

L histoire du metolachlore

A) la molécule métolachlore

Le métolachlore comme nombre de substances organiques à l'état naturel est composé d'un mélange d'énantiomères en proportions variables

La molécule initiale de métolachlore était composée de 50 % de r et de 50 % de s (mélange racémique), pour être précis, deux stéréoisomères différents pour le R (right) et deux énantiomères différents pour le S (senestra)

Donc , on n'a pas jugé nécessaire de l'appeler soit R metolachlore soit S metolachlore puisque les deux énantiomères entraînent à égalité dans sa composition, on l'appelle métolachlore tout court

Il a été vite constaté que l'énantiomère s était plus herbicide que le r, d'où l'idée qu'ont eue les chimistes et fabricants de purifier le mélange racémique (par extraction chirale) ce qui a conduit à produire un métolachlore avec environ 80 % de s et 20 % de r improprement appelé S métolachlore au lieu de métolachlore principalement énantiomère s car il n'est pas pur.

De ce fait, l'énantiomère s est enregistré sous le code CAS n° 7 392 12 9, alors que le S metolachlore n'a pas de code CAS

H.U.-Blaser "The Chiral Switch of (S)-Metolachlor: A Personal Account of an Industrial Odyssey in Asymmetric Catalysis" Advanced Synthesis and Catalysis 2002, 344, 17-31

Pour faire simple, on a donné au produit le nom de la substance active ce qui a été à l'origine de nombre de confusions (voir ci dessous chapitre analyses)

B) les produits en vente

Le metolachlore a été synthétisé pour la première fois par les laboratoires Ciba -Geiger.

Enregistré dans le Wisconsin en 1976 (cf Chesters), enregistré en Californie en 1977 (cf California EPA 2016 Bergin) Suite à des ventes, des fusions des industries le metolachlore a été produit par Novartis (1996) et a connu son plein essor sous la houlette de Sygenta en 2000 , (juste avant son interdiction) précédée de la mise sur le marché par Sygenta du S metolachlore (cité en 2017 dans sa thèse sur : Differential gene expression analysis of metolachlor treated human liver cells by microarray Navinder Paul Kaur Brar)

Le S metolachlore a été enregistré en 2000

Les raisons qui ont conduit à l'interdiction du metolachlore sont peu précises (toxicité chronique chez le rat avec atrophie testiculaire, reprotoxique avec augmentation du poids du foie et de la thyroïde dans la descendance mutagène sur des salmonelles, faiblement cancérigène)

cf Chesters : reviews of environmental contamination and toxicology 1989 (197p)

classe III cancérigène par US EPA)

très toxique pour les organismes aquifères c'est évident,

De 2009 à 2017 le S metolachlore occupe entre le 8ème et le 10 ème rang des substances pesticides vendues sur un total de 400 (fiche PPV de l anses)

Si l'on ne considère que les herbicides c'est le 3ème herbicide le plus vendu en France après le glyphosate et le prosulfocarbe avec entre 1500 et 2000 tonnes vendues par an en France

le métolachlore s seul est vendu sous l'étiquette

- Mercantor Gold,
- Elina,
- Dual Gold Safeneur,
- Aliseo Gold Safeneur,
- Camix,
- Calibra de Syngenta
- Deluge 960 EC de Belchim
- S-Metolastar de Life Science LTD
- Amplitec C de Ascenza France

mais aussi sous forme de préparation où le S metolachlore est associé

- au benoxacor

sous l'étiquette :

- Dual gold safeneur
- Amplitec
- Infinor S

- à la mesotrione et au benoxacor sous l'appellation

- calibra

C) les analyses

Les analyses courantes de routine ne peuvent pas distinguer les énantiomères r et s, pas plus que pour les métabolites esa et oxa leur origine (soit du mélange racémique soit du métolachlore à prédominance s)

Il y a seulement, dans les analyses, le métolachlore (le total) qu'il ne faut pas confondre avec l'ancien métolachlore* 50/50, même s'ils affichent le même nom, métolachlore total signifiant les énantiomères r et s, issus chacun du Metolachlor*(50/50) et du S Metolachlor* (80/20)

Ce qu'en dit l'ANSES en septembre 2021

*« La substance active S-métolachlore approuvée actuellement au titre du règlement (CE) n° 540/2011 est chimiquement équivalente à la substance métolachlore mais elle correspond à un mélange technique enrichi en isomère S (dont l'activité herbicide est très supérieure à celle de l'isomère R) qui contient de 80 à 100 % d'isomère S et un résiduel de 0 à 20 % d'isomère R. Concernant le métolachlore, il s'agit d'une substance active herbicide anciennement approuvée au niveau européen (et toujours en usage en dehors de l'Europe) et contenant 50 % d'isomères R et S (mélange dit « racémique »). **Dans le cadre de l'évaluation européenne du S-métolachlore, les données d'études existantes concernant le métolachlore (mélange racémique) sont utilisées autant que nécessaire lorsqu'elles sont pertinentes et nécessaires pour compléter celles concernant le mélange enrichi en isomère S désigné sous S-métolachlore.** La classification du S-métolachlore selon le règlement (CE) n°1272/200812 est la suivante (source : EU Pesticides Database, 1er juin 2021) :*

☹ H317 : Peut provoquer une allergie cutanée ;

☹ H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques ;

Les quatre premiers libellés du Tableau 2 (S-Métolachlore - Métolachlore total (somme des énantiomères) 51218-45-2 Métolachlore énantiomère S 87392-12-9 Métolachlore énantiomère R 178961-20-1) **peuvent parfois être confondus par les producteurs et les gestionnaires de données sur la qualité des eaux, ainsi que par les laboratoires en charge des analyses.** Notamment, les formes correspondant aux codes Sandre « paramètre » 2974 et 1221 peuvent être confondues, ou

donner lieu à des doublons, dans les bases de données. Par confusion, le terme « S-métolachlore » (code 2974), censé correspondre au nom commercial de la substance active autorisée, a parfois été utilisé par certains laboratoires pour désigner la seule forme énantiomère S (ce qui a conduit le Sandre à créer, en 2017, les désignations supplémentaires « métolachlore énantiomère S » et « métolachlore énantiomère R » de codes respectifs 8070 et 8071). **Au niveau de l'approbation européenne de la SA et des AMM françaises des PPP, l'appellation « S-métolachlore » désigne sans ambiguïté un mélange technique enrichi en isomère S (80- 100 %). L'appellation « métolachlore » désignait le mélange racémique (50 % de S et 50 % de R), incorporé à l'époque dans des PPP dont les AMM ont été toutes retirées en France en décembre 2003 (retrait des PPP à base de métolachlore avant le 25 juillet 2003, avec un délai de grâce au 31 décembre 2003)**

Dans le référentiel du Sandre, le mélange technique actuellement approuvé S-métolachlore est désigné sous « S-métolachlore » (code Sandre 2974) (cf. Tableau 2), et c'est donc cette désignation qui est utilisée pour bancariser les ventes des produits commerciaux contenant du S-métolachlore dans la BNV-d (depuis sa mise en place en 2008).

