

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 30 janvier 2019

## **AVIS**

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

**relatif à l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine**

L'Anses a été saisie le 9 décembre 2015 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

Le terme « pesticides » retenu dans l'expertise se réfère à la définition donnée par la directive 98/83/CE du 3 Novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine : « *les insecticides organiques, les herbicides organiques, les fongicides organiques, les nématocides organiques, les acaricides organiques, les algicides organiques, les rodenticides organiques, les produits antimoisissures organiques, les produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance) et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents* ».

Dans le déroulé de cet avis, le terme « métabolites » recouvrira indifféremment les termes « métabolites *stricto sensu* », « produits de dégradation », « produits de transformation » et « produits de réaction » formés dans l'environnement ou générés dans les filières de traitement des EDCH, issus de substances actives entrant dans la composition des produits phytopharmaceutiques et des biocides.

## **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

### **1.1. Contexte et enjeux**

Les pesticides, tels que définis ci-dessus, recouvrent les substances actives (SA) chimiques contenues dans les produits phytopharmaceutiques et biocides exerçant une activité générale ou spécifique sur les organismes nuisibles. Les produits phytopharmaceutiques sont essentiellement utilisés en agriculture, dans les industries, pour l'entretien des voiries, des

voies de chemin de fer, des espaces verts<sup>1</sup> et des jardins privatifs. Les produits biocides (par exemple des désinfectants, insecticides, rodenticides, produits de protection du bois etc.) sont généralement utilisés à domicile. Ces larges gammes d'usages conduisent à des rejets chroniques et diffus vers les milieux naturels. Les SA de pesticides, ainsi que leurs métabolites, peuvent ainsi se retrouver dans les eaux brutes utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) et, si l'installation de traitement ne les élimine pas complètement, dans les eaux distribuées au robinet de l'utilisateur.

La présence des résidus de pesticides et de leurs métabolites dans les eaux est encadrée par plusieurs réglementations européennes et nationales :

- Les réglementations fixant les conditions de mise sur le marché des biocides (règlement UE n° 528/2012) et des produits phytopharmaceutiques (règlement CE n° 1107/2009),
- Les réglementations relatives à la protection des ressources en eau (directive 2000/60/CE – DCE, directive 2006/118/CE),
- Les réglementations relatives à la qualité des EDCH (directive 98/83/CE).

Elles seront développées au chapitre 3.1 du présent avis.

La directive 98/83/CE du 3 Novembre 1998 relative à la qualité des EDCH définit le terme « pesticides » comme suit « *les insecticides organiques, les herbicides organiques, les fongicides organiques, les nématocides organiques, les acaricides organiques, les algicides organiques, les rodenticides organiques, les produits antimoisissures organiques, les produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance) et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents* » mais ne propose pas de modalités de détermination du critère de pertinence.

Elle fixe en revanche des valeurs limites de concentration dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents : 0,1 µg.L<sup>-1</sup> par substance individuelle<sup>2</sup> et 0,5 µg.L<sup>-1</sup> pour la somme des pesticides et des métabolites pertinents.

Le règlement européen 1107/2009 fixant les conditions de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (PPP) définit la notion de métabolites pertinents (cf. § 3.1.3 et 3.6.1).

Un guide de la Direction générale de la santé de la Commission européenne (CE) (DG Santé, anciennement Direction générale de la santé et des consommateurs - DG Sanco) propose une démarche pour l'évaluation de la pertinence des métabolites des substances actives pouvant migrer vers les eaux souterraines (Guide Sanco/221/2000 – rev.10-final -25 February 2003<sup>3</sup>).

Cependant, étant donné que la directive 98/83/CE ne donne pas une définition précise de la pertinence des métabolites pour les EDCH, la stratégie retenue vis-à-vis des métabolites de pesticides dans les EDCH varie d'un Etat membre (EM) à un autre. La façon d'évaluer la pertinence des métabolites dans les EDCH ne fait en effet pas consensus au sein des EM et certains EM font une distinction entre les métabolites dits « pertinents » et les métabolites dits « non pertinents ». Par ailleurs, certains EM fixent des concentrations maximales dans les EDCH pour les métabolites « non pertinents ». (cf. chapitre 3.7).

La notion de pertinence dans les EDCH n'étant pas définie dans la réglementation française, la position française, à ce jour, consiste à considérer que tous les métabolites de pesticides

<sup>1</sup> Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017, date d'entrée en vigueur des dispositions de la loi modifiée n° 2014-110 du 06/02/2014 visant à mieux encadrer l'utilisation des produits phytosanitaires sur le territoire national, dite « Loi Labbé », interdisant, sous certaines conditions et hors dérogations, aux personnes publiques d'utiliser/faire utiliser des produits phytosanitaires pour l'entretien des espaces verts, forêts, promenades et voiries accessibles ou ouverts au public. En particulier, ne sont pas concernés par cette loi les espaces gérés par des structures privées, les espaces appartenant à des structures publiques dont l'accès est fermé au public ou encore les espaces publics qui ne sont pas considérés comme des espaces verts.

<sup>2</sup> à l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde pour lesquels la valeur est de 0,03 µg.L<sup>-1</sup>

<sup>3</sup> Sanco/221/2000 – rev.10- final – 25 February 2003 ; "Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC"

[http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/guidance\\_documents/docs/wrkd21\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/guidance_documents/docs/wrkd21_en.pdf)

détectés dans les EDCH sont pertinents, la limite de qualité de  $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$  s'appliquant alors pour chaque métabolite quantifié dans les EDCH. Par ailleurs, dès lors qu'une des limites de qualité ( $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$  ou  $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la somme) est dépassée, la réglementation française prévoit un dispositif de gestion gradué en fonction du risque sanitaire associé (cf. § 3.1.1).

Cette position fait aujourd'hui l'objet d'une réflexion au sein de la DGS, qui s'interroge sur la définition de la pertinence des métabolites au sens de la directive 98/83/CE.

## **1.2. Objet de la saisine et questions posées par la DGS**

Dans l'attente de l'uniformisation de la gestion des métabolites de pesticides dans les EDCH au niveau européen et afin de répondre aux enjeux de gestion locale des non-conformités lorsque des métabolites de pesticides sont retrouvés dans les EDCH à des concentrations supérieures à la limite de qualité, la DGS a saisi l'Anses pour définir et préciser les critères d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH.

### **Les questions posées par la DGS à l'Agence sont les suivantes :**

- La définition des métabolites pertinents dans les EDCH, la procédure d'évaluation de cette pertinence et le seuil de  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour les métabolites non pertinents, tels que proposés dans le guide de la DG Sanco 221/2000 susmentionné, peuvent-ils s'appliquer sans restriction aux EDCH (eaux d'origine superficielle, eaux d'origine souterraine, eaux traitées) ?
- Si ce guide ne s'applique pas aux EDCH, quels critères retenir pour évaluer la pertinence des métabolites dans les EDCH ?
- Sur la base de ces critères, ou du guide de la DG Sanco 221/2000 s'il s'applique, les métabolites suivants doivent-ils être considérés comme pertinents dans les EDCH : alachlore ESA, alachlore OXA, métolachlore ESA, métolachlore OXA, acétochlore ESA, acétochlore OXA, métazachlore ESA et métazachlore OXA ?

## **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 « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques ».

L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail GT « Métabolites pertinents dans les EDCH », rattaché au CES « Eaux », pour l'élaboration de la démarche d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH puis à un groupe de rapporteurs *ad hoc* au GT pour l'application de cette démarche aux 8 métabolites cités dans la saisine (cf. annexe 1).

Les travaux faisant l'objet de ce présent avis ont été présentés aux deux CES précités tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques à plusieurs reprises entre avril 2016 et décembre 2018. L'avis a été validé par le CES « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques » et le CES « Eaux » réunis respectivement le 23 octobre 2018 et le 4 décembre 2018.

