

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 25 juillet 2024

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

relatif « à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour la desphényl-chloridazone et la méthyl-desphényl-chloridazone, métabolites de la chloridazone, 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 15 février 2023 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise relative à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}), notamment pour deux métabolites de la chloridazone, la desphényl-chloridazone et la méthyl-desphényl-chloridazone, dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

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 ($0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ par substance individuelle¹ et $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme des pesticides et de leurs métabolites pertinents), 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 $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$.

À la demande de la Direction générale de la santé (DGS), l'Anses a proposé en janvier 2019 (Anses, 2019a) 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 (dossiers de demande d'approbation des substances actives, littérature scientifique, etc.). Sur la base du résultat d'une telle évaluation, et de tout autre élément qu'elle considérerait approprié, la DGS désigne les métabolites pertinents et fixe les modalités de leur surveillance. En l'absence d'évaluation, un métabolite est considéré comme pertinent par défaut.

En situation de dépassement d'une LQ, la réglementation française prévoit un dispositif dérogatoire et gradué de gestion du risque. La LQ de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les pesticides et les métabolites pertinents ne reposant pas sur des fondements toxicologiques, le dispositif de gestion des risques liés à des dépassements de cette LQ s'appuie notamment depuis 2007 sur l'élaboration de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) proposées par l'Anses pour des substances actives (SA) de pesticides et des métabolites pertinents. La référence à ces V_{MAX} n'a vocation à être utilisée que pour une période limitée dans le temps d'une durée maximale de six ans pendant laquelle des actions de remédiation (amélioration de la qualité de l'eau de la ressource, mise en place de traitements pour l'EDCH, interconnexions, etc.) doivent être mises en œuvre.

La méthode de détermination des V_{MAX} de pesticide a été actualisée dans l'avis du 17 décembre 2019 (Anses, 2019b). La liste des V_{MAX} de pesticides dans l'EDCH établies pour les SA ou les métabolites pertinents de pesticides est disponible sur le site de l'Agence².

Dans la perspective de gestion sanitaire de situations de non-conformité vis-à-vis de pesticides et de métabolites de pesticides dans les EDCH et en lien avec les résultats de la campagne nationale exploratoire menée par le Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) entre 2020 et 2022 (Anses, 2023a), 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 des métabolites, évaluer le classement de la pertinence au préalable.

Parmi les métabolites de pesticides concernés, la DGS a demandé en priorité de déterminer des V_{MAX} pour la desphényl-chloridazone (DPC) et la méthyl-desphényl-chloridazone (MDPC). Ces deux métabolites ont été classés comme pertinents pour les EDCH par l'Anses (Anses, 2020a; Anses, 2023b; Anses, 2023c).

En 2020, en l'absence de valeur toxicologique de référence (VTR) existante, l'Anses n'avait pas été en mesure de déterminer de V_{MAX} dans les EDCH pour ces deux métabolites selon la méthodologie susmentionnée (Anses, 2020b). Depuis, aucune VTR n'a été publiée par d'autres organismes pour ces métabolites. Pour répondre à la demande de la DGS d'élaborer des V_{MAX} pour les métabolites DPC et MDPC, il est donc nécessaire d'élaborer au préalable des VTR long terme par voie orale, à partir des études disponibles.

Ainsi le présent avis comporte :

- une synthèse des effets des métabolites DPC et MDPC à partir des données disponibles et l'élaboration des VTR long terme par voie orale ;

² Consulter la page Internet consacrée aux travaux de l'Anses sur les pesticides dans les EDCH et en particulier le tableau recensant les V_{MAX} établies par l'Anses : <https://www.anses.fr/fr/content/pesticides-dans-l%E2%80%99eau-du-robinet>

- la détermination de V_{MAX} pour les deux métabolites de pesticides à partir des VTR élaborées, en réponse à la demande de la DGS.

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 des comités d'experts spécialisés (CES) « Eaux » (CES pilote) et « Valeurs sanitaires de référence » (VSR). L'Anses a confié l'élaboration des VTR long terme par voie orale au CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et l'élaboration des V_{MAX} au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH) rattaché au CES « Eaux » (voir annexe 1).

Les travaux ont été présentés, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, au GT ERS EDCH entre le 14 décembre 2023 et le 11 juin 2024, au CES VSR les 14 mars 2024 et 16 mai 2024 et au CES « Eaux » les 04 juin 2024 et 02 juillet 2024. Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

Les chapitres 3.2, 3.3 et 3.4 du présent avis ont été adoptés par le CES VSR réuni le 16 mai 2024. L'avis a été adopté par le CES « Eaux » réuni le 02 juillet 2024.

L'expertise s'est basée sur la méthode de détermination de V_{MAX} actualisée dans l'avis 2018-SA-0134-a du 17 décembre 2019 (Anses, 2019b). Le CES VSR a construit les VTR conformément au guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence (Anses, à paraître).

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 DES CES VSR ET « EAUX »

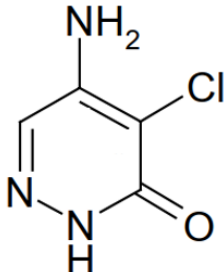
3.1. Identification

3.1.1. Desphényl chloridazone (DPC)

La desphényl-chloridazone est un métabolite de la chloridazone, herbicide de la famille des pyridazinones, dont l'autorisation a pris fin le 31 décembre 2018 (Règlement d'exécution (UE) n° 540/2011).

Le numéro CAS du métabolite desphényl-chloridazone est 6339-19-1. Le tableau 1 présente la formule semi-développée de ce métabolite.

Tableau 1 : Identité du métabolite desphényl-chloridazone

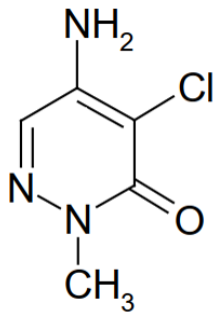
Numéro CAS	6339-19-1
Nom usuel	Desphényl-chloridazone
Poids moléculaire	145,55 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₄ H ₄ ClN ₃ O
Formule semi-développée	

3.1.2. Méthyl desphényl chloridazone (MDPC)

La méthyl-desphényl-chloridazone est un métabolite de la chloridazone.

Le numéro CAS du métabolite méthyl-desphényl-chloridazone est 17254-80-7. Le tableau 2 présente la formule semi-développée de ce métabolite.

Tableau 2 : Identité du métabolite méthyl-desphényl-chloridazone

Numéro CAS	17254-80-7
Nom usuel	Méthyl-desphényl-chloridazone
Poids moléculaire	159,57 g.mol ⁻¹
Formule brute	C ₅ H ₆ ClN ₃ O
Formule semi-développée	

3.2. Synthèse des effets**3.2.1. Desphényl chloridazone (DPC)**

Les études présentées ci-dessous sont issues du dossier de demande d'approbation de la substance active chloridazone dans le cadre du règlement (CE) n°1107/2009, et résumées dans le rapport d'évaluation de l'état membre rapporteur de 2004 (*Draft Assessment Report* ou DAR 2004). Plus précisément, les informations rapportées et commentées ci-dessous proviennent principalement des volumes 1 et de l'annexe B-6 du volume 3 du DAR (EFSA, 2004a ; EFSA 2004b) et des conclusions de l'EFSA (2007). Aucune nouvelle publication, pouvant être utilisée comme base d'une VTR, n'a été identifiée dans la littérature.

3.2.1.1. Toxicocinétique

Il n'existe aucune donnée de toxicocinétique de la DPC chez l'Homme ou l'animal de laboratoire. Une analyse des relations quantitatives/qualitatives structure-activité (QSAR) à partir du code SMILE de la DPC indique qu'elle est très hydrosoluble et probablement bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal (estimations de 80 % sur pkCSM et SwissADME).