Au niveau environnemental, ce qui est retrouvé dans tous les cas est une quantité totale de métolachlore avec une proportion variable d'isomères R et S, dépendante du produit commercial utilisé et éventuellement de processus énantiosélectifs pouvant se produire postapplication. C'est pourquoi les suivis environnementaux et de CS ont été réalisés historiquement sous la désignation sandre « métolachlore total » (code 1221) correspondant à la désignation SISE-Eaux14 « métolachlore » (code MTC).

Par la suite, afin de refléter les évolutions réglementaires, un certain nombre de données des suivis (environnementaux et sanitaires) ont été produites et bancarisées sous la désignation « S-métolachlore » (code Sandre 2974 et code SISE-Eaux « SMETOLA »).

Cependant, l'interprétation analytique est variable selon les laboratoires :

- ⌚ concentration du seul isomère S ;
- ⌚ concentration équivalente à celle d'un produit commercial de proportion R/S donnée. De surcroît, ces résultats ont pu, selon les laboratoires (et les périodes), être obtenus :
- ⌚ soit à partir de mesures séparées des isomères R et S (codes Sandre 8070 et 8071), réalisées à l'aide de colonnes chirales ;
- ⌚ soit par extrapolation des concentrations en métolachlore total obtenues par une méthode classique non énantiosélective.

Il en résulte que les paramètres bancarisés les plus robustes et pertinents pour suivre l'évolution interannuelle des concentrations environnementales et dans les EDCH, résultantes des usages successifs du métolachlore (interdit depuis 2003) et du S-métolachlore, sont les paramètres sandre « métolachlore total » (code 1221) et son équivalent SISE-Eaux « métolachlore » (code MTC) »

Extrait de RAPPORT AST de l'Anses relatif aux non-conformités dans les eaux destinées à la consommation humaine dues aux métabolites du métolachlore - Signalement n° 82 - Rapport d'analyse et d'interprétation d'un signalement transmis à l'Anses au titre de la phytopharmacovigilance

D) le remplacement du metolachlore par le S metolachlore

Le s métolachlore est apparu (testé en 1986 et opérationnel commercialement depuis 1996 aux USA (<https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Metolachlore-page-3.html>))

le métalochlore racémique initial a été interdit en 2003 ; donc 7 ans après que son remplaçant ait été produit, interdit pour des raisons de perturbation endocrinienne, de cytotoxicité et de génotoxicité

Aux échelles cellulaires, on a montré que le métolachlore a

- in vitro des effets **cytotoxiques** et **génotoxiques** chez les **lymphocytes** humains (Rollof, B., Belluck, D., Meiser, L. (1992). Cytogenic effects of cyanazine and metolachlor on human lymphocytes exposed in vitro. Mut. Res. Lett. 281: 295-298)

- Ces effets génotoxiques ont également été observés chez des **têtards** de la grenouille *Rana catesbeiana* (Clements, C., Ralph, S., Petras, M. (1997). Genotoxicity of select herbicides on *Rana catesbeiana* tadpoles using alkaline single-cell gel DNA electrophoresis (Comet) assay. Env. Mol. Mut. 29: 277-288)

- In vitro*, sans avoir un réel effet fongicide, le métolachlore altère également la croissance cellulaire et réduit la division cellulaire chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* Echeverrigaray, S., Gomes, L.H., Taveres, F.C.A.(1999). Isolation and characterization of metolachlor resistant mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. World Journal of Micro and Biotech. 15: 679-681.

- Des embryons de poulet exposés au métolachlore présentait une diminution significative de la masse corporelle moyenne par rapport aux témoins (Varnargy, L., Budai, P., Fejes, S., Susan, M., Francsi, T., Keseru, M., Szabo, R.(2003). *Toxicity and degradation of metolachlor (Dual 960EC)in chicken embryos*. Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.68:807-11)

Donc le S metolachlore n'a pas été inventé suite à la découverte de la toxicité du metolachlore r+s et encore moins du fait de son interdiction pour une toxicité moindre, car il existait 7 ans avant l'interdiction de son parent.

On pourrait imaginer que l'interdiction du métolachlore en 2003 n'a pas du être vécue comme un « gros traumatisme » par les firmes productrices puisque son remplaçant le S métolachlore , qui était plus efficace, était déjà commercialisé et que le métolachlore voyait sans doute le chiffre de ses ventes s'effondrer

En Europe c'est en 2005 que le S métolachlore a été homologué cad deux ans après l'interdiction de son précurseur

Une AMM a été délivrée en France pour un produit contenant du S metolachlor en 2002 (voir le jugement en annexe) donc là aussi avant l'interdiction du metolachlore.

Pire, dans l'article paru dans Crop protection (. *Metolachlor, S-metolachlor and their within sustainable weed-management role* Peter J. O'Connell* *S Crop protection 1998* vol17 number3) il est fait mention dans le tableau VI que le s metolachlore était vendu en France en 1998 (je rappelle que la première AMM daterait de 2002 et l homologation européenne de 2005 d'après la fiche de PPV de l'Anses))

Si tel était le cas on aurait un déroulé chronologique totalement inverse à ce qui aurait du être cad : homologation, suivie d'amm , suivie de commercialisation puis d'usage !!!!

E) Toxicité

Depuis que le metolachlore s a été créé des études ont toutefois mis en évidence ses caractères de perturbation endocrinienne et sa cytotoxicité (Qunitaneiro, [Rozmánková](#)) en particulier des perturbations du cycle de croissance cellulaire

1989 Chesters reviews of environmental contamination and toxicity

2006 Laville, N., et al. (2006, ASB2010-14391). "Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line." *Toxicology* 228(1): 98-108.

2006 Lemaire, G., et al. (2006, ASB2008-2129). "Identification of new human pregnane X receptor ligands among pesticides using a stable reporter cell system." *Toxicological Sciences* 91(2): 501-509.

2009 Dec;23(8):1585-90.Toxicity assessment of the herbicide metolachlor comparative effects on bacterial and mitochondrial model systems Susana P Pereira

. **2010** Oct;24(7):1979-85.

Anti-androgenic activities of environmental pesticides in the MDA-kb2 reporter cell line [S Aït-Aïssa](#)

2011 Feb 1;170(3):487-93. Effects of metolachlor on transcription of thyroid system-related genes in juvenile and adult Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [Yuanxiang Jin](#) *1Gen Comp Endocrinol*

2012 Apr 18;ISRN Toxicol Herbicide metolachlor causes changes in reproductive endocrinology of male wistar rats [Francielle Tatiane Mathias](#) ,

2013 Cellular effects of metolachlor exposure on human liver (HepG2) cells

Sean Hartnett 1, Sadiatu Musah, [Kavita R Dhanwada](#) 2013 Jan;90(3):1258-66. [Chemosphere](#)

2013 Mechanism of metolachlor action due to alterations in cell cycle progression

Dana M Lowry₁, Donovan Greiner, [Michelle Fretheim](#) Macy Ubben, , Kavita R Dhanwada__ Cell Biol Toxicol 2013 Aug;29(4):283-91.

