucune augmentation statistiquement significative et biologiquement pertinente des aberrations chromosomiques structurales n'a été observée.

Le métabolite chlorothalonil R471811 n'a pas induit d'aberration chromosomique structurale dans les lymphocytes humains *in vitro*.

Ainsi le CES « Eaux », à l'instar de l'EFSA, considère que l'essai d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains permet de conclure que le chlorothalonil R471811 n'est pas clastogène au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène de la thymidine kinase (TK)

L'induction de mutation au locus TK vis-à-vis des cellules L5178Y de lymphome de souris a été investiguée en 2015, sous BPL, selon la LD OCDE 476 en vigueur au moment de la réalisation du test.

Deux expériences (I et II) indépendantes ont été réalisées, en utilisant chacune deux cultures parallèles. Les expériences I et II ont été réalisées avec et sans activation métabolique et pour une période de traitement de 4 heures. Les expériences I et II ont été évaluées aux concentrations suivantes :

- sans activation métabolique : 243,8 ; 487,5 ; 975 ; 1950 ; 3900 µg.mL⁻¹ ;
- avec activation métabolique : 243,8 ; 487,5 ; 975 ; 1950 ; 3900 µg.mL⁻¹.

La concentration maximale de la pré-expérience et des expériences principales était de 3 900 µg.mL⁻¹, soit environ 10 mM, sur la base de la masse molaire (369,5 g.mol⁻¹) et de la pureté (95 %) de la substance d'essai.

Lors de cet essai, le métabolite chlorothalonil R471811 n'a pas induit de mutation en l'absence et en présence d'activation métabolique.

Ainsi le CES « Eaux », à l'instar de l'EFSA, considère que l'essai de mutation génique *in vitro* au locus TK sur cellules de mammifères permet de conclure que le chlorothalonil R471811 n'est pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Conclusion sur le potentiel génotoxique du chlorothalonil R471811

Le CES « Eaux » note que d'autres tests pourraient permettre d'affiner l'exploration du potentiel aneugène du métabolite chlorothalonil R471811, même si le test d'aberration chromosomique *in vitro* permet de donner une alerte pour ce potentiel (augmentation du nombre de cellules polyploïdes).

Sur la base des résultats des trois essais de mutagénèse/génotoxicité, le CES « Eaux » considère, conformément à la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252, que le métabolite chlorothalonil R471811 n'est ni mutagène, ni génotoxique. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.

➤ Examen de la toxicité sur la reproduction

Aucune donnée de la toxicité de la reproduction spécifique du métabolite chlorothalonil R471811 n'est disponible tant dans le rapport d'évaluation européen de la SA parente que dans la littérature scientifique.

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

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, considérant l'absence à ce jour de donnée relative aux effets du métabolite sur la reproduction et l'absence de classement harmonisé de la SA, le CES « Eaux » considère que le métabolite chlorothalonil R471811 n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.

➤ Examen de la cancérogénicité

Aucune donnée de cancérogénicité spécifique du métabolite chlorothalonil R471811 n'est disponible, ni dans le rapport d'évaluation européen de la SA parente, ni dans la littérature scientifique.

Comme précisé en partie 3.1.2, la SA parente, le chlorothalonil, est classé en catégorie 2 pour la cancérogenèse. Cependant, l'EFSA a formulé dans l'« *EFSA journal* » une proposition de classement en catégorie 1B¹⁴ de la SA chlorothalonil avant le retrait de son autorisation de

¹⁴ EFSA. (2018). "Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorothalonil." *EFSA Journal* 16 (1): e05126.

mise sur le marché (AMM), du fait notamment de tumeurs rénales chez le rat et la souris observées dans plusieurs études de cancérogénicité¹⁵, conformes aux LD de l'OCDE.

En outre, conformément au cadre de l'*International programme on chemical safety (IPCS) / International life sciences institute (ILSI)* pour évaluer la pertinence de l'extrapolation à l'Homme des tumeurs observées lors d'études expérimentales¹⁶, il est conclu que le mode d'action menant à ces tumeurs rénales ne peut pas être exclu pour l'Homme étant donné que les différences quantitatives de fonctionnement métabolique entre l'Homme et le rat ou la souris ne sont pas suffisamment documentées.

Étant donné le manque de données pour prouver que le métabolite chlorothalonil R471811 ne partage pas le mode d'action de la SA parente aboutissant à des tumeurs rénales, selon la méthodologie détaillée dans l'avis du 30 janvier 2019 (2015-SA-0252) et considérant la proposition de classement par l'EFSA de la SA parente en cancérogène de catégorie 1B au titre du règlement « *Classification, Labelling, Packaging* » (CLP) (CE) n°1272/2008¹⁷, le métabolite chlorothalonil R471811 doit donc être considéré comme un métabolite pertinent pour les EDCH.

3.1.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite chlorothalonil R471811

Sur la base des données du rapport d'évaluation européen et de la recherche bibliographique réalisée en complément, et considérant la proposition de classement par l'EFSA de la SA parente en cancérogène de catégorie 1B au titre du règlement « *Classification, Labelling, Packaging* » (CLP) (CE) n°1272/2008, le **chlorothalonil R471811 est considéré comme un métabolite « pertinent pour les EDCH »** selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH.

3.2. 2,6-Dichlorobenzamide

3.2.1. Identification

Le 2,6-dichlorobenzamide est un métabolite commun à plusieurs SA parentes :

- le chlorthiamide, un herbicide de la famille des benzonitriles qui n'est plus autorisé à la mise sur le marché de l'Union européenne (UE) depuis le 20 novembre 2002 ;
- le dichlobénil, un herbicide de la famille des benzonitriles qui n'est plus autorisé à la mise sur le marché de l'UE depuis le 18 septembre 2008 ;

¹⁵ RAR Chlorothalonil. (2017). *Revised Renewal Assessment Report for the active substance Chlorothalonil*. Volume 3 –Annex B.6b - Section B.6.8.1 Toxicity studies of metabolites and relevant impurities.

¹⁶ Alan R. Boobis, *et al.* (2006) IPCS Framework for Analyzing the Relevance of a Cancer Mode of Action for Humans, *Critical Reviews in Toxicology*.

¹⁷ 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.

- le fluopicolide, un fongicide de la famille des acylpicolides autorisé à la mise sur le marché de l'UE dont la plus récente autorisation couvre la période du 1^{er} juin 2010 au 31 mai 2023.

Le métabolite 2,6-dichlorobenzamide correspond au métabolite portant le numéro CAS 2008-58-4 (Figure 2). Il est désigné M-01 ou BAM ou encore AE C653711 dans les dossiers réglementaires.