3.2.1.2. Toxicité court terme

3.2.1.2.1. Administration unique

La dose de 5000 mg.kg⁻¹ pc de DPC a été administrée par gavage à 10 rats Wistar (n = 5 par sexe) (OCDE 401). La mort de 2 rats mâles et 1 rat femelle a été observée, 2 et 5 jours après l'administration. Parmi les observations relevées, les rats ont montré une altération de l'état général, mais également une dyspnée, une apathie, une démarche chancelante, une ataxie, des tremblements, un érythème, une piloérection, une déshydratation, des urines rouges et une fourrure souillée. Ces symptômes ont été principalement observés au cours des six premiers jours chez les mâles et des sept premiers jours chez les femelles (étude de 1998 n°10413).

La dose létale 50 (DL₅₀) chez les rats Wistar est d'environ 5 000 mg.kg⁻¹ pc pour les mâles et supérieure à 5 000 mg.kg⁻¹ pc pour les femelles.

3.2.1.2.2. Administration répétée

La DPC a été administrée à 20 rats Sprague-Dawley par sexe et par groupe de dose, pendant 4 semaines *via* l'alimentation (OCDE 407). Les niveaux de dose étaient ajustés chaque semaine en fonction du poids corporel et de la consommation alimentaire des animaux pour atteindre une ingestion de DPC de 0 ; 30 ; 90 et 270 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹. Aucune mortalité, ni signe de toxicité clinique n'a été observé quelle que soit la dose. Aucun effet lié à la DPC sur le poids corporel, la consommation alimentaire, l'hématologie, la biochimie clinique, l'analyse d'urine ou l'ophtalmoscopie n'a été observé, quelle que soit la dose administrée. Le poids relatif des reins était légèrement plus élevé chez les femelles à la plus forte dose (non significatif). Aucun changement macroscopique lié à la substance testée n'a été noté. Les examens histopathologiques ont révélé à la plus forte dose des dysplasies épithéliales de la muqueuse de la vessie, parfois associées à une inflammation, une néphropathie interstitielle chronique (n = 2) et une pyélonéphrite purulente ascendante (n = 1). Aucun autre changement lié à la DPC n'a été observé (étude de 1977 n°0155).

Sur la base des observations histologiques faites à la plus forte dose (dysplasie épithéliale de la muqueuse de la vessie et néphropathie interstitielle), cette étude permet d'identifier le rein et la vessie comme organes cibles de la DPC (LOAEL³ = 270 mg.kg⁻¹ j⁻¹). La dose sans effet néfaste observée (NOAEL⁴) dans cette étude était de 90 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹.

3.2.1.3. Toxicités subchronique et chronique

La DPC a été administrée à 10 rats Wistar par sexe et par dose *via* l'alimentation à 0 ; 750 ; 2250 et 4500 ppm (équivalent à 0, 50, 150, 300 et 60, 180, 360 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ chez les mâles

³ Dose la plus faible pour laquelle un effet toxique est observé (*Lowest Observed Adverse Effect Level*)

⁴ Dose la plus élevée à laquelle aucun effet néfaste n'est observé (*No observed adverse effect level*)

et les femelles respectivement), sur une période de 3 mois. La stabilité de la substance d'essai a été vérifiée analytiquement (étude de 1996 n°10817, OCDE 408). Les animaux ont été observés quotidiennement pour les symptômes cliniques et la mortalité. Chaque semaine, les animaux ont été soumis à un examen clinique détaillé supplémentaire. Le poids corporel et la consommation alimentaire ont été également mesurés chaque semaine, ainsi que la consommation d'eau les 4 dernières semaines de traitement dans tous les groupes, celle-ci étant augmentée chez les femelles à la plus forte dose. Des examens ophtalmologiques ont été effectués avant le début et vers la fin de l'étude sur tous les animaux des groupes témoins et à la dose la plus élevée. Des examens biochimiques et hématologiques, ainsi qu'une analyse d'urine, ont été réalisés sur tous les animaux après environ 1,5 mois d'administration de DPC et à la fin de la période d'administration. Tous les animaux ont été soumis à un examen macroscopique complet et à un examen histopathologique. Les poids d'organes sélectionnés ont été déterminés.

Aucune mortalité n'a été observée quel que soit le groupe. Aucun signe d'altération ophtalmologique n'a été constaté à la plus forte dose. A la plus forte dose, les auteurs ont observé, chez les femelles, une fourrure souillée (n = 2), une réduction de la consommation alimentaire au cours des deux premières semaines de traitement ainsi qu'une augmentation de la consommation d'eau. Une réduction légère du poids corporel (environ 6 %) non significative a été observée dans les deux sexes. La prise de poids corporel était réduite à la plus forte dose testée par rapport au groupe témoin respectif (de 271,4 g à 243,8 g, soit 11 % chez les mâles et de 107,1 g à 90,4 g, soit 16 % chez les femelles).

L'analyse du poids des organes a révélé une augmentation significative des poids relatif et absolu des reins et du foie chez les femelles à la plus forte dose.

Les paramètres hématologiques suivants ont été affectés uniquement à la plus forte dose : diminution des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite dans les deux sexes, augmentation de la polychromasie et de l'anisocytose dans les deux sexes et augmentation des polynucléaires neutrophiles chez les femelles.

L'analyse d'urine a révélé plusieurs anomalies associées au traitement par la DPC, uniquement à la plus forte dose : augmentation des cristaux de phosphate de calcium dans les urines et de la turbidité urinaire chez les animaux des deux sexes ; augmentation du volume urinaire et diminution de la gravité spécifique urinaire chez les femelles. A également été observée chez les femelles et à la plus forte dose une augmentation de la fréquence de l'hématurie, et de la présence de cellules épithéliales tubulaires rénales et de cellules épithéliales transitionnelles dans les urines.

Les analyses macroscopiques et histopathologiques rénales ont révélé les changements suivants : concrétions pâteuses jaune-blanc dans l'uretère et dans le bassinet rénal à la plus forte dose. Une hyperplasie urothéliale diffuse a été observée à la plus forte dose testée au niveau du bassinet (animaux des deux sexes), de l'uretère (femelles uniquement) et de la vessie (animaux des deux sexes).

Une modification de la répartition des graisses, un nombre et une taille accrue de vacuoles lipidiques au sein du foie, caractéristiques d'une stéatose hépatique, ont été observés chez des mâles et des femelles à la plus forte dose, ainsi que chez les mâles à 2250 ppm.

Les organes cibles déterminés à l'issue de cette étude étaient le foie et les reins.

A la plus faible dose, seules une augmentation du poids du foie chez les femelles et une réduction de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) chez les mâles ont été observées. Cette enzyme hépatique est généralement retenue comme un paramètre de toxicité hépatique en cas d'augmentation, une diminution isolée n'est pas considérée comme représentant un effet néfaste. La dose de 60 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ a été retenue par le CES VSR comme LOAEL en considérant comme effet l'augmentation des poids absolu et relatif du foie chez les femelles (tableau 3). Aucun NOAEL n'a été établi dans cette étude.

Pour renforcer cette évaluation, une étude complémentaire (OCDE 408) a été réalisée selon le même protocole que précédemment mais à des doses inférieures de 0, 200 et 400 ppm (équivalent à 0 ; 15 et 30 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ chez les mâles et 0, 17 et 34 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ chez les femelles) (étude de 1996 n°10818).

L'exposition à la DPC dans tous les groupes considérés n'a entraîné aucun décès, ni altération clinique des rats. Aucun effet n'a été observé sur la consommation alimentaire, le poids corporel, les paramètres ophtalmologiques, sanguins et urinaires. Le poids absolu des reins chez les mâles était augmenté à la plus forte dose, ainsi que le poids relatif aux deux doses testées. Une augmentation du poids relatif du foie a été observée à la plus forte dose chez les mâles et aux deux doses testées chez les femelles. Les investigations macroscopiques et histopathologiques n'ont révélé aucun changement lié à la DPC.