2016 Maternal and fetal toxicity of Wistar rats exposed to herbicide metolachlor

Kátia Cristina de Melo Tavares Vieira Acta Scientiarum. Biological Sciences Maringá, v. 38, n. 1, p. 91-98, Jan.-Mar., 2016 (diminution du poids du foie, modification histologique du placenta, difficulté à l'implantation de l 'embryon, malformations du squelette)

1

2017 May 15;586:390-400.

.Endocrine and Physiological Effects of Linuron and **S-metolachlor** in Zebrafish Developing Embryos [C Quintaneiro](#)

2017 Differential gene expression analysis of metolachlor treated human liver cells Hep G2 by microarray Navinder Paul Kaur Brar ; (s metolachlore pureté 99,5%)

Précédents travaux de la même équipe : inhibition de la croissance cellulaire dans des cellules humaines : fibroblastes, HepG2 cellules hépatiques, monocytes THP-1 alvéolaires)

2020 Apr,Environmentally relevant mixture of **S-metolachlor** and its two metabolites affects thyroid metabolism in zebrafish embryos [Eliška Rozmánková](#) [Aquat Toxicol](#)

F) Si l'on regarde du côté de l'homologation, que voit-on ? Que contiennent les RAR sur le S metolachlore ?

les RAR de 2020 ne sont pas publiés !!!!

Draft Renewal Assessment Report. S-Metolachlor. Volume 1. Rev. 1 – 21 August 2020 – **Non publié.**

Draft Renewal Assessment Report. S-Metolachlor. Volume 3 – B.6 Toxicology and metabolism data et Volume 3 – B.9 Ecotoxicology data. Rev. 1 – 21 August 2020 – **Non publié.**

On se contentera donc de ceux de 2018 S-Metolachlor RAR 08 Volume 3CA B-6 2018-09-06.pdf

que trouve t'on dans ce RAR ?



sur la perturbation endocrinienne un rapport de Sygenta non publié , inaccessible qui dit qu'il n'y a aucun problème....on nous demande de faire confiance puisque ce n'est pas publié et pourtant la perturbation endocrinienne est au centre du débat car elle a été montrée pour le metolachlore et pour le S metolachlore

CA 5.8.3 Charlton A (2014). S-metolachlor – Review for Potential for Endocrine Disruption in Mammalian Species. Syngenta Ltd. Jealott's Hill International Research, Bracknell, Berks RG42 6EY. Report No. TK0225713, 8 December 2014. Unpublished. Syngenta File No. CGA077102_11316



On rapprochera de cette affirmation de Sygenta qui fait appel à notre totale confiance , la citation de Novartis tirée de l'abstract de l'article de O Connell dans crop protection (O Connell est un salarié de Novartis) qui dit qu'avec l'emploi de cette substance à des taux plus bas que celle du metolachlore, avec une haute concentration (sans doute pureté) de l'ordre de 96 % on obtient « a substantial reduction of risk for applicators and consumers ». Que l'auteur affirme cela, il a le droit, on pourrait le croire sur parole, mais dans l'article auquel se réfère cet abstract il n'est fait ABSOLUMENT aucune mention d'une quelconque étude de risque sanitaire, pire le sujet n'est pas le moindre du monde abordé

En fait il faut comprendre que la substance S metolachlore est moins nocive du fait que l'on en étend en moindre quantité que son parent le metolachlore(taux plus bas, pureté plus importante) : **MAIS !! cela sous entend que la nocivité du s metolachlore au niveau de son mode d'action moléculaire est la même que celle du metolachlore, or absolument rien ne le prouve dans tous les domaines toxiques** dont celui qui nous intéresse le plus est la perturbation endocrinienne...elle ne semble pas avoir été étudiée...il est vrai qu'en 1998 cet aspect était peu d'actualité

Toutefois les autres aspects (mutagène cancérigène génotoxique connus en 1998 ne sont pas abordés)

ce qu'il faut retenir du rapprochement de ces deux citations (celle du RAR de 2018 et celle 20 ans plutôt dans crop production) c'est qu'il faut faire confiance à ce que disent Sygenta ou Novartis mais qu'à chaque fois ces affirmations ne sont soit non étayées , soit non justifiées par des publications ,

Dans les RAR on trouve des publications anciennes qui concernent **le métolachlore** (sur l'aromatase, le récepteur PXR, sur les effets hépatiques , celles de Laville de 2006 et celle de Lemaire 2006 (cf ci dessus)



quelques études ouvrant sur une incertitude de l'impact du S metolachlore sur les lymphocytes humains à travers une action mutagène

3 études d'industriels montrent une toxicité

« A transactivation assay (COS1-cells, cDNA expression vectors for CAR3 variants of human, mouse and rat) was used to demonstrate the ability of s-metolachlor to activate CAR from different species. The strongest activation in terms of fold induction was seen for CAR3 from rat (57-fold) followed by mouse (27-fold) and human (9-fold). The activation of CAR3 by s-metolachlor in comparison to the used 'positive controls', direct-acting model substances (CITCO, TCPOBOP, Clotrimazole), was between 37 and 50% (rat: 37%, mouse: 44%, human: 50%). »

Treatment of cultured female Sprague Dawley rat hepatocytes with S-metolachlor resulted in increased cell proliferation (measured as the change in replicative DNA synthesis [S-phase of the cell cycle]) and increased CYP2B/3A activities (measured as BROD activity).

References:

Mitchell et al. (1984): Arch. Toxicol. 55, 239-246.

Lowry et al. (1951): J. Biol. Chem. 193, 265-275.

Burke et al. (1985): Biochem. Pharmacol. 34, 18. 3337-3345.

Under the conditions of the study and based on the information given in the report, the test substance induced structural chromosomal aberrations in human lymphocytes in vitro in the presence of S9 mix. Therefore, CGA41507 is **considered to be clastogenic** in this chromosome aberration test, when tested up to cytotoxic and/or the highest evaluable concentrations.

Bohnenberger S (2014): CGA41507 - Chromosome aberration test in human lymphocytes in vitro; Report number: CGA41507 _10004 / 1617602; Report date: 2014/09/26

Les seules études publiées sur l'étude comparative de la toxicité pour l'homme de l'énantiomère S et de l'énantiomère R sont tirées du RAR 2018 à partir des tests toxcast21 qui ne sont que des signes d'alerte !!!!

(TOXCAST21) : à partir d'études de toxicité moléculaire au niveau des cellules, (confortées par des études *in vivo* et *in vitro*) ces tests après des extrapolations proposent, des modèles prédictifs de toxicité ; ils se distinguent totalement de la toxicologie clinique classique.)



G) QUE DIRE DE LA TOXICITÉ DES MOLÉCULES-MERE MAIS AUSSI DES FORMULATIONS ?

1) Si on « ne peut différencier les énantiomères par leurs propriétés physico-chimiques... leurs propriétés biologiques diffèrent de façon marquée » (Ref Anesthésiques locaux : quoi de neuf J X Mazoit H Beloeil CHU de Bicêtre)

;;;et les auteurs de donner l'exemple d'un anesthésique local qui n'a pas les mêmes propriétés pharmacologiques voire toxiques sur le plan cardiaque selon qu'il se présente sous la forme S ou sous la forme R , alors que sur le plan neurologique , il n'y a pas de différence.