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

Pour répondre à la demande de la DGS et proposer des critères de pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH basés sur des considérations sanitaires et applicables à tous les métabolites potentiellement présents dans les EDCH, il s'est avéré nécessaire de recenser les

données disponibles sur lesquelles ces critères peuvent reposer. Ainsi, dans un premier temps, le GT s'est attaché à dresser un état des lieux des connaissances sur les métabolites de pesticides susceptibles de se trouver dans les EDCH et sur les positions adoptées dans les différents EM.

Pour ce faire, le GT s'est appuyé sur :

- une revue de la littérature scientifique,
- la réglementation existante,
- les pratiques d'autres EM *via* une recherche internet,
- l'analyse du document guide DG Sanco 221/20003,
- l'utilisation de données du contrôle sanitaire sur la période 2014-2015 recensées dans la base de données SISE-Eaux du ministère en charge de la santé,
- l'audition de parties prenantes : les fédérations professionnelles du domaine de l'eau (Fédération professionnelle des entreprises de l'eau FP2E, Fédération nationale des collectivités concédantes et des régions FNCCR), l'Union des industries de la protection des plantes (UIPP) ainsi que les associations de consommateurs (UFC-Que Choisir) et environnementales (France Nature Environnement et Générations Futures) ont été sollicitées. Les fédérations professionnelles (FP2E, FNCCR et UIPP) ont été auditionnées individuellement le 2 février 2017 (cf. annexe 1).

### **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DES CES « EAUX » ET « PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES : SUBSTANCES ET PREPARATIONS CHIMIQUES »**

Préambule :

- la notion de pertinence dans les EDCH est définie ici au regard du risque sanitaire éventuel après ingestion d'eau pour le consommateur ; elle exclut toute considération, dans la présente expertise, quant à l'existence ou non d'un risque environnemental potentiel, selon une approche écotoxicologique ;
- compte tenu des délais impartis et de la complexité de la question, la problématique des effets des mélanges de pesticides et/ou métabolites n'a pas été prise en compte. Pour autant, elle constitue un véritable enjeu scientifique ;
- il ne relève pas du mandat du GT d'évaluer l'adéquation des valeurs réglementaires fixées pour les pesticides et les métabolites pertinents pour les EDCH en terme de protection de santé du consommateur et leurs éventuelles limites ;
- dans le chapitre 3.1, la réglementation « biocide » n'est pas abordée car elle ne prend pas en compte la notion de pertinence des métabolites. Par ailleurs, l'évaluation des métabolites de biocides, réalisée essentiellement selon une approche écotoxicologique qui n'entre pas dans le périmètre de la saisine, n'est donc pas prise en compte.

Après un rappel de la réglementation encadrant les pesticides et leurs métabolites dans les eaux (chapitre 3.1), le chapitre 3.2 est consacré à la description des différents processus de transformation et de dégradation des pesticides dans l'environnement ainsi que dans les filières de production pouvant conduire à la présence de métabolites dans les EDCH.

Dans le chapitre 3.3 est présenté un état de la contamination des eaux par les métabolites pour les années 2014 et 2015, en France.

Le chapitre 3.4 présente les différents traitements mis en œuvre dans les filières de potabilisation et l'efficacité de ces traitements vis-à-vis des métabolites.

Le chapitre 3.5 liste les différentes sources de données disponibles permettant d'obtenir des informations sur la toxicité des métabolites de pesticides.

La DGS demandant si la procédure d'évaluation de la pertinence du document guide DG Sanco 221/2000 est transposable aux EDCH, le GT rappelle au chapitre 3.6 la méthodologie du guide DG Sanco 221/2000.

Les modalités de gestion des métabolites pertinents et non pertinents dans les EDCH mises en œuvre par d'autres EM sont présentées au chapitre 3.7.

Les propositions du GT en réponse aux questions de la DGS, et en particulier en ce qui concerne l'établissement de critères d'évaluation de la pertinence sont développées au chapitre 3.8. Le chapitre 3.9 est consacré à l'application des valeurs seuils et en particulier l'élaboration d'une valeur seuil proposée pour les métabolites classés « non pertinents dans les EDCH ».

Le chapitre 3.10 décrit l'application de la méthodologie exposée au chapitre 3.8 aux huit métabolites cités dans la saisine : alachlore ESA, alachlore OXA, métolachlore ESA, métolachlore OXA, acétochlore ESA, acétochlore OXA, métazachlore ESA et métazachlore OXA.

### **3.1. Cadre réglementaire applicable aux métabolites de pesticides susceptibles d'être présents dans les eaux**

#### **3.1.1. Réglementation encadrant les métabolites de pesticides dans les EDCH**

Le code de la santé publique (CSP), aux articles L. 1321-1 à 1321-10 et R. 1321-1 à 1321-66, fixe les dispositions réglementaires applicables aux EDCH, en application de la directive 98/83/CE. Cette législation prévoit un suivi permanent destiné à garantir la sécurité sanitaire des EDCH, qui comprend la surveillance exercée par la personne responsable de la production et de la distribution de l'eau (PRPDE) et le contrôle sanitaire mis en œuvre par les Agences régionales de santé (ARS).

Le programme d'analyses du contrôle sanitaire (CS) mis en œuvre par les ARS est encadré par le CSP et défini dans l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié<sup>4</sup>. Les analyses sont réalisées par des laboratoires agréés par le ministère en charge de la santé. Ces dispositions prévoient que les pesticides et leurs métabolites doivent être recherchés au niveau des ressources en eau dépendant du débit du captage et du type de ressource et à la sortie des installations de production d'EDCH à une fréquence de contrôle dépendant du débit de l'eau distribuée et de la taille de la population desservie.

L'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des EDCH mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du CSP, définit, pour les EDCH, les valeurs limites suivantes pour les pesticides et leurs métabolites pertinents : 0,1 µg.L<sup>-1</sup> par molécule<sup>5</sup> et 0,5 µg.L<sup>-1</sup> pour la somme des pesticides. Cet arrêté fixe également des limites de qualité pour les pesticides et métabolites dans les eaux brutes utilisées pour la production d'EDCH : 2 µg.L<sup>-1</sup> par molécule et 5 µg.L<sup>-1</sup> pour le total.

La notion de pertinence dans les EDCH n'étant pas définie à ce jour dans la réglementation, le ministère en charge de la santé considère que tous les métabolites détectés sont pertinents.

La réglementation ne fournit pas de liste indicative nationale de pesticides à rechercher dans le cadre du CS. Chaque ARS propose donc une liste en fonction notamment des spécificités des usages agricoles locaux, des quantités de pesticides vendues, du contexte pédoclimatique, etc.

<sup>4</sup> Arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique.

<sup>5</sup> A l'exception de l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachlorépoxyde pour lesquelles la valeur est de 0,03 µg.L<sup>-1</sup>.

La limite de qualité de 0,1 µg.L<sup>-1</sup> dans les EDCH ne repose pas sur une approche toxicologique et n'a donc pas de fondement sanitaire, mais a été fixée dans un objectif de protection de la ressource. Cette limite a été définie lors des discussions communautaires pour l'établissement de la première directive européenne concernant l'eau destinée à la consommation humaine (directive 80/778/CEE<sup>6</sup>). Le dosage des pesticides dans les eaux n'était alors pas aisé et la limite de détection de ces molécules dans l'eau était de l'ordre de 0,1 µg.L<sup>-1</sup>. Le législateur a considéré que ces molécules ne devaient pas être présentes dans l'EDCH. C'est la raison pour laquelle il a fixé la limite de qualité à 0,1 µg.L<sup>-1</sup> ce qui équivalait à une « absence dans l'eau » de ces contaminants. L'OMS a commencé à évaluer la toxicité des pesticides dans les années 1980 et a donné dès 1984 des concentrations maximales admissibles basées sur une évaluation du risque par ingestion d'eau, pour un certain nombre de substances actives.

