

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 30 septembre 2022

## AVIS<sup>1</sup> de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif au réexamen du classement de la pertinence pour le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore dans les eaux destinées à la consommation humaine**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.  
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.  
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.  
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).  
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 7 avril 2021 par la Direction générale de la santé (DGS) pour déterminer une valeur sanitaire maximale ( $V_{MAX}$ ) pour le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

### 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les directives 98/83/CE<sup>2</sup> et 2020/2184<sup>3</sup> fixent des limites de qualité (LQ) dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents ( $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$  par substance individuelle et  $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme des pesticides et métabolites pertinents)<sup>4</sup> sans définir les critères ou les modalités d'évaluation de la pertinence. Ainsi, dans le cadre de son appui aux autorités sanitaires dans la gestion de situations de non-conformité lorsque des métabolites de pesticides sont retrouvés dans les EDCH à des concentrations supérieures à la limite de

---

<sup>1</sup> Annule et remplace l'avis du 27 juillet 2022. Les corrections effectuées sont décrites en Annexe 3.

<sup>2</sup> Directive 98/83/CE du 3 Novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

<sup>3</sup> Directive 2020/2184 du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

<sup>4</sup> À l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlore époxyde pour lesquels la valeur est de  $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$ .

qualité, l'Anses a proposé, dans son avis du 30 janvier 2019 (Anses, 2019a) une démarche d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH.

En situation de dépassement d'une des LQ, la réglementation française prévoit un dispositif dérogatoire de gestion graduée du risque. La LQ de  $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$  ne repose pas sur des fondements toxicologiques. En cas de dépassement de cette LQ, la gestion des risques s'appuie notamment sur un calcul de valeurs sanitaires maximales ( $V_{\text{MAX}}$ ) proposées par l'Anses pour des substances actives (SA) et des métabolites, à la demande de la DGS, depuis 2007.

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

La méthode actualisée relative à la détermination des  $V_{\text{MAX}}$  a été exposée dans l'avis 2018-SA-0134-a du 17 décembre 2019 (Anses, 2019b). Depuis, de nouvelles  $V_{\text{MAX}}$  de pesticides dans l'EDCH ont été établies sur la base de cette nouvelle méthode.

En mai 2018, la DGS a sollicité l'Anses pour la détermination de plusieurs  $V_{\text{MAX}}$  de pesticides et de métabolites, dont le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore. S'agissant de ce dernier, l'Agence indiquait dans son avis du 23 avril 2020 (Anses, 2020) : « *Il n'existe pas de valeur toxicologique de référence (VTR) permettant de calculer une  $V_{\text{MAX}}$  pour le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore. Par conséquent, aucune  $V_{\text{MAX}}$  ne peut être calculée pour le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore compte tenu des données disponibles à ce jour* ».

Dans le cadre de l'avis de l'Anses du 14 janvier 2021 (Anses, 2021), le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore a fait l'objet d'une première évaluation de sa pertinence en 2020. Ce métabolite a été considéré comme « pertinent pour les EDCH » sur la base de doutes quant à son potentiel génotoxique, et de fait la valeur réglementaire de  $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$  mentionnée ci-dessus s'appliquait. Cette expertise avait été menée alors que la procédure européenne de réévaluation de la SA mère, le S-métolachlore, était initiée. Cette dernière est toujours en cours.

Début 2021, la société Syngenta, détentrice de l'autorisation de mise sur le marché du S-métolachlore, a porté à la connaissance de la DGS et de l'Anses deux études de toxicité (28 et 90 jours) soumises dans le cadre de la réévaluation de la SA au niveau européen. Ces études ont été évaluées, considérées comme acceptables par l'État membre rapporteur du dossier de réévaluation (« Rapporteur Member State » ou RMS) et ont permis de conclure sur des seuils exploitables permettant le calcul d'une valeur toxicologique de référence (VTR), selon ce dernier.

En avril 2021, étant donné les difficultés majeures rencontrées par les différents acteurs à fournir à la population une eau conforme aux exigences réglementaires relatives aux pesticides et à leurs métabolites, la DGS a sollicité l'Anses pour la détermination d'une  $V_{\text{MAX}}$  pour le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore dans les EDCH. L'Anses a considéré qu'il convenait au préalable de lever les doutes sur le potentiel génotoxique du métabolite NOA 413173 du S-métolachlore, sous réserve de disposer de nouvelles données de génotoxicité. En février 2022, Syngenta a transmis une nouvelle étude de génotoxicité à l'Agence pour permettre le réexamen du classement de la pertinence pour ce métabolite.