En tenant compte de l'augmentation du poids relatif du foie chez les femelles à la plus faible dose, un LOAEL de 17 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ est identifié par le CES VSR (tableau 3).

Dans une autre étude, la DPC a été administrée à 20 rats Sprague-Dawley par sexe sur une période de 3 mois *via* l'alimentation (étude de 1977 n°0156). Les doses ont été adaptées chaque semaine au poids corporel et à la consommation alimentaire des animaux pour atteindre une dose de DPC de 0 ; 30 ; 90 et 270 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹. Les animaux ont été examinés chaque jour pour les symptômes cliniques et la mortalité. La consommation alimentaire a été déterminée quotidiennement.

Les paramètres hématologiques suivants ont été étudiés :

- avant l'exposition, après 6 semaines d'administration et à la fin de l'étude : la concentration d'hémoglobine, les comptes des hématies et des leucocytes, la formule sanguine et l'hématocrite ;
- uniquement à la fin de l'étude : les comptes des plaquettes et des réticulocytes, le temps de prothrombine et le temps de coagulation sanguine.

Les paramètres biochimiques suivants ont été évalués :

- avant le début, après 6 semaines d'administration et à la fin de l'étude : l'ALAT, la glycémie, l'urée sanguine et l'activité de la phosphatase alcaline ;
- uniquement à la fin de l'étude : l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT), les concentrations sériques de bilirubine totale, des protéines totales, du sodium, du potassium, du calcium, des chlorures et de l'acide urique.

Une analyse d'urine a également été réalisée avant le début, après 6 semaines d'administration et à la fin de l'étude. Un test de réponse auditive a été réalisé vers la fin de l'étude. Un examen ophtalmologique a été effectué avant le sacrifice. Les investigations terminales ont consisté en la détermination du poids des organes, une nécropsie suivie d'une évaluation histopathologique complète.

Aucune mortalité n'a été observée, quelle que soit la dose. Le seul signe clinique de toxicité était une légère sédation chez les animaux à la plus forte dose à partir de la semaine 7. Aucun effet n'était observé sur la consommation alimentaire. La prise de poids était réduite chez les animaux à la plus forte dose à partir de la semaine 7. À la fin de l'étude, les poids corporels des animaux ayant reçu la dose la plus élevée étaient inférieurs à ceux des témoins (de 7,5 % pour les mâles et de 7,3 % pour les femelles, non significatif). Aucun changement n'a été observé pour les paramètres hématologiques et biochimiques, l'analyse d'urine, l'ophtalmoscopie ou la réponse auditive, quelle que soit la dose. Le poids relatif des reins était légèrement plus élevé chez les femelles à la plus forte dose. L'investigation macroscopique a montré, à la dose la plus élevée, une dilatation du bassinet rénal et de la vessie, ainsi que des dépôts dans ces organes chez des femelles. Les examens histopathologiques ont révélé, uniquement à la dose la plus forte, une dysplasie tubulaire, des changements dans le parenchyme jusqu'à la formation de cicatrices, principalement chez les femelles et une dysplasie épithéliale de la muqueuse de la vessie. Cette étude permet d'identifier le rein et la vessie comme organes cibles avec un NOAEL de 90 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ (tableau 3).

Tableau 3 : Synthèse des études de toxicité subchronique concernant le métabolite DPC issues du DAR (2004) – Choix des effets cibles et doses critiques retenus par le CES VSR

Étude / espèces / doses/voie d'exposition	Effets cibles retenus par le CES VSR	Doses critiques déterminées par le CES VSR
Étude n°10817 (1996) Rats Wistar 0 ; 750 ; 2250 et 4500 ppm soit 0, 50, 150, 300 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ chez les ♂ et 0, 60, 180, 360 chez les ♀ 3 mois dans l'alimentation	750 ppm : Augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les femelles.	LOAEL = 60 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ m
Étude n°10818 (1996) Rats Wistar 0 ; 200 et 400 ppm soit 0, 15, 30 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ chez les ♂ et 0, 17, 34 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ chez les ♀ 3 mois dans alimentation	400 ppm : Augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif des reins chez les mâles et du poids relatif du foie chez les femelles 200 ppm : Augmentation statistiquement significative du poids relatif du foie chez les femelles.	LOAEL = 17 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹
Étude n°0156 (1977) Rats Sprague Dawley 0 ; 30 ; 90 et 270 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ 3 mois dans l'alimentation	270 mg/kg pc.j ⁻¹ : Dysplasie tubulaire rénale et dysplasie épithéliale vésicale principalement chez les femelles.	NOAEL = 90 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹

3.2.1.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

3.2.1.4.1. Toxicité sur le développement

La DPC a été testée pour sa toxicité prénatale chez des rats Wistar (n = 25 par groupe) (étude de 1997 n°10597). Les femelles gravides ont été traitées du jour 6 au jour 15 post coïtum avec des doses de 0 (0,5 % de carboxyméthylcellulose aqueuse) ; 20 ; 60 et 120 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ par gavage. Les animaux ont été observés, pour la consommation alimentaire et le gain de poids corporel, régulièrement tout au long de la période d'étude. Leur état de santé a été vérifié quotidiennement. Cinq jours après avoir reçu la dernière dose, tous les animaux ont été autopsiés. Les fœtus ont été examinés pour rechercher d'éventuelles anomalies externes ou portant sur des tissus mous et/ou squelettiques.

A la dose la plus élevée (120 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹), des signes de toxicité maternelle ont été observés : prise de poids diminuée significativement au début de la période de traitement (3,5 g contre 8,6 g pour les témoins aux jours 8-10 post coïtum). Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé aux niveaux de dose inférieurs. Aucune toxicité sur le développement n'a été observée quelle que soit la dose. Ainsi, les NOAEL de 60 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ et 120 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ ont été établis respectivement pour la toxicité maternelle et pour la toxicité sur le développement.

3.2.1.5. Génotoxicité

En 2023, le CES « Eaux » a évalué la pertinence du métabolite DPC de la chloridazone pour les EDCH (Anses, 2023b). Dans ce cadre, les données de génotoxicité à disposition ont été analysées notamment celles présentes dans l'« *EFSA Journal* » (EFSA, 2007) et le « *Draft Assessment Report* » (DAR) (annexe B-6 du volume 3 (EFSA, 2004b)). Ces documents présentent des résumés synthétiques des résultats d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* utilisant le gène hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HPRT) et d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains.

Deux études complémentaires ont été transmises à l'Anses par le déclarant en juillet 2022 : un test d'Ames et un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur érythrocytes de mammifères (souris).

Les résumés des études disponibles sont présentés dans le tableau 4 (les deux études complémentaires apparaissent en gras). L'analyse détaillée du CES « Eaux » est disponible dans l'avis de l'Anses du 04 mai 2023 (Anses, 2023b).

Tableau 4 : Résumé des études de génotoxicité du métabolite DPC

Type d'essai	Année de réalisation du test	Lignes directrices suivies par le déclarant	Système cellulaire	Concentrations testées	Résultats rapportés dans le DAR (et par le déclarant dans les études complémentaires)
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i>)	1992	OCDE 471 (1983a)	Souches <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535 et TA1537 Dénombrement sur plaque standard et test de pré-incubation	0 ; 20 à 5 000 µg par plaque avec ou sans activation métabolique (S9 de rat) ⁵	Négatif (+/- S9)
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i>) classique et modifié selon Prival (Prival et Mitchell 1982)	2022	OCDE 471 (2020)	Souches <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA 1537 et <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA Dénombrement sur plaque standard et test de pré-incubation selon Prival	0 ; 33 ; 100 ; 333 ; 1 000 ; 2 500 ; 5 000 µg par plaque avec ou sans activation métabolique (S9 de rat ou de hamster)	Négatif (+/- S9)
Test de mutation génique <i>in vitro</i> au locus HPRT sur cellules de mammifères	1999	OCDE 476 (1997d) EEC 87/302 et EPA 870.5300	Cellules de hamster chinois (V79)	0 ; 31,3 ; 62,5 ; 125 ; 500 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique (S9 de rat)	Négatif (+/- S9)

⁵ Le détail des concentrations de DPC n'est pas disponible dans le DAR (annexe B-6, volume 3).