Lors de la révision de la directive européenne sur l'EDCH (directive 98/83/CE), le législateur n'a pas souhaité fixer des valeurs limites basées sur la toxicité de la substance comme cela est fait pour les micropolluants minéraux et organiques, autres que les pesticides (plomb, trichloréthylène, etc.). La valeur limite de 0,1 µg.L<sup>-1</sup> fixée en 1980 pour les pesticides afin d'assurer une protection de l'environnement a été conservée par le législateur, en considérant que cette valeur unique pour l'EDCH permettrait de réduire globalement l'utilisation des pesticides et donc indirectement de protéger les ressources en eau.

Pour chaque dépassement de la limite de qualité, la réglementation française prévoit aujourd'hui un dispositif gradué de gestion en fonction du risque sanitaire. La valeur réglementaire de 0,1 µg.L<sup>-1</sup> n'ayant pas de fondement toxicologique, celle-ci ne permet pas d'évaluer, ni de gérer une situation de non-conformité des eaux distribuées vis-à-vis des pesticides et de leurs métabolites au regard du risque sanitaire. Ainsi, la gestion des dépassements de cette limite de qualité mise en œuvre par les ARS se base notamment sur des valeurs sanitaires maximales (V<sub>max</sub>) construites et proposées dans le cadre des travaux d'expertises collectives réalisées par l'Anses, au cas par cas, à la demande de la DGS, depuis 2007. Pour une molécule / substance donnée, la V<sub>max</sub><sup>7</sup> correspond à la concentration maximale d'un pesticide ou d'un métabolite dans l'eau de boisson à ne pas dépasser. Selon les dispositions prévues par la DGS<sup>8</sup>, ces V<sub>max</sub> ont vocation à n'être utilisées que pour une période limitée dans le temps pendant laquelle des actions de remédiation doivent être mises en œuvre. Il est considéré que l'ingestion d'une eau contenant un pesticide ou un métabolite à une concentration inférieure à la V<sub>max</sub> n'entraîne, sur la base des critères toxicologiques retenus et l'état des connaissances au moment de sa construction, aucun effet néfaste pour la santé humaine.

---

<sup>6</sup> Directive 80/778/CEE du Conseil, du 15 juillet 1980, relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

<sup>7</sup> Les modalités de construction des V<sub>max</sub> sont présentées dans les deux avis qui suivent :

Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments du 8 juin 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. 3 p.

Afssa (2007) Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Juin 2004 à avril 2007. Tome I. ISBN 978-2-11-095843-3. Maisons-Alfort. 250 p. (cf. fiche 17).

<sup>8</sup> Cf. Instruction N°DGS/EA4/2010/424 du 9 décembre 2010 relative à la gestion des risques sanitaires en cas de dépassement des limites de qualité des eaux destinées à la consommation humaine pour les pesticides, en application des articles R. 1321-26 à R.1321-36 du code de la santé publique.

### 3.1.2. Réglementation encadrant les métabolites de pesticides dans les ressources en eau.

La directive européenne cadre sur l'eau (DCE) 2000/60/CE modifiée<sup>9</sup> établit les fondements d'une politique communautaire dans le domaine de l'eau. Elle fixe des objectifs pour la préservation et la restauration de l'état des eaux superficielles (eaux douces et eaux côtières) et des eaux souterraines. Elle fixe comme objectif de parvenir au bon état des eaux et des milieux aquatiques à l'échéance de 2015 sauf dérogation reportant cette échéance à 2021 ou 2027. Cette directive a été complétée par des directives spécifiques des eaux souterraines<sup>10</sup> et du milieu marin<sup>11</sup>.

Seule la directive 2006/118/CE sur les eaux souterraines mentionne la notion de pertinence des métabolites de pesticides. Ainsi, la caractérisation de l'état chimique des eaux souterraines prend en compte, comme l'avait précisé la directive 98/83/CE, les « substances actives des pesticides, ainsi que les métabolites et produits de dégradation et de réaction pertinents<sup>12</sup> » auxquels sont associées les « normes de qualité » de 0,1 µg.L<sup>-1</sup> par substance individuelle et de 0,5 µg.L<sup>-1</sup> pour la somme de tous les pesticides détectés et quantifiés dans le cadre de la procédure de surveillance, y compris leurs métabolites pertinents (directive 2006/118/CE, arrêté du 17 décembre 2008 modifié). Cette réglementation ne précise pas toutefois les critères permettant de qualifier un métabolite comme pertinent.

Par ailleurs, la réglementation sur les eaux environnementales impose la surveillance de certains métabolites de pesticides, au même titre que d'autres contaminants. Dans ce cas, des valeurs seuils, établies individuellement pour chaque paramètre, peuvent leur être associées (arrêté du 25 janvier 2010 modifié).

### 3.1.3. Règlement (CE) 1107/2009 encadrant l'évaluation des substances actives (SA) et de leurs métabolites en amont de la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

Le règlement (CE) 1107/2009 du 21 octobre 2009 définit pour l'ensemble des EM les conditions d'approbation des SA et de la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

Les SA ne peuvent entrer dans la composition de produits phytopharmaceutiques « *que s'il a été démontré qu'elles présentent un intérêt manifeste pour la production végétale et qu'elles ne devraient pas avoir d'effet nocif sur la santé humaine ou animale ou d'effet inacceptable sur l'environnement. Afin de garantir le même niveau de protection dans tous les EM, la*

<sup>9</sup> Directive 2008/32/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008 modifiant la directive 2000/60/CE établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau, en ce qui concerne les compétences d'exécution conférées à la Commission ; Directive 2009/31/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2009 relative au stockage géologique du dioxyde de carbone et modifiant la directive 85/337/CEE du Conseil, les directives 2000/60/CE, 2001/80/CE, 2004/35/CE, 2006/12/CE et 2008/1/CE et le règlement (CE) n° 1013/2006 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) ; Directive 2013/39/UE du Parlement européen et du Conseil du 12 août 2013 modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE en ce qui concerne les substances prioritaires pour la politique dans le domaine de l'eau Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE ; Directive 2013/64/UE du Conseil du 17 décembre 2013 modifiant les directives 91/271/CEE et 1999/74/CE du Conseil, et les directives 2000/60/CE, 2006/7/CE, 2006/25/CE et 2011/24/UE du Parlement européen et de Conseil, suite à la modification du statut de Mayotte à l'égard de l'Union européenne.

<sup>10</sup> Directive 2006/118/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration modifiée par la Directive 2014/80/UE du 20 juin 2014 modifiant l'annexe II de la directive 2006/118/CE du Parlement européen et du Conseil sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration.

<sup>11</sup> Directive 2008/56/CE du parlement européen et du Conseil du 17 juin 2008 établissant un cadre d'action communautaire dans le domaine de la politique pour le milieu marin (directive-cadre « stratégie pour le milieu marin »).

<sup>12</sup> Cette réglementation entend par « pesticides » « les produits phytopharmaceutiques et produits biocides ».

décision concernant l'acceptabilité ou la non-acceptabilité de telles substances devrait être prise au niveau communautaire sur la base de critères harmonisés ». Ainsi, les SA sont évaluées au niveau européen. La décision d'approbation ou de ré-approbation d'une substance active revient à la Commission européenne après évaluation scientifique par l'Efsa<sup>13</sup>.

Les produits phytopharmaceutiques sont des préparations composées d'une ou plusieurs SA, responsables des propriétés du produit phytopharmaceutique, et de co-formulants, donnant à la préparation une forme appropriée à son utilisation. Avant la mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique, le règlement (CE) 1107/2009 indique qu'il doit être démontré qu'il présente « *un intérêt manifeste pour la production végétale* » et n'a « *pas d'effet nocif sur la santé humaine ou animale, notamment celle des groupes vulnérables, ou d'effet inacceptable sur l'environnement.* ». L'évaluation des préparations phytopharmaceutiques est nationale ou zonale (il existe 3 zones en Europe, la France faisant partie de la zone Sud). En France, les autorisations de mise sur le marché sont délivrées par l'Anses depuis le 1er juillet 2015.