La première étape de l'expertise correspond au réexamen de la pertinence du métabolite NOA 413173 du S-métolachlore, sur la base des données complémentaires de génotoxicité fournies par la firme et fait l'objet du présent avis.

En fonction du résultat de l'examen de ces nouvelles données, l'analyse des deux études de toxicité (28 jours et 90 jours) sera prévue en vue d'établir, si possible, une VTR pour le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore et le cas échéant, selon la pertinence ou non de ce métabolite, la construction d'une  $V_{MAX}$  ou d'une valeur guide, telle que définie dans l'instruction n°DGS/EA4/2020/177 du 18 décembre 2020<sup>5</sup>.

## 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 le réexamen du caractère « pertinent pour les EDCH » du métabolite NOA du S-métolachlore.

Le projet d'avis a été présenté et validé par le groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH III). Les travaux ont été présentés au GT lors des réunions du 5 mai 2022 et validés lors de la réunion du 14 juin 2022. Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » le 10 mai 2022 et adoptés le 5 juillet 2022.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

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

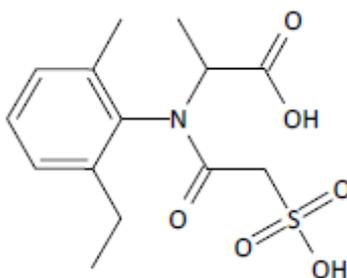
La méthode d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (Annexe 1), détaillée dans l'avis de l'Anses du 30 janvier 2019 (Anses, 2019a), a été appliquée au métabolite NOA du S-métolachlore.

Les données considérées pour évaluer sa pertinence pour les EDCH sont issues soit de la documentation disponible dans le cadre de la demande de réapprobation du S-métolachlore (rapports d'évaluation du S-métolachlore rédigés par le RMS) (Efsa, 2020a, 2020b, 2020c), de la nouvelle étude de génotoxicité transmise à l'Agence par le déclarant et de la littérature scientifique. Le CES note qu'au moment de la rédaction de cet avis, la procédure européenne de réévaluation du S-métolachlore est toujours en cours.

### 3.1. Identification

Le métabolite métolachlore NOA 413173 (également appelé R926901 ou SYN 547627, portant le numéro CAS 1418095-19-8) correspond à la N-(2-Éthyl-6-méthylphényl)-N-(2-sulfoacétyl)-L-alanine (figure ci-dessous) :

<sup>5</sup> Instruction n°DGS/EA4/2020/177 du 18 décembre 2020 relative à la gestion des risques sanitaires en cas de présence de pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux conditionnées.



**Figure** : Structure chimique du métabolite métolachlore NOA 413173 (Efsa, 2020b).

### 3.2. Évaluation de la pertinence

Comme indiqué dans le chapitre 1 du présent avis, la pertinence du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) dans les EDCH a déjà été évaluée en 2020. Les conclusions de l'avis du 14 janvier 2021 précité (saisine 2019-SA-0129) sont donc reprises pour chaque critère de l'arbre décisionnel et amendées par les conclusions sur les nouvelles données.

Une recherche bibliographique concernant les effets mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, la toxicité pour la reproduction et le potentiel de transformation dans les filières de traitement d'EDCH a été réalisée en 2020 et réactualisée en avril 2022.

Par ailleurs, à ce jour, la SA parente du métabolite, le S-métolachlore, n'est pas classée au titre du règlement CLP (CE) n°1272/2008<sup>6</sup> pour des propriétés cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR). Elle fait cependant l'objet d'une proposition de classement en catégorie C2 et R2 par le RMS. Depuis le mois de novembre 2020, il est à noter également un arrêt d'horloge (d'une durée maximale de 30 mois) dans le processus européen de réévaluation de la SA, en raison d'une demande par l'Efsa de données complémentaires afin d'évaluer son potentiel de perturbation endocrinienne (PE).