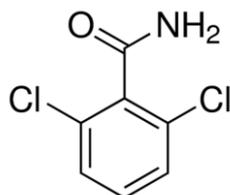


Figure 2 : Structure chimique du métabolite 2,6-dichlorobenzamide ou M-01 ou BAM
(d'après *Fluopicolid RAR – Volume 3 B6 – November 2005*)

3.2.2. Évaluation de la pertinence

Des informations sur l'activité « pesticide » ainsi que des données toxicologiques sont disponibles dans les rapports d'évaluation européens des différentes SA parentes publiés et sous forme de résumés dans l'« *EFSA journal* »^{18,19}. Des informations sont également disponibles dans deux *addenda*^{20,21} au dossier réglementaire^{22,23,24,25} de la SA fluopicolide.

Une recherche bibliographique a été réalisée en juin 2021 pour le métabolite 2,6-dichlorobenzamide concernant les effets mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction et le potentiel de transformation dans les filières de traitement EDCH. Cette recherche apporte peu d'éléments complémentaires concernant des propriétés cancérigènes, toxiques pour la reproduction ou indiquant un potentiel d'induction de perturbation endocrinienne de ce métabolite. Cependant plusieurs publications concernant l'évaluation des risques liés à la présence de 2,6-dichlorobenzamide dans l'environnement, concluent toutes de manière similaire à ce qui est exposé ci-après.

¹⁸ EFSA. 2009. "Conclusion on pesticide peer review regarding the risk assessment of the active substance fluopicolide". *EFSA Journal* 7 (7): 299r

¹⁹ EFSA. 2010. "Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlobenil." *EFSA Journal* 8 (8): 1705.

²⁰ DAR Fluopicolide – *Addendum 1*. (2007). *Addendum 1 to the draft assessment report prepared by the United Kingdom* (Nov 2007).

²¹ DAR Fluopicolide – *Addendum 2*. (2008). *Addendum 2 to the draft assessment report prepared by the United Kingdom. Volume 3 B6-B8-B9* (Nov 2008).

²² DAR Fluopicolide. (2005). *Draft Assessment Report for the active substance Fluopicolide. Volume 1*. (November 2005).

²³ DAR Fluopicolide. (2005). *Draft Assessment Report for the active substance Fluopicolide. Volume 3. Annex B.6*. (November 2005).

²⁴ DAR Fluopicolide. (2005). *Draft Assessment Report for the active substance Fluopicolide. Volume 3 Annex B.8*. (November 2005).

²⁵ DAR Fluopicolide. (2005). *Draft Assessment Report for the active substance Fluopicolide. Volume 3 Annex B.9*. (November 2005).

À ce jour les SA chlorthiamide, dichlobénil et fluopicolide ne sont pas classées de manière harmonisée au titre du règlement CLP (CE) n°1272/2008²⁶ pour des propriétés cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR).

➤ *Examen de l'activité « pesticide »*

L'« *EFSA Scientific report* » de 2009 relatif à la SA fluopicolide conclut en une absence d'activité « fongicide » pour le métabolite 2,6-dichlorobenzamide. En effet, dans l'*addendum 2* relatif à ce dossier, des essais d'inhibition de mildiou de la pomme de terre ont été réalisés à des concentrations de 1 à 100 mg.L⁻¹, sans effet, alors que dans le même système la SA parente montrait un effet proche de 100 % à des concentrations de 50 mg.L⁻¹.

À l'inverse, l'« *EFSA journal* » de 2010 relatif à la SA dichlobénil conclut qu'une activité « anti-germinative » du métabolite 2,6-dichlorobenzamide a été observée sur certaines céréales. Les données disponibles ne permettent pas de comparer cette activité à celle de la SA dichlobénil. En conséquence, un besoin d'acquisition de connaissances a été souligné par l'EFSA pour statuer sur l'activité herbicide du métabolite 2,6-dichlorobenzamide selon les critères du document guide SANCO/221/2000.

En conséquence, conformément à la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252, le CES « Eaux » considère que le 2,6-dichlorobenzamide est classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

3.2.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite 2,6-dichlorobenzamide

Sur la base des données du rapport d'évaluation européen et considérant les doutes relatifs à sa potentielle activité « herbicide », le **2,6-dichlorobenzamide est considéré comme un métabolite « pertinent pour les EDCH »** selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH.

3.3. Diméthénamide ESA

La SA diméthénamide (mélange racémique S et R), herbicide de la famille des chloroacétamides, n'est plus autorisée à la mise sur le marché de l'UE depuis le 22 décembre 2006 tandis que le diméthénamide-P (90 % d'énantiomère S qui porte l'activité « herbicide ») est autorisé à la mise sur le marché de l'UE, la plus récente autorisation couvrant la période du 1^{er} septembre 2019 au 31 août 2034.

²⁶ 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.

3.3.1. Identification

Le diméthénamide ESA²⁷ (M656PH027 ou M27) portant le numéro CAS 205939-58-8 (ou 1418095-09-6 pour la forme sodique) correspond à l'acide 2-[(2,4-diméthyl-3-thiényl)(1-méthoxy-2-propanyl)amino]-2-oxoéthanesulfonique (Figure 3) ; il s'agit d'un métabolite du diméthénamide et du diméthénamide-P.

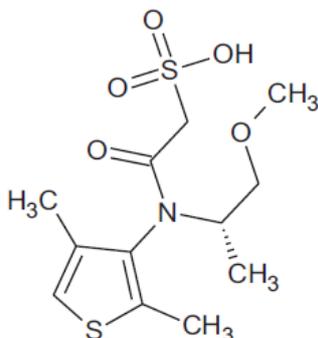


Figure 3 : Structure chimique du métabolite diméthénamide ESA (d'après l' « *EFSA journal* 2018;16(4):5211)

3.3.2. Évaluation de la pertinence

Des informations sur l'activité « herbicide » ainsi que des données toxicologiques sont disponibles pour les métabolites de la SA diméthénamide-P, dont le diméthénamide ESA, dans le rapport d'évaluation européen (2017) et dans l'« *EFSA journal* ».

Une recherche bibliographique a été réalisée en juin 2021 pour le métabolite diméthénamide ESA concernant les effets mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction et le potentiel de transformation dans les filières de traitement EDCH. Seulement deux publications scientifiques ont été identifiées. Ces dernières sont relatives exclusivement aux méthodes analytiques développées^{28,29} et n'ont pas eu d'intérêt supplémentaire dans la présente expertise.

Par ailleurs, à ce jour, les SA parentes, le diméthénamide-P (énantiomère S) et le diméthénamide (mélange racémique), ne sont pas classées de manière harmonisée au titre du règlement CLP (CE) n°1272/2008³⁰ pour des propriétés cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR).

²⁷ EthaneSulfonic Acid

²⁸ Yokley RA, Mayer LC, Huang SB, Vargo JD. Analytical method for the determination of metolachlor, acetochlor, alachlor, dimethenamid, and their corresponding ethanesulfonic and oxanillic acid degradates in water using SPE and LC/ESI-MS/MS. *Anal Chem.* 2002 Aug 1;74(15):3754-9.

