

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 05 juin 2025

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

relatif à l'examen du classement de la pertinence pour le métabolite acide aminométhylphosphonique (AMPA) du glyphosate dans les eaux destinées à la consommation humaine

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

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

Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

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 15 février 2023 par la Direction générale de la santé (DGS) pour examiner le classement de la pertinence pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) d'une liste de métabolites, en particulier pour le métabolite acide aminométhylphosphonique (AMPA) du glyphosate.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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

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

À la demande de la DGS, l'Anses a proposé le 30 janvier 2019 (Anses, 2019) une méthodologie permettant l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH au vu des connaissances scientifiques disponibles. Elle est destinée à être mise en œuvre dans le cadre d'une expertise collective de l'Anses, en s'appuyant sur les données disponibles (principalement les dossiers d'homologation et littérature scientifique). Sur la base du résultat d'une telle évaluation, et de tout autre élément considéré approprié, la DGS statue sur la pertinence des métabolites, et identifie en particulier ceux qui doivent faire l'objet d'une attention particulière (notamment en termes de surveillance et de limite de qualité). En l'absence d'évaluation, un métabolite est considéré pertinent par défaut.

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

Dans la perspective de gestion sanitaire de situations de non-conformité (dépassement des LQ) vis-à-vis de pesticides et de métabolites de pesticides dans les EDCH relevées dans le cadre du contrôle sanitaire ou de la campagne nationale exploratoire menée par le Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) entre 2020 et 2022 (Anses, 2023), la DGS a saisi l'Anses le 15 février 2023 pour déterminer les V_{MAX} pour 13 pesticides et métabolites de pesticides et, pour certains de ces métabolites, évaluer le classement de la pertinence au préalable. Ainsi, plusieurs livrables échelonnés dans le temps sont prévus en réponse à cette saisine. Concernant le classement de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH, cette saisine a fait l'objet d'un premier avis du 29 avril 2024 (Anses, 2024).

Le présent avis concerne l'examen du classement de la pertinence pour le métabolite AMPA du glyphosate dans les EDCH.

A cette occasion, l'Anses rappelle que l'AMPA n'est pas un métabolite exclusif du glyphosate, car il résulte également de la dégradation dans l'environnement de certains détergents en particulier de la famille des aminophosphonates. Sa présence dans les milieux provient donc de différentes sources. Des données sur cette présence sont rapportées dans la fiche de synthèse (Anses, 2023)², émise au titre de sa mission de phytopharmacovigilance à l'occasion du cycle de réexamen de l'autorisation de la substance active glyphosate.

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 (janvier 2024) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'analyse à un rapporteur pour l'examen du caractère « pertinent pour les EDCH » du métabolite AMPA du glyphosate. L'analyse, faite à partir des documents d'évaluation de la demande de renouvellement de l'approbation du glyphosate (§ 3.2) et d'une recherche bibliographique menée en complément, a été présentée au groupe de travail « ERS EDCH », puis au CES « Eaux ». Les conclusions sont ensuite utilisées pour la rédaction du présent avis, qui présente une synthèse de l'expertise collective menée par les membres du GT ERS EDCH puis du CES « Eaux ».

² https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Glyphosate.pdf

Les travaux et le projet d'avis ont été présentés au GT ERS EDCH et discutés lors des réunions des 6 février, 12 mars et 9 avril 2025. Au stade de l'adoption du projet d'avis par le GT ERS EDCH, une position divergente a été émise par un expert de ce GT (§ 3.2.2 et annexe 3).

Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 4 mars, le 1^{er} avril et le 6 mai 2025. Le projet d'avis a été adopté par le CES à la séance du 6 mai 2025.

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.

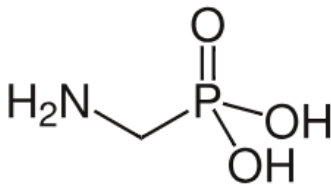
Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ERS EDCH ET DU CES « EAUX »

La méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Annexe 1), détaillée dans l'avis de l'Anses du 30 janvier 2019 (Anses, 2019), a été appliquée au métabolite AMPA de la substance active (SA) glyphosate. Les données considérées pour évaluer sa pertinence pour les EDCH sont issues de la documentation rendue disponible dans le cadre de la demande de renouvellement de l'approbation du glyphosate, à savoir le rapport de réévaluation (« *Renewal Assessment Report* » (RAR)) rédigé par les États membres rapporteurs (appelés dans la suite de l'avis l'EMR³), de l'« *EFSA Journal* » (EFSA, 2023) et de la littérature scientifique (cf § 3.2).

3.1. Identification

Tableau 1 : identité de l'AMPA

Métabolite	AMPA
Dénomination IUPAC	Acide aminométhylphosphonique
Structure chimique	
Numéro CAS	1066-51-9
Code Sandre⁴	1907
Substance active (SA)	Glyphosate (activité herbicide) Approbation européenne renouvelée le 28 novembre 2023 (RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2023/2660)

³ La réévaluation du glyphosate de 2023 a été menée par plusieurs États membres rapporteurs : France, Hongrie, Pays-Bas et Suède constituant le groupe d'évaluation du glyphosate, et désignés par le terme générique « État Membre Rapporteur (EMR) », repris dans le présent avis.

⁴ Service d'administration national des données et référentiels sur l'eau ; <https://id.eaufrance.fr/par/1907>

3.2. Évaluation de la pertinence

Des informations sur l'activité « pesticide » du métabolite AMPA ainsi que des données toxicologiques sont disponibles dans l'*EFSA Journal* (EFSA, 2023), dans le RAR (Volumes 1 et 3CA B-6.8.1, B8 et B9). Une revue de la littérature complète réalisée jusqu'en 2020, notamment sur les données toxicologiques du glyphosate et de ses métabolites, figure dans le RAR. Cette revue de la littérature a été menée par le demandeur⁵, puis évaluée par l'EMR et dans le cadre de la revue par les pairs organisée par l'EFSA. Une recherche bibliographique complémentaire à partir de janvier 2020 jusqu'en décembre 2024 a été réalisée par l'Anses dans le cadre de cette saisine pour identifier d'éventuelles nouvelles données à considérer.

3.2.1. Examen de l'activité « pesticide »

- Données disponibles sur le métabolite AMPA

Analyse des études fournies par le demandeur dans le RAR

Des études sur l'activité herbicide de l'AMPA sont disponibles dans le RAR (volume 3CA B.9). L'activité pesticide de l'AMPA a été comparée à celle du glyphosate (rapport CP 10.6.2/004, RAR volume 3CP_MON 52276_B-9) pour neuf dicotylédones (les lampourdes (*Xanthium* spp.), la sesbania herbacée (*Sesbania herbacea*), le chénopode blanc (*Chenopodium album*), l'ipomée (*Ipomea* spp.), le persicaire (*Persicaria* spp.), le soja (*Glycine max*), la betterave sucrière (*Beta vulgaris*), l'abutilon (*Abutilon* spp.), la renouée faux liseron (*Fallopia convolvulus*)) et huit monocotylédones (le panic pied-de-coq (*Echinochloa crus-galli*), le maïs (*Zea mays*), la digitale sanguine (*Digitaria sanguinalis*), la sétaire verte (*Setaria viridis*), le millet commun (*Panicum miliaceum*), le riz (*Oryza sativa*), le sorgho (*Sorghum bicolor*), le blé (*Triticum* spp.)). Au cours de tous ces travaux, il a été démontré que l'AMPA possédait moins de 50 % de l'activité herbicide du glyphosate⁶ avec des ratios CE₅₀ AMPA/CE₅₀ glyphosate⁷ allant de 3,4 pour la sesbania herbacée à 86,8 pour le chénopode blanc.

Par ailleurs, dans le RAR, l'EMR indique en complément que les études écotoxicologiques⁸ disponibles suggèrent que l'AMPA est 14 fois moins toxique que le glyphosate pour les microalgues et sept fois moins toxique pour les macrophytes aquatiques (RAR volume 3CA B.9).

L'EMR et l'EFSA concluent, dans le RAR et l'*EFSA Journal*, à l'absence d'activité « pesticide » du métabolite AMPA en comparaison avec celle du glyphosate (RAR volume 1 ; EFSA, 2023).

⁵ Demandeur : société(s) ayant déposé une demande d'approbation ou de renouvellement d'approbation de substance active ou d'une demande d'autorisation pour un produit phytopharmaceutique (règlement (CE) n° 1107/2009)

⁶ Critère établi dans document guide DG Sanco 221/2000 : si l'activité « pesticide » est au moins égale à 50% de celle de la molécule - mère, alors le métabolite est considéré comme ayant une activité « pesticide »

⁷ Dans un essai biologique, la concentration efficace CE₅₀ (en anglais : EC₅₀) est la concentration en substance/formulation à laquelle se produit, chez 50 % de la population, pour une durée d'exposition donnée, un effet décelable. Ainsi, pour la comparaison de l'activité pesticide de l'AMPA au regard de celle du glyphosate, le ratio CE₅₀ AMPA/CE₅₀ glyphosate doit être supérieur à 2, ce qui correspond à une activité pesticide de l'AMPA inférieure à 50% de l'activité de la molécule mère.