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

Trois études sont disponibles dans le DRAR (« Draft Renewal Assessment Report ») (Efsa, 2020c).

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

#### ✓ Rappel des conclusions de l'avis du 14 janvier 2021 (saisine 2019-SA-0129)

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

En conséquence, le CES « Eaux » a considéré que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.

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

<sup>6</sup> Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.

➤ *Examen du potentiel génotoxique*

Le rapport d'évaluation européen (Efsa, 2020b) présente des résumés détaillés des résultats d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* au locus TK sur cellules de mammifères (souris), ainsi que d'un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* réalisé sur cellules de mammifères (lymphocytes humains). Une nouvelle étude a été transmise à l'Anses par le déclarant en février 2022 : un test du micronoyau *in vitro* réalisé sur cellules de mammifères (lymphocytes humains). L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau ci-dessous (la nouvelle étude apparaît en gras).

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

| Type d'essai  | Système cellulaire   | Doses et concentrations testées                                | Conclusions de l'expertise | Ligne directrice (LD)          |
|---|--|--|----------------------------|--------------------------------|
| Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i> )               | <i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537)<br><i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA) | 312,5 ; 625 ; 1 250 ; 2 500 ;<br>5 000 µg.boîte <sup>-1</sup>  | Négatif                    | OCDE*<br>471<br>(1997)         |
| Test de mutation génique <i>in vitro</i> au locus TK sur cellules de mammifères | Cellules L5178Y de lymphome de souris  | 141 ; 282 ; 564 ; 1 128 ;<br>2 256 ; 4 512 µg.mL <sup>-1</sup> | Négatif                    | OCDE<br>476<br>(1997)          |
| Essai d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> chez les mammifères          | Lymphocytes humains  | 1 473,3 ; 2 578,3 ;<br>4 512 µg.mL <sup>-1</sup>               | Équivoque                  | OCDE<br>473<br>(1997)          |
| <b>Test du micronoyau <i>in vitro</i> sur cellules de mammifères</b>            | <b>Lymphocytes humains</b>   | <b>415 ; 726 ; 1 270 ;<br/>2 222 µg.mL<sup>-1</sup></b>        | <b>Négatif</b>             | <b>OCDE<br/>487<br/>(2016)</b> |

\* Organisation de coopération et de développement économiques.

❖ **Test d'Ames**

Le test d'Ames a été réalisé conformément aux recommandations et LD OCDE 471 (1997) en vigueur au moment de la réalisation de l'essai. Il a été effectué sous bonnes pratiques de laboratoire (BPL). L'étude a été réalisée en utilisant cinq souches de *Salmonella* Typhimurium TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537, ainsi que la souche d'*Escherichia coli* WP2 uvrA. Les essais ont été réalisés en présence et en l'absence d'un système exogène d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par de l'Aroclor 1254) en utilisant une gamme de doses

de métolachlore NOA 413173 (SYN 547627), dont la pureté est de 92 % (m/m), allant de 312,5 à 5 000 µg.boîte<sup>-1</sup>, soit la dose maximale recommandée par la LD OCDE 471 (1997). Le RMS a noté l'absence de titration des solutions testées, mais considère ce point comme une déviation mineure, ne remettant pas en cause la validité du test. En outre, quelques augmentations isolées de 1,5 fois le nombre de révertants par rapport aux témoins négatifs ont été notées, mais sans relation dose-effet, sans remise en cause du contrôle historique ou sans reproductibilité entre les essais, ne constituant donc pas un critère de positivité du test.

✓ Rappel des conclusions de l'avis du 14 janvier 2021 (saisine 2019-SA-0129)

Le CES « Eaux », à l'instar du RMS, a estimé que le test d'Ames ainsi réalisé permettait de conclure que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas mutagène au regard des données expérimentales disponibles.

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

L'induction de mutation au locus TK vis-à-vis des cellules L5178Y de lymphome de souris a également été investiguée. L'étude a été réalisée selon les recommandations et LD OCDE 476 (1997) en vigueur au moment de la réalisation de l'essai. Elle a été réalisée sous BPL. Les cellules L5178Y de lymphome de souris ont été traitées pendant 4 heures en l'absence ou en présence d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par du phénobarbital) à des concentrations allant de 141 à 4 512 µg.mL<sup>-1</sup> de métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) (Lot N° MES 299/1, pureté 73 %).