Type d'essai	Année de réalisation du test	Lignes directrices suivies par le déclarant	Système cellulaire	Concentrations testées	Résultats rapportés dans le DAR (et par le déclarant dans les études complémentaires)
Test d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> sur cellules de mammifères	1993	OCDE 473 (1983b)	Lymphocytes humains	0 ; 100 ; 500 ; 1 000 ; 1 500 ; 2 000 µg.mL ⁻¹ avec activation métabolique (S9 de rat) 2 ; 5 ; 10 µg.mL ⁻¹ sans activation métabolique	Négatif (+/- S9) ⁶
Test du micronoyau <i>in vivo</i> sur érythrocytes de mammifères	2000	OCDE 474 (1997b)	Érythrocytes de souris	0 ; 87,5 ; 175 ; 350 mg.kg ⁻¹ pc.	Négatif ⁷

⁶ Le CES « Eaux » a estimé toutefois que cette étude présentait des déviations importantes avec la ligne directrice actuellement en vigueur, au premier rang desquelles figurent la justification peu claire du choix des très faibles concentrations testées sans activation métabolique et le manque de puissance statistique en raison du faible nombre de cellules métaphasiques observées (Anses, 2023b).

⁷ Le CES « Eaux » a estimé que « les critères d'acceptabilité du test tels que figurant dans la ligne directrice OCDE 474 (OCDE 2016a) ne sont pas remplis ». Les incertitudes relatives à la clastogénicité du métabolite DPC ne sont donc pas levées par ce nouveau test (Anses 2023b).

Le CES VSR considère que bien que ces tests indiquent des résultats négatifs, la batterie de tests utilisés et leurs conditions expérimentales ne permettent pas d'exclure le caractère génotoxique de la DPC.

Dans son avis du 04 mai 2023 (Anses, 2023b), le CES « Eaux » avait également considéré qu'il n'était pas possible de conclure sur l'absence de potentiel génotoxique de la DPC, considérant que :

- les conditions de réalisation du test d'aberration chromosomique *in vitro* et du test du micronoyau *in vivo* (étude complémentaire transmise en juillet 2022), n'ont pas permis de statuer quant aux résultats obtenus ;
- la recherche bibliographique réalisée en complément n'a pas apporté d'élément complémentaire pertinent.

3.2.1.6. Cancérogénicité

Aucune étude relative à la cancérogénicité de la DPC n'est disponible.

3.2.2. Méthyl desphényl chloridazone (MDPC)

3.2.2.1. Toxicocinétique

Il n'existe aucune donnée de toxicocinétique de la MDPC chez l'Homme ou l'animal de laboratoire. Une analyse des QSAR à partir du code SMILE de la MDPC (pkCSM et SwissADME) indique que cette molécule est très hydrosoluble et probablement bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal (estimations de 100 %).

3.2.2.2. Toxicité court terme

Cinq rats par sexe et par groupe de dose ont été traités avec la MDPC par gavage aux doses de 0, 200, 1000 et 5000 mg.kg⁻¹ pc (étude de 1999 n°10903). À la dose de 5000 mg.kg⁻¹ pc, tous les animaux étaient décédés (5/5 mâles et 4/5 femelles au jour 1 et 1 femelle au jour 6). À la dose de 1000 mg.kg⁻¹ pc, 1/5 mâle et 3/5 femelles étaient décédés (2 au jour 1 et 1 au jour 2). Aucun signe clinique n'a été enregistré. À la dose de 200 mg.kg⁻¹ pc, aucune mortalité n'a été observée, et aucun signe clinique n'a été noté. La prise de poids des animaux survivants dans le groupe ayant reçu 1000 mg.kg⁻¹ pc et des femelles ayant reçu 200 mg/kg pc était réduite entre le jour 1 et le jour 8, puis s'est normalisée. La DL₅₀ chez les rats a été calculée à 1200 mg.kg⁻¹ pc.

3.2.2.3. Toxicités subchronique et chronique

La MDPC a été administrée à des groupes de 10 rats Wistar par sexe dans l'alimentation pendant 3 mois (étude de 2001 n°1014868, OCDE 408). Les niveaux de dose étaient de 0, 2, 10 et 50 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹. La consommation alimentaire, la consommation d'eau et le poids corporel ont été mesurés chaque semaine. Les animaux ont été examinés quotidiennement à la recherche de signes cliniques de toxicité ou de mortalité. Des examens cliniques détaillés ont été effectués avant le début de la période d'administration et chaque semaine par la suite. Une batterie d'observations fonctionnelles et la mesure de l'activité motrice ont été réalisées vers la fin de la période d'administration. Des examens ophtalmologiques ont été effectués avant le début et vers la fin de la période d'administration. Des examens hématologiques et biochimiques du sang ont été effectués vers la fin de la période d'administration, des analyses

d'urine ont été effectuées après 40 jours ainsi que vers la fin de la période d'administration. Tous les animaux ont été soumis à une autopsie, suivie d'examens histopathologiques. Seule une diminution de l'activité de l'ALAT a été observée chez les femelles à 50 et 10 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ mais pas à la dose la plus faible. L'ALAT est généralement déterminée comme un paramètre de toxicité hépatique en cas d'augmentation. La diminution de cette enzyme n'est associée à aucun changement pathologique et n'est pas considérée comme un effet néfaste. Par conséquent, le NOEL⁸ dans cette étude était de 50 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ (tableau 5).

3.2.2.4. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

3.2.2.4.1. Toxicité sur le développement

La MDPC a été testée pour sa toxicité développementale prénatale chez les rats Wistar (étude de 2002 n°1000102). Elle a été administrée sous forme de suspension aqueuse à 25 femelles gravides par groupe à des doses de 0 (0,5 % de carboxyméthylcellulose dans de l'eau distillée), 2, 10 et 50 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ du jour de gestation 6 à 19. La consommation alimentaire et le poids corporel des animaux ont été mesurés régulièrement tout au long de la période d'étude. L'état de santé des animaux a été vérifié chaque jour. Au 20^{ème} jour de gestation, le sang a été prélevé sur toutes les femelles survivantes, qui ont ensuite été sacrifiées et autopsiées (avec détermination de poids de l'utérus non ouvert, du foie, des reins et du placenta). Pour chaque femelle, les corps jaunes ont été comptés. Le nombre et la distribution des sites d'implantation (foetus vivants et morts, résorptions) ont été déterminés. Les foetus ont été examinés pour rechercher d'éventuelles anomalies externes et la moitié des foetus de chaque portée a été examinée pour rechercher des anomalies des tissus mous et l'autre moitié pour des anomalies squelettiques. Parmi les observations réalisées et énumérées ci-dessous, certains effets apparaissant uniquement à la plus forte dose (50 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹) par rapport au groupe témoin :

- une diminution significative du gain de poids corporel par rapport à celui des témoins d'environ 11 % pour les jours 0 à 20 post coïtum (non significatif si calculé pour la période de traitement de J6 à 19) ;
- une diminution significative de la prise de poids gravidique (environ 12 % en dessous des témoins) ;
- aucune différence significative du compte des hématies, de la concentration d'hémoglobine, de l'hématocrite, de la concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine, de la glycémie, des concentrations sériques des triglycérides et du cholestérol ;
- aucune diminution significative des concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et de la bilirubine totale ;
- aucune diminution significative des poids corporels moyens des foetus (diminution d'environ 17 % en dessous de ceux des témoins si les deux sexes sont combinés) ;
- une augmentation statistiquement significative du nombre de foetus par portée avec certaines variations squelettiques (retards d'ossification du crâne, de la colonne vertébrale, du sternum et des côtes cervicales rudimentaires) et, par conséquent, des variations squelettiques totales.