On peut dire, en gros que les propriétés communes sont sans doute les plus importantes, mais que les deux formes peuvent se différencier sur quelques propriétés et que ces différences ne sont pas **NÉCESSAIREMENT** négligeables. Ceci plaide en faveur d'une « évaluation toxicologique comparée » avant leur homologation (ce que les tests toxcast 21 ont toutefois essayer de pallier mais avec les incertitudes majeures qui les accompagnent)

On peut donc dire actuellement qu'il est impossible de dire si le s est moins toxique que le r

2) Ce que l'on sait par contre très bien que c'est que le produit vendu est plus toxique que la substance active (indépendamment de son niveau de pureté) ce qui met en cause le rôle des co-formulants qui entrent dans la composition du produit vendu à hauteur de 4 %

Comparative study of cytotoxic and genotoxic effects induced by herbicide S-metolachlor and its commercial formulation Twin Pack Gold® in human hepatoma (HepG2) cells

Noelia Nikoloff , Luciana Escobar, Sonia Soloneski, Food Chem Toxicol 2013 Dec;62:777-81.

le S metolachlor seul n'entraîne pas la formation de micro noyaux, de réduction de l'activité des lysosomes et des mitochondries, à la différence de la préparation commerciale (Twin Pack Gold) sans qu'on connaisse bien sûr la nature des coformulants

une étude montre aussi les effets cocktail de la préparation commerciale de metolachlore S avec des métaux lourds comme le cuivre métal assez fréquent (ou le sulfate de cadmium qui est un métal extrêmement rare pour ne pas dire rarissime) avec une plus grande mortalité embryonnaire

Toxicity of S-metolachlor containing formulation and heavy metals to chicken embryos [R Szabó](#) *Commun Agric Appl Biol Sci* 2011;76(4):931-7.

DONC, aucune étude ne compare la toxicité humaine des énantiomères r et s

les seules études comparatives concernent l'action

a) une sur une daphnée,

b) deux sur des algues donc la recherche à travers la toxicité végétale cad de l'activité herbicide ,

c) une sur le ver de terre qui montre une moindre toxicité du s metolachlore versus metolachlore
2006 Mar;63(3):451-5. *Ecotoxicol Environ Saf*

A comparative study of rac- and S-metolachlor toxicity to *Daphnia magna*

Huijun Liu ¹, Weihong Ye, Xiuming Zhan, Weiping Liu
mélange racémique plus toxique que le S metolachlore

. 2009 Jun 28;93(2-3):100-6.

Comparative toxicity of racemic metolachlor and S-metolachlor to *Chlorella pyrenoidosa*

Huijun Liu ¹, [Mingyu Xiong](#) S metolachlore plus toxique que racémique

2012 Feb;33(2):448-53.[Toxicity effects of Rac- and S-metolachlor on two algae]Wei-Dan

Cai ¹, Hui-Jun Liu, [Zhi-Guo Fang](#) effet toxique plus important du S metolachlor/racémique

2010 November 2010, [Ecotoxicology and Environmental Safety](#) Volume 73, Issue 8 , Dongmei

XuEffect of chiral differences of metolachlor and its (S)-isomer on their toxicity to earthworms

<p>Liste des tests mettant en évidence une toxicité pour une des deux SA dans le RAR (rapport d'évaluation de renouvellement) n°8 volume 3 B6 du 6 septembre 2018</p> <p>à partir de 148 essais par criblage à haut débit ToxCast 21 (enregistrée en 2017)</p>	S metolachlore	Metolachlore
GÉNOTOXICITÉ		
génotoxicité avec dommages ADN sur cellules de poulets isogéniques	+++	++
Idem sur cellules mutantes	++	++
Idem sur d'autres cellules mutantes	++	++
PERTURBATION ENDOCRINIENNE		
Antagonisme récepteur AR (androgène) MDA cellules	Non conclusif	++
<i>Antagonisme AR résumé des études</i>	++	++
<p>Inhibition aromatase</p> <p>note : l'aromatase, est une enzyme qui aide à la conversion d'hormones stéroïdiennes en œstrogènes, et qui la production d'œstrogènes.</p>	Non conclusif	++
<p>Antagonisme récepteur PPARgamma le récepteur nucléaire <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i></p> <p>note : il joue un rôle central dans la transcription de nombreux gènes impliqués dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose de divers types cellulaires. D'abord découvert dans les adipocytes dont il stimule la différenciation, il a été ensuite caractérisé dans l'endothélium des vaisseaux, notamment dans les cellules endothéliales choroiïdiennes et rétiniennees.</p>	++	++
Antagonisme réponse de l'élément antioxydant	++	++
<i>Idem résumé des études</i>	++	++
<p>Antagonisme du récepteur gamma orphelin acide rétinioïque</p> <p>note ROR gamma t has been proposed to impose a circadian pattern of expression on a number of clock-controlled genes, for example the cell cycle regulator</p>	++	--
<p>Agonisme du récepteur de l'androstane</p> <p>note : Le récepteur nucléaire CAR (Constitutif Androstane Receptor) est un xénosenseur activé par un grand nombre de molécules exogènes dont il assure l'élimination. De nombreux travaux ont également démontré son implication dans le métabolisme de molécules endogènes comme les acides biliaries, la bilirubine et les hormones thyroïdiennes. Plus récemment un</p>	++	++

impact de CAR sur le métabolisme énergétique a été mis en évidence faisant de CAR au même titre que les récepteurs du groupe NR1 (PPARs, LXR, FXR...)		
Agonisme du récepteur de la TSH note :Le récepteur de la TSH, ou récepteur de la thyrostimuline, est un récepteur membranaire couplé à la protéine Gs présent essentiellement à la surface des cellules folliculaires de la thyroïde où il a pour fonction de stimuler la production d'hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3).	++	Non conclusif
<i>Antagonisme CAR résumé</i>	++	++
Antagonisme récepteur androgène cellule MDA 0,5 nM R1881	++	++
Antagonisme récepteur œstrogène alfa	++	--
CYTOTOXICITÉ		
Agonisme de la voie hypoxique HIF1 (viabilité cellulaire) (cellules humaines et rats) note : Ce facteur transcriptionnel coordonne l'induction de plusieurs gènes et unités physiologiques (stimulation de l'angiogenèse, de l'érythropoïèse et de la glycolyse anaérobie, par exemple) qui concourent à compenser la rareté d'oxygène	++	--
Cytotoxicité sur les cellules hep G2 16 heures	++	--
Idem 40 heures	++	--
Idem 32h	++	--
HORS RAR		
Induction de la glutathion S transférase(256%), inhibition de la choline estérase (61%) et LDH53 % interférence avec la synthèse des stéroïdes et interférence avec l'axe hypothalamo hypophyso thyroïdien (inhibition de l'expression des gènes du CYP 19a2 de le TSH bêta et de CRH	++ quintaneiro 2016 embryons zebrafish	
Induction de la transcription des gènes par le metolachlore : gènes de TRH, de la Dio2, des récepteurs alfa et bêta de l hormone thyroïdienne		++ yuanxiang jin 2010 chez poisson latipes
Réduction du taux de la di OH testostérone, augmentation liquide séminal, déclenchement précoce puberté, anomalie des tubes séminifères chez le rat rciu chez homme corrélé au taux de metolachlore dans l'eau de boisson		++ gonsioroski 2020 voire aussi mathias 2012 cité dans le RAR p 152 pour rciu voir aussi munger 1997

H HÉMOPATHIES MALIGNES EIDEMIOLOGIE

EXPOSURE TO CHLOROACETAMIDE HERBICIDES IN AGRICULTURE AND LYMPHOID MALIGNANCIES, OVERALL AND BY SUBTYPES, IN THE AGRICULTURE AND CANCER (AGRICAN) COHORT. 1 Amandine Busson, Mathilde Boulanger, Matthieu Meryet-Figuière, Stephanie Perrier, Alain Monnereau, Isabelle Baldi, Séverine Tual, Pierre Lebailly. 1 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), France 10.1136/OEM-2021-EPI.99

Introduction Since the 80s, more and more epidemiological studies demonstrated a relationship between agricultural exposures - especially pesticide use - and Lymphoid Malignancies (LM). However, the role of specific pesticides remains little explored.