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

✓ Rappel des conclusions de l'avis du 14 janvier 2021 (saisine 2019-SA-0129)

Malgré des déviations observées aux recommandations des BPL, le CES « Eaux » a estimé qu'elles restaient mineures et n'étaient pas de nature à remettre en question les résultats observés.

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

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

Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* a été étudié sur lymphocytes humains selon la LD OCDE 473 (1997) en vigueur au moment de la réalisation de l'essai. L'étude a été réalisée sous BPL. Les lymphocytes humains ont été traités en l'absence ou en présence d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par du phénobarbital) à des concentrations allant de 1 473,3 à 4 512 µg.mL<sup>-1</sup>. Deux essais indépendants ont été réalisés aussi bien en présence (4 heures de traitement) qu'en l'absence d'activation métabolique (4 et 22 heures de traitement). Les témoins positifs (éthylméthane sulfonate ou cyclophosphamide, respectivement sans et avec activation métabolique) ont montré une nette augmentation des cellules présentant des aberrations chromosomiques de structure.

En revanche, le RMS a noté que :

- les taux de cellules présentant des aberrations après traitement avec la substance d'essai étaient non significativement supérieurs aux valeurs des contrôles négatifs des essais correspondants et aux données historiques des contrôles négatifs du

laboratoire pour tout ou partie des concentrations du deuxième essai sans activation métabolique (22 heures) et des deux essais avec activation métabolique (4 heures). Ces dépassements étaient faibles mais fréquents et sans relation concentration-réponse évidente. Ils correspondaient à des cassures et non à des échanges sauf à une exception ;

- seules 200 métaphases par concentration ont été évaluées au lieu de 300 métaphases comme l'exige la version actuelle de la LD OCDE 473 (2016).

✓ Rappel des conclusions de l'avis du 14 janvier 2021 (saisine 2019-SA-0129)

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

❖ Test du micronoyau *in vitro* sur cellules de mammifères (nouvelle étude transmise en février 2022)

Le potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques *in vitro* a été étudié sur des lymphocytes humains, sous BPL selon la LD OCDE 487 (2016). Les lymphocytes ont été exposés à des doses de 415, 726, 1 270 et 2 222<sup>7</sup> µg.mL<sup>-1</sup> de métolachlore NOA (SYN 547627) (90 % de pureté) en l'absence et en présence de mélange d'activation métabolique (S9 de foie de rat induit par un mélange de phénobarbital et de β-naphtoflavone). Deux expériences indépendantes ont été menées. Les lymphocytes ont été exposés en l'absence (4 heures pour l'expérience I ou 20 heures pour l'expérience II) ou en présence d'activation métabolique (4 heures pour les expériences I et II). Aucune précipitation ou cytotoxicité significative n'a été observée jusqu'à la concentration appliquée la plus élevée. Dans le même temps, aucune augmentation significative du nombre de cellules micronucléées n'a été observée à l'issue des traitements, contrairement aux contrôles positifs.

Les traitements en l'absence d'activation métabolique (expériences I et II) remplissaient les critères d'un résultat clairement négatif selon la LD.

Cependant, au cours de l'expérience I en présence d'activation métabolique, les pourcentages moyens de micronoyaux aux concentrations de 415, 726 et à 2 222 µg.mL<sup>-1</sup> dépassaient la limite supérieure à 95 % des contrôles négatifs. Néanmoins, aucune augmentation statistiquement significative par rapport au contrôle n'a été observée et les valeurs se situaient toujours dans l'intervalle minimum-maximum des données de contrôles historiques. Aucune augmentation liée à la concentration dans la formation de micronoyaux n'a été mise en évidence. Les experts notent que le résultat du contrôle positif est au-dessus de l'intervalle des contrôles historiques positifs. Le résultat de l'expérience I en présence d'activation métabolique étant équivoque, l'expérience a été reproduite (expérience II), conformément aux recommandations de la LD.

Dans l'expérience II en présence d'activation métabolique, le pourcentage moyen des micronoyaux pour toutes les conditions de traitement était dans l'intervalle de confiance à 95 % des témoins historiques et aucune augmentation statistiquement significative par rapport au contrôle n'a été observée. Au regard de ces résultats négatifs, les résultats de l'expérience I ont été considérés comme biologiquement non pertinents par le déclarant.