²⁹ Zimmerman LR, Schneider RJ, Thurman EM. Analysis and detection of the herbicides dimethenamid and flufenacet and their sulfonic and oxanilic acid degradates in natural water. *J Agric Food Chem.* 2002 Feb 27;50(5):1045-52.

³⁰ 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.

➤ *Examen de l'activité « pesticide »*

Dans l'annexe du rapport d'évaluation européen de la SA diméthénamide-P³¹ et l'« *EFSA journal*³² », il est indiqué une étude, non BPL, de recherche d'activité « herbicide » du métabolite diméthénamide ESA, réalisée sous serre, sur plusieurs espèces sélectionnées de graminées, *Bromus*, *Echinochloa*, *Setaria* et *Lolium*, et sur les dicotylédones non cibles *Chenopodium* et *Geranium* en pré- et post-levée. Cette étude n'a révélé aucun effet « herbicide » jusqu'à 1000 g de métabolite/ha.

D'après le *Rapporteur Member State* (RMS), cette étude permet de conclure que les métabolites testés du diméthénamide-P, (dont le diméthénamide ESA) appliqués en pré- et post-levée, ne présentent aucune activité « pesticide » sur l'ensemble des espèces de plantes sélectionnées jusqu'à la plus forte dose testée. En comparaison, la SA parente diméthénamide-P a montré des effets importants et dose-reliés vis-à-vis des diverses espèces d'adventices.

En conséquence, conformément à la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252, le CES « Eaux » considère que le diméthénamide ESA 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 présente des résumés des résultats d'un test d'Ames, d'un essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène Hprt, ainsi qu'un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur moelle osseuse (MO) de souris. Ces résultats sont présentés dans le tableau 2.

³¹ RAR Dimethenamid-P. (2017). *Renewal Assessment Report* for the active substance *Dimethenamid-P*. Volume 1. Rev. 2 (09 November 2017).

³² EFSA. 2018. "Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethenamid-P." *EFSA Journal* 16 (4): e05211.

Tableau 2 : Essais de génotoxicité du métabolite diméthénamide ESA

Type d'essai	Système cellulaire	Doses et concentrations testées	Résultats de l'étude	Ligne directrice
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i>)	TA98, TA100, TA1537, TA1535 et TA102 de <i>Salmonella Typhimurium</i>	8 µg/boîte (1 ^{er} essai) ou de 312,5 µg/boîte (2 nd essai) à 5000 µg/boîte.	Négatif	OCDE 471 (avant 1997)
Essai <i>in vitro</i> de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène Hprt	Cellules V79 de hamster chinois	Concentrations jusqu'à 3400 µg.mL ⁻¹ de métabolite avec et sans activation métabolique (S9-mix).	Négatif	OCDE 476 (1997)
Test du micronoyau <i>in vivo</i> sur érythrocytes de mammifères	MO de souris NMRI mâle et femelle	Dose unique (6 animaux/sexe/groupe) par voie intrapéritonéale sous un volume de 20 mL.kg ⁻¹ aux doses théoriques de 500, 1000 et 2000 mg.kg. ⁻¹	Négatif	OCDE 474 (1997)

❖ Test d'Ames

Le potentiel mutagène du diméthénamide ESA a été évalué en utilisant le test d'Ames. Cette étude a été réalisée en 1995, selon la LD 471 de l'OCDE en vigueur au moment de la réalisation du test et effectuée sous BPL.

L'étude a été réalisée en utilisant les 5 souches de *Salmonella Typhimurium* suivantes : TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537.

Au cours de cette étude, deux essais ont été réalisés en présence et en l'absence d'un système d'activation métabolique (S9 de rat induit par Aroclor 1254) pour une gamme de doses allant de la dose minimale de 8 µg/boîte (1^{er} essai) ou 312,5 µg/boîte (2nd essai utilisant une étape de pré-incubation de 1h permettant d'optimiser le potentiel mutagène de métabolites) à 5000 µg/boîte, soit jusqu'à la dose maximale recommandée par la LD 471 de l'OCDE, qui ne s'était pas révélée toxique.

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. Les augmentations attendues des colonies révertantes ont été obtenues avec les contrôles positifs.

Le CES « Eaux » estime que le test d'Ames ainsi réalisé permet de conclure que le diméthénamide ESA n'est pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène Hprt

L'induction de mutation au locus Hprt dans la lignée cellulaire V79 de hamster chinois a été investiguée, en 2000, selon la LD OCDE 476 en vigueur au moment de la réalisation du test.

Les cellules V79 ont été traitées pendant 4 heures en l'absence ou en présence d'un système d'action métabolique (S9 de rat induit par de l'Aroclor 1254) à des concentrations allant jusqu'à un maximum de 3400 µg.L⁻¹ de diméthénamide ESA.

D'après le rapport d'évaluation européen³³, aucune cytotoxicité n'a été notée jusqu'à la concentration maximale de 3400 µg.mL⁻¹. Il faut noter que la concentration maximale testée de 3400 µg.mL⁻¹ est nettement supérieure aux recommandations actuelles qui limitent celle-ci à 2000 µg.mL⁻¹.

Le CES « Eaux » note qu'aucun contrôle analytique des solutions de traitement permettant de garantir la stabilité et la justesse des solutions préparées et utilisées dans le cadre de cette étude n'a été effectué. Cela représente une déviation aux BPL mais ne constitue pas un élément suffisant pour remettre en question les résultats.

L'analyse des tableaux de fréquences de mutations permet de démontrer l'absence d'augmentation significative, quelles que soient les conditions de traitement, au cours de deux essais indépendants.

D'après les résultats de l'étude et dans les conditions de l'essai, le métabolite diméthénamide ESA n'a pas induit de mutations géniques *in vitro* vis-à-vis du locus Hprt dans les cellules V79 dans les conditions de l'essai.

Ainsi le CES « Eaux », à l'instar de l'EFSA et malgré la déviation concernant l'absence de contrôle analytique des solutions de traitement, considère que l'essai de mutation génique *in vitro* au locus Hprt sur cellules de mammifères permet de conclure que le diméthénamide ESA n'est pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

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

Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vivo* a été étudié chez la souris NMRI mâle et femelle en 1998. L'étude est conforme à la LD OCDE 474 en vigueur au moment de la réalisation du test et a été réalisée sous BPL.

Le métabolite diméthénamide ESA a été formulé dans une solution physiologique (NaCl à 0,9 %) et administré en dose unique (6 animaux/sexe/dose) par voie intrapéritonéale (i.p) sous un volume de 20 mL.kg⁻¹ aux doses théoriques de 500, 1000 et 2000 mg.kg p.c⁻¹ correspondant à la dose maximale recommandée par la LD OCDE 474.

Des groupes contrôles positif (cyclophosphamide, ou CPA) et négatif (excipient seul) ont été réalisés au cours de cet essai.