Objective We assessed the relationship between chloroacetamide herbicide exposure (as a group and for specific molecules: acetochlore, alachlor, dimethachlore, DMTA, DMTA-p, flufenacet, S-metolachlor, metolachlor metazachlor, napropamide, pethoxamid) and LM overall and by main subtypes:

multiple myeloma (MM),
Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL),
Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL).

Methods Lifetime occupational pesticide use on 11 crops were collected from 181,842 people enrolled in the cohort AGRICAN. Incident cases were identified by cross-linkage with population-based cancer registries until 2015.

Exposure to 11 chloroacetamides (ever/never) was estimated based on the crop-exposure matrix PESTIMAT.

Results Incident cases included 1,349 LM, 319 MM, 298 CLL/SLL and 221 DLBCL.

Among the 51,889 pesticide users, 44% were exposed to chloroacetamides (n=22,862 including 95.4% men), ranging from 7.8% (n=4,059) for dimethachlore **to 28.7% (n=14,871) for metolachlor/S-metolachlor.**

Positive associations were reported between chloroacetamide use on any crop and LM (HR=1.33, 95%CI=1.12–1.59), CLL/SLL (HR=1.66, 95%CI=1.15–2.39) and MM (HR=1.37, 95% CI=0.95–1.96), especially on corn.

In addition, specific associations were observed in some categories of farmers:

LM overall and CLL/SLL in vinegrowers,

LM in beet-growers,

LM and DLBLC in rape-growers and

MM in potatoes-growers.

Exposure to some active ingredients were significantly associated with

- i) **LM**: acetochlor, DMTA, flufenacet, alachlor, metazachlor, **metolachlor (risks from 1.32 to 1.43)**;
(ii) CLL/SLL: alachlor, **metolachlor (risks from 1.75 to 1.79)**.

Trends to increased risks were also observed between

- (i) LM and DMTA-p or napropamide,
(ii) CLL/SLL and napropamid, (iii) MM and alachlor or metolachlor and
(iii) DLBCL and dimetachlor or metazachlor.

Conclusion We found positive associations between LM overall incidences and some subtypes, and exposure to chloroacetamide as a group or considering specific molecules.

Rôle des expositions agricoles, en particulier de certains pesticides, sur la survenue de

lymphomes non hodgkiniens par sous-types

par [Amandine Busson](#)

Thèse de doctorat en Recherche clinique, innovation technologique, sante publique 21 mai

2021

Résumé

Les hémopathies malignes lymphoïdes (HML) sont un groupe hétérogène de pathologies cancéreuses aux profils épidémiologiques très différents. Depuis les années 1980, la littérature épidémiologique suggère un excès de risque de lymphomes non-hodgkiniens et de myélomes multiples (MM) chez les agriculteurs notamment en lien avec l'utilisation de pesticides. Les circonstances d'expositions (élevages, cultures) et le rôle de certaines familles chimiques restent pourtant peu explorés. A partir de 155 192 individus de la cohorte AGRICAN, les effets des expositions agricoles (secteurs (5 élevages, 13 cultures) et tâches (2 à 5)) avec prise en compte des intensités et durées d'exposition, ont été étudiés sur la survenue d'HML globalement et pour 4 sous-types (MM, Leucémies Lymphoïdes Chroniques et Lymphomes à petits lymphocytes (LLC-LPL), Lymphomes Diffus à grandes cellules B (LDGCB), Lymphomes plasmocytaires et Macroglobulinémie de Waldenström (LP/MW)).

- L'utilisation de la matrice cultures-exposition PESTIMAT a permis de reconstituer les expositions à 5 familles chimiques (65 molécules). Les effets d'une utilisation des 5 fongicides benzimidazoles (FB) et des 11 herbicides chloro-acétamides (HC) ont été analysés pour les 3 principaux sous-types (MM, LLC-LPL, LDGCB). Des modèles de COX utilisant l'âge comme échelle de temps ont été utilisés.
- Entre l'inclusion et fin 2015, 1349 cas incidents d'HML ont été identifiés. Comparativement à la population générale des départements inclus à la cohorte, l'incidence des HML, hors Lymphomes de Hodgkin, était sensiblement plus élevée chez les hommes (RSIHML= 1,09 IC95% :1,02-1,16 1 004 cas) et chez les femmes (RSIHML= 1,07 IC95% :0,99-1,16 597 cas). Une sur-incidence de MM, et de LP/MW avaient tout particulièrement étaient observées (chez les hommes : RSIMM=1,20 IC95%=1,05-1,37, n=227 cas ; RSILP/MW=1,49, IC95%=1,22-

1,80, n=107 cas ; chez les femmes : RSIMM= 1,21, IC95% :1,03-1,42, n=156 cas ; RSILP/MW=1,58, IC95%=1,17-2,10, n=48 cas).

- Nos analyses soutiennent un rôle de l'utilisation des pesticides variable selon les sous-types et les secteurs agricoles (élevages et cultures). Des élévations de risques de HML ont été associées à 6 cultures (prairie : LP/WM ; blé / orge : HML, LLC-LPL, LP/WM ; maïs : HML, LLC-LPL, LP/WM ; vigne : HML, LLC-LPL ; pommes de terre : MM ; tournesol : HML, LLC-LPL), et à 1 élevage (bovins : HML, LP/MW).
- Plus spécifiquement, l'utilisation de molécules benzimidazoles et chloro-acétamides sur cultures, était associée à des élévations de risques sur 4 cultures : blé / orge (FB), maïs (FB, HC), vigne (FB, HC), et pois / féveroles (FB).
-
- L'utilisation de 4 FB (bénomyl, carbendazime, thiabendazole et thiophanate-méthyl) et de 2 HC (alachlore, métolachlore) sur blé-orge avaient notamment été associées à des élévations de risques de HML, notamment de LLC-LPL. Un abaissement du risque de HML, notamment de LP/MW, avait enfin et également été observé chez les éleveurs de volailles. D'autres circonstances d'expositions aux pesticides (traitements de semences, antiparasitaires sur animaux) et d'autres expositions (soins des animaux, désinfection des locaux d'élevage et du matériel de traite, semis) ont également été associées à la survenue d'HML globalement ou pour des sous types particuliers. Contribuant aux renforcements des connaissances étiologiques épidémiologiques relatives à la survenue de HML, diverses pistes de recherches ont émergé de ce travail, appuyant la nécessité de poursuivre les investigations engagées notamment en élargissant aux expositions indirectes aux pesticides et à d'autres familles de pesticides

I) LES MÉTABOLITES, LEUR PERTINENCE

le métabolite ESA métolachlore et le NOA , mais pas l'OXA , sont classés pertinents pour EDCH par l'ANSES en 2019, car le doute concernant leur potentiel mutagène ou génotoxique ne pouvant être levé (tests micronoyaux insuffisants) le CES-Eaux de l'ANSES considère que la limite de qualité réglementaire de 0,1µg/l doit être appliquée à ces métabolites.