<sup>7</sup> Correspond à la concentration d'essai maximale autorisée dans la LD OCDE 487 (2016) si aucun précipité ou aucune cytotoxicité limitante ne sont observés.

Le CES « Eaux » n'observe aucune déviation à la LD OCDE 487 (2016).

Ainsi, le CES « Eaux » considère, au vu des résultats du test du micronoyau *in vitro* sur cellules de mammifères, que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas clastogène au regard des données expérimentales disponibles.

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

**Sur la base des résultats du test d'Ames et du test de mutation génique *in vitro*, le CES « Eaux » considère que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas mutagène.**

**Les nouvelles données apportées par le test du micronoyau ont permis de lever le doute concernant l'effet clastogène. Sur la base de l'ensemble des données disponibles, le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas considéré comme clastogène.**

Toutefois, le CES « Eaux » regrette :

- la réalisation d'un test *in vitro*, plutôt qu'un test *in vivo*, qui aurait été plus pertinent pour fournir des données complémentaires de génotoxicité ;
- l'absence d'interprétation des résultats du nouveau test au regard du précédent dont les résultats étaient équivoques.

Ces éléments ne sont pas de nature à remettre en cause les conclusions précédemment émises.

Ainsi, le CES « Eaux » conclut à une absence d'effet génotoxique du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627).

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

➤ *Examen de la toxicité sur la reproduction*

Aucune donnée de toxicité pour la reproduction spécifique au métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est disponible dans le dossier d'approbation de la substance parente ni dans la littérature scientifique.

Comme précisé en partie 3.2, la SA parente, le S-métolachlore n'est pas classée pour la reprotoxicité au titre du règlement (CE) n°1272/2008. Elle fait cependant l'objet d'une proposition de classement en catégorie R2 par le RMS. L'adoption de cette conclusion à l'issue de la procédure de réévaluation de la SA ne justifierait pas un classement du métabolite comme pertinent.

**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 métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) 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 métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est disponible tant dans le rapport d'évaluation européen de la SA que dans la littérature scientifique.

Comme précisé au paragraphe 3.2, la SA parente (S-métolachlore) n'est pas classée pour la cancérogénicité au titre du règlement (CE) n°1272/2008. Elle fait cependant l'objet d'une proposition de classement en catégorie C2 par le RMS. L'officialisation de cette classification à l'issue de la procédure de réévaluation de la SA ne justifierait pas un classement du métabolite comme pertinent.

**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 métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) 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 PE du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'a été identifiée tant dans la bibliographie que dans les rapports d'évaluation européens.

Concernant la SA S-métolachlore, une évaluation réglementaire selon le document d'orientation Efsa/ECHA (*European chemical agency* ou agence européenne des produits chimiques) (2018) est en cours, avec un arrêt d'horloge en raison d'une demande par l'Efsa de données complémentaires afin d'évaluer son potentiel PE.

**En conclusion, selon la méthodologie exposée dans l'avis 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019, le CES « Eaux » considère que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.**

**Cependant, si la SA était classée PE à l'issue de l'examen de sa demande de réapprobation au niveau européen, il sera nécessaire de réévaluer le classement de la pertinence pour ce métabolite, conformément au schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH.**

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

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

Lors de la précédente évaluation, il n'avait pas été mis en évidence de données dans la littérature scientifique concernant la transformation du métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) dans les filières de traitement, l'identification de sous-produits générés et leur éventuelle toxicité.

En 2022, une nouvelle recherche bibliographique conduit aux mêmes conclusions.

**En conséquence, le CES « Eaux » considère que le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) n'est pas classé comme un métabolite pertinent au titre de cette étape.**

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

Sur la base des données des rapports d'évaluation européenne, de la nouvelle étude de génotoxicité transmise par le déclarant et de la recherche bibliographique réalisée en complément, et selon le schéma décisionnel de détermination de la pertinence dans les EDCH, **le métolachlore NOA 413173 (SYN 547627) est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».**

## 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Eaux ».

L'Anses note que l'application de l'instruction n° DGS/EA4/2020/177 du 18 décembre 2020 à ce métabolite classé « non pertinent pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) » conduit à retenir – dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'eau, une valeur de vigilance de 0,9 µg.L<sup>-1</sup>. L'Agence renvoie à son avis de 2019 pour les modalités d'élaboration de cette valeur : elle avait été établie pour viser un niveau de risque acceptable dans le cas d'une exposition longue durée, y compris dans un contexte de données disponibles limitées.