Le référentiel d'évaluation des dangers et des risques est encadré par le règlement (CE) 1107/2009. Celui-ci est complété par de nombreux documents guides et lignes directrices, approuvés au niveau européen, permettant une harmonisation des évaluations au sein des différents EM.

Lors de l'évaluation des SA phytopharmaceutiques, des modélisations de leur devenir dans l'environnement sont mises en œuvre.

D'après le règlement (CE) 1107/2009, les métabolites des SA phytopharmaceutiques, susceptibles de se retrouver notamment dans les ressources en eau, doivent être identifiés et satisfaire également aux conditions suivantes :

- « a) ils n'ont pas d'effet nocif sur la santé des êtres humains, y compris les groupes vulnérables, ou sur la santé des animaux, compte tenu des effets cumulés et synergiques connus lorsque les méthodes d'évaluation scientifiques de ces effets, acceptées par l'Autorité [européenne de sécurité des aliments], sont disponibles, ou sur les eaux souterraines ;
- b) ils n'ont pas d'effet inacceptable sur l'environnement ».

Pour caractériser la dégradation d'une SA, des expériences sont réalisées en conditions contrôlées de laboratoire. Ainsi, différentes études spécifiques sont requises dans les dossiers réglementaires afin d'identifier les métabolites susceptibles de se retrouver dans le milieu naturel :

- dans les sols : études de dégradation et de dissipation en conditions aérobies ou anaérobies, études de photodégradation, etc.
- dans les eaux de surface : étude d'hydrolyse ou de photolyse dans l'eau, etc.

Lorsqu'un métabolite est détecté en quantité supérieure à 5 % de celle de la SA initialement appliquée dans un milieu, des données spécifiques sur le devenir et le comportement (dégradation, adsorption) de ce métabolite sont requises afin de permettre la modélisation de son transfert et l'évaluation de sa toxicité ou écotoxicité.

Afin que la SA soit approuvée, ses métabolites pertinents ne doivent pas dépasser une concentration prédite de 0,1 µg.L<sup>-1</sup><sup>14</sup> dans les eaux souterraines, conformément aux principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques<sup>15</sup>.

Dans les eaux superficielles, les concentrations modélisées des métabolites doivent être inférieures aux seuils de toxicité pour les organismes aquatiques.

Le règlement (CE) 1107/2009 définit la notion de métabolite pertinent comme suit : « *un métabolite est jugé pertinent s'il y a lieu de présumer qu'il possède des propriétés intrinsèques*

<sup>13</sup> European food safety authority – Autorité européenne de sécurité des aliments.

<sup>14</sup> La limite de 0,1 µg.L<sup>-1</sup> est fixée en cohérence avec la directive 2006/118/CE et la directive 98/83/CE.

<sup>15</sup> Règlement (UE) n° 546/2011 du 10/06/11 portant application du règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes uniformes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques

comparables à celles de la substance mère en ce qui concerne son activité cible biologique, qu'il représente, pour les organismes, un risque plus élevé que la substance mère ou un risque comparable, ou qu'il possède certaines propriétés toxicologiques qui sont considérées comme inacceptables. Un tel métabolite est pertinent dans le cadre de la décision générale d'approbation ou de la définition de mesures visant à réduire les risques ».

Il existe une différence entre l'évaluation des métabolites de pesticides dans les eaux souterraines et celle des métabolites dans les eaux de surface. Pour les eaux de surface, l'objectif est de protéger les organismes aquatiques. Comme indiqué ci-dessus, les critères d'acceptabilité sont fonction de la toxicité pour les organismes aquatiques selon des critères écotoxicologiques. Pour les eaux souterraines, le guide DG Sanco 221/2000 propose une méthodologie permettant de déterminer la pertinence d'un métabolite susceptible d'être présent dans les eaux souterraines. L'évaluation de la pertinence est réalisée en prenant en compte la protection de la santé des consommateurs vis-à-vis d'une exposition hydrique mais également la protection de la ressource.

Cette démarche sera plus amplement détaillée dans le chapitre 3.6.2.

### 3.2. Origine des métabolites susceptibles d'être présents dans les EDCH

#### 3.2.1. Origine des EDCH produites en France

En 2012<sup>16</sup>, la France comptait environ 33500 captages d'eau douce (dont 96 % de captages d'eau souterraine) et 16300 stations de traitement en vue de la production d'environ 19 millions de m<sup>3</sup> d'EDCH par jour. En volume, environ 66 % de l'EDCH est produite à partir d'eau souterraine et 34 % à partir d'eau de surface.

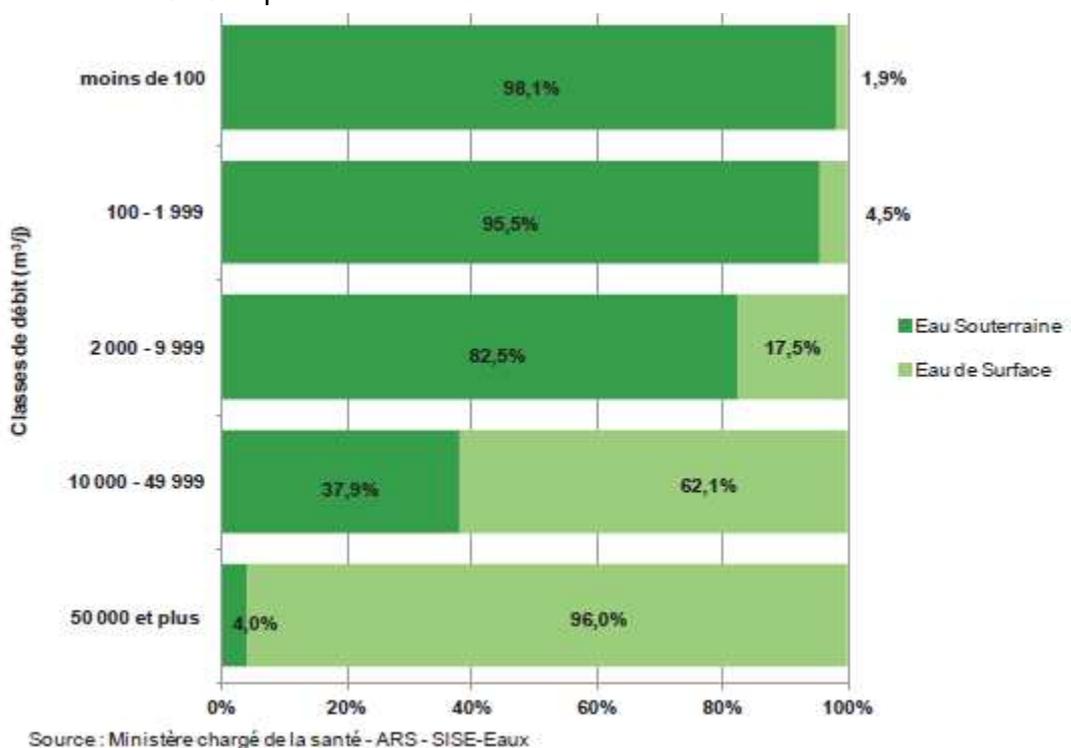


Figure 1 : Répartition des captages selon leur débit et l'origine de l'eau – Situation en 2012

<sup>16</sup> La qualité de l'eau du robinet en France (données 2012)  
[http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_qualite\\_eau\\_du\\_robinet\\_2012\\_dgs.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_qualite_eau_du_robinet_2012_dgs.pdf)

La quasi-totalité de l'eau distribuée en France subit un traitement plus ou moins complet qui vise à éliminer de l'eau brute les agents biologiques et chimiques susceptibles d'induire un risque pour la santé de la population et à maintenir la qualité de l'eau au cours de son transport jusqu'au robinet du consommateur.