⁸ Le détail du calcul effectué par l'EMR n'est pas précisé dans le RAR.

Recherche bibliographique complémentaire 2020-2024 menée par l'Anses

La recherche bibliographique complémentaire n'a pas mis en évidence d'autre activité « pesticide » différente de celle revendiquée pour le glyphosate.

- Analyse et conclusion du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » au regard de la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019).

Dans le cas d'un métabolite d'une SA phytopharmaceutique pour laquelle l'EFSA a publié des conclusions harmonisées, il est proposé de s'appuyer sur le résultat de cette évaluation (Anses, 2019). S'il est démontré que le métabolite ne possède pas l'activité « pesticide » de sa SA mère, l'évaluation de sa pertinence pour les EDCH sera poursuivie, sauf si des données mettent en évidence une autre activité « pesticide » différente de celle revendiquée pour la SA, auquel cas il peut être alors d'ores et déjà classé « pertinent pour les EDCH ».

Considérant les résultats de l'évaluation de l'EFSA et de la recherche bibliographique complémentaire, le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux » concluent à l'absence d'activité « pesticide » du métabolite AMPA en comparaison avec celle du glyphosate et considèrent que le métabolite AMPA du glyphosate n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

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

3.2.2.Examen du potentiel génotoxique

- Données disponibles sur le métabolite AMPA

Analyse des études fournies par le demandeur dans le RAR

Des résumés complets des résultats de douze essais de génotoxicité fournis par le demandeur ainsi qu'une évaluation du potentiel génotoxique figurent dans le RAR (volumes 1 et 3CA B-6.8.1). Le tableau 2 présente la liste des études disponibles.

Tableau 2 : liste des études de génotoxicité de l'AMPA fournies par le demandeur et décrites dans le RAR (volume 1 et 3CA B-6.8.1)*.

Type d'essai	Référence de l'étude dans le RAR (année de réalisation)	Lignes directrices (LD) OCDE suivies par le demandeur lors de la réalisation du test	Essai mené sous bonnes pratiques de laboratoire (BPL) : oui/non
Essai de mutation réverse sur des bactéries (Test d'Ames)	CA 5.8.1/019 (1996)	OCDE 471 (1983) OCDE 472 (1983)	Oui
	CA 5.8.1/020 (1993)	OCDE 471 (1983)	Oui
	CA 5.8.1/021 (1988)	OCDE 471 (1983) OCDE 472 (1983)	Oui
	CA 5.8.1/022 (1980)	Similaire à l'OCDE 471 (1983)	Non
	CA 5.8.1/045 (2021)	OCDE 471 (1997)	Oui
Essais <i>in vitro</i> de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant les gènes HPRT et XPRT	CA 5.8.1/023 (1993)	OCDE 476 (1983)	Oui
	CA 5.8.1/046 (2021)	OCDE 476 (2016)	Oui
Essai <i>in vitro</i> de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules de mammifères	CA 5.8.1/024 (2002)	OCDE 482 (1986)**	Oui
	CA 5.8.1/025 (1991)		Oui
Essai <i>in vitro</i> de micronoyaux sur cellules de mammifères	5.8.1/047 (2021)	OCDE 487 (2016)	Oui
Test du micronoyau <i>in vivo</i> sur érythrocytes de mammifères	CA 5.8.1/026 (1993)	OCDE 474 (1983)	Oui
	CA 5.8.1/027 (1993)	Similaire à l'OCDE 474 (2016)	Oui

* Les études grisées sont considérées inacceptables par l'EMR au regard du nombre de déviations par rapport à la ligne directrice (OCDE 471, 2020 – adoptée en 1997)

** Suite à la décision du Conseil de l'OCDE, l'essai 482 "Toxicologie Génétique : Lésion et Réparation d'ADN - Synthèse Non Programmée de l'ADN (UDS) sur Cellules de Mammifère - *in vitro*" a été supprimé le 2 avril 2014.

Afin d'évaluer la mutagenèse *in vitro* sur différentes souches bactériennes, les résultats des cinq tests Ames menés sont rassemblés dans le RAR : un premier test (CA 5.8.1/022) jugé « *non acceptable*⁹ » au regard du nombre de déviations relevées par rapport à la ligne directrice (OCDE 471, 2020 – adoptée en 1997) ; trois tests jugés « *acceptables* » mais avec des restrictions (CA 5.8.1/019 ; CA 5.8.1/020 ; CA 5.8.1/021) ; un test supplémentaire (CA 5.8.1/045), soumis par le demandeur dans le cadre de la demande de renouvellement

⁹ L'EFSA utilise des termes qualitatifs pour catégoriser les études toxicologiques (RAR 2023, volume 1). Cette catégorisation est le croisement d'une évaluation des critères de fiabilité (*reliability*) et de la « pertinence (*relevance*) des études considérant le paramètre biologique étudié :

- « *Acceptable* » : études qui respectent pleinement les exigences réglementaires et méthodologiques fixées par l'EFSA. Elles sont robustes, fiables et suffisantes pour tirer des conclusions scientifiques solides.

- « *Supplementary* » : études supplémentaires qui peuvent compléter les données principales, mais qui ne suffisent pas à elles seules pour une évaluation complète. Elles peuvent fournir un contexte ou renforcer une analyse, mais elles ne remplacent pas les données issues d'études « acceptables ».

- « *Supportive* » : études qui apportent un soutien indirect à l'évaluation, par exemple en confirmant des tendances ou en fournissant des éléments de plausibilité biologique. Elles ne peuvent cependant pas être considérées comme essentielles pour l'évaluation principale et peuvent être issues de sources moins strictement encadrées.

- « *Not acceptable* » : études considérées non pertinentes pour l'évaluation d'un paramètre biologique spécifique (« *endpoint* »), ou ne respectant pas assez les critères de fiabilité.

d'approbation de la SA, jugé conforme aux lignes directrices en vigueur (OCDE 471, 2020 – adoptée en 1997). Dans les quatre derniers tests mentionnés, l'AMPA a été considéré comme non mutagène par l'EMR, malgré la présence d'une augmentation significative du nombre de révertants dans deux expériences. Compte tenu de l'absence de relation dose-réponse, l'AMPA n'a pas été considéré comme susceptible d'entraîner un effet mutagène sur les bactéries utilisées lors du test d'Ames.

Des résultats négatifs ont été obtenus avec l'AMPA dans deux études *in vitro* de mutation génétique sur des cellules de mammifères (CA 5.8.1/023 ; CA 5.8.1/046), réalisées avec et sans activation métabolique. Dans ces essais, l'objectif est de détecter une mutation sur les *loci* de l'hypoxantine-guanine phosphoribosyltransférase (HPRT) conformément aux lignes directrices de l'OCDE 476 (2016). La première étude (CA 5.8.1/023) a été menée sur des cellules de lymphome de souris L5178Y. En raison du trop grand nombre de déviations aux lignes directrices, les résultats de cette expérience ont été considérés « *supportive* » par l'EFSA. La seconde étude, menée sur des fibroblastes de hamster chinois V79 a été considérée conforme aux lignes directrices et considérée comme « *acceptable* » (CA 5.8.1/046). Malgré une augmentation ponctuelle de la fréquence des mutants à la plus faible concentration testée, sans lien avec une relation dose-effet, les résultats ont été considérés comme négatifs par l'EMR.

Compte-tenu des résultats de mutagénèse recensés dans l'ensemble des données à disposition, il a été conclu par l'EMR que l'AMPA n'entraînait pas de mutations géniques *in vitro* sur cellules de mammifères.

D'autres tests ont été réalisés dont deux essais *in vitro* de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes primaires de rats (CA 5.8.1/024, CA 5.8.1/025) (OCDE 482, 1986). Ces deux études se sont révélées négatives. Toutefois, depuis 2014, ce type d'essai a été supprimé des lignes directrices de l'OCDE, au vu de ses faibles sensibilité et robustesse par rapport à d'autres tests de référence plus récents. Ainsi, ces études ne sont plus considérées à ce titre comme « *acceptable* ».

Plus récemment, le demandeur a soumis une nouvelle étude basée sur la détection des micronoyaux *in vitro* sur lymphocytes primaires humains (5.8.1/047), entièrement conforme aux lignes directrices (OCDE 487, 2016). A l'issue des expériences, les résultats se sont révélés négatifs selon l'EMR.