Enfin, l'Agence appelle l'attention sur le fait que le règlement (CE) n°1107/2009 modifié<sup>8</sup> inclut désormais dans le processus d'approbation des substances actives la production de données scientifiques pour caractériser la molécule candidate au regard du danger « perturbateur endocrinien ». Aussi, des données nouvelles par rapport à celles prises en compte pour la présente expertise vont être rendues disponibles au sujet de cette classe de danger. Si la substance active, le S-métolachlore, était classée comme perturbateur endocrinien au vu de ces données, il serait nécessaire de réévaluer le classement de la pertinence pour le métolachlore NOA, conformément au schéma décisionnel de détermination de la pertinence des métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Dr Roger Genet

<sup>8</sup> Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil (version consolidée du 27 mars 2021)  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1107-20210327&from=EN>.

## MOTS-CLES

Pesticides, métabolite, pertinence, EDCH, eau de boisson, métolachlore NOA (SYN 547627).  
Pesticides, metabolite, relevant, drinking-water, NOA metolachlor (SYN 547627).

## BIBLIOGRAPHIE

### Publications

Anses. (2019a). 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.

Anses. (2019b). Avis de l'Anses du 17 décembre 2019 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales ( $V_{MAX}$ ) pour différents pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Anses. (2020). Avis de l'Anses du 23 avril 2020 relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales ( $V_{MAX}$ ) pour différents pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Anses. (2021). Avis de l'Anses du 14 janvier 2021 relatif à la détermination de la pertinence pour les eaux destinées à la consommation humaine pour les métabolites de pesticides : métolachlore OXA (CGA 51202), métolachlore ESA (CGA 354743) et métolachlore NOA 413173 (SYN 547627).

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

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

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

Efsa/ECHA (2018). *Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) n°528/2012 and (EC) n°1107/2009.*

OCDE 471. (1983 et 1997). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essai de mutation réverse sur des bactéries. : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE 473. (1997). Ligne directrice 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 476. (1997 et 2016) Ligne directrice 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 487. (2016). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Test du micronoyau *in vitro* sur cellules de mammifères. : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

### **Législation et réglementation**

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.

Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil (version consolidée du 27 mars 2021).

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 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.

Instruction n°DGS/EA4/2020/177 du 18 décembre 2020 relative à la gestion des risques sanitaires en cas de présence de pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux conditionnées.

**CITATION SUGGÉRÉE**

Anses. (2022). Avis relatif au réexamen du classement de la pertinence pour le métabolite NOA 413173 du S-métolachlore dans les eaux destinées à la consommation humaine. Maisons-Alfort : Anses, 16 p.

