

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 11 septembre 2018

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

**relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale (V_{MAX}) pour le métabolite
CGA 369873 du diméthachlore 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'Anses a été saisie le 2 août 2018 par la Direction générale de la santé pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande de détermination d'une valeur sanitaire maximale (V_{MAX}) pour le métabolite CGA 369873 du diméthachlore dans les eaux destinées à la consommation humaine ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La directive 98/83/CE, relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), fixe une valeur limite pour le paramètre « pesticides et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents » de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ et une valeur limite de $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les paramètres aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlore-époxyde. Par ailleurs, la somme des concentrations en pesticides détectés et quantifiés doit être inférieure à $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$. L'arrêté du 11 janvier 2007¹ relatif aux limites et références de qualité des EDCH transpose en droit français les dispositions de la directive 98/83/CE relative à la qualité des EDCH.

En situation de dépassement de la limite de qualité (LQ) du paramètre relatif aux pesticides, métabolites et produits de dégradation et de réaction pertinents, la réglementation française prévoit un dispositif de gestion du risque gradué. La LQ de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ ne repose pas sur des fondements toxicologiques. Le dispositif de gestion des risques liés à des dépassements de cette LQ s'appuie notamment sur des calculs de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) proposées par l'Anses pour les substances actives (SA), à la demande de la DGS, depuis 2007.

La référence à ces V_{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.

¹ 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.

Dans le cadre d'une procédure juridique en urgence, une position conservatoire a été prise par l'autorité judiciaire dans l'attente d'un avis de l'Anses relatif à la V_{MAX} dans les EDCH du métabolite CGA 369873 du pesticide diméthachlore concerné par cette non-conformité de la qualité de l'EDCH.

C'est dans ce contexte que l'Agence a été spécifiquement saisie avec un délai court pour rendre la présente expertise. Ce métabolite figure par ailleurs dans une liste d'une trentaine de molécules pour lesquelles l'établissement de V_{MAX} a été demandé par la DGS le 28 mai 2018 et qui fera l'objet d'une expertise séparée (saisine n°2018-SA-0134).

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 spécialisés (CES) « Eaux ». Les travaux ont été présentés et validés au CES « Eaux » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques à la date du 4 septembre 2018.

Les experts déclarent leurs éventuels liens d'intérêts 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 CES « EAUX »

3.1. Usage du diméthachlore

Le diméthachlore est une SA herbicide de la famille des chloroacétanilides autorisée à la mise sur le marché de l'Union européenne depuis le 1^{er} janvier 2010². Une réévaluation de cette SA n'est pas prévue avant la date d'expiration de l'approbation fixée au 31 décembre 2021. Il existe deux préparations³ autorisées en France à base de diméthachlore pouvant être utilisées pour le désherbage de cultures de chanvre porte-graine et de crucifères oléagineuses.

La molécule CGA 369873 faisant l'objet de cet avis est un produit de dégradation ou métabolite du diméthachlore détecté dans l'environnement; elle n'est pas identifiée par un numéro CAS.

² Directive 2009/77/CE de la Commission du 1^{er} juillet 2009 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil en vue d'y inscrire les substances actives chlorsulfuron, cyromazine, diméthachlore, etofenprox, lufénuron, penconazole, triallate et triflusaluron.

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.

³ Source : site Internet e-phy consulté le 24 août 2018 (<https://ephy.anses.fr/substance/dimethachlor>)

3.2. Principales propriétés physico-chimiques du diméthachlore

Tableau I : Principales caractéristiques physico-chimiques du diméthachlore d'après Efsa (2008).

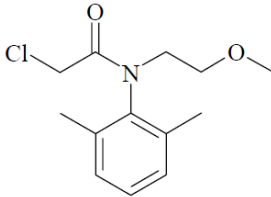
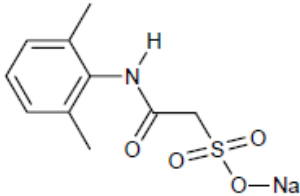
Nom commun	Diméthachlore
Numéro CAS	50563-36-5
Nom systématique (IUPAC)	2-chloro-N-(2-methoxyethyl)acet-2',6'-xylylide
Formule brute	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₂
Formule semi-développée	
Masse molaire	255,8 g.mol ⁻¹
Pression de vapeur	1,5.10 ⁻³ Pa à 25°C
Constante de Henry	1,7.10 ⁻⁴ Pa.m ³ .mol ⁻¹ à 25°C
log K _{ow}	2,17 à 25°C
Solubilité dans l'eau	2,3 g.L ⁻¹ à 25°C

Tableau II : Identité du métabolite CGA 369873 du diméthachlore faisant l'objet du présent avis d'après Efsa (2008).