Les animaux ont été sacrifiés 24h (pour les 3 doses) et 48h (à la dose maximale uniquement) après le traitement unique et la MO a été récoltée au niveau fémoral. L'incidence de

³³ RAR Dimethenamid-P. (2017). *Renewal Assessment Report for the active substance Dimethenamid-P*. Volume 3 – B.6. Rev. 2 (09 November 2017).

micronoyaux a été estimée sur un total de 2000 érythrocytes polychromatiques (*Polychromatic erythrocytes* ou PCE) par animal, et les rapports d'érythrocytes matures (normochromatiques ou *Normochromatic erythrocytes*, NCE) sur PCE ont été déterminés parallèlement.

Concernant l'exposition de la MO au métabolite diméthénamide ESA, le rapport PCE/NCE *per se* ne permet pas de conclure à une exposition de la MO étant donné qu'aucun effet toxique au niveau médullaire n'est observé. Néanmoins, la voie i.p ayant été sélectionnée, qualitativement, elle assure qu'une exposition systémique a bien eu lieu.

De plus, une étude de cinétique chez la souris réalisée selon la LD OCDE 417 et sous BPL avec le métabolite diméthénamide ESA radiomarké au carbone 14 (¹⁴C) est également disponible dans le rapport d'évaluation européen. Le but de cette étude était de démontrer l'exposition chez la souris après administration i.p par la détection du métabolite dans le plasma et la MO de souris NMRI, en utilisant une méthode analytique validée. Les résultats de cette étude indiquent que le métabolite diméthénamide ESA est présent dans la circulation systémique et dans la MO des souris, 4 heures après l'administration unique par voie i.p. de la substance d'essai radiomarkée au ¹⁴C à la dose cible de 2000 mg.kg p.c⁻¹. Cela confirme l'exposition des souris NMRI traitées au métabolite diméthénamide ESA dans des conditions expérimentales similaires à celles utilisées dans le test du micronoyau *in vivo*.

D'après le rapport d'évaluation européen, aucune mortalité n'a été observée, quel que soit le niveau de dose ou le temps de sacrifice. En termes de toxicité, le nombre moyen de NCE n'a pas augmenté après le traitement avec le diméthénamide ESA par rapport à la valeur moyenne des NCE des contrôles négatifs correspondants. Cela indique qu'aucun effet toxique au niveau médullaire ne s'est produit.

En termes de génotoxicité, le contrôle positif a entraîné une augmentation attendue de la fréquence de PCE micronucléés, démontrant ainsi la sensibilité de l'essai. Par ailleurs, l'administration du métabolite diméthénamide ESA n'a entraîné aucune augmentation du nombre de PCE micronucléés dans aucun des groupes traités, aussi bien 24h que 48 h après un traitement unique.

Le CES « Eaux » note qu'aucun contrôle analytique des formulations de traitement permettant de garantir la stabilité et la justesse des solutions préparées et utilisées dans le cadre de cette étude n'a été effectué. Cela constitue une déviation aux BPL mais ne constitue pas un élément suffisant pour remettre en question les résultats.

Ainsi le CES « Eaux », à l'instar de l'EFSA et malgré la déviation concernant l'absence de contrôle analytique des solutions de traitement, considère que le test du micronoyau *in vivo* sur érythrocytes de mammifères permet de conclure que le diméthénamide ESA n'est pas génotoxique *in vivo* chez le rongeur au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Conclusion sur le potentiel génotoxique du diméthénamide ESA

Même s'il n'a pas été possible d'analyser précisément l'ensemble des protocoles mis en œuvre pour ces études de mutagenèse et de génotoxicité, globalement, celles-ci semblent avoir été menées conformément aux LD correspondantes de l'OCDE. Toutefois, quelques déviations mineures ont été notées.

L'activité mutagène *in vitro* du métabolite diméthénamide ESA étudiée sur un système bactérien (test d'Ames) et cellulaire (test de mutation au locus Hprt sur cellules V79) s'est révélée négative.

Le métabolite diméthénamide ESA a également été considéré comme non génotoxique dans le test du micronoyau *in vivo* sur MO de souris. Une étude visant à démontrer l'exposition de la MO au métabolite diméthénamide ESA tel que testé dans le test du micronoyau chez la souris a été réalisée. Le métabolite diméthénamide ESA a été détecté dans tous les échantillons plasmatiques et médullaires des souris traitées par voie i.p à 2000 mg.kg⁻¹. Ces données de cinétique permettent de conclure que la MO a bien été exposée au diméthénamide ESA.

Sur la base des résultats des trois essais de mutagène/génotoxicité et de l'étude complémentaire d'exposition de la MO, le CES « Eaux » considère, conformément à la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252, que le métabolite diméthénamide ESA n'est ni mutagène, ni génotoxique. L'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.

➤ *Examen de la toxicité sur la reproduction*

Aucune étude dédiée à la potentielle toxicité pour la reproduction n'est disponible pour le métabolite diméthénamide ESA.

Comme précisé au paragraphe 3.3.2, les SA parentes, le diméthénamide-P (90% d'énantiomère S qui porte l'activité « herbicide ») ainsi que le diméthénamide (mélange racémique), ne sont pas classées pour la reprotoxicité au titre du règlement (CE) n°1272/2008.

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, considérant l'absence à ce jour de donnée relative aux effets du métabolite sur la reproduction et l'absence de classement harmonisé de la SA, le CES « Eaux » considère que le métabolite diméthénamide ESA n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

➤ *Examen de la cancérogénicité*

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

Comme précisé au paragraphe 3.3.2, les SA parentes, le diméthénamide-P (énantiomère S) et le diméthénamide (mélange racémique), ne sont pas classés pour la cancérogénicité au titre du règlement (CE) n°1272/2008.

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, considérant l'absence à ce jour de donnée relative à la cancérogénicité du métabolite et l'absence de classement harmonisé de la SA, le CES « Eaux » considère

que le métabolite diméthénamide ESA n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.

➤ *Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne*

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

Concernant la SA diméthénamide-P, celle-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation EFSA/ECHA (*European chemical agency* ou agence européenne des produits chimiques)³⁴. Néanmoins, l'EFSA a considéré que les études existantes limitées sur les paramètres sensibles concernant les propriétés de PE, ne soutiennent pas la possibilité d'un potentiel de PE de la SA diméthénamide-P.

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, le CES « Eaux » considère que le métabolite diméthénamide ESA n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.

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

Aucune publication scientifique sur l'action du chlore, du dioxyde de chlore, de l'ozone et des ultra-violets (UV) sur le métabolite diméthénamide ESA n'a été identifiée.

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

En conséquence, le CES « Eaux » considère que le diméthénamide ESA n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

3.3.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite diméthénamide ESA

Sur la base des données du rapport d'évaluation européen et de la recherche bibliographique réalisée en complément, et selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH, le **diméthénamide ESA (M656PH027) est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH »**.

³⁴ EFSA/ECHA. (2018). *Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n°528/2012 and (EC) n°1107/2009*. EFSA Journal: doi: 10.2903/j.efsa.2017.5113.