⁸ Dose la plus élevée à laquelle aucun effet n'est observé (*No observed effect level*)

Aux doses plus faibles, aucun effet lié à la substance n'a été retrouvé chez les mères, les fœtus ou pour les paramètres gestationnels. Sur la base de ces résultats, le NOAEL pour la toxicité maternelle et le développement prénatal est estimé à 10 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ (tableau 5).

Tableau 5 : Synthèse des études de toxicité subchronique et prénatale concernant le métabolite MDPC issues du DAR (2004) – Choix des effets cibles et doses critiques retenus par le CES VSR

Étude / espèces / doses/voie d'exposition	Effets cibles retenus par le CES VSR	Doses critiques déterminées par le CES VSR
Etude n°1014868 (2001) Rats Wistar 0 ; 2 ; 10 et 50 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ 3 mois dans l'alimentation	Aucun effet lié à la substance d'essai	NOEL = 50 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹
Etude n°1000102 (2002) Toxicité prénatale (2002) Rats Wistar 0 ; 2 ; 10 et 50 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ Gavage de GD6 à GD19	50 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ : Femelles : diminution de la prise de poids absolue et corrigée, diminution du poids moyen de l'utérus gravide, effets sur les paramètres cliniques. Fœtus : réduction du poids corporel moyen du fœtus et augmentation des variations squelettiques dues aux retards de croissance du fœtus.	Toxicité maternelle NOAEL = 10 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹ Toxicité sur le développement: NOAEL = 10 mg.kg ⁻¹ pc.j ⁻¹

3.2.2.5. Génotoxicité

En 2023, le CES « Eaux » a évalué la pertinence du métabolite MDPC de la chloridazone pour les EDCH (Anses, 2023c). Dans ce cadre, les données de génotoxicité à disposition ont été analysées notamment celles rapportées dans l'« *EFSA Journal* » (EFSA, 2007) et le « *Draft Assessment Report* » (DAR) (annexe B-6 du volume 3 (EFSA, 2004b)). Ces documents présentent des résumés synthétiques des résultats d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* utilisant le gène hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HPRT), d'un essai de synthèse non programmée de l'ADN (*unscheduled DNA synthesis* (UDS)) *in vitro* sur des hépatocytes de rat et d'un test d'aberration chromosomique *in vivo* sur cellules de moelle osseuse de rat.

Deux études complémentaires ont été transmises à l'Anses par le déclarant en mars 2023 : un test d'Ames et un test des micronoyaux *in vitro* réalisé sur des lymphocytes humains.

Les résumés des études disponibles sont présentés dans le tableau 6 (les deux études complémentaires apparaissent en gras). L'analyse détaillée du CES « Eaux » est disponible dans l'avis de l'Anses du 19 décembre 2023 (Anses, 2023c).

Tableau 6 : Résumé des études de génotoxicité du métabolite MDPC

Type d'essai	Année de réalisation du test	Lignes directrices suivies par le déclarant	Modèle expérimental	Doses et concentrations testées	Résultats rapportés dans le DAR (et par le déclarant dans les études complémentaires)
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i>)	1999	OCDE 471 (1997a)	Souches <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA 100, TA1535, TA1537 et <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA Dénombrement sur plaque avec pré-incubation	0 ; 20 ; 100 ; 500 ; 2 500 ; 5 000 µg par plaque avec ou sans activation métabolique (S9 de rat)	Négatif (+/- S9)
Test d'Ames (test bactérien de mutation génique <i>in vitro</i>) classique et modifié selon Prival	2022	OCDE 471 (2020)	Souches <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA 100, TA1535, TA15 37 et <i>E. coli</i> WP2 uvrA Dénombrement sur plaque standard et avec pré-incubation selon Prival	0 ; 33 ; 100 ; 333 ; 1 000 ; 2 500 ; 5 000 µg par plaque avec ou sans activation métabolique (S9 de rat ou de hamster)	Négatif (+/- S9)
Test de mutation génique <i>in vitro</i> au locus HPRT sur cellules de mammifères	2000	OCDE 476 (1997d)	Cellules de hamster chinois (CHO)	0 ; 50 ; 100 ; 200 ; 400 ; 800 et 1600 µg.mL ⁻¹ avec ou sans activation métabolique (S9 de rat)	Négatif (+/- S9)
Essai de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) <i>in vitro</i>	2000	OCDE 482 (1986)	Hépatocytes de rat Wistar	Exp. 1 : 0 ; 31,25 ; 62,5 ; 125 et 250 µg.mL ⁻¹ Exp. 2 : 0 ; 25 ; 50 ; 100 et 200 µg.mL ⁻¹ Exp. 3 : 0 ; 37,5 ; 75 ; 150 et 300 µg.mL ⁻¹	Négatif (+/- S9)

Type d'essai	Année de réalisation du test	Lignes directrices suivies par le déclarant	Modèle expérimental	Doses et concentrations testées	Résultats rapportés dans le DAR (et par le déclarant dans les études complémentaires)
Test d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères (<i>in vivo</i>)	2000	OCDE 475 (1997c)	Cellules de moelle osseuse issues de rat Wistar traités	Administration par voie orale : 0 ; 250 ; 500 ; 1 000 µg.kg ⁻¹ pc.	Négatif ⁹
Test des micronoyaux <i>in vitro</i> sur cellules de mammifères	2023	OCDE 487 (2016c)	Lymphocytes humains en présence de cytochalasine B	0 ; 26,1 ; 47,0 ; 84,7 ; 152,4 ; 274,3 ; 493,8 ; 888,9 et 1 600 µg.mL ⁻¹ Exp. 1 : 4h d'exposition, avec ou sans activation métabolique (S9 de rat) Exp 2, 3 et 4 : 20h d'exposition, sans activation métabolique (S9 de rat)	Négatif (+/-S9) ¹⁰

⁹ Le CES « Eaux » a noté « qu'il n'était pas possible d'analyser précisément les protocoles utilisés pour ces études de génotoxicité, que seulement 100 métaphases ont été analysées au lieu des 200 recommandées par la ligne directrice OCDE 475, révisée en 2016 (OCDE 2016b) et qu'en l'absence de dosage sanguin, il n'est a priori pas possible de s'assurer que la moelle osseuse des animaux traités ait été réellement exposée, ce qui pourrait remettre en question la pertinence des résultats négatifs » (Anses 2023c).

¹⁰ Le CES « Eaux » a estimé que le test des micronoyaux *in vitro* dans les conditions expérimentales choisies par le déclarant n'a pas permis de lever le doute quant à l'absence, pour la MDPC, d'effet clastogène ou aneugène au regard des données obtenues.

Le CES VSR considère que bien que ces tests indiquent des résultats négatifs, la batterie de tests utilisés ou leurs conditions de réalisation ne permettent pas d'exclure le caractère génotoxique de la MDPC.

Dans son avis du 19 décembre 2023 (Anses, 2023c), le CES « Eaux » avait également considéré qu'il n'était pas possible d'exclure l'existence d'un potentiel génotoxique de la MDPC considérant que :

- de manière globale, en dépit d'un nombre conséquent d'études menées sur ce métabolite (six études), le protocole s'écarte pour la plupart d'entre elles, au moins en partie, des recommandations des lignes directrices de l'OCDE dans leur version actuelle pour les essais de produits chimiques ;
- les essais explorant les potentialités mutagènes de la MDPC, tout en comportant des déviations mineures, permettent de conclure, au regard des données expérimentales disponibles, que la MDPC n'induit pas de mutation génique sur les systèmes étudiés ;
- les essais explorant les potentiels clastogènes ou aneugènes de la MDPC ne permettent pas, dans les conditions expérimentales choisies, de lever tout doute quant à l'absence de tels effets pour la MDPC.