83 % des 16 300 stations de traitement font appel à des procédés techniques simples (désinfection éventuellement précédée d'une filtration rapide, mise à l'équilibre calco-carbonique) qui traitent 51 % des débits d'eau brute. Il s'agit majoritairement d'installations de faible à très faible taille, alimentées par des eaux d'origine souterraine (Tableau 1).

**Tableau 1 : Nombre et débit des stations de traitement selon le type de traitement – Situation en 2012**

Classe de débit des stations de traitement en m <sup>3</sup> /j	Type de traitement						Total	
	Traitement simple		Traitement poussé		Traitement sans désinfection			
	Nombre	Débit (Mm <sup>3</sup> /j)	Nombre	Débit (Mm <sup>3</sup> /j)	Nombre	Débit (Mm <sup>3</sup> /j)	Nombre	Débit (Mm <sup>3</sup> /j)
moins de 100	6 127	0,23	205	0,01	638	0,02	6 970	0,26
100 - 1 999	6 787	3,37	1 119	0,84	110	0,04	8 016	4,25
2 000 - 9 999	653	2,57	483	2,05	1	0,00	1 137	4,62
10 000 - 49 999	76	1,29	153	2,98	2	0,03	231	4,30
50 000 - 99 999	5	0,37	11	0,67	0	0,00	16	1,04
100 000 et plus	4	0,54	9	1,46	0	0,00	13	2,00
Total	13 652	8,37	1 980	8,01	751	0,09	16 383	16,47
	83,3%	50,8%	12,1%	48,6%	4,6%	0,5%	100,0%	100,0%

Mm<sup>3</sup>/j : millions de m<sup>3</sup>/jour

Source : Ministère chargé de la santé - ARS - SISE-Eaux

12 % des unités de production d'EDCH qui produisent environ 49 % de l'EDCH en France mettent en œuvre une filière de traitement plus complexe (coagulation, floculation, décantation ou flottation, oxydation chimique, procédé membranaire...) en vue d'éliminer la turbidité, les algues, les contaminants d'origine naturelle (matières organiques naturelles, fer, manganèse...) et anthropique (généralement des micropolluants organiques dont les pesticides).

### 3.2.2. Origine des métabolites de pesticides dans les EDCH

#### 3.2.2.1. Métabolites de pesticides formés dans l'environnement

##### **Processus de transfert**

Schématiquement, les pesticides présents dans l'environnement ont différentes origines selon les usages. Par exemple, pour les produits phytopharmaceutiques : a) les agriculteurs lors du traitement des cultures, b) les communes pour le désherbage chimique des espaces verts, c) les gestionnaires d'infrastructures routières et ferroviaires pour le désherbage des voies ferrées et le long des routes et d) les particuliers pour l'entretien des jardins. Les traitements phytopharmaceutiques peuvent être réalisés par pulvérisation de formes liquides, par application de formes solides (granulés) directement sur le sol ou par traitement de semences.

Les rejets dans le milieu naturel d'eaux usées non traitées issues de réseaux d'assainissement, d'eaux usées traitées des stations d'épuration et d'effluents issus de l'assainissement autonome sont également des sources de pesticides et de métabolites. Les processus de dégradation dans les stations d'épuration peuvent parfois conduire à la formation de molécules, connues pour être des métabolites de pesticides mais qui ont été générées à partir d'autres molécules. À titre d'exemple, la dégradation des phosphonates des lessives dans les stations d'épuration conduit à la formation d'acide amino-méthyl-phosphonique (AMPA) qui est également identifié comme un métabolite du glyphosate (pesticide) (Grandcoin *et al.*, 2017).

Dans l'environnement, les pesticides peuvent se disperser par lixiviation, lessivage, ruissellement, érosion, volatilisation, etc. (cf. Figure 2) et se dégrader du fait de divers processus comme la biodégradation ou la dégradation abiotique (hydrolyse, oxydation...). Leur devenir dans l'environnement est fonction de leur structure chimique, de leurs propriétés physico-chimiques, des caractéristiques chimiques et physico-chimiques des milieux et des conditions météorologiques comme la température, le vent et les précipitations.

Les métabolites des pesticides vont également se retrouver dans les différents compartiments de l'environnement (sols, eaux de surface et eaux souterraines, sédiments, plantes, atmosphère) et y subir des processus de rétention, de dégradation et de transfert. La figure 3 résume ces divers processus.

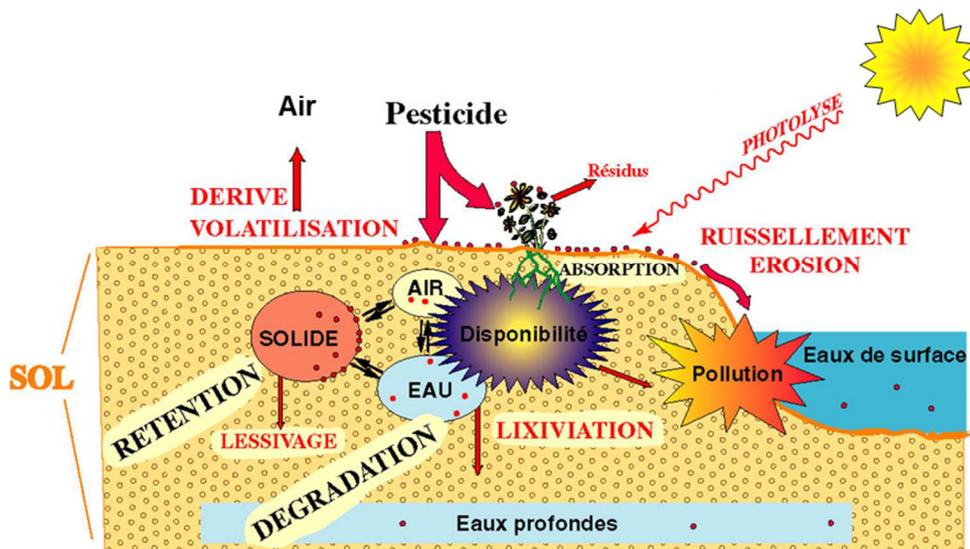
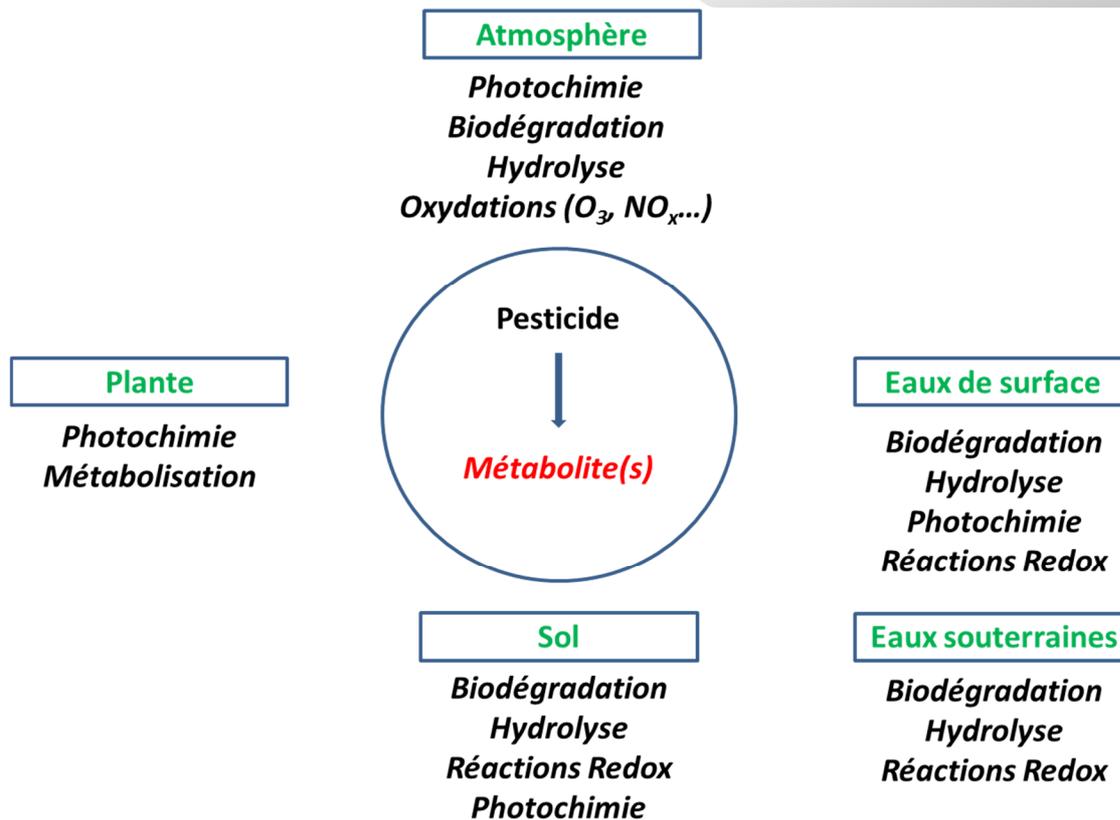