3.4. Diméthénamide OXA

3.4.1. Identification

Le métabolite diméthénamide OXA³⁵ (M656PH023 ou M23) portant le numéro CAS 380412-59-9 correspond à l'acide [(2,4-diméthyl-3-thiényl)(1-méthoxy-2-propanyl)amino](oxo)acétique (Figure 4) est un métabolite du diméthénamide et du diméthénamide-P.

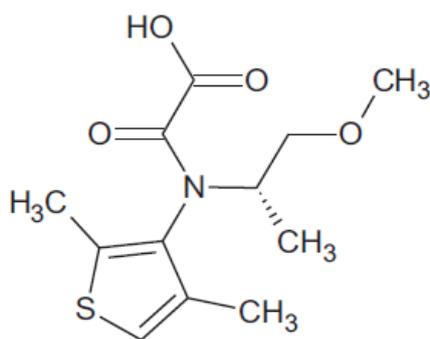


Figure 4 : Structure chimique du métabolite diméthénamide OXA (d'après l' « EFSA journal » 2018;16(4):5211)

3.4.2. Évaluation de la pertinence

Des informations sur l'activité « herbicide » ainsi que des données toxicologiques sont disponibles sur les métabolites du diméthénamide-P dont le diméthénamide OXA dans le rapport d'évaluation européen (2017)³⁶ et dans l'« EFSA journal ».

Une recherche bibliographique a été réalisée en juin 2021 pour le métabolite diméthénamide OXA concernant les effets mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction et le potentiel de transformation dans les filières de traitement EDCH. Seulement trois publications scientifiques ont été identifiées. Ces dernières sont relatives exclusivement aux méthodes analytiques développées^{37,38,39} et n'ont pas eu d'intérêt supplémentaire dans la présente expertise.

Par ailleurs, à ce jour, les SA parentes, le diméthénamide-P (énantiomère S) et le diméthénamide (mélange racémique), ne sont pas classées de manière harmonisée au titre

³⁵ Oxanilic Acid

³⁶ RAR Dimethenamid-P. (2017). *Renewal Assessment Report for the active substance Dimethenamid-P*. Volume 3 – B.6. Rev. 2 (09 November 2017).

³⁷ Shoemaker JA, Bassett MV. Development of EPA method 535 for the determination of chloroacetanilide and other acetamide herbicide degradates in drinking water by solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J AOAC Int*. 2006 Jan-Feb;89(1):201-9.

³⁸ Yokley RA, Mayer LC, Huang SB, Vargo JD. Analytical method for the determination of metolachlor, acetochlor, alachlor, dimethenamid, and their corresponding ethanesulfonic and oxanilic acid degradates in water using SPE and LC/ESI-MS/MS. *Anal Chem*. 2002 Aug 1;74(15):3754-9.

³⁹ Zimmerman LR, Schneider RJ, Thurman EM. Analysis and detection of the herbicides dimethenamid and flufenacet and their sulfonic and oxanilic acid degradates in natural water. *J Agric Food Chem*. 2002 Feb 27;50(5):1045-52.

du règlement CLP (CE) n°1272/2008⁴⁰ pour des propriétés cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR).

➤ *Examen de l'activité « pesticide »*

L'activité « pesticide » du métabolite diméthénamide OXA a été investiguée dans l'étude relative à l'activité « pesticide » du métabolite diméthénamide ESA, mentionnée en partie 3.3.2.

En conséquence, le CES « Eaux » considère que le diméthénamide OXA 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*

Comme pour le métabolite diméthénamide ESA, le rapport d'évaluation européen présente des résumés des résultats d'un test d'Ames, d'un essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène Hprt, ainsi qu'un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur MO de souris. Ces résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Essais de génotoxicité du métabolite diméthénamide OXA

Type d'essai	Système cellulaire	Doses et concentrations testées	Résultats de l'étude	Ligne directrice
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i>)	TA98, TA100, TA1537, TA1535 et TA102 de <i>Salmonella Typhimurium</i>	Dose minimale de 8 (1 ^{er} essai) et de 250 ou 312,5 µg/boîte à 4000 ou 5000 µg/boîte	Négatif	OCDE 471 (avant 1997)
Essai <i>in vitro</i> de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène Hprt	Cellules V79 de hamster chinois	Concentrations jusqu'à 3333 µg.mL ⁻¹ avec et sans activation métabolique (S9-mix)	Négatif	OCDE 476 (1997)
Test du micronoyau <i>in vivo</i> sur érythrocytes de mammifères	MO de souris NMRI mâle et femelle	Dose unique de 250 mg.kg ⁻¹ et prélèvement de MO à 24, 48 et 72h du traitement.	Négatif	OCDE 474 (1997)

⁴⁰ 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.

❖ Test d'Ames

Le potentiel mutagène du diméthénamide OXA a été évalué en utilisant le test d'Ames. Cette étude a été réalisée, en 1995, selon la LD 471 de l'OCDE en vigueur au moment de la réalisation du test et effectuée sous BPL.

L'étude a été réalisée en utilisant les 5 souches de *Salmonella Typhimurium* suivantes : TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537.

Au cours de cette étude, deux essais ont été réalisés en présence et en l'absence d'un système d'activation métabolique (S9 de rat induit par de l'Aroclor 1254) pour une gamme de doses allant de la dose minimale de 8 µg/boîte (1^{er} essai) ou 312,5 µg/boîte (2nd essai utilisant une étape de pré-incubation de 1h permettant d'optimiser le potentiel mutagène de métabolites) à 5000 µg/boîte, soit jusqu'à la dose maximale recommandée par la LD 471 de l'OCDE, qui ne s'était pas révélée toxique.

D'après le rapport d'évaluation européen⁴¹, au cours du premier essai de mutagenèse, une toxicité a été observée à la dose maximale testée de 5000 µg/boîte de diméthénamide OXA, quelle que soit la souche et le type de traitement, à l'exception de la souche TA100 (aucune toxicité). Aucune augmentation de la fréquence de mutation n'a été associée à la substance testée. Les augmentations attendues des colonies révertantes ont été obtenues avec les contrôles positifs.

Selon les conclusions du rapport d'évaluation européen, le métabolite diméthénamide OXA n'est pas mutagène dans le test d'Ames vis-à-vis des souches TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 et TA 1537, avec ou sans activation métabolique.

Le CES « Eaux » note qu'aucun contrôle analytique des solutions de traitement permettant de garantir la stabilité et la justesse des solutions préparées et utilisées dans le cadre de cette étude n'a été effectué. Cela constitue une déviation aux BPL. En outre, aucun tableau de résultats n'est présenté dans le rapport d'évaluation européen et il n'est donc pas possible d'expertiser plus en détails cette étude.