3.2.2.6. Cancérogénicité

Aucune étude de la cancérogénicité de la MDPC n'est disponible.

3.3. Recueil des valeurs toxicologiques de référence

■ Chloridazone

En 2007, l'EFSA a établi une dose journalière admissible (DJA) de 0,1 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ à partir d'une étude long terme dans laquelle des rats Wistar (n = 20/sexe/dose) ont été exposés 25 mois à 0 ; 100 ; 300 ; 100 ; 2000 ppm (soit 0 ; 13 ; 43 ; 88 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ pour les mâles et 0 ; 18 ; 60 ; 125 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ pour les femelles). Au LOAEL de 43 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹, une diminution du gain de poids corporel était observée. Le NOAEL était de 13 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹. Un facteur d'incertitude (FI) de 100 est appliqué au calcul de la DJA afin de prendre en compte la variabilité inter-espèces et interindividuelle (EFSA, 2007).

En 2005, l'US EPA a établi une *reference dose* (RfD) chronique de 0,18 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ sur la base du même effet critique, de la même étude clé et du même FI que l'EFSA, mais en retenant les doses estimées chez les femelles et non chez les mâles (US EPA, 2005).

■ DPC et MDPC

L'EFSA considère que la toxicité des métabolites DPC et MDPC est comparable, voire inférieure à celle de la chloridazone. Bien que l'EFSA précise que la DJA de 0,1 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ établie pour la chloridazone pourrait s'appliquer à ces deux métabolites, aucune DJA spécifique à ces deux substances n'a été établie (EFSA, 2007).

3.4. Proposition de VTR long terme à seuil par voie orale

3.4.1.DPC

En l'absence de VTR disponible pour la DPC, le CES VSR propose de construire une VTR long terme par voie orale.

3.4.1.1. Choix de l'effet critique

Les études de toxicité subchronique (tableau 3) réalisées chez des rats Wistar montrent des atteintes hépatiques se traduisant par une augmentation du poids relatif du foie.

Ainsi, le CES VSR retient l'augmentation du poids du foie comme effet critique pour la DPC.

Cependant, les données issues des deux études subchroniques réalisées en 1996 présentent une discontinuité de résultats pour les effets hépatiques chez les rats mâles.

Ainsi, du fait de la faiblesse des résultats, le CES VSR a décidé de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour la DPC.

Une VTi est un repère toxicologique indicatif moins robuste qu'une VTR, présentant ainsi un niveau de confiance faible mais pouvant néanmoins être utilisé pour l'évaluation d'un risque. À la différence d'une VTR, une VTi ne devra être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifiques qui ont justifié sa construction (Anses, à paraître).

3.4.1.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des **effets non cancérogènes**, il est généralement considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, **le CES VSR considère que l'augmentation du poids du foie résulte d'un mécanisme à seuil de dose.**

3.4.1.3. Choix de l'étude clé et du point de départ (PoD)

Aucune étude de toxicité chronique n'est disponible, que ce soit dans le dossier réglementaire ou dans la littérature. Trois études de toxicité subchronique (tableau 3), issues du dossier réglementaire, sont disponibles. Dans l'étude de 1977 (étude n°0156), le lot de substance testée n'a pas été identifié et aucune donnée analytique sur la substance testée n'a été fournie ; cette étude ne peut donc être considérée que comme une étude de soutien. Les deux autres études de 1996, viennent en complément l'une de l'autre avec des doses plus faibles testées dans la seconde. Elles mettent en évidence des effets hépatiques, en particulier une augmentation significative du poids relatif du foie chez les rats femelles à la plus faible dose, soit 17 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (études n°10817 et n°10818).

En l'absence des données brutes, il n'est pas possible de calculer une BMD/BMDL.

Le CES retient l'étude de toxicité subchronique complémentaire, réalisée avec les doses les plus faibles (étude de 1996 n°10818), comme étude clé et la dose de 17 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ comme point de départ.

3.4.1.4. Ajustement allométrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Conformément au guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, à paraître), une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{LOAEL}_{\text{HED}} = \text{LOAEL}_{\text{Animal}} \times (\text{poids}_{\text{animal}}/\text{poids}_{\text{Homme}})^{1/4} = 17 \times (0,25/70)^{1/4} = 4,16 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$$

Le poids corporel estimé à 3 mois des rats femelles Wistar est de 250 g. Celui utilisé pour l'Homme pour le calcul est de 70 kg.

Soit une dose critique $LOAEL_{HED} = 4,16 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$

3.4.1.5. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTi à partir des études clés pour la DPC a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses, à paraître) :

- Variabilité inter-espèces (FI_A) : l'ajustement allométrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire de 2,5 est utilisé selon les recommandations de l'Anses ;
- Variabilité interindividuelle (FI_H) : aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée ;
- Transposition subchronique à chronique (FI_S) : $\sqrt{10}$ car l'étude clé retenue est une étude de toxicité subchronique ;
- Type de point de départ (FI_{LB}) : $\sqrt{10}$ du fait de l'utilisation d'un LOAEL comme PoD ;
- Insuffisance des données (FI_D) : $\sqrt{10}$ du fait de données limitées. Seules 3 études subchroniques et une étude de toxicité prénatale sont disponibles.

Un facteur d'incertitude global de 790 est donc utilisé pour la construction de la VTi de la DPC.

3.4.1.6. Proposition de VTi long terme par voie orale

La VTi est obtenue à partir du $LOAEL_{HED}$ de $4,16 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$ auquel est appliqué un facteur d'incertitude total de 790.

$$VTi = 4,16 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1} \times 10^3 / 790 = 5,3 \text{ arrondi à } 5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$$

3.4.2.MDPC

En l'absence de VTR disponible pour la MDPC, le CES VSR propose de construire une VTR long terme par voie orale.

3.4.2.1. Choix de l'effet critique

Seules une étude de toxicité subchronique (étude de 2001 n°1014868) et une étude de toxicité prénatale (étude de 2002 n°1000102) sont disponibles dans le dossier réglementaire (tableau 5). Celles-ci ont été réalisées chez des rats Wistar exposés aux mêmes doses (0, 2, 10 et 50 $\text{mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$). Des effets de toxicité maternelle (diminution de la prise de poids corporel pendant la gestation) sont observés à la plus forte dose ($LOAEL = 50 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$) de l'étude prénatale tandis qu'aucun effet n'a été observé lors de l'étude subchronique ($NOEL = 50 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$).

Etant donné que seule une exposition moyen terme peut être transposée à une exposition long terme, l'étude de toxicité prénatale et les effets observés ne peuvent être considérés dans l'élaboration d'une VTR long terme.

Ainsi, du fait de la faiblesse des résultats, le CES VSR a décidé de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour la MDPC et aucun effet critique n'a pu être mis en évidence.

Une VTi est un repère toxicologique indicatif moins robuste qu'une VTR, présentant ainsi un niveau de confiance faible mais pouvant néanmoins être utilisé pour l'évaluation d'un risque. À la différence d'une VTR, une VTi ne devra être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifiques qui ont justifié sa construction (Anses, à paraître).