Figure 2 : Processus impliqués dans le devenir des pesticides dans les sols conditionnant leur disponibilité et, par conséquent, leur efficacité phytosanitaire ou la manifestation de leur caractère polluant (d'après Barriuso *et al.*, 1996).



**Figure 3 : Processus de transformation des pesticides et de leurs métabolites.**

Ayant une structure chimique différente de celle de leur molécule mère, les métabolites présentent des propriétés physico-chimiques distinctes et peuvent donc se comporter très différemment dans l'environnement. Par exemple, dans le cas de l'atrazine (Hu *et al.*, 2009), le remplacement de l'atome de chlore par une fonction hydroxyle (OH) conduit à un métabolite (2-hydroxyatrazine) plus soluble dans l'eau mais présentant une meilleure affinité pour la matière organique du sol et donc une meilleure rétention dans le sol que l'atrazine elle-même. Inversement, l'élimination des groupes alkyles (déséthyle et désisopropyle) de l'atrazine diminue l'affinité pour la matière organique du sol (donc la rétention) et facilite le transfert vers les eaux souterraines.

Dans le cas d'un traitement par pulvérisation, qui est le mode de traitement le plus fréquent, le mélange pulvérisé se répartit entre l'air, le sol et les plantes si c'est un traitement foliaire (Figure 2). Une partie des microgouttelettes contenant les pesticides est entraînée par dérive dans l'atmosphère, compartiment qui va assurer à la fois le transport et la transformation des pesticides. Qu'ils soient en phase gazeuse, adsorbés sur les aérosols ou solubilisés dans les gouttes d'eau des nuages, les pesticides sont soumis à diverses réactions de transformation biotiques et abiotiques, par exemple la photolyse et l'oxydation par les espèces oxydantes présentes dans l'atmosphère (Atkinson *et al.*, 1999). Les pesticides et leurs métabolites finissent par se redéposer au gré des pluies ou *via* des dépôts secs ; ces dépôts peuvent se faire à des kilomètres du site où les pesticides ont été émis (Bradford *et al.*, 2010).

La fraction des pesticides interceptée par les plantes est fonction de l'espèce traitée et de son stade de développement ; elle est d'autant plus importante que la surface foliaire est grande. Après évaporation de l'eau, les pesticides interceptés se retrouvent sous forme de dépôt sec à la surface des feuilles. Sous cette forme, ils peuvent le cas échéant subir des transformations photochimiques d'autant que les agents de formulation optimisent leur étalement (Halle *et al.*, 2007). Les pesticides sont également absorbés dans la plante et y sont éventuellement métabolisés (Hoagland *et al.*, 2001). Certains adjuvants ont pour rôle de favoriser cette pénétration pour maximiser l'efficacité des produits. Les pesticides absorbés dans les tissus

végétaux et leurs métabolites peuvent ainsi retourner au sol au moment de la récolte ou lors de la sénescence des feuilles (cultures, adventices) (Mamy *et al.*, 2016). Enfin, la pluie ou même la rosée peuvent aussi lessiver les résidus de pesticides ou les métabolites présents sur les plantes, qui vont alors atteindre le sol et rejoindre les molécules non interceptées lors de la pulvérisation.

Dans le cas des traitements sous forme solide, les pesticides sont directement appliqués sur le sol où ils subissent les processus de rétention, dégradation et transfert décrits ci-dessous.

Les pesticides et les éventuels métabolites dans le sol se distribuent entre les phases solide, liquide et gazeuse où ils sont affectés par des processus physico-chimiques et biologiques couplés qui vont conditionner leur dégradation, leur rétention et leur transfert vers les autres compartiments de l'environnement (eau, sédiment, plante, atmosphère) (Figures 2 et 3) (Barriuso *et al.*, 1996) :

- Transfert par les végétaux ou la flore, par les réseaux de drainage agricole, par lixiviation, lessivage, érosion ou ruissellement ;
- Rétention (adsorption/désorption) sur les constituants du sol, matière organique ou fraction minérale, avec création de liaisons chimiques, réversibles ou non (résidus liés) ;
- Transformations avec disparition partielle ou totale (biodégradation par les micro-organismes, hydrolyse, photolyse, réactions redox).

La mobilité d'une molécule dans le milieu dépend de sa solubilité dans l'eau, de son affinité avec les constituants du sol rencontrés et de sa résistance à la dégradation. Les conditions climatiques (précipitations), agronomiques (pratiques agricoles) et de terrain (type de sol, proximité des cours d'eaux, profondeur des eaux souterraines) jouent également un grand rôle.

Dans les milieux aquatiques, là encore, les pesticides et leurs métabolites peuvent subir une biodégradation par action des micro-organismes ; leur dégradation par hydrolyse ou par des réactions redox peut aussi se produire (Figure 3). La photolyse n'est observée que dans les zones où la lumière solaire peut pénétrer, c'est-à-dire la partie superficielle des eaux de surface.

Dans l'eau, les pesticides et leurs métabolites sont soit sous forme libre, soit en interaction plus ou moins forte avec les constituants du milieu (matière organique dissoute, colloïdale ou particulaire, éléments minéraux) ce qui est de nature à affecter leur transport et leur réactivité.

### **Formation de métabolites par dégradation microbiologique**

La biodégradation est reconnue comme étant la principale voie de dégradation des molécules présentes dans l'environnement (Ortiz-Hernandez *et al.*, 2013). Elle est susceptible de se produire dans tous les compartiments de l'environnement, en particulier le sol et le milieu aquatique ; elle met en jeu principalement les bactéries et les champignons (Calvet *et al.*, 2005). Ces micro-organismes peuvent être impliqués dans la dégradation des pesticides selon 3 principaux mécanismes d'action différents :

- a) le métabolisme direct : le pesticide est une source d'énergie utilisée pour la croissance des micro-organismes,
- b) le co-métabolisme : transformations chimiques des pesticides sans qu'ils soient source d'énergie pour les micro-organismes,
- c) la conjugaison : réactions chimiques, catalysées par des enzymes exocellulaires, entre des pesticides ou entre des pesticides et d'autres molécules présentes dans la solution du sol (Calvet *et al.*, 2005).

Dans le cas du métabolisme direct, une bactérie est capable de dégrader un pesticide si elle a acquis ou développé la capacité de l'utiliser comme source nutritive. Cette adaptation au pesticide ou à une molécule proche se fait au fur et à mesure des mises en contact. La biodégradation est conditionnée par la biodisponibilité du pesticide (par exemple, un pesticide

fortement adsorbé sera moins biodisponible). Elle est favorisée par la présence d'eau et ralentie aux basses températures. Les métabolites primaires peuvent être dégradés à leur tour à la condition que les bactéries possèdent les enzymes adéquates ; la dégradation nécessite donc généralement l'existence d'un consortium. À défaut, la dégradation peut s'arrêter et les métabolites s'accumuler. Le stade ultime de la dégradation est la minéralisation (dégradation du pesticide en CO<sub>2</sub>).