Toutefois le CES « Eaux », à l'instar de l'EFSA et malgré la déviation concernant l'absence de contrôle analytique des solutions de traitement, estime que le test d'Ames ainsi réalisé permet de conclure que le diméthénamide OXA peut être considéré comme non mutagène *in vitro* dans un système d'essai bactérien.

❖ Essai *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant le gène Hprt

L'induction de mutation au locus Hprt dans la lignée cellulaire V79 de hamster chinois a été investiguée en 2000, selon la LD OCDE 476 en vigueur au moment de la réalisation du test.

Les cellules V79 ont été traitées pendant 4 heures en absence ou en présence d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par le mélange phénobarbital / β-naphthoflavone) à des concentrations allant jusqu'à un maximum de 3333 µg.mL⁻¹ de métabolite diméthénamide OXA (de pureté 99,83%).

⁴¹ RAR Dimethenamid-P. (2017). *Renewal Assessment Report for the active substance Dimethenamid-P*. Volume 3 – B.6. Rev. 2 (09 November 2017).

D'après le rapport d'évaluation européen⁴², une cytotoxicité a été notée avec une réduction de l'efficacité de clonage à la concentration maximale de 3333 µg.mL⁻¹. La dose de 2700 µg.mL⁻¹ a été retenue comme concentration maximale à tester au cours des essais principaux de mutagenèse, aussi bien avec que sans activation métabolique. Elle n'a montré aucune cytotoxicité au cours des essais de mutagenèse. Néanmoins, les doses de 2700 µg.mL⁻¹ et 3333 µg.mL⁻¹ sont supérieures à la concentration maximale à tester dans les recommandations actuelles de la LD OCDE 476 qui limitent celle-ci à 2000 µg.mL⁻¹.

Le faible nombre de mutants spontanés (témoin solvant) dans les 2 cultures du 1^{er} essai (2 et 0,6 pour 10⁶ cellules) et dans la seule culture du 2nd essai sans activation métabolique (1,9 pour 10⁶ cellules) montre une apparente augmentation de la fréquence de mutation pour certaines concentrations. Néanmoins, les nombres absolus de colonies mutantes étaient faibles et se situaient dans la gamme des contrôles négatifs historiques. Par conséquent, cet effet a logiquement été jugé fortuit et sans pertinence biologique.

L'analyse des résultats de fréquences de mutation biologiquement significative permet de démontrer l'absence d'augmentation significative quelles que soient les conditions de traitement, au cours de deux essais indépendants.

Le CES « Eaux » note qu'aucun contrôle analytique des solutions de traitement permettant de garantir la stabilité et la justesse des solutions préparées et utilisées dans le cadre de cette étude n'a été effectué. Cela constitue une déviation aux BPL mais ne constitue pas un élément suffisant pour remettre en question les résultats.

À l'instar de l'EFSA, le CES « Eaux » considère que l'essai de mutation génique *in vitro* au locus Hprt sur cellules de mammifères permet de conclure que le diméthénamide OXA n'est pas génotoxique chez le rongeur au regard des données expérimentales disponibles.

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

Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vivo* a été étudié en 1998, chez la souris NMRI mâle et femelle.

Le métabolite diméthénamide OXA a été administré en dose unique (6 animaux/sexe/dose) par voie i.p aux doses théoriques de 75, 150 et 300 mg.kg pc⁻¹ à raison d'un volume de traitement de 4 mL.kg⁻¹. La dose maximale a été sélectionnée sur la base d'un essai préliminaire de toxicité. Des groupes contrôles positif (CPA) et négatif (excipient seul) ont été réalisés au cours de cet essai.

Les animaux ont été sacrifiés 24h (pour les 3 doses) et 48h (à la dose maximale uniquement) après le traitement unique et la MO a été récoltée au niveau fémoral. L'incidence de micronoyaux a été estimée sur un total de 2000 PCE par animal, et les rapports PCE sur NCE ont également été déterminés.

Concernant l'exposition de la MO au métabolite diméthénamide OXA, le rapport PCE/NCE étant diminué (et de façon plus marquée après 48 heures), il est possible de conclure à une

⁴² RAR Dimethenamid-P. (2017). *Renewal Assessment Report for the active substance Dimethenamid-P*. Volume 3 – B.6. Rev. 2 (09 November 2017).

exposition de la MO. De plus, la voie i.p ayant été sélectionnée, qualitativement, elle assure qu'une exposition systémique a bien eu lieu.

D'après le rapport d'évaluation européen, à la dose maximale de 300 mg.kg p.c⁻¹, un animal de chacun des groupes 24 et 48 heures a été retrouvé mort. En termes de toxicité, le nombre moyen de NCE a augmenté après le traitement avec la substance d'essai par rapport à la valeur moyenne des NCE des contrôles négatifs correspondants. Cet effet a été considéré comme léger dans tous les groupes traités au temps de prélèvement 24 heures ; il était sensiblement plus marqué au temps de prélèvement 48 heures à la dose maximale testée de 300 mg.kg pc⁻¹. Globalement, cela tend à indiquer qu'un effet toxique au niveau médullaire s'est produit.

En termes de génotoxicité, le contrôle positif a entraîné une augmentation attendue de la fréquence de PCE micronucléés, démontrant ainsi la sensibilité du système d'essai. Par ailleurs, l'administration du métabolite diméthénamide OXA n'a entraîné aucune augmentation du nombre de PCE micronucléés dans aucun des groupes traités, aussi bien 24h que 48 h après un traitement unique.

Le CES « Eaux » note qu'aucun contrôle analytique des formulations de traitement permettant de garantir la stabilité et la justesse des solutions préparées et utilisées dans le cadre de cette étude n'a été effectué. Cela représente une déviation aux BPL mais ne constitue pas un élément suffisant pour remettre en question les résultats.

À l'instar de l'EFSA, le CES « Eaux » considère que le test du micronoyau *in vivo* sur érythrocytes de mammifères permet de conclure que le diméthénamide OXA n'est pas génotoxique *in vivo* chez le rongeur au regard des données expérimentales disponibles.

❖ Conclusion sur le potentiel génotoxique du diméthénamide OXA

Même s'il n'a pas été possible d'analyser précisément l'ensemble des protocoles mis en œuvre pour ces études de mutagenèse et de génotoxicité, globalement, celles-ci semblent avoir été menées conformément aux lignes directrices correspondantes de l'OCDE, même s'il existe quelques déviations.

L'activité mutagène *in vitro* du métabolite diméthénamide OXA étudiée sur un système bactérien (test d'Ames) et cellulaire (test de mutation au locus Hprt sur cellules V79) s'est révélée négative.

Le métabolite diméthénamide OXA a également été considéré comme non génotoxique dans le test du micronoyau *in vivo* sur MO de souris avec preuve indirecte de l'exposition de la MO.

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 diméthénamide OXA n'est ni mutagène, ni génotoxique. Selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252, l'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.

➤ *Examen de la toxicité sur la reproduction*

Aucune étude dédiée à la potentielle toxicité pour la reproduction n'est disponible pour le métabolite diméthénamide OXA.