PAR COMPARAISON au Danemark tous les métabolites sont pertinents et dosés.

Pour rassurer la population, est définie une V max sanitaire de 0,510 mg/l !!!!pour les métabolites pertinents dont l' ESA , permettant 3ans de dérogation renouvelable une fois, pour l'eau distribuée. Distribuée donc réglementairement avec jusqu'à 510 µg/l d'ESA- METOLACHLOR par exemple, dont la génotoxicité est pourtant questionnée

avis de l'anses 14 janvier 2021 sur le potentiel génotoxique du métolachlore ESA (CGA 354743)

« Ainsi, considérant :

- pour le test de mutation génique in vitro au locus HPRT :

⌚ les résultats faiblement positifs sur cellules d'hamster chinois sans activation métabolique ;

⌚ une analyse in silico (QSAR) réalisée par le notifiant n'apportant aucun élément de nature à remettre en question les conclusions actuelles concernant l'activité mutagène du métolachlore ESA (CGA 354743) observée dans les cellules de mammifères ;

- pour le test de micronoyaux in vivo réalisé sur cellules de MO de souris :

⌚ les résultats, bien que négatifs, pas suffisamment robustes pour conclure quant à l'absence d'effet génotoxique du métolachlore ESA (CGA 354743) ; le CES « Eaux considère qu'il n'est toujours pas possible d'exclure formellement un effet mutagène ou génotoxique du métolachlore ESA (CGA 354743). »

I) LES CONCLUSIONS

1) il y a nécessité à publier ce qui lors de l'homologation du S metolachlore en 2005 a pu dans son évaluation le différencier du point de vue toxique du metolachlor

2) il faut arrêter de donner à un produit le S metolachlore le nom d'une substance chimique active

3) la succession chronologique : mise sur le marché du successeur par rapport au parent, puis AMM pour ce successeur, puis interdiction du parent, puis homologation européenne laisse pantois !!!

4) on ne sait dans les résultats d'analyse d'eau publiés sous le terme de metolachlore total ce qui provient du s metolachlore et du r metolachlore

5) pour les métabolites non seulement on ne peut connaître leur origine en fonction des énantiomères r ou s mais aussi des produits dont ils sont issus donc des diverses molécules mère

6) il y a nécessité à une évaluation toxicologique comparée des divers énantiomères

7) les propriétés de perturbation endocrinienne ne font l'objet d'aucune publication dans les RAR alors que des publications académiques montrent des effets

8) le S metolachlore du fait de sa toxicité majeure eu égard à la biodiversité et aux organismes aquatiques doit être interdit dans les zones sensibles (aire d'alimentation, captages superficiels)

9) la toxicité plus grande des produits versus la substance doit imposer l'évaluation des formulations complètes de même que la publication de la composition des co-formulants et pas seulement du degré de pureté du « S » «par rapport au R

annexe juridique

CCP certificat complémentaire de protection

Les questions relatives à la protection par CCP des énantiomères et des racémates connaissent avec l'arrêt du 31 janvier 2012 de la Cour de Cassation un nouvel éclairage.

•Voyons d'abord, l'arrêt du 31 janvier 2012

La Cour de cassation rejette le pourvoi contre l'arrêt de la Cour de Paris du 9 juin 2010 qui avait rejeté le recours contre le refus de l'INPI de délivrer un second CCP.

« Mais attendu, en premier lieu, que l'arrêt constate que le CCP n°02C0020 a été demandé pour une spécialité phytopharmaceutique ayant comme substance active l'association du **benoxacor et du S-Métolachlore** et que le CCP n°97C0048 antérieurement délivré sur la base du brevet n° 84810599 couvre l'association du **benoxacor et du métolachlore** **sans référence à une ou plusieurs formes spatiales particulières de ce dernier** ; qu'il relève encore par motifs propres et adoptés, que **la molécule de métolachlore est dotée de deux énantiomères r et s et possède quatre formes spatiales possibles** et que le S-Métolachlore n'est qu'un énantiomère de la substance métolachlore ; qu'il relève enfin, par motifs adoptés, **qu'il n'est pas démontré que le passage de la substance active en cause d'une forme racémique à une forme énantiomère implique un profil d'activité différent du produit** ; que de ces constatations et appréciations, la cour d'appel, qui a procédé à la recherche visée par la deuxième branche, a pu déduire que **l'association du benoxacor et du S-Métolachlore constituait une même substance active que l'association du benoxacor et du métolachlore** **puisqu'elle était composée d'une même suite d'atomes et, partant, un même produit au sens des articles 1. 3, 1. 8 et 3 du règlement CE 1610/96 ; »**

Se comprend ainsi qu'il s'agit de la même substance active.

Et la Cour de cassation examinant le second moyen du pourvoi :

« que l'objet de la protection conférée par un CCP concernant toute utilisation du produit, au sens de l'article 1er du règlement n°1610/96, **sans qu'il y ait lieu de prendre en considération son degré d'efficacité,** »

Texte intégral

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS

LA COUR DE CASSATION, CHAMBRE COMMERCIALE, a rendu l'arrêt suivant :

Sur le moyen unique, pris en ses trois premières branches :

Attendu que le 31 mai 2002, la société **Novartis**, sollicitant le bénéfice des dispositions du

règlement CE n°1610/96, a déposé une demande de certificat complémentaire de protection (CCP) n°02C0020 auprès de l'Institut national de la propriété industrielle (INPI) ;

- que cette demande de CCP, cédée à la société Syngenta le 13 novembre 2002, se référait à une autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée en France le 3 janvier 2002 sous le n°98 00259 pour une spécialité phytopharmaceutique dénommée Dual Gold Safeneur ayant comme substance active l'association du benoxacor et du S-métolachlore et visait le brevet de base européen délivré le 6 mai 1999 sous le n° EP 0 685 157 ;
- que le directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle a rejeté cette demande au motif que l'association du benoxacor et du S-métolachlore était déjà protégée par le certificat complémentaire de protection n° 97C0048 ;

Attendu que les sociétés Novartis et Syngenta font grief à l'arrêt d'avoir rejeté les recours en annulation qu'elles avaient formés à l'encontre de la décision du directeur général de l'INPI, alors, selon le moyen :

1°/ que tout produit phytopharmaceutique, protégé par un brevet de base en vigueur et qui a obtenu, en tant que tel, une autorisation de mise sur le marché, peut faire l'objet d'un certificat complémentaire de protection s'il n'a pas déjà fait l'objet d'un précédent certificat ;

- que la substance active du produit se définit comme le microorganisme ou les éléments chimiques et leurs composés, tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, incluant toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication et qui exercent une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux ;
- que ne constituent pas une même substance active, partant ne composent pas les mêmes produits, les molécules qui, bien que constituées des mêmes atomes, exercent, de par leur configuration spatiale distincte, des actions différentes sur les végétaux ;
- qu'en énonçant, pour rejeter le recours formé à l'encontre de la décision du directeur de l'INPI, que le Metolachlore et le S-Metolachlore constituaient une même substance, partant que l'association du Benoxacor et du Metolachlore et l'association du Benoxacor et du S-Metolachlore constituaient le même produit, puisque Metolachlore et S-Metolachlore sont composés d'une même suite d'atomes, la cour d'appel a violé les articles 1 et 3 du règlement n°1610/96 en date du 23 juillet 1996 ;