Des études portant sur l'évaluation de l'apparition de micronoyaux après exposition à l'AMPA ont également été menées *in vivo* chez la souris (CA 5.8.1/026 ; CA 5.8.1/027) ; le résultat obtenu avec l'AMPA s'est révélé négatif pour les effets clastogènes. Pour ces deux études, considérées comme « *acceptables* », l'EMR relève cependant que le nombre d'érythrocytes polychromatiques (PCE) comptés était trop faible par rapport à la ligne directrice de l'OCDE dans sa version actuellement en vigueur (OCDE 474, 2016). Dans la première étude, l'exposition de la moelle osseuse a été prouvée par l'observation d'une diminution du ratio PCE/NCE¹⁰. Dans la seconde étude, à des niveaux de dose légèrement inférieurs, aucune augmentation de la fréquence des PCE micronucléés n'a été observée. Cependant, dans cette dernière étude, l'exposition de la moelle osseuse n'a pas été prouvée car aucun effet sur le rapport PCE/NCE n'a été observé. Une toxicité systémique a néanmoins été observée lors de l'étude, objectivée par des signes cliniques (apathie, perte de poids). Au travers de son effet

¹⁰ Ratio du nombre d'érythrocytes polychromatiques (PCE) sur le nombre d'érythrocytes normochromatiques (NCE)

toxique (toxicité systémique observée et atteinte de la moelle osseuse), l'EMR considère que les tissus cibles considérés dans ce test ont bien été exposés à la substance.

Analyse des études de la littérature antérieures à 2020 présentées dans le RAR

Les études issues de la littérature scientifique mentionnées et décrites dans le RAR comprennent un essai d'induction de cassure double brin de l'ADN (Suárez-Larios *et al.* 2017), un essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères (Roustan *et al.* 2014) et un test des comètes *in vivo* en conditions alcalines sur cellules de mammifères (Manas *et al.* 2013). Ces études ont été considérées comme des études « *supplementary* » ou « *supportive* » par l'EMR.

Sur la base de l'ensemble des informations disponibles (études fournies par le demandeur et études issues de la littérature), l'*EFSA Journal* (EFSA, 2023) conclut que l'AMPA est « peu susceptible (*unlikely*) » d'être génotoxique.

Deux autres études issues de la littérature ont été identifiées lors de la période de consultation publique du RAR¹¹. Ces études comprennent des tests des comètes *in vivo* en conditions alcalines sur cellules de mammifères (Manas *et al.* 2009 ; Wozniak *et al.* 2018), un test des aberrations chromosomiques *in vitro* (Manas *et al.* 2009), et un essai *in vivo* de micronoyaux (Manas *et al.* 2009).

Concernant la publication de Manas *et al.* (2009), l'EFSA note que les études présentent de nombreuses limites tant au niveau de la réalisation des essais qu'au niveau du report des données (données lacunaires, manque de traçabilité). Les conclusions sur la génotoxicité de l'AMPA émises par l'EMR puis l'EFSA n'ont pas été modifiées suite à l'analyse de ces études, considérant le jeu de données robuste soumis par le demandeur dans le dossier de renouvellement d'approbation.

Recherche bibliographique complémentaire 2020-2024 menée par l'Anses

Des études additionnelles ont été identifiées lors de la recherche bibliographique complémentaire à celle présentée dans le RAR (Santovito *et al.* 2024 et Smith-Roe *et al.* 2023). Compte tenu des incertitudes concernant la démarche méthodologique suivie et les déviations relevées au regard des lignes directrices OCDE, les résultats issus de ces études ne sont pas susceptibles de remettre en question les conclusions de l'EFSA, qui reposent sur un jeu de données robustes déjà disponible.

- Analyse et conclusion du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » au regard de la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019).

Dans le cas d'un métabolite d'une SA phytopharmaceutique pour laquelle l'EFSA a publié des conclusions harmonisées, il est proposé de reprendre le résultat de cette évaluation (Anses, 2019) tout en mettant en perspective d'éventuelles modifications méthodologiques et/ou réglementaires postérieures à cette évaluation afin de s'assurer que ces évolutions ne modifient pas les conclusions initiales tirées du jeu de données existant.

¹¹ Document « Part 4_Peer Review Report_Glyphosate_evaluation tables_public »

A l'issue de l'analyse de l'ensemble des données à disposition, en prenant en compte les déviations expérimentales (d'origine ou issues de l'évolution des lignes directrices de l'OCDE), et au regard des conclusions de l'EMR et de celles rapportées dans l'*EFSA Journal*, le GT « ERS EDCH »¹² et le CES « Eaux » considèrent que le métabolite AMPA n'induit pas d'effet génotoxique à la fois *in vitro* et *in vivo*.

En conséquence, le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux » considèrent que le métabolite AMPA du glyphosate n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

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

3.2.3.Examen de la toxicité sur la reproduction

- Données disponibles sur le métabolite AMPA

Analyse des études fournies par le demandeur dans le RAR

Des résumés complets des résultats de trois études sur le développement (CA 5.8.1/028 ; CA 5.8.1/029 ; CA 5.8.1/030) figurent dans le RAR (volumes 1 et 3CA B-6.8.1). L'une de ces études (CA 5.8.1/029), au vu de sa construction et de l'absence de suivi de ligne directrice, est considérée comme une étude préliminaire de reprotoxicité d'établissement de dose, basée sur l'échelonnement de paliers de doses standardisé et de faibles effectifs d'animaux en l'absence de données sur la substance considérée.

Dans une première étude de toxicité pour le développement chez des rats femelles pendant 20 jours (CA 5.8.1/028), aucun effet indésirable n'a été signalé chez les mères ou les fœtus jusqu'à la dose la plus élevée testée (1 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹).

Dans une deuxième étude de toxicité pour le développement chez des rats femelles (CA 5.8.1/030), les effets observés liés à l'administration de l'AMPA comprenaient l'augmentation de selles mucoïdes, la perte de poils et l'apparition de selles molles (400 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹). Une légère diminution du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée chez les mères à la plus forte dose durant la gestation (1 000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹). Le poids corporel moyen du fœtus exposé *in utero* à cette plus forte dose a significativement diminué. Aucune autre indication d'un effet sur le développement des fœtus n'a été observée, quelle que soit la dose. Aucun effet n'étant observé chez la mère à la plus faible dose testée, un NOAEL¹³ maternel a été déterminé à 150 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹. En l'absence d'effet parmi la descendance à la dose intermédiaire testée, un NOAEL développemental de 400 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ a été fixé.

Dans ces deux études, l'EMR relève un certain nombre de déviations par rapport à la ligne directrice OCDE 414 (2018), notamment une durée de traitement plus courte et des paramètres hormonaux non étudiés.

¹² A l'occasion de la conclusion du GT ERS EDCH sur ce point, un membre a émis une position divergente/minoritaire, qui est explicitée en annexe 3.

¹³ *No Observable Adverse Effect Level* : dose sans effet nocif observable.

Analyse des études de la littérature antérieures à 2020 présentées dans le RAR

Aucune donnée appropriée issue de la littérature n'a été identifiée dans le RAR concernant le caractère reprotoxique du métabolite AMPA.

Recherche bibliographique complémentaire 2020-2024 menée par l'Anses

Aucune donnée chez l'animal n'a été identifiée lors de la recherche bibliographique complémentaire permettant de compléter les connaissances sur une toxicité éventuelle du métabolite AMPA sur la reproduction ou le développement.

Chez l'Homme, des études épidémiologiques visant à évaluer les effets de l'AMPA sur la santé reproductive ont été identifiées, les plus anciennes datant de 2021. L'impact d'une exposition à l'AMPA sur la santé reproductive a été exploré dans six études épidémiologiques : cinq études portant sur trois cohortes (cohorte MIREC au Canada (Ashley- Martin *et al.* 2024), cohorte PROTECT-CRECE à Puerto Rico (Jenkins *et al.* 2024 ; Eaton *et al.* 2022) et cohorte TIDES aux Etats-Unis (Lesseur *et al.* 2021 et 2022)) et une étude cas-témoins nichée dans la cohorte PROTECT-CRECE (Silver *et al.* 2021).