Comme précisé au paragraphe 3.3.2, les SA parentes, le diméthénamide-P (90% d'énantiomère S qui porte l'activité « herbicide ») ainsi que le diméthénamide (mélange racémique), ne sont pas classées pour la reprotoxicité au titre du règlement (CE) n°1272/2008.

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, considérant l'absence à ce jour de donnée relative aux effets du métabolite sur la reproduction et l'absence de classement harmonisé de la SA, le CES « Eaux » considère que le métabolite diméthénamide OXA n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite est donc poursuivie.

➤ *Examen de la cancérogénicité*

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

Comme précisé au paragraphe 3.3.2, les SA parentes, le diméthénamide-P (énantiomère S) et le diméthénamide (mélange racémique) ne sont pas classées pour la cancérogénicité au titre du règlement (CE) n°1272/2008.

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, considérant l'absence à ce jour de donnée relative à la cancérogénicité du métabolite et l'absence de classement harmonisé de la SA, le CES « Eaux » considère que le métabolite diméthénamide OXA n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.

➤ *Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne*

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

Concernant la SA diméthénamide-P, celle-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation EFSA/ECHA⁴³. Néanmoins, l'EFSA a considéré que les études existantes limitées sur les paramètres sensibles concernant les

⁴³ EFSA/ECHA. (2018). *Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n°528/2012 and (EC) n°1107/2009*. EFSA Journal: doi: 10.2903/j.efsa.2017.5113.

propriétés de PE, ne soutiennent pas la possibilité d'un potentiel de PE de la SA diméthénamide-P.

En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, le CES « Eaux » considère que le métabolite diméthénamide OXA n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape. L'évaluation de la pertinence pour les EDCH est donc poursuivie.

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

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

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

En conséquence, le CES « Eaux » considère que le métochllore diméthénamide OXA n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

3.4.3. Conclusion du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite diméthénamide OXA

Sur la base des données du rapport d'évaluation européen et de la recherche bibliographique réalisée en complément, et selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH, le **diméthénamide OXA (M656PH023) est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».**

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte l'intégralité des conclusions du CES « Eaux » qui se résument par le tableau ci-dessous :

Tableau 4 - Conclusions sur la pertinence des métabolites chlorothalonil R471811, 2,6-dichlorobenzamide, diméthénamide ESA et diméthénamide OXA

Métabolite	Substance(s) active(s)	Conclusion sur la pertinence pour les EDCH
Chlorothalonil R471811	Chlorothalonil	Pertinent
2,6-dichlorobenzamide	Chlorthiamide Dichlobénil Fluopicolide	Pertinent
Diméthénamide ESA	Diméthénamide-P	Non pertinents
Diméthénamide OXA		

Ces conclusions sont également disponibles dans le tableau de recensement des métabolites dont la pertinence a été évaluée par l'Anses dans le cadre de la surveillance des EDCH, accessible sur le site internet de l'Agence sur la page dédiée aux pesticides dans les EDCH⁴⁴.

Dr Roger Genet

⁴⁴ Lien vers la page internet de l'Anses : <https://www.anses.fr/fr/content/pesticides-dans-les-eaux-destin%C3%A9es-%C3%A0-la-consommation-humaine-quelle-contribution-de-l%E2%80%99anses>

MOTS-CLÉS

Pesticide, métabolite, pertinence, eau de boisson, chlorothalonil, 2,6-dichlorobenzamide, dichlobénil, fluopicolide, chlorthiamide, diméthénamide.

Pesticide, metabolite, relevant, drinking-water, chlorothalonil, 2,6-dichlorobenzamide, dichlobenil, fluopicolid, chlorthiamide, dimethenamid.

BIBLIOGRAPHIE

Publications

Alan R. Boobis, Samuel M. Cohen, Vicki Dellarco, Douglas McGregor, M. E. (Bette) Meek, Carolyn Vickers, Deborah Willcocks & William Farland. (2006). IPCS Framework for Analyzing the Relevance of a Cancer Mode of Action for Humans, *Critical Reviews in Toxicology*, 36:10, 781-792, DOI: 10.1080/10408440600977677

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

DAR Fluopicolide. (2005). *Draft Assessment Report for the active substance Fluopicolide*. Volume 1. (November 2005).

DAR Fluopicolide. (2005). *Draft Assessment Report for the active substance Fluopicolide*. Volume 3. Annex B.6. (November 2005).

DAR Fluopicolide. (2005). *Draft Assessment Report for the active substance Fluopicolide*. Volume 3 Annex B.8. (November 2005).

DAR Fluopicolide. (2005). *Draft Assessment Report for the active substance Fluopicolide*. Volume 3 Annex B.9. (November 2005).

DAR Fluopicolide – *Addendum 1*. (2007). *Addendum 1 to the draft assessment report prepared by the united Kingdom* (Nov 2007).

DAR Fluopicolide – *Addendum 1*. (2008). *Addendum 2 to the draft assessment report prepared by the united Kingdom. Volume 3 B6-B8-B9* (Nov 2008).

EFSA. 2009. "Conclusion on pesticide peer review regarding the risk assessment of the active substance fluopicolide". *EFSA Journal* 7 (7): 299r. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.299r>.

EFSA. 2010. "Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlobenil." *EFSA Journal* 8 (8): 1705. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1705>.

EFSA. (2018). "Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorothalonil." *EFSA Journal* 16 (1): e05126. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5126>.

EFSA. 2018. "Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethenamid-P." *EFSA Journal* 16 (4): e05211. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5211>.

EFSA/ECHA. (2018). *Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n°528/2012 and (EC) n°1107/2009*. EFSA Journal: doi: 10.2903/j.efsa.2017.5113.

Kiefer K, Bader T, Minas N, Salhi E, Janssen EM, von Gunten U, Hollender J. (2020). Chlorothalonil transformation products in drinking water resources: Widespread and challenging to abate. *Water Res.* ; 183:116066. doi: 10.1016/j.watres.2020.116066. PMID: 32652346.

Kiefer K, Müller A, Singer H, Hollender J. (2019). New relevant pesticide transformation products in groundwater detected using target and suspect screening for agricultural and urban micropollutants with LC-HRMS. *Water Res.* ;165:114972. doi: 10.1016/j.watres.2019.114972. PMID: 31450217.

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

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

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

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

RAR Chlorothalonil. (2017). *Revised Renewal Assessment Report for the active substance Chlorothalonil*. Volume 1. (October 2017)

RAR Chlorothalonil. (2017). *Revised Renewal Assessment Report for the active substance Chlorothalonil*. Volume 3 –Annex B.6b - Section B.6.8.1 Toxicity studies of metabolites and relevant impurities. (October 2017)

RAR Dimethenamid-P. (2017). *Renewal Assessment Report for the active substance Dimethenamid-P*. Volume 1. Rev. 2 (09 November 2017).