Nom commun	CGA 369873
Numéro CAS	-
Nom systématique	(2,6-dimethylphenylcarbamoyl)-methanesulfonic acid (sel de sodium)
Formule brute	C ₁₀ H ₁₂ NO ₄ SNa
Formule semi-développée	
Masse molaire	265,3 g.mol ⁻¹

3.3. Comportement et devenir dans l'environnement

Dans les sols, le diméthachlore est une molécule qui se dégrade rapidement et qui présente une mobilité élevée (Efsa, 2008). Sa durée de demi-vie a été estimée entre 3,3 et 19,8 jours à partir de données issues d'études en laboratoire sur sept sols en milieu aérobie, pour des températures comprises entre 10 et 20°C et un pourcentage d'humidité du sol de 30 à 60 % de la capacité au champ (Efsa, 2008). Les paramètres des isothermes d'adsorption de Freundlich⁴ du diméthachlore ont été estimés à partir d'études en laboratoire sur dix sols (moyenne arithmétique du paramètre K_{foc} de 70,2 mL.g⁻¹ ; médiane du paramètre K_{foc} de 68,9 mL.g⁻¹ ; paramètre 1/n compris entre 0,85 et 0,95) et conduisent à qualifier la mobilité du diméthachlore dans les sols d'élévée d'après la classification de McCall (McCall P. J., 1981).

⁴ La formulation de l'isotherme de Freundlich s'écrit $q_{ae} = K_{foc} C_e^{1/n}$

où q_{ae} est la quantité adsorbée correspondant à la concentration à l'équilibre C_e ; 1/n et K_{foc} sont deux coefficients caractéristiques du couple adsorbé / adsorbant et des conditions expérimentales.

Lors d'une étude de lixiviation sur casiers lysimétriques au champ, du diméthachlore a été appliqué à des doses de 1,5 kg par hectare sur sol nu. Les lysimètres ont ensuite été cultivés de phacélies après avoir récolté une plantation de colza, suivie par une plantation de blé d'hiver. Les lixiviats ont été récoltés pendant deux ans mais l'application de diméthachlore a seulement eu lieu la première année. Les précipitations étaient de 1129 mm la première année et de 944 mm la seconde année. Le diméthachlore n'a pas été détecté à une concentration supérieure à 0,05 µg/L dans le lixiviat. Le métabolite CGA 369873 a été quantifié à une concentration de 2,4 µg/L dans le lixiviat (moyenne annuelle maximale) avec cinq autres métabolites (Efsa, 2008).

Une étude d'hydrolyse à 50°C et à pH 4, 5, 7 et 9 a montré que le diméthachlore est stable en laboratoire. Cette stabilité est aussi observée dans une étude de photodégradation en milieu aqueux à pH 7. Le test de biodégradabilité réalisé en laboratoire selon la ligne directrice de l'OCDE 301B⁵ indique que le diméthachlore n'est pas facilement biodégradable. Il apparaît se dégrader rapidement lors d'une étude en laboratoire en système eau / sédiment avec des durées de demi-vies globales de 8,7 à 22,8 jours en formant des métabolites mais pas le CGA 369873 (Efsa, 2008).

Au Nord et au Nord-Est de l'Allemagne (Schleswig-Holstein et Mecklenburg-Poméranie-Occidentale), les concentrations en diméthachlore et en six métabolites dont le CGA 369873 ont été mesurées dans les eaux de quatorze forages situés dans des zones vulnérables quant à la contamination des eaux par des pesticides. Le diméthachlore n'a pas été détecté contrairement au métabolite CGA 369873 présent à des concentrations qui étaient comprises entre < 0,005 µg/L et 2,1 µg/L (Efsa, 2008).

3.4. Effets sur la santé

3.4.1. Absorption, distribution, métabolisation et excrétion du diméthachlore (ADME)

Le diméthachlore est complètement absorbé après ingestion et ce, relativement rapidement (plus de 94 % en 168 heures). Cette molécule est largement distribuée dans les tissus richement perfusés (poumons, cœur, reins, foie et rate). Chez le rat, elle peut potentiellement s'accumuler par liaison covalente à l'hémoglobine. Néanmoins, ce mécanisme est spécifique au rat et n'est pas extrapolable à l'Homme. Le diméthachlore est complètement métabolisé puis est excrété à plus de 91 % en 168 heures *via* les urines et les fèces (Efsa, 2008).

3.4.2. Toxicité aiguë après ingestion du diméthachlore

Le diméthachlore est modérément toxique après ingestion avec une dose létale 50 % (DL₅₀) de 1600 mg.kg⁻¹ (classification Xn, R22 ou Acute Tox. 4 – H302)⁶.

3.4.3. Études pivot retenues pour la caractérisation du danger relatif à une exposition chronique par voie orale au diméthachlore

Le tableau III résume les études de toxicité chronique après administration par voie orale retenues pour la construction de la dose journalière admissible (DJA) du diméthachlore.