Par exemple, dans le sol, l'atrazine se biodégrade en conditions aérobies d'abord et principalement en déséthyl-atrazine (DEA) et désisopropyl-atrazine (DIA) puis en déséthyl-désisopropyl-atrazine (DEDIA). Certaines souches bactériennes isolées du sol sont capables de minéraliser totalement l'atrazine en présence d'oxygène (Amalric *et al.*, 2003). Bien que biodégradables, les DEA et DIA sont retrouvées dans les eaux souterraines en quantités plus importantes que l'atrazine elle-même. Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait qu'étant plus polaires et solubles dans l'eau que l'atrazine, ces molécules ont un plus grand potentiel de lixiviation et que dans les couches profondes du sol, l'oxygène vient à manquer ce qui réduit leur vitesse de biodégradation (Nalr *et al.*, 1992).

Les métabolites ESA et OXA des chloroacétamides sont formés par biodégradation par action de la glutathion-S-transférase (Aga *et al.*, 2001). La figure 4 reprend l'exemple de l'alachlore. A noter que dans le cas du métolachlore, certains champignons conduisent à la formation d'amines aromatiques (Sanyal *et al.*, 2002).

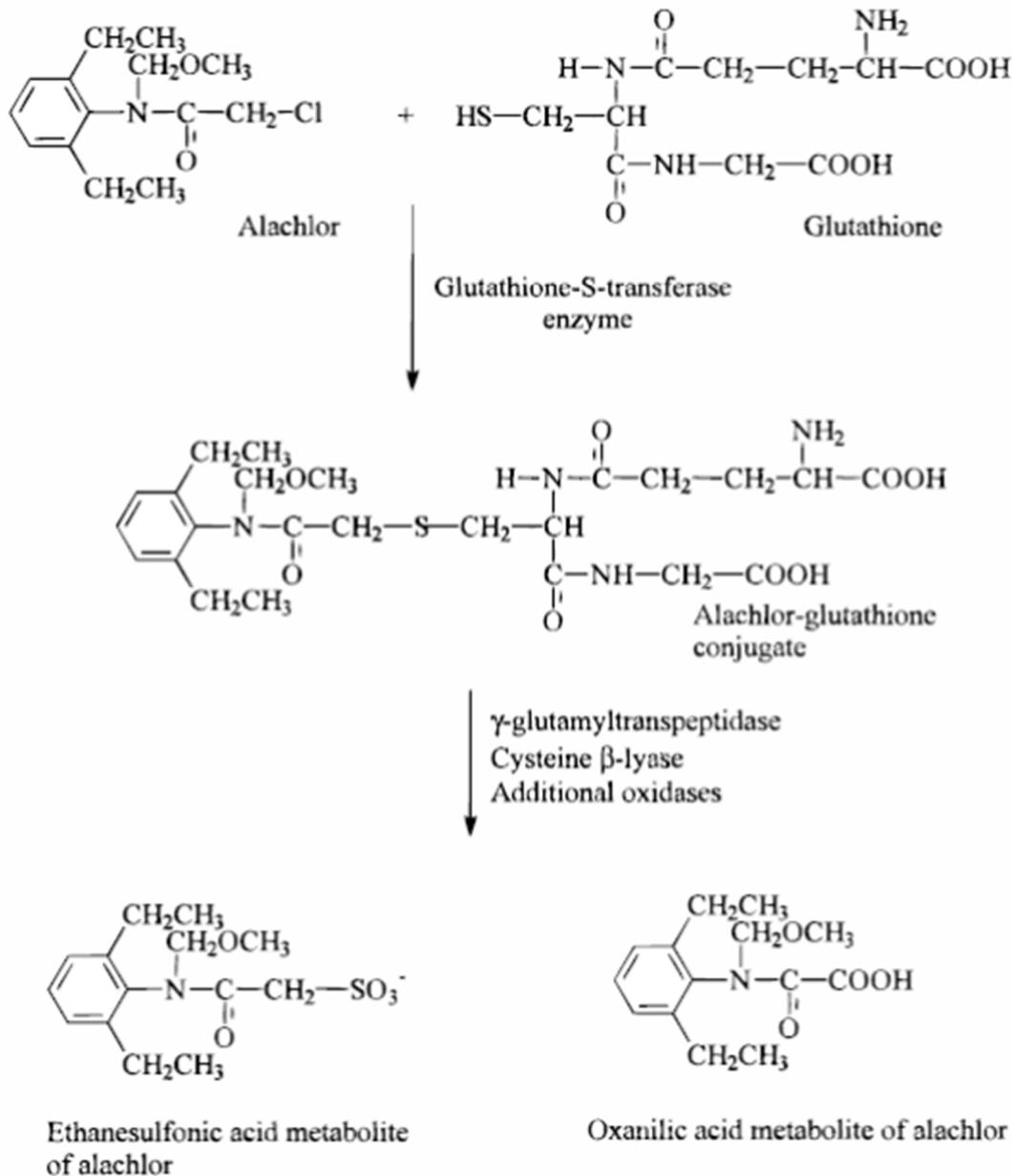


Figure 4 : Formation de l'alachlore ESA et de l'alachlore OXA par biodégradation de l'alachlore (Field et Thurman, 1996)

#### Formation de métabolites par hydrolyse

L'hydrolyse correspond à une réaction impliquant une molécule organique (pesticide ou métabolite) et une molécule d'eau. Les réactions d'hydrolyse sont très répandues ; elles ont lieu dans tous les milieux contenant de l'eau, c'est-à-dire les sols, les sédiments et les milieux aquatiques (Calvet *et al.*, 2005). Par ailleurs, elles dépendent souvent du pH. Par exemple l'hydrolyse de l'atrazine génère la 2-hydroxy-atrazine par substitution nucléophile de  $\text{Cl}^-$  par  $\text{OH}^-$  accompagnée de la formation d'une molécule de  $\text{HCl}$ . L'hydrolyse de l'atrazine est assez rapide à pH 2, significative en milieu basique mais quasi inexistante en milieu neutre. Pourtant, l'atrazine s'hydrolyse dans les sols stériles à des pH proches de la neutralité. Ce phénomène peut s'expliquer par l'existence d'une interaction entre l'atrazine et des cations  $\text{Fe(III)}$  et  $\text{Al(III)}$  qui polariseraient la liaison C-Cl facilitant l'attaque nucléophile de l'eau (Armstrong *et al.*, 1967).

### **Formation de métabolites par photolyse**

La photolyse est une voie de transformation qui résulte de l'absorption de lumière. Elle peut se produire dans tous les compartiments environnementaux exposés à la lumière solaire. Le rayonnement arrivant à la surface de la terre étant de longueur d'onde supérieure à 295 nm, seules les molécules présentant une absorption, même faible, à partir de cette longueur d'onde sont susceptibles de se photolyser. Une réaction photochimique n'a cependant lieu que si la structure de la molécule le permet et que l'énergie photonique acquise lors de l'absorption n'est pas uniquement dissipée dans des processus de désactivation. Par ailleurs, le milieu aquatique naturel contient une variété d'espèces chimiques (ions nitrate, matière organique naturelle colorée, complexes du fer) absorbant le rayonnement solaire et générant des espèces activées de l'oxygène. Ces substances peuvent agir comme photoinducteurs ou photosensibilisateurs et modifier la dégradation des pesticides (Boule *et al.*, 1999).

Dans les eaux de surface, l'atrazine subit une photolyse à la fois directe et photoinduite par les ions nitrate producteurs de radicaux hydroxyles et les matières humiques (Torrents *et al.*, 1997). La photolyse directe, qui est assez lente du fait de la faible absorption de lumière par l'atrazine, conduit à la 2-hydroxy-atrazine alors que les réactions photoinduites consistent surtout en des désalkylations.