RAR Dimethenamid-P. (2017). *Renewal Assessment Report for the active substance Dimethenamid-P*. Volume 3 – B.6. Rev. 2 (09 November 2017).

Shoemaker JA, Bassett MV. Development of EPA method 535 for the determination of chloroacetanilide and other acetamide herbicide degradates in drinking water by solid-phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J AOAC Int.* 2006 Jan-Feb;89(1):201-9.

Yokley RA, Mayer LC, Huang SB, Vargo JD. Analytical method for the determination of metolachlor, acetochlor, alachlor, dimethenamid, and their corresponding ethanesulfonic and oxanillic acid degradates in water using SPE and LC/ESI-MS/MS. *Anal Chem.* 2002 Aug 1;74(15):3754-9.

Zimmerman LR, Schneider RJ, Thurman EM. Analysis and detection of the herbicides dimethenamid and flufenacet and their sulfonic and oxanillic acid degradates in natural water. *J Agric Food Chem.* 2002 Feb 27;50(5):1045-52.

Législation et réglementation

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

Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

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

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). 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 pesticide : chlorothalonil R471811, 2,6-dichlorobenzamide, diméthénamide ESA et diméthénamide OXA ». (saisine 2021-SA-0000-b). Maisons-Alfort : Anses, 31 p.

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

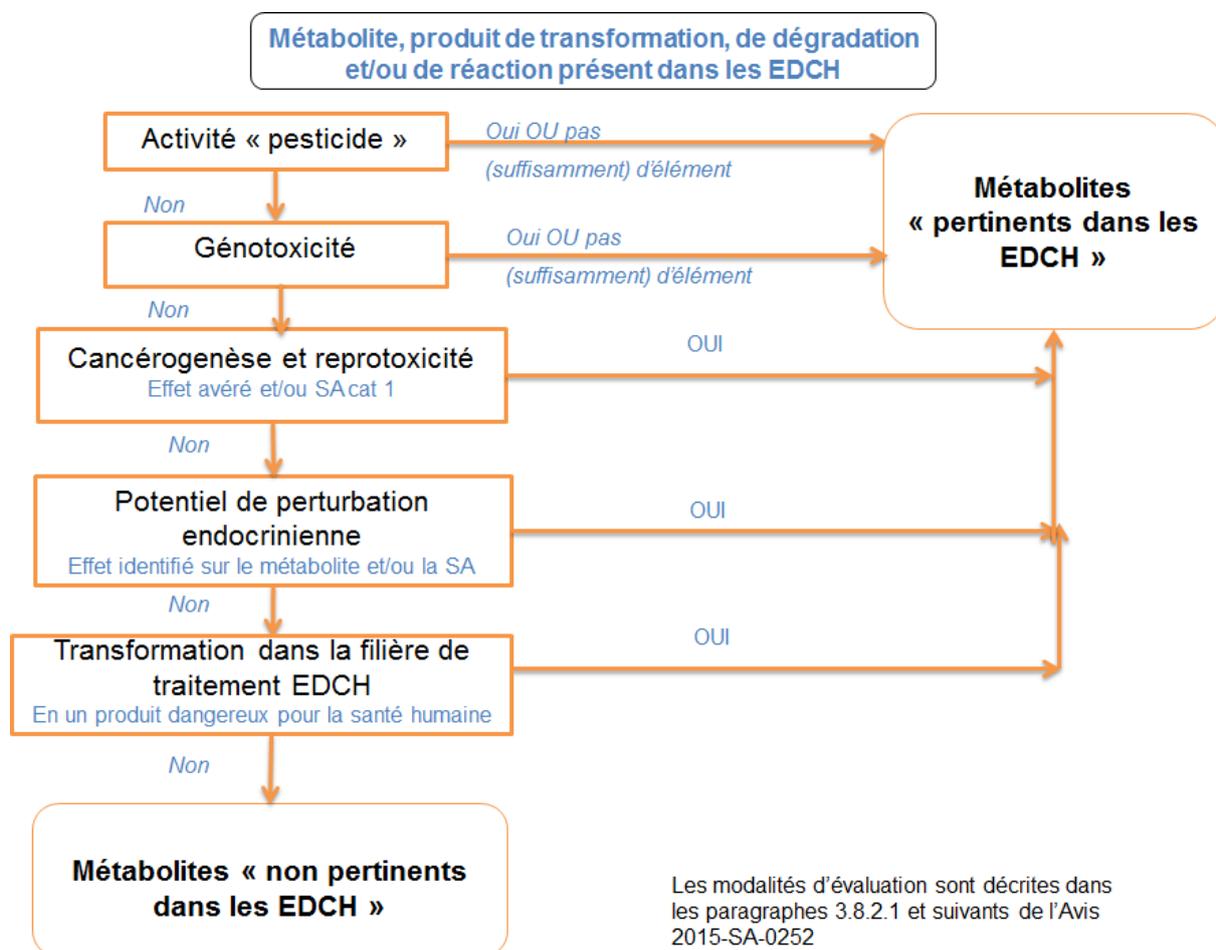


Figure 1 : Schéma décisionnel de la pertinence des métabolites de pesticide pour les EDCH (d'après l'avis de l'Anses 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019).

ANNEXE 2 – PRESENTATION 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 – retraité (Eau de Paris) – Toxicologie, Evaluation quantitative du risque sanitaire, Evaluation des dangers, Chimie, Traitement de l'eau potable

Membres

Mme Aurore COLLIN – Université Clermont-Auvergne – Toxicologie, Evaluation quantitative du risque sanitaire, Valeurs toxicologiques de référence, Hépatotoxicité, Neurotoxicité, Génotoxicité

M. Fabrice DASSONVILLE – Agence Régionale de Santé Provence Alpes Côte d'Azur – Santé environnementale, Eau de boisson, Risque chimique, Risque bactériologique, Base de données SISE-Eaux

M. Joseph DE LAAT – retraité (Université de Poitiers) – Chimie, Traitement de l'eau de boisson

Mme Isabelle DUBLINEAU – Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire – Toxicologie

Mme Laetitia KNOCKAERT – Collège des Hautes Etudes en Médecine – Toxicologie

Mme Barbara LE BOT – Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique – Evaluation de l'exposition, Analyses des eaux de boisson, Santé environnementale

Mme Marion MORTAMAIS – Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale – Epidémiologie, Statistiques, Neurotoxicité

M. Christophe ROSIN – Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN, Anses) – Chimie, Analyses des eaux de boisson

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Université Clermont-Auvergne – Santé environnementale, Epidémiologie, Evaluation quantitative du risque sanitaire

Mme Camille SAVARY – Université d'Angers – Toxicologie

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique – Direction de l'évaluation des risques

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

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

Contribution scientifique - Direction de l'évaluation des produits réglementés (DEPR)

Mme Adeline CAVELIER

Mme Emilie FARAMA

Mme Farida OUADI

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ – Assistance secrétariat