Dans les différentes études de cohorte, l'exposition à l'AMPA est estimée à partir des concentrations urinaires mesurées au 1^{er} (T1), 2^{ème} (T2) et/ou 3^{ème} (T3) trimestre de grossesse ; la présence concomitante de glyphosate urinaire est le plus souvent constatée. Des associations ponctuelles sont observées entre les concentrations urinaires en AMPA et des issues de grossesse telles que des naissances prématurées spontanées¹⁴ (rapport de risque (HR) = 1,32 (intervalle de confiance (IC) IC95%=1,00-1,73)) (TIDES : Lesseur *et al.* 2022) et des malformations congénitales (distance anus-fourchette vulvaire (AFV) significativement plus longue chez les filles - (β = 1,96, IC95% = 0,44-3,5, p = 0,01)) (TIDES : Lesseur *et al.* 2021). Cependant, l'association entre l'AMPA urinaire et respectivement, les naissances prématurées et les naissances prématurées spontanées, n'a pas été constatée dans la cohorte MIREC (Ashley-Martin *et al.* 2024). De plus, aucune association n'a été observée entre les concentrations urinaires en AMPA et des biomarqueurs du stress oxydant identifiés comme pouvant induire des impacts sur le placenta, et ainsi être associés à des naissances prématurées (PROTECT-CRECE : Eaton *et al.* 2022). Aucune association n'a été trouvée avec des malformations congénitales chez les garçons (TIDES : Lesseur *et al.* 2021). A ce jour, l'étude de Jenkins *et al.* (2024) sur la cohorte PROTECT-CRECE est la seule à évaluer l'impact d'une exposition *in utero* à l'AMPA et au glyphosate (exposition estimée à partir des concentrations urinaires maternelles respectives) sur le neurodéveloppement de l'enfant mesuré à 6, 12 et 24 mois par le test BDI-2¹⁵ (*Battelle Development Inventory, 2nd edition*). Lors des tests à 12 mois, une association négative significative entre les concentrations prénatales en AMPA et les scores du test BDI-2 explorant le domaine de la communication est constatée. Lors des tests à 24 mois (n=61), il est noté une association négative significative à l'AMPA de 4 domaines du BDI-2 : adaptatif (% de variation = -3,15 ; IC95 % = (6,05 ; -0,25) ; p = 0,038), personnel et social (% de variation = -4,37 ; IC95 % = (7,48 ; -1,26) ; p = 0,008), communicationnel (% de variation = - 7,00 ; IC95 % = (11,75 ; -2,26) ; p = 0,005) et cognitif (% de variation = -4,02 ; IC95 % = (-6,72 ; -1,32) ; p = 0,005). Cependant,

¹⁴ Naissances prématurées spontanées : naissance survenant entre 20 et 37 semaines de grossesse. Naissances prématurées survenant si prééclampsie ou rupture provoquée des membranes et/ou travail induit.

¹⁵ Ce test permet d'explorer le neurodéveloppement de l'enfant. Des scores sont associés aux domaines « adaptatif », « personnel et social », « communicationnel », « moteur et cognitif ».

ces auteurs sont très prudents et soulignent le besoin d'études additionnelles pour la confirmation de leurs résultats ; ils identifient quelques points critiques comme la non-prise en compte de l'exposition post-natale à l'AMPA et au glyphosate, le fait que le BID-2 est davantage adapté pour l'évaluation du neurodéveloppement chez les enfants de plus de 24 mois, et que l'échantillon est de faible effectif.

Dans l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte PROTECT-CRECE (53 cas – 194 témoins), Silver *et al.* (2021) observent une association significative entre les concentrations urinaires maternelles en AMPA uniquement au T3 et les naissances prématurées (rapport de cotes = 1,67 (IC95 % = (1,26 ; 2,20)). Dans cette étude, malgré une démarche méthodologique adaptée pour une évaluation en termes de causalité, il est difficile de différencier les impacts sur la santé liés spécifiquement à l'AMPA de ceux liés au glyphosate ; l'interprétation des données est d'autant plus délicate que l'effectif est faible et que les témoins sont mal caractérisés.

Bien que l'intérêt de ces cohortes soit manifeste pour confirmer ou infirmer les effets de l'AMPA sur la santé reproductive humaine, leurs nombreuses limites méthodologiques ne permettent pas de conclure sur les effets reprotoxiques de l'AMPA. Parmi ces limites, il convient de souligner :

- la mesure de l'exposition à l'AMPA définie le plus souvent sur un seul prélèvement urinaire et pas toujours effectué à la période reconnue de vulnérabilité fœtale (soit T2) ;
- la détection concomitante de glyphosate dans les prélèvements urinaires et son association au paramètre étudié (naissances prématurées), ne permettant pas d'affirmer que l'effet constaté est spécifiquement lié à l'AMPA ;
- la prise en compte d'issues de grossesse non spécifiques (prématurité – malformations congénitales) et l'absence d'informations sur l'exposition à d'autres contaminants environnementaux et/ou xénobiotiques dotés d'effets reprotoxiques ;
- l'absence d'information sur les conditions de vie des femmes incluses dans les cohortes, et en particulier sur les conditions d'exposition à l'AMPA ;
- le recrutement des femmes en milieu urbain dans la cohorte MIREC, pouvant minorer l'exposition à l'AMPA (biais de représentativité) ;
- les faibles effectifs pris en compte.

Des études complémentaires prenant en compte l'exposition aux autres contaminants environnementaux et permettant un ajustement sur le paramètre AMPA avec des effectifs plus conséquents sont nécessaires.

Même si des associations ponctuelles sont mises en évidence entre les concentrations urinaires maternelles en AMPA et des impacts sur la santé reproductive humaine, les limites méthodologiques de ces études épidémiologiques et la présence concomitante de glyphosate dans les prélèvements urinaires ne permettent pas d'affirmer que les effets observés sont strictement liés à l'AMPA.

- Analyse et conclusion du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » au regard de la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019).

A ce jour, les informations disponibles sur le métabolite AMPA et ses effets sur la reproduction et le développement sont encore trop parcellaires.

Conformément à la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019), si les données sur le métabolite sont insuffisantes, il est proposé d'examiner les informations disponibles relatives au classement harmonisé de la SA parente au titre du règlement (CE) n°1272/2008 (règlement CLP) et de ses Adaptations au Progrès Technique (ATP), ou des propositions de classement par l'EFSA ou le comité d'évaluation des risques (« *risk assessment committee* » (RAC)) de l'ECHA en prenant en compte les données les plus récentes.

Au titre du règlement CLP, le glyphosate n'est pas classé reprotoxique de catégorie 1A ou 1B¹⁶.

En conséquence, compte tenu de l'insuffisance de données appropriées à disposition relatives à la reprotoxicité de l'AMPA dans le RAR et dans la littérature scientifique, couplée à l'absence de classification pour les effets reprotoxiques du glyphosate au titre du règlement (CE) n°1272/2008 et ses ATP, le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux » considèrent que le métabolite AMPA du glyphosate n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

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

3.2.4.Examen de la cancérogénicité

- Données disponibles sur le métabolite AMPA

Analyse des études fournies par le demandeur et issues de la littérature antérieure à 2020 dans le RAR

Aucune donnée appropriée dans le RAR n'a été identifiée concernant le caractère cancérogène du métabolite AMPA.

Recherche bibliographique complémentaire 2020-2024 menée par l'Anses

Dans la littérature, aucune donnée chez l'animal concernant le caractère cancérogène du métabolite AMPA n'a été identifiée lors de la recherche bibliographique complémentaire.

Chez l'Homme, des études épidémiologiques visant à évaluer la relation entre l'exposition à l'AMPA et le risque de cancer ont été identifiées. L'impact d'une exposition à l'AMPA a été exploré dans trois études épidémiologiques : une étude cas-témoins nichée dans une cohorte prospective (Franke *et al.* 2021), une étude écologique (Panis *et al.* 2022) et une étude transversale (Patel *et al.* 2024).

Les études transversales et écologiques produisent des résultats dont le niveau de preuve est faible. Ces études sont donc considérées à caractère exploratoire et sont potentiellement génératrices d'hypothèses, mais elles ne peuvent pas être retenues pour statuer sur l'existence d'un effet délétère d'une exposition sur un événement de santé. Les études de Patel *et al.* (2024) et de Panis *et al.* (2022) ne sont donc pas présentées dans cet avis.

Franke *et al.* (2021) ont utilisé un design approprié pour établir une inférence causale (enquête cas - témoins nichée dans une cohorte) dans leur étude sur les relations entre l'exposition à l'AMPA et le cancer du sein chez 250 femmes de 45 à 75 ans, recrutées entre 2001 et 2006.

¹⁶ RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2024/2564 DE LA COMMISSION du 19 juin 2024 modifiant le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la classification et l'étiquetage harmonisés de certaines substances

Dans cette étude, l'exposition a été évaluée par dosage de l'AMPA urinaire. Les femmes ont ensuite été suivies jusqu'en 2016 et les cas de cancer du sein ont été identifiés sur un registre national et restreints aux tumeurs invasives. Les résultats de cette étude suggèrent qu'il existe une association entre une exposition à l'AMPA et une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes entre 45 et 75 ans ($OR=3,03$ – $IC_{95\%}$ (1,02 ; 9,03) pour le quintile 4 de l'exposition à l'AMPA et $OR=4,49$ - $IC_{95\%}$ = (1.46;13.77) pour le quintile 5 versus le 1er quintile de l'exposition). Cependant, l'interprétation de ces résultats nécessite une certaine prudence car il s'agit d'une étude pilote menée sur un faible effectif. D'autre part, cette étude ne permet pas de déterminer l'effet propre de l'AMPA sur le risque de cancer du sein indépendamment de celui du glyphosate. En effet, les relations observées pourraient être le reflet de l'effet de la substance active mère, le glyphosate, qui n'a pas été dosé dans cette étude, plutôt qu'à l'exposition directe à l'AMPA. Enfin, le niveau d'exposition à l'AMPA a été évalué sur un prélèvement unique d'urine et ne reflète donc pas nécessairement l'exposition chronique des femmes.