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

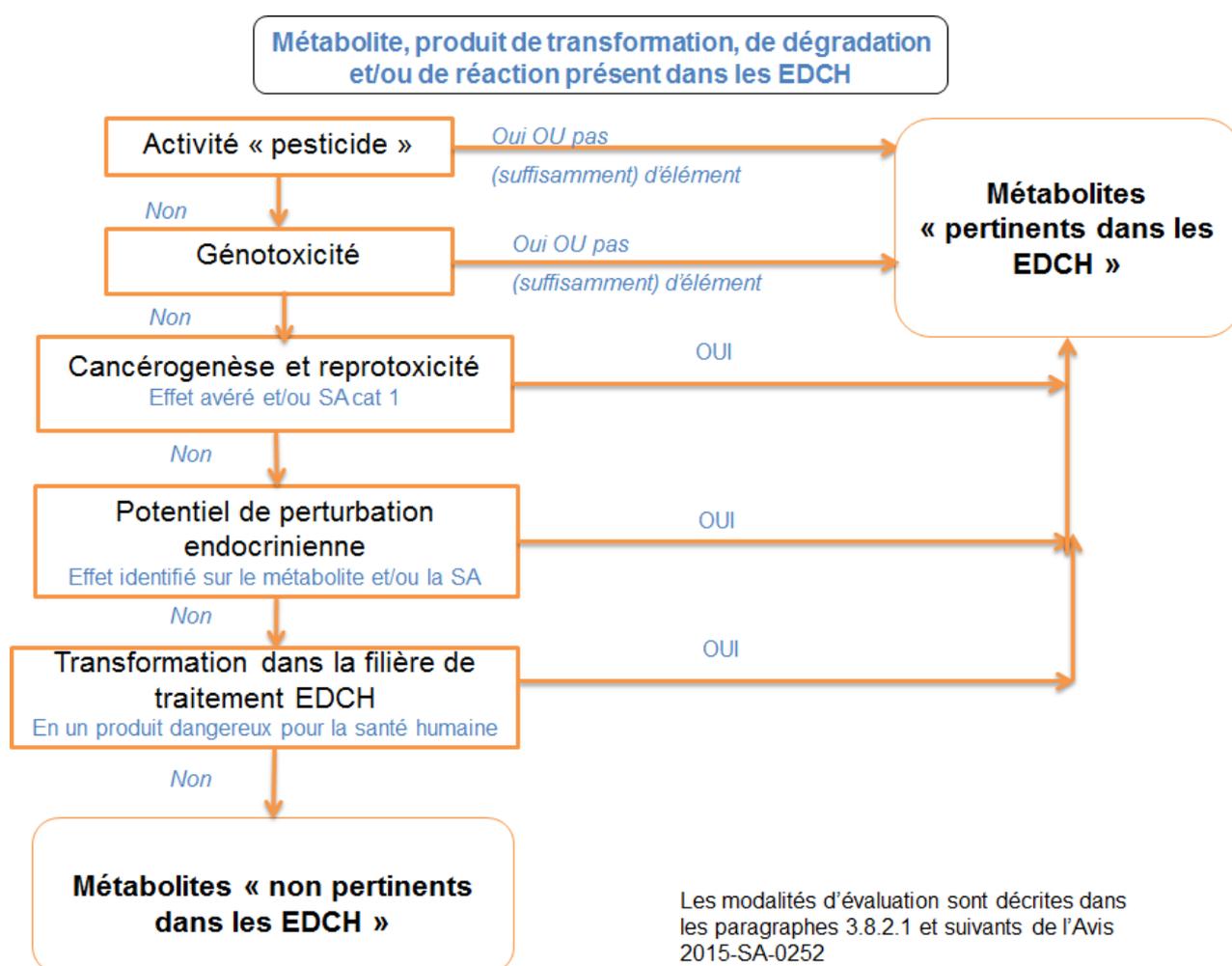


Figure 1 : Schéma décisionnel de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH (d'après l'avis de l'Anses 2015-SA-0252 du 30 janvier 2019).

## ANNEXE 2

### Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### RAPPORTEURS

---

Mme Aurore COLLIN – Maître de conférences - Université Clermont-Auvergne.

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien en chef - Service de santé des armées, Ministère de la Défense.

Mme Camille SAVARY – Maître de conférences - Université d'Angers.

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

---

#### Président

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

#### Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

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

Mme Éléonore NEY – Direction d'évaluation des risques, unité d'évaluation des risques liés à l'eau.

### **Contribution scientifique**

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

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

### **Secrétariat administratif**

Mme Virginie SADÉ – Assistante secrétariat.

ANNEXE 3

Suivi des actualisations de l'avis

| Date              | Page | Description de la modification  |
|-------------------|------|---|
| 27 juillet 2022   |      | Première version signée de l'avis de l'Anses  |
| 30 septembre 2022 | 10   | <u>Version du 27 juillet 2022</u><br>Note de bas de page n°7 : Règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, en ce qui concerne la liste des substances actives approuvées.<br><u>Version révisée</u><br>Note de bas de page n°8 : Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil (version consolidée du 27 mars 2021) <a href="https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1107-20210327&amp;from=EN">https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1107-20210327&amp;from=EN</a> . |
| 30 septembre 2022 | 12   | <u>Version du 27 juillet 2022</u><br>Règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, en ce qui concerne la liste des substances actives approuvées.<br><u>Version révisée</u><br>Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil (version consolidée du 27 mars 2021).  |