⁵ OCDE 301B (1992) : Biodégradabilité facile - Essai de dégagement de CO₂ (Essai de Sturm modifié)

⁶ Xn, R22 : Nocif, Nocif en cas d'ingestion d'après la classification des directives 67/548/CEE et 1999/45/CE.

Acute Tox. 4 – H302 : Nocif en cas d'ingestion d'après le 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.

Tableau III : Résumé des études pivot de toxicité chronique et subchronique après administration par voie orale du diméthachlore

Modèle animal	Durée de l'étude	Effets critiques	Dose repère	Source
rat	24 mois	diminution du poids du foie et des reins	DSENO ⁷ : 11,1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Efsa (2008)
chien	90 jours	effets hépatiques	DSENO : 10 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	

3.4.4. Classification CMR du diméthachlore au titre du Règlement (CE) n°1272/2008

Le diméthachlore n'est pas classé relativement à la cancérogénicité, à la mutagénicité et aux effets sur la reproduction et le développement (classement CMR) (EU Pesticides database⁸). En particulier, le diméthachlore n'a pas démontré de propriété génotoxique lors d'essais *in vitro* et *in vivo*.

3.4.5. Données toxicologiques spécifiques au métabolite CGA 369873

Concernant la toxicité aiguë, il n'existe pas de DL₅₀ pour le métabolite CGA 369873.

Trois études *in vitro* de génotoxicité spécifiques au métabolite CGA 369873 ont été évaluées dans le cadre de l'approbation du diméthachlore au niveau européen. Elles sont résumées dans la monographie du diméthachlore datant de 2007 (DAR Dimethachlor, 2007) (tableau IV).

Tableau IV : Principaux résultats des études de génotoxicité *in vitro* spécifiques au métabolite CGA 369873

Type d'essai	Système cellulaire	Doses testées	Résultat de l'étude	Ligne directrice
test d'Ames	<i>Salmonella</i> Typhimurium souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et <i>Escherichia coli</i> souches WP2 uvrA et WP2	entre 100 et 5000 µg/plaque avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 471 ⁹
test de mutation génique <i>in vitro</i> sur cellules de mammifère	L5178YTK +/- (cellules de lymphome de souris)	jusqu'à 2653 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 476 ¹⁰
test d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> chez les mammifères	lymphocytes humains	entre 650 et 2653 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique	négatif	OCDE 473 ¹¹

À l'instar des autres métabolites du diméthachlore testés quant à leur génotoxicité, le métabolite CGA 369873 ne présente pas de propriété génotoxique sur la base des données disponibles.

⁷ DSENO : Dose sans effet nocif observé (en anglais, NOAEL pour No Observed Adverse Effect Level)

⁸ Source : site Internet « EU Pesticides database » consulté le 24 août 2018 (<http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>)

⁹ OCDE 471 (1997) : Essai *in vitro* de mutation réverse sur des bactéries

¹⁰ OCDE 476 (1997) : Essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules de mammifères

¹¹ OCDE 473 (1997) : Essai *in vitro* d'aberration chromosomique chez les mammifères

Il n'existe pas d'étude de toxicité chronique spécifique au métabolite CGA 369873.

Une seule étude de toxicité subaiguë spécifique au métabolite CGA 369873 disponible a été identifiée : elle a été menée chez le rat Wistar Crl:WI(Han) sur 28 jours et fournie dans le cadre d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché de produit utilisant le diméthachlore comme substance active au titre du règlement (CE) n°1107/2009. Des groupes de cinq animaux par sexe et par dose étaient exposés pendant 28 jours au métabolite CGA 369873 *via* l'eau de boisson à des concentrations de 0, 1000, 6 000 ou 13 000 ppm. Cette exposition représente des doses de 0 ; 89 ; 537 ou 1 261 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et des doses de 0 ; 95 ; 590 ou 1 289 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez les femelles. Les auteurs n'ont pas observé d'effet néfaste au cours de cette étude. La dose sans effet identifiée est donc la plus forte dose d'exposition (soit 1 261 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez les mâles et 1 289 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez les femelles).

3.4.6. Concernant les valeurs toxicologiques de référence après administration par voie orale

Le tableau V présente les informations relatives à l'élaboration de la dose journalière admissible (DJA) du diméthachlore.

Tableau V : Résumé du mode d'élaboration de la dose journalière admissible du diméthachlore retenue au niveau communautaire

Modèle animal	Durée de l'étude	Dose repère	Facteur d'incertitude	DJA	source
rat	24 mois	DSENO : 11,1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	100 (10 inter-espèces et 10 intra-espèce)	0,1 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	Efsa (2008)
chien	90 jours	DSENO : 10 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹			

Il n'a pas été constaté de DJA spécifique au métabolite CGA 369873.