Considérant l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de se prononcer sur l'existence d'un lien entre l'exposition à l'AMPA et l'augmentation du risque de cancer chez l'Homme.

- Analyse et conclusion du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » au regard de la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019).

A ce jour, les informations disponibles relatives au caractère cancérogène du métabolite AMPA sont encore trop parcellaires.

Conformément à la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019), si les données sur le métabolite sont insuffisantes, il est proposé d'examiner les informations disponibles relatives au classement harmonisé de la SA parente au titre du règlement (CE) 1272/2008 et ses ATP, ou des propositions de classement par l'EFSA en prenant en compte les données les plus récentes.

Au titre du règlement CLP, le glyphosate n'est pas classé cancérogène de catégorie 1A ou 1B au titre de du règlement (CE) 1272/2008 et ses ATP.

En conséquence, compte tenu de l'absence de données appropriées sur le caractère cancérogène du métabolite AMPA couplée à l'absence de classement en catégorie 1A ou 1B du glyphosate au titre du règlement (CE) n°1272/2008 et de ses ATP, le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux » considèrent que le métabolite AMPA du glyphosate n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

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

3.2.5.Examen du potentiel de perturbation endocrinienne

■ Données disponibles sur le métabolite AMPA

Aucune donnée appropriée dans le RAR ou dans la littérature scientifique n'a été identifiée à ce jour concernant le potentiel de perturbation endocrinienne (PE) chez l'Homme du métabolite AMPA.

- Analyse et conclusion du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » au regard de la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019).

Conformément à la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019), en l'absence de données sur le métabolite, il est proposé d'examiner les données sur la SA.

Une évaluation des études relatives au potentiel PE du glyphosate a été menée conformément au guide de l'ECHA/EFSA (2018). Sur la base des données disponibles et de leur évaluation, le glyphosate ne répond pas aux critères des modalités de l'EATS¹⁷ telles que définies au point 3.8.2 de l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009 modifié par le règlement (UE) 2018/605 de la Commission (RAR volume 1 et 1 2.10.2 ; EFSA, 2023).

Dans le cas où l'évaluation est réalisée au niveau européen selon le document d'orientation ECHA/EFSA, si celle-ci ne conclut pas à identifier la SA comme présentant des propriétés PE, alors l'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite doit être poursuivie (Anses, 2019).

En conséquence, compte tenu de l'absence de données appropriées sur le potentiel de perturbation endocrinienne du métabolite AMPA couplée à l'absence d'identification de propriétés PE pour le glyphosate, le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux » considèrent que le métabolite AMPA du glyphosate n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

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

3.2.6.Évaluation de la transformation potentielle dans la filière de traitement EDCH

■ Données disponibles sur le métabolite AMPA.

Dans le cadre de la demande de réévaluation du glyphosate, le demandeur a fourni des données comprenant des informations issues de la littérature scientifique ainsi que des études menées par le demandeur lui-même concernant l'effet des processus de traitement de l'eau sur le glyphosate et l'AMPA. Les données ont été évaluées et résumées par l'EMR dans le RAR (volumes 1 et B-8).

L'EMR considère que « les informations fournies sont suffisantes pour évaluer l'effet des processus de traitement de l'eau ».

¹⁷ Oestrogénique, androgénique, thyroïdienne, stéroïdogénèse

Concernant l'AMPA, il est indiqué dans le RAR que lors d'une ozonation, le glyphosate est partiellement dégradé en AMPA et en orthophosphate et que l'AMPA est partiellement dégradé en orthophosphate (Klinger *et al.* 2008).

Il est conclu dans l'*EFSA journal* que « lors des processus de désinfection habituels de traitement de l'eau, le glyphosate et l'AMPA sont oxydés en composés de faible masse moléculaire avec des structures simples communes à la dégradation de substances issues de la matière organique naturelle présente dans l'eau brute, telles que les acides aminés. »

L'EMR et l'EFSA ont conclu que les composés identifiés n'étaient pas préoccupants d'un point de vue toxicologique.

Dans le cadre de la recherche bibliographique complémentaire menée par l'Anses, aucune autre donnée spécifique à l'AMPA n'a été identifiée.

- Analyse et conclusion du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » au regard de la méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Anses, 2019).

Dans le cas où la transformation d'un métabolite en produit dangereux pour la santé humaine dans les filières de traitement EDCH a été prise en compte dans l'évaluation réglementaire, et en l'absence de données supplémentaires issues de la littérature scientifique, il est proposé de reprendre la conclusion de l'évaluation européenne.

En conséquence, le GT « ERS EDCH » et le CES « Eaux » considèrent que le métabolite AMPA du glyphosate n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

3.2.7. Conclusion du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » sur la pertinence du métabolite AMPA du glyphosate

Sur la base des données du rapport d'évaluation européen, des conclusions de l'EFSA et de la recherche bibliographique réalisée en complément par l'Anses, et selon le schéma d'évaluation de détermination de la pertinence dans les EDCH, le métabolite AMPA du glyphosate est considéré, en l'état actuel des connaissances, comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».

Le CES « Eaux » note que des données épidémiologiques récentes ont été identifiées, explorant les effets sanitaires du métabolite AMPA, notamment sur la reproduction. Au regard des limitations méthodologiques relevées dans les études, les associations ponctuelles entre les concentrations urinaires d'AMPA et les effets sur la santé reproductive humaine n'ont pas permis d'affirmer que les effets observés sont strictement liés à l'AMPA. Toutefois, le CES « Eaux » souligne ce point de vigilance, qui traduit le besoin d'études complémentaires pour approfondir les connaissances sur le sujet.

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 examiner le caractère « pertinent ou non pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) » de l'AMPA¹⁸, métabolite de la substance active glyphosate. Cette évaluation a été réalisée en appliquant la méthodologie élaborée par l'Agence décrite dans son avis du 30 janvier 2019, sur la base des données disponibles issues du dossier européen de réapprobation du glyphosate et d'une recherche bibliographique complémentaire réalisée par l'Anses.

A l'issue de l'évaluation, le classement proposé pour le métabolite AMPA du glyphosate est « non pertinent pour les EDCH ».

L'Agence adopte les conclusions du GT « ERS EDCH » et du CES « Eaux » et rappelle que cet avis propose un classement du métabolite AMPA sur sa pertinence au sens de la directive (UE) 2020/2184, examiné au regard des données disponibles au moment de l'expertise.

Les conclusions de l'expertise de l'Anses constituent une proposition pour appuyer les autorités sanitaires (Direction générale de la santé et Agences régionales de santé) dans la mise en œuvre des dispositions associées au contrôle sanitaire de la qualité des EDCH.

Si la proposition de classification « non pertinent pour les EDCH » était retenue par ces autorités, l'Anses rappelle que l'arrêté du 30 décembre 2022¹⁹ fixe une valeur indicative de 0,9 µg.L⁻¹ à considérer dans le cadre de ce contrôle pour les métabolites classés « non pertinent pour les EDCH ». L'Agence renvoie à son avis du 30 janvier 2019 pour les modalités d'élaboration de cette valeur : elle a été établie en se basant sur les principes d'une démarche toxicologique et vise un niveau de risque acceptable dans le cas d'une exposition longue durée à des métabolites ne présentant pas de génotoxicité directe, y compris dans un contexte de données disponibles limitées.

Pr Benoît Vallet

¹⁸ AMPA : Aminomethylphosphonic acid

¹⁹ Arrêté du 30 décembre 2022 modifiant l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique

MOTS-CLÉS

Pesticides, métabolite, pertinence, EDCH, eau de boisson, acide aminométhylphosphonique (AMPA), glyphosate

Pesticides, metabolite, relevant, drinking water, Aminomethylphosphonic acid (AMPA), glyphosate

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. » (saisine 2015-SA-0152) Maisons-Alfort : Anses, 101 p.

Anses. 2023. « Campagne nationale de mesure de l'occurrence de composés émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine - Pesticides et métabolites de pesticides – Résidus d'explosifs – 1,4-dioxane - Campagne 2020-2022. » Maisons-Alfort : Anses, 85 p.

Anses. 2024. Avis de l'Anses relatif à l'examen du classement de la pertinence pour le métabolite chlorothalonil R417888 et au réexamen du classement de la pertinence pour le métabolite chlorothalonil R471811 dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisines 2023-SA-0041-a et -0142-a). Maisons-Alfort : Anses, 39 p.