3.4.2.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des **effets non cancérogènes**, il est généralement considéré par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. **Ainsi, le CES VSR considère une approche à seuil de dose.**

3.4.2.3. Choix de l'étude clé et du PoD

Aucune étude de toxicité chronique n'est disponible, que ce soit dans le dossier réglementaire ou dans la littérature. La seule étude disponible (étude subchronique) n'observe pas d'effet toxique. **Le CES retient l'étude de toxicité subchronique (étude de 2001 n°101486), comme étude clé et la dose de de 50 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ comme point de départ (NOEL).**

3.4.2.4. Ajustement allométrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Conformément au guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, à paraître), une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{NOEL}_{\text{HED}} = \text{NOEL}_{\text{Animal}} \times (\text{poids}_{\text{animal}}/\text{poids}_{\text{Homme}})^{1/4} = 50 \times (0,25/70)^{1/4} = 12,2 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$$

Le poids corporel estimé à 3 mois des rats femelles Wistar est de 250g. Celui utilisé pour l'Homme pour l'ajustement allométrique est de 70 kg.

Soit une dose critique **NOEL_{HED} = 12,2 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹**

3.4.2.5. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTi a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses, à paraître) :

- Variabilité inter-espèces (FI_A) : l'ajustement allométrique réalisé a permis de calculer une dose équivalente humaine. Pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et d'incertitudes résiduelles, un facteur d'incertitude supplémentaire de 2,5 est utilisé selon les recommandations de l'Anses ;
- Variabilité interindividuelle (FI_H) : aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible, la valeur de 10 est utilisée,
- Transposition subchronique à chronique (FI_S) : $\sqrt{10}$, les rats sont exposés sur une durée de 3 mois,
- Type de point de départ (FI_{L/B}) : 1 du fait de l'utilisation d'un NOEL comme PoD ;
- Insuffisance des données (FI_D) : $\sqrt{10}$ du fait de données limitées. Seules une étude subchronique et une étude de toxicité prénatale sont disponibles.

Un facteur d'incertitude global de 250 est donc utilisé pour la construction de la VTi de la MDPC.

3.4.2.6. Proposition de VTi long terme par voie orale

La VTi est calculée à partir du NOEL_{HED} auquel est appliqué un facteur d'incertitude total de 250.

$$VTi = 12,2 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1} \times 10^3 / 250 = 48,8 \text{ arrondi à } 50 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}$$

3.5. Détermination de la V_{MAX}

Pour rappel, et conformément à la méthode de détermination des V_{MAX} de pesticide actualisée dans l'avis du 17 décembre 2019 (Anses 2019b), la V_{MAX} sera déterminée à partir de la VTi construite sur la base de la formule suivante :

$$V_{MAX} \text{ (en mg.L}^{-1}\text{)} = 10 \% VTi \text{ (en mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}\text{)} / 0,045 \text{ (en L.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1}\text{)}$$

3.5.1.DPC

Sur la base de la VTi de 0,005 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ déterminée au chapitre 3.4, une V_{MAX} de la desphényl-chloridazone est calculée comme suit :

$$V_{MAX} = 0,005 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1} \times 10 \% / 0,045 \text{ L.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1} = 11,1. 10^{-3} \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 11 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$$

3.5.2.MDPC

Sur la base de la VTi de 0,05 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹ déterminée au chapitre 3.4, une V_{MAX} de la méthyl-desphényl-chloridazone est calculée comme suit :

$$V_{MAX} = 0,05 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1} \times 10 \% / 0,045 \text{ L.kg}^{-1} \text{ pc.j}^{-1} = 111,1.10^{-3} \text{ mg.L}^{-1} - \text{valeur arrondie à } 110 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$$

3.6. Conclusions du GT ERS EDCH et du CES « Eaux »

Le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » émettent les conclusions suivantes :

- La détermination des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) de pesticides s'inscrit dans un cadre dérogatoire : les V_{MAX} ont donc vocation à être utilisées pour une durée limitée dans le temps pendant laquelle des actions de remédiation sont mises en œuvre.
- Une V_{MAX} a été calculée pour chacun des **deux métabolites de la chloridazone DPC et MDPC**, respectivement de **11 µg. L⁻¹** et **110 µg.L⁻¹**.
- Ces deux V_{MAX} ont été déterminées à partir d'une valeur toxicologique indicative (VTi), en raison de données insuffisamment robustes. Une VTi est une valeur indicative moins robuste que la VTR, présentant ainsi un niveau de confiance faible et utilisée uniquement pour répondre à la situation et au contexte spécifiques qui ont justifié sa construction.
- Les experts attirent l'attention sur le besoin d'améliorer la connaissance des propriétés toxicologiques de ces molécules.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) pour déterminer des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour deux métabolites de la chloridazone, la desphénylchloridazone (DPC) et la méthyl-desphényl-chloridazone (MDPC), dont l'Anses a récemment proposé le classement comme pertinents pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) (Anses, 2023b; Anses, 2023c).

L'Agence adopte les conclusions du CES VSR et du CES « Eaux » ainsi que la proposition de retenir une V_{MAX} pour chacun des **deux métabolites de la chloridazone DPC et MDPC**, respectivement de **11 $\mu\text{g. L}^{-1}$** et **110 $\mu\text{g.L}^{-1}$** .

L'Anses appelle l'attention sur le fait que ces deux V_{MAX} ont été déterminées à partir de valeurs toxicologiques indicatives (VTi), en raison de la faiblesse des données de toxicité disponibles. Elle souligne qu'une VTi est moins robuste qu'une valeur toxicologique de référence (VTR) car associée à un niveau de confiance faible. L'Anses rappelle que les V_{MAX} ont vocation à être utilisées dans un cadre dérogatoire de dépassement de la limite de qualité réglementaire, pour une durée limitée dans le temps pendant laquelle des actions de remédiation sont mises en œuvre. Pour ces deux métabolites de la chloridazone, elle estime donc que ces actions mériteraient d'être d'autant plus diligentes que ces V_{MAX} sont établies à partir de VTi.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

Pesticides, V_{MAX} , métabolite, EDCH, eau de boisson, desphényl-chloridazone, méthyl-desphényl-chloridazone.

Pesticides, maximum health value, metabolite, drinking-water, desphenylchloridazon, methyl-desphenylchloridazon.

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 » Maisons-Alfort : Anses, 101p.

Anses. 2019b. « Avis de l'Anses du 17 décembre 2019 relatif à la détermination des valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour différents pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine » Maisons-Alfort : Anses, 33p.

Anses. 2020a. « Avis de l'Anses du 23 avril 2020 relatif à la détermination de la pertinence pour les eaux destinées à la consommation humaine pour les métabolites de pesticides desphényl-chloridazone et méthyl-desphénylchloridazone » Maisons-Alfort : Anses, 16p.

Anses. 2020b. « 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 » Maisons-Alfort : Anses, 35p.

Anses. 2023a. « 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. ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABORATOIRE2022AST0255Ra.pdf>

Anses. 2023b. « AVIS de l'Anses du 04 mai 2023 relatif au réexamen du classement de la pertinence pour le métabolite desphényl-chloridazone dans les eaux destinées à la consommation humaine » Maisons-Alfort : Anses, 18p.

Anses. 2023c. « AVIS de l'Anses du 19 décembre 2023 relatif au réexamen du classement de la pertinence pour le métabolite méthyl-desphényl-chloridazone dans les eaux destinées à la consommation humaine » Maisons-Alfort : Anses, 19p.

Anses. À paraître. « Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence » Maisons-Alfort : Anses.

EFSA. 2004a. *Draft Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Germany. Chloridazon_DAR_01_Vol1.pdf* – Non publié.

EFSA. 2004b. *Draft Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) n°1107/2009 – Rapporteur Member State : Germany. Chloridazon_DAR_09_Vol 3_B6.pdf* – Non publié.

EFSA. 2007. « *Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chloridazon.* », 1-82.

US EPA. 2005. « Reregistration Eligibility Decision (RED) Document for Pyrazon ». <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/index-236.html> : US Environmental Protection Agency.