2°/

- que tout produit phytopharmaceutique, protégé par un brevet de base en vigueur et qui a obtenu, en tant que tel, une autorisation de mise sur le marché, peut faire l'objet d'un certificat complémentaire de protection s'il n'a pas déjà fait l'objet d'un précédent certificat ;
- que la substance active du produit se définit comme le microorganisme ou les éléments chimiques et leurs composés, tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, incluant toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication et qui exercent une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux ;
- que ne constituent pas une même substance active, partant ne composent pas les mêmes produits, les molécules qui, bien que constituées des mêmes atomes, exercent, de par leur configuration spatiale distincte, des actions différentes sur les végétaux ; qu'en se bornant à énoncer que le

Metolachlore et le S-Metolachlore constituaient une même substance, partant que l'association du Benoxacor et du Metolachlore et l'association du Benoxacor et du S-Metolachlore constituaient le même produit, puisque Metolachlore et S-Metolachlore sont composés d'une même suite d'atomes, sans rechercher, comme il lui était demandé, si l'association du Benoxacor et du S-Metolachlore n'avait pas une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux différente de celle exercée par l'association du Benoxacor et du Metolachlore, partant constituait le même produit au sens de l'article 3 c du règlement n°1610/96 en date du 23 juillet 1996, la cour d'appel a privé sa décision de toute base légale au regard de ce texte, ensemble l'article 1 du même règlement ;

3°/ que tout produit phytopharmaceutique, protégé par un brevet de base en vigueur et qui a obtenu, en tant que tel, une autorisation de mise sur le marché, peut faire l'objet d'un certificat complémentaire de protection s'il n'a pas déjà fait l'objet d'un précédent certificat ; que le brevet européen EP 0 149 974, sur la base duquel un certificat complémentaire de protection n°97C0048 a été délivré, vise exclusivement le produit constitué par l'association Benoxacor et Metolachlore n'ayant aucune action spécifique sur les mauvaises herbes au stade de leur germination ; qu'en énonçant néanmoins, pour débouter les exposantes de leurs demandes tendant à voir délivrer, sur la base du brevet EP 0 685 157, un certificat complémentaire de protection pour le produit constitué de l'association Benoxacor et S-Metolachlore ayant une activité herbicide spécifique nouvelle sur les mauvaises herbes au stade de la germination, que le certificat complémentaire de protection n°97C0048, délivré sur la base du brevet EP 0 149 974 pour l'association du Benoxacor et du Metolachlore, sans précision de la forme spatiale de ce dernier, protégeait l'association du Benoxacor et du Metolachlore dans toutes les formes spatiales possibles de ce dernier composant, y compris celle du S-Metolachlore visée dans la demande rejetée par la décision objet du présente recours, la cour d'appel a derechef violé les dispositions des articles 1 et 3 du règlement n°1610/96 en date du 23 juillet 1996, ensemble l'article L 612-4 du code de la propriété intellectuelle ;

Mais attendu, en premier lieu, que l'arrêt constate que le CCP n°02C0020 a été demandé pour une spécialité phytopharmaceutique ayant comme substance active l'association du benoxacor et du S-Métolachlore et que le CCP n°97C0048 antérieurement délivré sur la base du brevet n° 84810599 couvre l'association du benoxacor et du métolachlore sans référence à une ou plusieurs formes spatiales particulières de ce dernier ; qu'il relève encore par motifs propres et adoptés, que la molécule de métolachlore est dotée de deux énantiomères r et s et possède quatre formes spatiales possibles et que le S-Métolachlore n'est qu'un énantiomère de la substance métolachlore ; qu'il relève enfin, par motifs adoptés, qu'il n'est pas démontré que le passage de la substance active en cause d'une forme racémique à une forme énantiomère implique un profil d'activité différent du produit ; que de ces constatations et appréciations, la cour d'appel, qui a procédé à la recherche visée par la deuxième branche, a pu déduire que l'association du benoxacor et du S-Métolachlore constituait une même substance active que l'association du benoxacor et du métolachlore puisqu'elle était composée d'une même suite d'atomes et, partant, un même produit au sens des articles 1. 3, 1. 8 et 3 du règlement CE 1610/96 ;

Et attendu, en second lieu, que l'objet de la protection conférée par un CCP concernant toute utilisation du produit, au sens de l'article 1er du règlement n°1610/96, sans qu'il y ait lieu de prendre

en considération son degré d'efficacité, la critique de la troisième branche est inopérante ;

D'où il suit que le moyen, inopérant en sa troisième branche, n'est pas fondé pour le surplus ;

Et attendu que le moyen, pris en ses quatrième et cinquième branches, ne serait pas de nature à permettre l'admission du pourvoi ;

PAR CES MOTIFS :

REJETTE le pourvoi ;

Condamne les sociétés Syngenta Participations Ag et Novartis aux dépens ;

Ainsi fait et jugé par la Cour de cassation, chambre commerciale, financière et économique, et prononcé par le président en son audience publique du trente et un janvier deux mille douze.
MOYEN ANNEXE au présent arrêt

Moyen produit par la SCP Piwnica et Molinié, avocat aux Conseils pour les sociétés Syngenta Participations Ag et Novartis Ag.

Il est fait grief à l'arrêt attaqué d'avoir débouté les sociétés Novartis AG et Syngenta Participations AG de leurs demandes tendant, à titre principal, à voir annuler la décision du directeur de l'Institut national de la propriété Industrielle, en date du 3 juillet 2009, ayant rejeté la demande d'un certificat complémentaire de protection visant le brevet européen EP 0 685 157 et, à titre subsidiaire, à voir poser à la Cour de Justice de l'Union Européenne une question préjudicielle ayant trait à l'interprétation du considérant 14 du règlement CE n°1610/96,

AUX MOTIFS QUE le 31 mai 2002, la société Novartis, sollicitant le bénéfice des dispositions du règlement CE n° 1610/96, a déposé une demande de certificat complémentaire de protection n° 02C0020, visant à prolonger la durée de protection conférée par le brevet européen n° 0 685 157 déposé le 26 mai 1995 et délivré le 6 mai 1999 sous le titre « agent herbicide sélectif » et se référant à une autorisation de mise sur le marché octroyée en France le 3 janvier 2002 sous le n° 98 00259 pour une spécialité phytopharmaceutique dénommée DUAL GOLD SAFENEUR ayant comme substance active l'association Benoxacor et Smetolachlore ; que cette demande a été cédée à la société Syngenta le 13 novembre 2002 ; que le directeur général de l'INPI, dans la décision objet du présent recours, a retenu que l'association Benoxacor et Smetolachlore était déjà protégée par le certificat complémentaire de protection n° 97C0048 et ne pouvait donc faire l'objet d'un autre certificat ; que la société Syngenta, reprenant au soutien de son recours son argumentation telle que développée devant le directeur général de l'INPI, maintient que le produit objet de la demande de certificat complémentaire de protection en cause est différent de celui protégé par le précédent certificat n° 97C0048 puisque ce dernier protège une composition contenant le Benoxacor associé au racémate Metolachlore et non à l'énantiomère S-Metolachlore ; qu'elle explique que ces produits sont bien différents dès lors qu'ils sont protégés par des brevets différents, respectivement EP 0 149