Combined Draft Renewal Assessment Report prepared according to Regulation (EC) N° 1107/2009 and Proposal for Harmonised Classification and Labelling (CLH Report) according to Regulation (EC) N° 1272/2008– Rapporteur Member State : Assessment Group on Glyphosate (AGG) consisting of FR, HU, NL and SE. Disponible au lien suivant : <https://open.efsa.europa.eu/study-inventory/EFSA-Q-2020-00140> :

- Glyphosate_RAR_01_Volume_1_2023-04-21_public
- Glyphosate_RAR_02_Volume_1_2.10.2_ED assessment for humans_2023-04-21_public
- Glyphosate_RAR_14b_Volume_3CA_B-6.8.1_toxicology and metabolism_2023-02-14_public
- Glyphosate_RAR_17_Volume_3CA_B-8_environmental fate and behaviour_2023-04-21_public
- Glyphosate_RAR_19_Volume_3CA_B-9_ecotoxicology_2023-04-21_public
- Glyphosate_RAR_29_Volume_3CP_MON 52276_B-9_ecotoxicology_2023-04-21_public

Ashley-Martin, Jillian, Leonora Marro, James Owen, Michael M. Borghese, Tye Arbuckle, Maryse F. Bouchard, Bruce Lanphear, Mark Walker, Warren Foster, et Mandy Fisher. 2024. « Gestational urinary concentrations of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in relation to preterm birth: the MIREC study ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, septembre. <https://doi.org/10.1038/s41370-024-00702-w>.

Eaton, Jarrod L., Amber L. Cathey, Jennifer A. Fernandez, Deborah J. Watkins, Monica K. Silver, Ginger L. Milne, Carmen Velez-Vega, et al. 2022. « The association between urinary glyphosate and aminomethyl phosphonic acid with biomarkers of oxidative stress among

- pregnant women in the PROTECT birth cohort study ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 233 (mars) : 113300. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113300>.
- ECHA/EFSA. 2018. « Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009 ». *EFSA journal. European Food Safety Authority* 16 (6) : e05311. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>.
- EFSA, Fernando Álvarez, Maria Arena, Domenica Auteri, Marco Binaglia, Anna Federica Castoldi, Arianna Chiusolo, et al. 2023. « Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate ». *EFSA Journal* 21 (7) : e08164. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8164>.
- Franke, Adrian A., Xingnan Li, Yurii B. Shvetsov, et Jennifer F. Lai. 2021. « Pilot study on the urinary excretion of the glyphosate metabolite aminomethylphosphonic acid and breast cancer risk: The Multiethnic Cohort study ». *Environmental Pollution* 277 (mai) : 116848. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116848>.
- Jenkins, Haley M., John D. Meeker, Emily Zimmerman, Amber Cathey, Jennifer Fernandez, Gredia Huerta Montañez, Seonyoung Park, et al. 2024. « Gestational glyphosate exposure and early childhood neurodevelopment in a Puerto Rico birth cohort ». *Environmental Research* 246 (avril) : 118114. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.118114>.
- Klinger, J., Lang, M., Sacher, F., Brauch, H.-J., Maier, D., et E. and Worch. 1998. « Formation of Glyphosate and AMPA During Ozonation of Waters Containing Ethylenediaminetetra(methylenephosphonic acid) ». *Ozone: Science & Engineering* 20 (2) : 99-110. <https://doi.org/10.1080/01919519808547279>.
- Lesseur, Corina, Khyatiben V. Pathak, Patrick Pirrotte, Melissa N. Martinez, Kelly K. Ferguson, Emily S. Barrett, Ruby H.N. Nguyen, et al. 2022. « Urinary glyphosate concentration in pregnant women in relation to length of gestation ». *Environmental Research* 203 (janvier) : 111811. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111811>.
- Lesseur, Corina, Patrick Pirrotte, Khyatiben V. Pathak, Fabiana Manservigi, Daniele Mandrioli, Fiorella Belpoggi, Simona Panzacchi, et al. 2021. « Maternal urinary levels of glyphosate during pregnancy and anogenital distance in newborns in a US multicenter pregnancy cohort ». *Environmental Pollution* 280 (juillet) : 117002. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117002>.
- Mañas, F., L. Peralta, J. Raviolo, H. García Ovando, A. Weyers, L. Ugnia, M. Gonzalez Cid, I. Larripa, et N. Gorla. 2009. « Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 72 (3) : 834-37. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2008.09.019>.
- Mañas, F., L. Peralta, L. Ugnia, A. Weyers, H. García Ovando, et N. Gorla. 2013. « Oxidative stress and comet assay in tissues of mice administered glyphosate and ampa in drinking water for 14 days ». *BAG. Journal of basic and applied genetics* 24 (2) : 67-75.
- Panis, Carolina, Luciano Zanetti Pessôa Candioto, Shaiane Carla Gaboardi, Susie Gurzenda, Jurandir Cruz, Marcia Castro, et Bernardo Lemos. 2022. « Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil ». *Environment International* 165 (juillet) : 107321. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107321>.
- Patel, Daxesh P., Christopher A. Loffredo, Benjarath Pupacdi, Siritida Rabibhadana, Panida Navasumrit, Jittiporn Chaisaingmongkol, Leila Toulabi, et al. 2025. « Associations of chronic

- liver disease and liver cancer with glyphosate and its metabolites in Thailand ». *International Journal of Cancer* 156 (10) : 1885-97. <https://doi.org/10.1002/ijc.35282>.
- Roustan, A., M. Aye, M. De Meo, et C. Di Giorgio. 2014. « Genotoxicity of mixtures of glyphosate and atrazine and their environmental transformation products before and after photoactivation ». *Chemosphere* 108 (août) : 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.02.079>.
- Santovito, Alfredo, Alessandro Nota, Paolo Pastorino, Claudio Gendusa, Enrico Mirone, Marino Prearo, et Dasa Schleicherová. 2024. « In vitro genomic damage caused by glyphosate and its metabolite AMPA ». *Chemosphere* 363 (septembre) : 142888. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142888>.
- Silver, Monica K., Jennifer Fernandez, Jason Tang, Anna McDade, Jason Sabino, Zaira Rosario, Carmen Vélez Vega, Akram Alshawabkeh, José F. Cordero, et John D. Meeker. 2021. « Prenatal Exposure to Glyphosate and Its Environmental Degradate, Aminomethylphosphonic Acid (AMPA), and Preterm Birth: A Nested Case–Control Study in the PROTECT Cohort (Puerto Rico) ». *Environmental Health Perspectives* 129 (5) : 057011. <https://doi.org/10.1289/EHP7295>.
- Smith-Roe, Stephanie L., Carol D. Swartz, Asma Rashid, Nicholas C. Christy, Jamie E. Sly, Xiaoqing Chang, Nisha S. Sipes, et al. 2023. « Evaluation of the herbicide glyphosate, (aminomethyl)phosphonic acid, and GLYPHOSATE-BASED formulations for genotoxic activity using in vitro assays ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 64 (4) : 202-33. <https://doi.org/10.1002/em.22534>.
- Suárez-Larios, Karen, Ana-María Salazar-Martínez, et Regina Montero-Montoya. 2017. « Screening of Pesticides with the Potential of Inducing DSB and Successive Recombinational Repair ». *Journal of Toxicology* 2017 : 1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/3574840>.
- Woźniak, Ewelina, Paulina Sicińska, Jaromir Michałowicz, Katarzyna Woźniak, Edyta Reszka, Bogumiła Huras, Jerzy Zakrzewski, et Bożena Bukowska. 2018. « The mechanism of DNA damage induced by Roundup 360 PLUS, glyphosate and AMPA in human peripheral blood mononuclear cells - genotoxic risk assesment ». *Food and Chemical Toxicology* 120 (octobre) : 510-22. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.035>.

Normes

Anciennes versions mentionnées

OCDE. 1983. Essai n° 471. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essai de mutation réverse sur des bactéries. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE. 1983. Essai n° 472. Ligne directrice pour les essais de produits chimiques. Toxicologie génétique : *Escherichia coli* : test de mutation inverse. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE. 1983, Essai n° 474: Test du Micronoyau sur Érythrocytes de Mammifères, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris, .

OCDE. 1983. Essai n° 476. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essais *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant

les gènes HPRT et XPRT. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE 1986. Essai n° 482: Toxicologie génétique: Lésion et réparation d'ADN - Synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules de mammifère - in vitro, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071452-fr>.

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

Versions actuelles

OCDE. 2016. Essai n° 474: Test du Micronoyau sur Érythrocytes de Mammifères, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264779-fr>.

OCDE 2016. Essai n° 476 : Essais in vitro de mutation génique sur cellules de mammifères utilisant les gènes Hprt et xprt, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264816-fr>.

OCDE 2016, Essai n° 490 : Essai In Vitro de Mutation Génique Sur Cellules de Mammifères Utilisant le Gène de la Thymidine Kinase, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264915-fr>.