3.5. Concernant la construction de valeurs sanitaires maximales dans les EDCH

La notion de V_{MAX} est définie dans l'avis de l'Afssa du 8 juin 2007 à partir de la DJA d'une molécule de pesticide ou de métabolite de pesticide (Afssa, 2007a).

Une V_{MAX} est définie à partir de l'attribution de 10 % de la DJA d'une molécule de pesticide ou de métabolite de pesticide liée à l'exposition hydrique alimentaire, considérant un scénario d'exposition relatif à un individu de 60 kg de masse corporelle consommant, durant sa vie entière, deux litres d'eau par jour.

Cette démarche s'inspire de la définition des valeurs guides pour l'eau de boisson proposées par l'Organisation mondiale de la santé en 2004 et actualisée en 2017 (OMS, 2017). Une différence entre les deux démarches réside dans le choix du pourcentage d'allocation de la DJA à l'exposition hydrique qui était, pour l'OMS, de 10 % en 2004 puis de 20 % à partir de 2008 et qui est de 10 % à l'Anses pour les pesticides (Afssa, 2007b).

Une V_{MAX} du diméthachlore dans les EDCH a été publiée dans un avis de l'Afssa du 7 février 2008 égale à **300 µg.L⁻¹** (Afssa, 2008).

En l'absence d'étude de toxicité chronique spécifique du métabolite, et considérant l'existence d'une seule étude de toxicité subaiguë, il apparaît que les données toxicologiques disponibles pour ce métabolite ne permettent pas de construire une valeur toxicologique de référence qui serait un point de départ à la construction d'une V_{MAX} dans les EDCH.

L'extrapolation de la V_{MAX} du diméthachlore au métabolite CGA 369873 n'est pas jugée pertinente en raison de l'absence d'analogie structurale entre les deux molécules.

Une recherche bibliographique étendue¹² n'amène pas de résultats supplémentaires de nature à permettre l'estimation d'une DJA pour le CGA 369873 rendant alors impossible le calcul d'une V_{MAX} .

3.6. Conclusions du CES « Eaux »

Le CES « Eaux » rappelle :

- qu'il convient d'agir par tous les moyens raisonnables pour la préservation et la restauration de la qualité des ressources en eau brute utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) ;
- que pour les pesticides ou leurs métabolites, la limite réglementaire de qualité dans les eaux brutes destinées à la production d'EDCH est fixée à $2 \mu\text{g.L}^{-1}$ par substance individualisée ;
- qu'il convient de mettre en œuvre les moyens permettant de ramener la concentration en pesticides, ou en leurs métabolites pertinents, dans les EDCH, au moins au niveau de la limite de qualité réglementaire de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ dans les meilleurs délais possibles ;

En outre, le CES « Eaux » rappelle que la valeur sanitaire maximale dans les EDCH (V_{MAX}) du diméthachlore est de $300 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Le CES « Eaux » considère qu'en l'absence de donnée toxicologique permettant de caractériser le risque chronique par ingestion du CGA 369873, aucune valeur toxicologique de référence ou V_{MAX} dans les EDCH ne peut être proposée.

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 ».

Par ailleurs, le caractère « pertinent » du métabolite CGA 369873 du diméthachlore pourra être examiné par la suite à l'aune des travaux d'expertise en cours de finalisation à l'Anses portant sur la définition et l'établissement des critères d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Pesticides, eau de boisson, diméthachlore, métabolite
Pesticides, drinking-water, dimethachlor, metabolite

¹² Les bases de données consultées sont SCOPUS, PUBMED et TOXNET.

Bibliographie

- Afssa. 2007a. Avis de l'Afssa du 8 juin 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2004-SA-0069. Pages 189 à 217. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf>.
- Afssa. 2007b. Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Juin 2004 à avril 2007. ISBN 978-2-11-095843-3. 250 p.
- Afssa. 2008. Avis relatif à la détermination des valeurs sanitaires maximales (VMAX) de pesticides et métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine Maisons-Alfort: Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- DAR Dimethachlor. 2007. "Draft Assessment Report for the active substance Dimethachlor - Reference Member State : Germany - April 2007." Dimethachlor_DAR_04_Vol3_B6_rev.doc.
- Efsa. 2008. "Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethachlor." *EFSA Journal* 6 (10). doi: 10.2903/j.efsa.2008.169r.
- McCall P. J., Laskowski D.A., Swann R.L., Dishburger H.J. 1981. *Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis, Test protocols for environmental fate and movement of toxicants*. Arington, Va: Association of Official Analytical Chemists (IOAC).
- OMS. 2017. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. ISBN 978-92-4-154995-0. 631 p. : Organisation mondiale de la santé.