974 et EP 0 685 157, couverts par deux autorisations de mise sur le marché distinctes, respectivement n°90 00123 et n°98 00259, commercialisés sous deux marques différentes, que leur effet n'est pas identique, des essais comparatifs ayant montré que l'un d'entre eux seulement avait une activité phytotoxique efficace sur la mauvaise herbe *Chenopodium album* au stade de la germination GS 08 et qu'enfin, dans les autorisations de mise sur le marché auxquelles il est fait référence, les dosages et la composition des produits sont différents ; que considérant cependant, comme le retient exactement le directeur général de l'INPI, que la molécule de Metolachlore, qui comporte un atome de carbone asymétrique et qui est par ailleurs dotée d'un pouvoir de rotation autour d'un axe chiral, et qui possède donc quatre formes spatiales possibles dont les énantiomères r- et s-, constitue, quelle que soit sa configuration spatiale, une même substance puisqu'elle est composée d'une même suite d'atomes ; que le certificat complémentaire de protection n°97C0048 a été demandé pour l'association du Benoxacor et du Metolachlore sans précision de la forme spatiale de ce dernier ; que ni l'autorisation de mise sur le marché servant de base à ce certificat, ni le brevet de base n°84810599 ne se réfèrent à une forme spatiale particulière ; qu'il en résulte que ce certificat protège l'association du Benoxacor et du Metolachlore dans toutes les formes spatiales possibles de ce dernier composant, y compris celle du S-Metolachlore visée dans la demande rejetée par la décision objet du présent recours ; qu'en égard à ce qui précède, les arguments de la requérante sont dépourvus de pertinence ; que c'est par des motifs exacts et suffisants que le directeur général de l'INPI a rejeté la demande ; que le recours ne peut en conséquence être accueilli ;

1 *œ* ALORS QUE tout produit phytopharmaceutique, protégé par un brevet de base en vigueur et qui a obtenu, en tant que tel, une autorisation de mise sur le marché, peut faire l'objet d'un certificat complémentaire de protection s'il n'a pas déjà fait l'objet d'un précédent certificat ; que la substance active du produit se définit comme le microorganisme ou les éléments chimiques et leurs composés, tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, incluant toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication et qui exercent une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux ; que ne constituent pas une même substance active, partant ne composent pas les mêmes produits, les molécules qui, bien que constituées des mêmes atomes, exercent, de par leur configuration spatiale distincte, des actions différentes sur les végétaux ; qu'en énonçant, pour rejeter le recours formé à l'encontre de la décision du directeur de l'INPI, que le Metolachlore et le S-Metolachlore constituaient une même substance, partant que l'association du Benoxacor et du Metolachlore et l'association du Benoxacor et du S-Metolachlore constituaient le même produit, puisque Metolachlore et S-Metolachlore sont composés d'une même suite d'atomes, la cour d'appel a violé les articles 1 et 3 du règlement n°1610/96 en date du 23 juillet 1996 ;

2 *œ* ALORS QUE tout produit phytopharmaceutique, protégé par un brevet de base en vigueur et qui a obtenu, en tant que tel, une autorisation de mise sur le marché, peut faire l'objet d'un certificat complémentaire de protection s'il n'a pas déjà fait l'objet d'un précédent certificat ; que la substance active du produit se définit comme le microorganisme ou les éléments chimiques et leurs composés, tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, incluant toute impureté résultant inévitablement du procédé de fabrication et qui exercent une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux ; que ne constituent pas une même substance active, partant ne composent pas les mêmes

produits, les molécules qui, bien que constituées des mêmes atomes, exercent, de par leur configuration spatiale distincte, des actions différentes sur les végétaux ; qu'en se bornant à énoncer que le Metolachlore et le S-Metolachlore constituaient une même substance, partant que l'association du Benoxacor et du Metolachlore et l'association du Benoxacor et du S-Metolachlore constituaient le même produit, puisque Metolachlore et S-Metolachlore sont composés d'une même suite d'atomes, sans rechercher, comme il lui était demandé, si l'association du Benoxacor et du S-Metolachlore n'avait pas une action générale ou spécifique sur les organismes nuisibles ou sur les végétaux différente de celle exercée par l'association du Benoxacor et du Metolachlore, partant constituait le même produit au sens de l'article 3 c du règlement n°1610/96 en date du 23 juillet 1996, la cour d'appel a privé sa décision de toute base légale au regard de ce texte, ensemble l'article 1 du même règlement ;

3 *œ* ALORS QUE tout produit phytopharmaceutique, protégé par un brevet de base en vigueur et qui a obtenu, en tant que tel, une autorisation de mise sur le marché, peut faire l'objet d'un certificat complémentaire de protection s'il n'a pas déjà fait l'objet d'un précédent certificat ; que le brevet européen EP 0 149 974, sur la base duquel un certificat complémentaire de protection n° 97C0048 a été délivré, vise exclusivement le produit constitué par l'association Benoxacor et Metolachlore n'ayant aucune action spécifique sur les mauvaises herbes au stade de leur germination ; qu'en énonçant néanmoins, pour débouter les exposantes de leurs demandes tendant à voir délivrer, sur la base du brevet EP 0 685 157, un certificat complémentaire de protection pour le produit constitué de l'association Benoxacor et S-Metolachlore ayant une activité herbicide spécifique nouvelle sur les mauvaises herbes au stade de la germination, que le certificat complémentaire de protection n°97C0048, délivré sur la base du brevet EP 0 149 974 pour l'association du Benoxacor et du Metolachlore, sans précision de la forme spatiale de ce dernier, protégeait l'association du Benoxacor et du Metolachlore dans toutes les formes spatiales possibles de ce dernier composant, y compris celle du S-Metolachlore visée dans la demande rejetée par la décision objet du présente recours, la cour d'appel a derechef violé les dispositions des articles 1 et 3 du règlement n°1610/96 en date du 23 juillet 1996, ensemble l'article L 612-4 du code de la propriété intellectuelle ;

4 *œ* ALORS QU' en s'abstenant de répondre aux conclusions par lesquelles les sociétés NOVARTIS et SYNGENTA demandaient à la cour d'appel de poser à la Cour de justice de l'Union européenne la question préjudicielle suivante : « le considérant 14 du règlement CE n°1610/96 aux termes duquel la délivrance d'un certificat pour un produit consistant en une substance active, ne préjuge pas de la délivrance d'autres certificats pour des dérivés (sels ou esters) de cette dernière, à condition de ces dérivés soient l'objet de brevets les revendiquant spécifiquement, doit-il être interprété en ce sens que peuvent être remplies les conditions d'obtention du certificat posées par l'article 3 - paragraphe 1, a), c) et d) du règlement CE n°1610/96, lorsque la substance active du produit objet de la demande correspondant à un énantiomère particulier d'un produit, ce produit sous la forme de son mélange racémique ayant déjà fait l'objet d'un précédent certificat », la cour d'appel n'a pas satisfait aux exigences de l'article 455 du code de procédure civile ;

5 *œ* ALORS QU' en ne posant pas la question préjudicielle susvisée, la cour d'appel a également méconnu les stipulations de l'article 267 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE).