OCDE. 2023. – adoptée le 19 juillet 2016, Essai n° 487 : Essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264878-fr>.

OCDE 2020, Essai n° 471: Essai de mutation réverse sur des bactéries, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071254-fr>.

Législation et réglementation

Règlement n° 1107/2009 du 21/10/09 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil

Règlement (UE) n° 2018/605 du 19/04/18 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n° 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2023/2660 DE LA COMMISSION du 28 novembre 2023 renouvelant l'approbation de la substance active « glyphosate » conformément au règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, et modifiant le règlement d'exécution (UE) no 540/2011 de la Commission

RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2024/2564 DE LA COMMISSION du 19 juin 2024 modifiant le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la classification et l'étiquetage harmonisés de certaines substances

Directive 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Journal officiel de l'Union européenne. L435 du 23 décembre 2020, p1-62.

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

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis de l'Anses relatif à l'examen du classement de la pertinence pour le métabolite acide aminométhylphosphonique (AMPA) du glyphosate dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2023-SA-0041-d). Maisons-Alfort : Anses, 28 p.

ANNEXE 1 : SCHEMA D'EVALUATION DE LA PERTINENCE DES METABOLITES DE PESTICIDE POUR LES EDCH (D'APRES L'AVIS DE L'ANSES 2015-SA-0252 DU 30 JANVIER 2019).

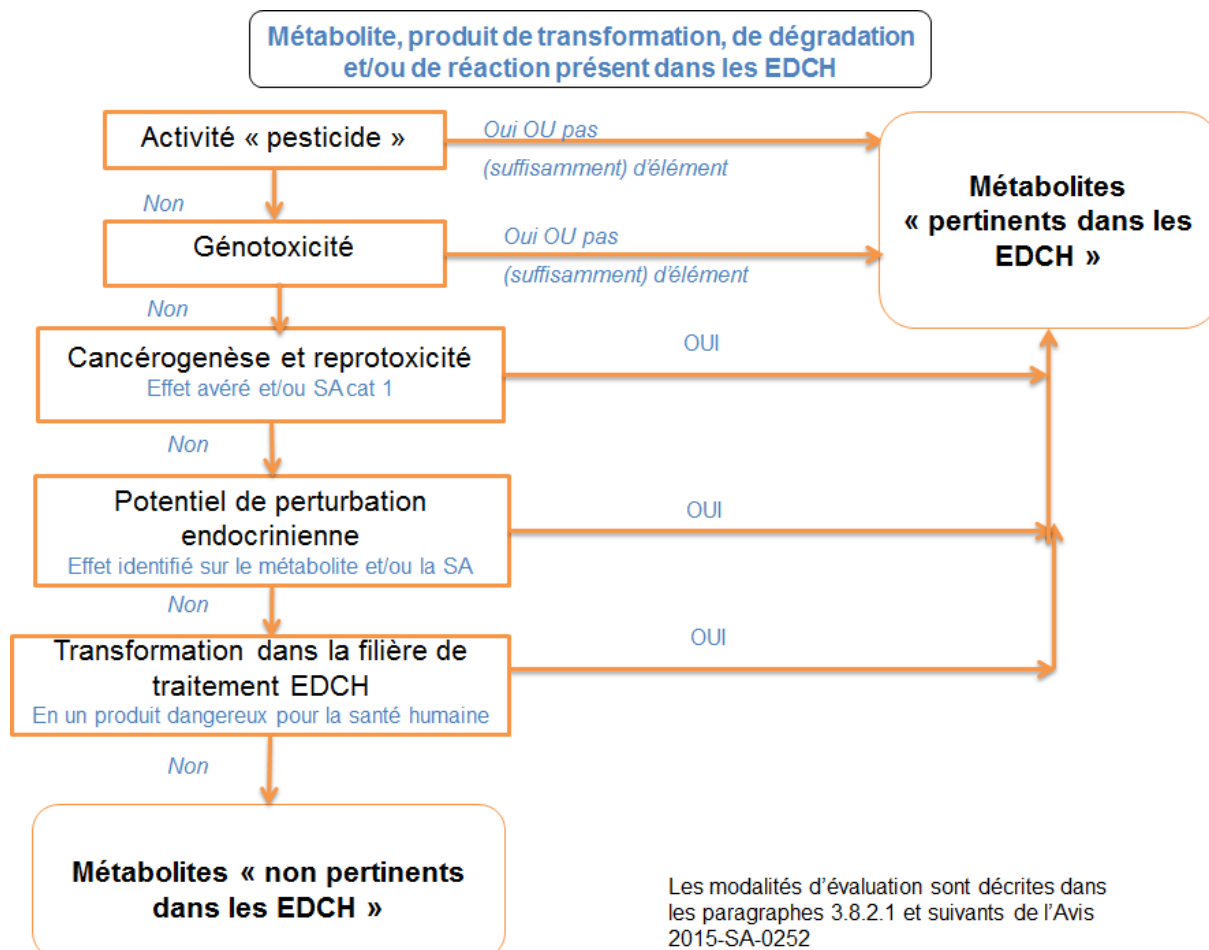


Figure 1 : Schéma d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticide pour les EDCH (d'après l'avis de l'Anses 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019).

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 IV » (2024-2028)

Présidente

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Professeur – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand – Compétences : Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation quantitative des risques sanitaires. Eaux minérales naturelles, EDCH, Eaux de piscines.

Membres

Mme Maya AIMEUR – Docteur en sciences de l'eau et environnement – Compétences : Micropolluants organiques, mécanismes réactionnels, chimie de l'eau, photodégradation, identification de sous-produits – procédés de traitement de l'eau.

Mme Marie-Christine CHAGNON – Biologiste, Professeur des universités à l'Institut Agro Dijon, Nutox UMR INSERM U1231 - Compétences : Toxicologie alimentaire, évaluation du risque sanitaire, identification et caractérisation du danger, génotoxicité, perturbateurs endocriniens, biotests in vitro.

M. Dany CHEVALIER – Pharmacien toxicologue – Maître de conférences à l'Université de Lille 2 – Compétences : Toxicologie générale, toxicocinétique, hépatotoxicité, génotoxicité, toxicité pour la reproduction et le développement, approche mélange.

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

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

M. Ludovic LECORRE – Enseignant chercheur à l'Institut Agro Dijon – Compétences : Contaminants alimentaires et obésité, toxicologie alimentaire.

Mme Virginie MAILLARD – Maître de conférences à l'Université de Tours - Compétences : Reproduction femelle, ovaires, perturbateurs endocriniens, métabolisme lipidique, stress oxydant, bisphénols.

Mme Marion MORTAMAI – Maître de Conférence à la Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes - Compétences : épidémiologie, statistiques.

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

M. Benoit TEYCHENÉ – Maître de conférences en traitement de l'eau – Université de Poitiers, École Nationale Supérieure d'Ingénieur de Poitiers (ENSI Poitiers), Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers (IC2MP) – Traitement de l'eau (eau potable et eaux usées), micropolluants, procédés membranaires.

M. Pascal VAUDIN – Enseignant-chercheur, Maître de conférences à l'Université de Tours – Compétences : Perturbateurs endocriniens, cancers, exposition environnementale, hydrosphère.

RAPPORTEUR

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

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Eaux »

Président

M. Gilles BORNERT – Chef de service – Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Microbiologie, réglementation, situations dégradées, *water defense*.

Vice-présidentes

Mme Catherine QUIBLIER – Mme Catherine QUIBLIER – Professeur Université Paris Cité – Museum National d'Histoire Naturelle – Écologie et toxicité des cyanobactéries planctoniques et benthiques, surveillance.

Mme Anne TOGOLA – Cheffe de projet de recherche – Bureau de recherche géologiques et minières (BRGM) – Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

Membres

M. Jean-Luc BOUDENNE – Professeur – Université Aix-Marseille – Laboratoire Chimie de l'environnement – Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux.

M. Nicolas CIMETIERE – Maître de conférences HDR – École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) – Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Jean-François COMMAILLE – Retraité – Traitement des eaux et des sous-produits.

M. Christophe DAGOT – Enseignant Chercheur - Directeur de département - Université de Limoges - ENSIL - Traitement eaux usées, Antibiorésistances, Assainissement, REUSE économie circulaire

Mme Sabine DENOOZ – Expert process et qualité de l'eau – La société wallonne des eaux – Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), plans de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE), expertise technique.

M. Frédéric FEDER – Directeur de l'unité « Recyclage et risque » – Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD) – Géochimie, transfert des contaminants eau/sol/plante, évaluation des risques environnementaux, analyses des eaux, sols et végétaux, reuse, REUT.

M. Matthieu FOURNIER – Maître de conférences HDR en Géosciences – Université Rouen Normandie – Hydrogéologie, hydrologie, EDCH, transfert et devenir des microorganismes dans l'environnement, modélisation, risques sanitaires.