Normes

- OCDE 401. Essai n° 401. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicité orale aiguë. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 407. Essai n° 407. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicité orale à doses répétées - pendant 28 jours sur les rongeurs. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 408. Essai n° 408. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE. 471 (1983a). Essai n° 471. Lignes directrices 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 (1983b). Essai n° 473. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 482 (1986). Essai n° 482. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Toxicologie génétique: Lésion et réparation d'ADN - Synthèse non programmée de l'ADN (UDS) sur cellules de mammifère - *in vitro*. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 471 (1997a). Essai n° 471. Lignes directrices 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 474 (1997b). Essai n° 474. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 475 (1997c). Essai n° 475. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 476 (1997d). 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 474 (2016a). Essai n° 474. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 475 (2016b). Essai n° 475. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 487. (2016c) Essai n° 487 Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai *in vitro* de micronoyaux sur cellules de mammifères. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).
- OCDE 471 (2020). Essai n° 471. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques – Essai de mutation réverse sur des bactéries. Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

Législation et réglementation

Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

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.

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

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 R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis de l'Anses relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour la desphényl-chloridazone et la méthyl-desphényl-chloridazone, métabolites de la chloridazone, dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2023-SA-0041-b). Maisons-Alfort : Anses, 31 p.

ANNEXE 1 – 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.

GROUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH III » (2020-2024)

Président

M. Michel JOYEUX – Médecin toxicologue, retraité d'Eau de Paris et de l'École Pratique des Hautes Études (EPHE) - Compétences : toxicologie, évaluation quantitative des risques sanitaires et méthode d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnementale.

Membres

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

M. Fabrice DASSONVILLE – *Démission en juillet 2023* – Ingénieur du génie sanitaire, responsable régional du domaine des eaux / périnatalité et santé environnement / air extérieur (pollens et allergies) / pesticides à l'Agence Régionale de Santé de Provence Alpes Côte d'Azur (ARS PACA) - Compétences : santé environnementale, évaluation et gestion des risques sanitaires (risques chimiques et bactériologiques), EDCH, base de données SISE-Eaux.

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.

Mme Isabelle DUBLINEAU – Ingénieur évaluation des risques radiologiques à l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) - Compétences : radiotoxicologie (système digestif, néphrotoxicité), EDCH, contamination environnementale.

Mme Barbara LE BOT – Professeur des Universités en chimie analytique à l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) - Compétences : constituants et contamination des eaux transferts et devenir dans l'environnement, évaluation des expositions, analyses des eaux (polluants émergents, contrôle sanitaire des EDCH), santé environnementale.

Mme Marion MORTAMAI – Vétérinaire épidémiologiste, chercheur postdoctoral au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier - Compétences : épidémiologie, statistiques, neurotoxicité.

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).

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Pharmacien, Professeur des Universités en Santé Publique à l'Université Clermont-Auvergne - Compétences : santé environnementale, épidémiologie, évaluation quantitative des risques sanitaires.

Mme Camille SAVARY – Pharmacien toxicologue, Maître de conférence à l'Université d'Angers - Compétences : toxicologie (toxicologie cellulaire et moléculaire, hépatotoxicité, toxicité des nanoparticules), pesticides et métabolites de pesticide.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

■ CES « Eaux »

Président

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

Vice-présidents

M. Jean-François HUMBERT – Directeur de recherche – Docteur habilité à diriger des recherches – Institut d'écologie et des sciences de l'environnement de Paris (iEES), Institut de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Paris – Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

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

Membres

M. Jean BARON – Ingénieur de recherche/Responsable de département – Eau de Paris – Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filiales de traitement), corrosion.

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 - École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) - Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Bruno COULOMB - Maître de conférences - Université Aix-Marseille - Laboratoire Chimie de l'environnement - Contaminants chimiques, méthodes d'analyse, devenir des contaminants.

M. Christophe DAGOT – Professeur – Université de Limoges – UMR Inserm 1092, RESINFIT – Antibiorésistance (intégrons, génie des procédés), qualité des effluents (antibiotiques et bactéries résistantes)

Mme Sabine DENOZ - 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.

Mme Isabelle DUBLINEAU - Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme / Docteur habilité à diriger des recherches - Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) - Toxicologie, radioéléments.

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, réutilisation des eaux usées traitées.

M. Matthieu FOURNIER - Maître de conférences, habilitation à diriger des recherches (HDR) en Géosciences - Université Rouen Normandie - Hydrogéologie, hydrologie, EDCH, transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement, modélisation, risques sanitaires.

Mme Nathalie GARREC – Ingénieur recherche expertise – Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) – Microbiologie de l'eau, pathogènes opportunistes, efficacité des biocides

M. Johnny GASPÉRI – Université Gustave Eiffel (ex-IFSTTAR) – Chimie de l'environnement, Chimie analytique, Micropolluants, Microplastiques.

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur – Centre européen de recherche et d'enseignement en géosciences de l'environnement (CEREGE), Aix en Provence – 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)

M. Olivier HORNER – Directeur Licence-Master-Doctorat (LMD) - École Supérieure des Agricultures (ESA), Angers - Chimie de l'eau, traitement des eaux.

M. Michel JOYEUX - Retraité, Docteur en Médecine, Docteur en Sciences - Médecine, toxicologie, évaluation quantitative du risque sanitaire, méthodes d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnement.

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.

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

Mme Françoise LUCAS - Enseignant-chercheur - Université Paris-Est Créteil - Virologie, écologie microbienne, indicateurs de contamination fécale, bactériophages, mycobactéries, virus entériques, eaux usées et pluviales.

M. Christophe MECHOUK (démission à compter du 30 avril 2024) - Chef de division « Études et construction » - Service de l'eau de la ville de Lausanne - Ingénierie de l'eau (eau potable, eaux usées, eau de process, piscine), traitement de l'eau (procédés), physico-chimie et microbiologie de l'eau, micropolluants.

M. Damien MOULY – Chargé de mission coordination de la surveillance des épidémies d'origine hydrique - Santé Publique France - Risques infectieux, risques chimiques, PGSSE, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, expologie, surveillance, alerte.

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

Mme Fabienne PETIT – Enseignant-chercheur / Professeur - Université de Rouen / UMR CNRS M2C - Écologie microbienne.

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

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Maître de conférences – 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 - Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Michèle TREMBLAY - Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses - Retraitée - Santé travail, microbiologie de l'eau.

■ CES « Valeurs sanitaires de référence »

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie.

Vice-président

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité.

Membres

M. Benoît ATGE – Médecin du Travail, Médecin Toxicologue, AHI33. – Compétences : Toxicologie, Médecine, Santé au Travail, biosurveillance, agents cytotoxiques, évaluation des expositions, contaminations surfaciques.

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques.

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie.

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité.

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens.

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale.

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels.

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines.

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : Toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges.

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction.

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE.

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines.

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles.

M. Henri SCHROEDER – Professeur à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux – Pharmacien neurobiologiste – Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale.

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie.

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie - biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques.

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifiques

Mme Nesrine BOUALLEG - Coordinatrice d'expertise scientifique dans le domaine de l'eau - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques – Anses

M. Keyvin DARNEY – Coordinateur d'expertise scientifique - Unité d'Evaluation des Valeurs de Référence et des Risques liés aux Substances Chimiques (UEVRRiSC) - Direction de l'Evaluation des Risques – Anses

Contribution scientifique

Mme Eléonore NEY - Cheffe de l'Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques – Anses

Mme Aurélie CHÉZEAU - Coordinatrice d'expertise scientifique dans le domaine de l'eau - Unité d'évaluation des risques liés à l'eau - Direction de l'évaluation des risques – Anses

Secrétariat administratif

Mme Françoise LOURENCO - Direction de l'évaluation des risques – Anses

Mme Séverine BOIX-PETRE - Direction de l'évaluation des risques – Anses