M. Stéphane GARNAUD-CORBEL – Chargé de mission recherche « Eau, biodiversité et aménagement urbain » – Office français de la biodiversité (OFB) – Assainissement, gestion intégrée des eaux pluviales, traitement des boues, utilisation d'eaux non conventionnelles.

M. Johnny GASPERI – Directeur de recherche – Université Gustave Eiffel – Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Jean-Yves GAUBERT – Responsable R&D – Eau du bassin rennais et Rennes Métropole assainissement – Constituants et contamination des eaux et des rejets, génie des procédés, produits et procédés de traitement, réactions secondaires et sous-produits de désinfection, réseau de distribution, exploitation de services d'eaux.

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur – Centre européen de recherche et d'enseignement en géosciences de l'environnement (CEREGE), Université Aix Marseille – Hydrogéologie, ressources en eaux, transfert de contaminants dans les nappes, modélisation, recharge.

M. Jean-Louis GONZALEZ – Chercheur habilité à diriger des recherches – Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER) – Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Jean-François HUMBERT – Directeur de recherche HDR – UMR BIOENCO, Institut de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Paris – Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

M. Frédéric JORAND – Professeur – Université de Lorraine-Faculté de pharmacie – Eaux destinées à la consommation humaine, biofilm, biocorrosion, eau minérales naturelles, thermalisme.

M. Jérôme LABANOWSKI – Chargé de recherche CNRS – Université de Poitiers - UMR CNRS 7285 IC2MP – École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers – Qualité des effluents, biofilm en rivière, sédiments, devenir des contaminants effluents-rivière.

M. Jérôme LABILLE – Directeur de recherche CNRS – Université Aix-Marseille – Devenir des contaminants dans les cycles de l'eau, exposition environnementale, vectorisation colloïdale, continuum homme terre mer, transfert en milieu, REUT, traitement de l'eau.

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Directrice du laboratoire d'hydrologie de Nancy – Métrologie, chimie analytique, micropolluants, ultratrace, assurance qualité/contrôle qualité (QA/QC).

M. Rodolphe LEMEE – Professeur HDR à Sorbonne Université – Écologie marine, écologie chimique marine, écotoxicité, microalgues nuisibles (HAB), phycotoxines, optimisation des stratégies d'échantillonnage et de dénombrement des microorganismes.

Mme Françoise LUCAS – Enseignant-chercheur – Université Paris-Est Créteil Laboratoire Eau Environnement et Systèmes Urbaines (LEESU) – Virologie, écologie microbienne, indicateurs de contamination fécale, bactériophages, mycobactéries, virus entériques, eaux usées et pluviales.

Mme Julie MENDRET – Maître de conférences HDR – Université de Montpellier, Institut Européen des Membranes – Procédés membranaires, procédés d'oxydation avancée, couplage de procédés, élimination de micropolluants dans l'eau, réutilisation des eaux usées traitées.

M. Laurent MOULIN – Responsable du département recherche et développement, HDR– Eau de Paris – Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Damien MOULY – Épidémiologiste, responsable d'unité, en charge de surveillance des épidémies d'origine hydrique – Santé Publique France – Risques infectieux, risques chimiques, PGSSE, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, surveillance, alerte.

Mme Fabienne PETIT – Professeur émérite – Université de Rouen / UMR CNRS M2C – Écologie microbienne.

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Enseignante chercheure en hydrogéologie – École des hautes études en santé publique (EHESP) – Hydrogéologie, hydrologie, transferts des contaminants, périmètres de protection de captage, PGSSE.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Professeur – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand – Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Mylène TROTTIER – Médecin-conseil – Institut national de santé publique du Québec – Prévention des risques professionnels liés aux nuisances en milieu de travail, épidémiologie, biostatistiques.

M. Sébastien WURTZER - Responsable du service de biologie moléculaire et pathogènes émergents – Eau de Paris - Virologie clinique et environnementale, biologie moléculaire, traitement de l'eau, évaluation du risque sanitaire, gestion du risque microbiologique.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifiques

Mme Esther CHABOT - Coordinatrice d'expertise scientifique - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau (UERE) - Direction de l'évaluation des risques (DER) – Anses

Contribution scientifique

Aurélié CHEZAU - Coordinatrice d'expertise scientifique - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau (UERE) - Direction de l'évaluation des risques (DER) – Anses

Eléonore NEY – Cheffe de l'unité d'Évaluation des risques liés à l'eau (UERE) - Direction de l'évaluation des risques (DER) – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX – Service d'appui à l'expertise (SAE) – Direction de l'évaluation des risques (DER) – Anses

ANNEXE 3 : PRESENTATION DE LA POSITION DIVERGENTE DE M. PASCAL VAUDIN, MEMBRE DU GT « ERS EDCH » RELATIVE A LA CONCLUSION SUR L'EXAMEN DE LA GENOTOXICITE DE L'AMPA

Madame la présidente du GT « ERS EDCH »,
Madame la directrice de l'Unité d'évaluation des risques liés à l'eau,
Madame la Coordinatrice d'expertise scientifique UERE,
ANSES
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

Pascal Vaudin
Inserm UMR1069 N2COx
Faculté de Médecine
Bât. Dutrochet, 2ème étage
10 boulevard Tonnellé
37032 Tours Cedex

Tours, le 17 mars 2025

Objet : Argumentaire sur mon opposition à la présentation de l'avis sur la pertinence de l'AMPA du 12 mars 2025.

Madame la présidente du GT « ERS EDCH »,
Madame la directrice de l'Unité d'évaluation des risques liés à l'eau,
Madame la Coordinatrice d'expertise scientifique UERE,

Lors du GT « ERS EDCH » du 6 février 2025 était proposé à l'ordre du jour la présentation de l'avancement des travaux suite à la saisine « Pertinence AMPA ». Ces travaux devant aboutir à la rédaction d'un avis relatif à l'examen du classement de la pertinence pour le métabolite acide aminométhylphosphonique (AMPA) du glyphosate dans les eaux destinées à la consommation humaine. Cet avis est basé sur un ensemble de travaux scientifiques qui nous a été présenté par la rapportrice du projet et suite à discussion au sein du GT, l'AMPA avait été classé non pertinent. Néanmoins lors de la présentation, malgré le rapport très complet, les travaux de Manas et al. 2009 montrant une génotoxicité de l'AMPA (*Mañas F et al. Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests. Ecotoxicol Environ Saf. 2009 Mar;72(3):834-7. doi: 10.1016/j.ecoenv.2008.09.019. Epub 2008 Nov 14. PMID: 19013644.*) ne me semblaient pas suffisamment pris en compte dans l'évaluation. Après échanges par mail, la rapportrice a complété son rapport d'analyse. De cette analyse était ressorti que ces travaux n'étaient pas recevables car trop de déviations par rapport aux lignes directrices OCDE.

Le travail collectif sur cet avis a été poursuivi lors du GT « ERS EDCH » du 12 mars 2025 pour validation. A cette occasion la rapportrice a présenté l'analyse détaillée des travaux de Manas et al., 2009. Les résultats et les protocoles associés ont été clairement présentés, de manière très complète et chaque point de déviation par rapport aux lignes directrices a été identifié. La rapportrice avait également soulevé une question relative aux données historiques générées par le laboratoire de recherche ayant publié ces travaux. Celles-ci avaient été estimées peu suffisantes. La conclusion de cette présentation a donc confirmé la non génotoxicité de l'AMPA et sa non pertinence dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Je suis en désaccord avec cette conclusion de non génotoxicité de l'AMPA au regard des données scientifiques disponibles. Dans la partie « Contexte et objet de la saisine » en préambule de l'avis il est spécifié que ce dernier s'appuie sur les dossiers d'homologation et la littérature scientifique. Je ne remets pas en cause les expertises des institutions qui se basent en grande majorité sur des données générées par le déclarant en suivant les lignes directrices OCDE. Et je tiens à souligner que je n'ai aucun doute sur la qualité du travail de la rapportrice du GT « ERS EDCH » ni sur sa sincérité. Néanmoins, à la lecture des travaux de Manas et al., 2009 il me paraît clair que l'AMPA a une activité génotoxique potentielle. Je comprends que du point de vue strictement réglementaire ces travaux ne soient pas considérés comme éligibles mais scientifiquement ces travaux ont une valeur. Ils ont été publiés dans « Ecotoxicology and Environmental Safety », une revue nord-américaine du groupe Elsevier et classée en Q1 (données issues de Scimago Journal & Country Rank). Par ce fait, il n'y a aucune raison d'écarter ces travaux et leurs conclusions dans l'évaluation de la pertinence de l'AMPA. A minima il y a doute sur la génotoxicité et dans ce cas la décision la plus protectrice doit être considérée, à savoir le maintien de l'AMPA dans la catégorie métabolite de pesticide pertinent.

En espérant votre compréhension sur mon point de vue, veuillez agréer l'expression de mes sentiments respectueux.



Pascal Vaudin