### **Formation de métabolites par réaction redox**

Les pesticides peuvent participer à des réactions d'oxydation ou de réduction dans l'eau, les sédiments et les sols, selon leur caractère oxydant ou réducteur (Calvet *et al.*, 2005). Les réactions de transfert d'électrons sont gouvernées par la capacité des autres molécules présentes à accepter (quinones, Fe(III), O<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-</sup>) ou donner un électron (carbone organique réduit, Fe(II), Mn(II), NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) (Sung Hee *et al.*, 2008). Dans le cas des réactions de réduction, les oxydants sont les pesticides et les réducteurs sont des composés inorganiques (sulfure), métaux réduits (fer ferreux), ou des composés organiques. Ces réactions se produisent surtout dans les sols hydromorphes, les sédiments et les aquifères et, d'une manière générale, dans toutes les situations anaérobies ou peu aérées (Calvet *et al.*, 2005). Les réactions d'oxydation, quant à elles, sont très souvent catalysées par des systèmes enzymatiques, donc d'origine biologique. Les réactions d'oxydation les plus fréquentes pour les pesticides sont l'oxydation de radicaux aliphatiques, la rupture de doubles liaisons carbonées et le changement d'état d'oxydation des atomes d'azote et de soufre (Calvet *et al.*, 2005).

### **Conclusion**

Compte tenu de la diversité des voies de transformation et des conditions observées dans le milieu naturel, de nombreux métabolites peuvent être générés à partir d'une même substance active. Il est à noter que les métabolites formés ne sont pas nécessairement identiques d'un compartiment de l'environnement à un autre, en particulier, dans les eaux souterraines et les eaux superficielles. Enfin, il faut aussi souligner que certains métabolites peuvent être communs à plusieurs substances actives (par exemple, le 1,2,4-triazole est commun au cyproconazole, à l'époxiconazole, au fenbuconazole, au fluquinconazole, au penconazole, au propiconazole ; la déisopropylatrazine est un métabolite de l'atrazine et de la simazine, *etc.*) et dont les usages peuvent être encadrés par différentes réglementations.

Il importe de préciser que les huit métabolites cités dans la saisine de la DGS sont majoritairement formés dans l'environnement (sol en particulier) par biodégradation.

#### 3.2.2.2. Sous-produits formés dans les installations de production d'EDCH

Des sous-produits de dégradation de substance active de pesticides et de métabolites présents dans les ressources en eau alimentant une station de traitement d'EDCH peuvent être formés au sein des installations de traitement d'eau et/ou dans le réseau de distribution par diverses voies :

- hydrolyse,
- biodégradation au sein des filtres à sable et des filtres à charbon actif en grains,
- dégradation lors de l'ozonation de l'eau,
- photolyse en cas de désinfection par rayonnements UV,
- oxydation par le chlore notamment lors de la désinfection finale.

### **Hydrolyse**

L'hydrolyse des molécules présentes dans l'eau brute peut normalement être considérée comme négligeable car les temps de transit de l'eau du point de captage au robinet du consommateur sont très courts (en général inférieurs à 72 h) par rapport au temps de séjour des molécules dans l'environnement. Des procédés de traitement conduisant à une augmentation significative du pH (comme la décarbonatation à la chaux,  $\text{pH} \approx 10$ ) pourraient accélérer l'hydrolyse de certaines molécules. Miltner *et al.* (1989) ont ainsi montré dans des usines de production d'eau potable américaines qu'une décarbonatation à la chaux n'a aucune influence sur les concentrations en atrazine, cyanazine, métribuzine, alachlore et métolachlore, mais transforme totalement le carbofuran (insecticide appartenant à la famille des carbamates) en carbofuran-7-phénol et en 3-hydroxycarbofuran.

### **Biodégradation**

Les pesticides biodégradables présents dans l'eau brute peuvent être dégradés par voie biologique dans les filtres à sable ou dans les filtres à charbon actif en grains (CAG).

Pour les filtres à sable, Zearley et Summers (2012) ont réalisé une étude pilote en alimentant durant 40 semaines des filtres à sable (temps de séjour en colonne vide 7,9 et 15,8 minutes) avec une eau du robinet dopée avec des matières organiques naturelles (MON) et 34 micropolluants organiques (dont des pesticides) à des concentrations ne dépassant pas  $1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Cette étude a en particulier montré que la filtration rapide sur sable peut, après plusieurs semaines d'adaptation des biomasses en biofilms, éliminer le 2,4-D, l'alachlore et le malaaxon (rendements compris entre 15 et 80 %) alors que d'autres pesticides ne sont quasiment pas éliminés (rendements inférieurs à 15 % pour l'atrazine, la simazine, le prométon, le diuron, l'acétochlore et le métolachlore). Les métabolites formés n'ont pas fait l'objet d'une identification. Hedegaard et Albrechtsen (2014) ont montré que des échantillons de sable prélevés dans plusieurs filtres à sable d'usines d'eau potable peuvent potentiellement dégrader la bentazone par voie biologique. L'utilisation de molécules marquées au  $^{14}\text{C}$  a permis de montrer la formation de plusieurs métabolites et de  $\text{CO}_2$ .

L'adsorption sur charbon actif représente un procédé de choix pour éliminer les pesticides en raison de son efficacité et parce que l'adsorption est un procédé par principe non dégradant qui ne génère donc pas de sous-produits. Le développement d'un biofilm à la surface du charbon actif peut cependant conduire à la formation de métabolites par biodégradation des substances biodégradables (SA et métabolites). À notre connaissance, l'existence de ces réactions biologiques au sein des filtres réels n'est pas documentée car il est difficile d'évaluer les contributions respectives des processus d'adsorption et de biodégradation à l'élimination des molécules par filtration sur CAG.

### **Oxydation par l'ozone**

L'ozonation, généralement complétée par un traitement au charbon actif, est un procédé d'oxydation qui est très souvent employé dans les usines de production d'eau potable pour diminuer les concentrations en micropolluants organiques et pour augmenter la durée de vie des filtres à CAG. L'ozonation ne conduit jamais à une minéralisation totale des SA et des métabolites présents dans la ressource. L'ozonation génère ainsi de nombreux sous-produits de dégradation par des mécanismes réactionnels faisant intervenir l'ozone moléculaire ( $\text{O}_3$ ) et les radicaux hydroxyles ( $\text{HO}^\bullet$ ) issus de la décomposition de l'ozone dans l'eau. Les premiers

sous-produits formés ont une structure chimique proche de la molécule parente. Certains métabolites formés par ozonation peuvent être plus réfractaires à l'oxydation, moins adsorbables sur charbon actif ou plus biodégradables que la molécule parente et être différents de ceux formés dans l'environnement.

Par exemple, la dégradation de l'atrazine par ozonation résulte principalement d'une attaque par voie radicalaire car cette molécule est très peu réactive vis-à-vis de l'ozone moléculaire (De Laat *et al.*, 1995 ; Acero *et al.*, 2000). La dégradation de l'atrazine conduit à plusieurs métabolites dont certains sont également formés lors de la transformation de l'atrazine dans l'environnement comme la déséthyl-atrazine (DEA) et la désisopropyl-atrazine (DIA). La figure 5 montre ainsi que l'ozone moléculaire réagit principalement sur le groupement éthyle de l'atrazine pour former un acétamide (CDIT) et une imine (Atra-imine) qui s'hydrolyse lentement en DEA ( $t_{1/2\text{vie}} = 11,6$  h à pH 7 et 3,6 h à pH 8, Acero *et al.*, 2000). Le radical hydroxyle conduit aux mêmes sous-produits primaires que l'ozone moléculaire (Atra-imine, DEA, DIA et CDIT). Ces métabolites primaires peuvent donner lieu à la formation de métabolites secondaires (DIA-imine, DEDIA, etc.) par réaction avec  $O_3$  ou  $HO^\bullet$ .

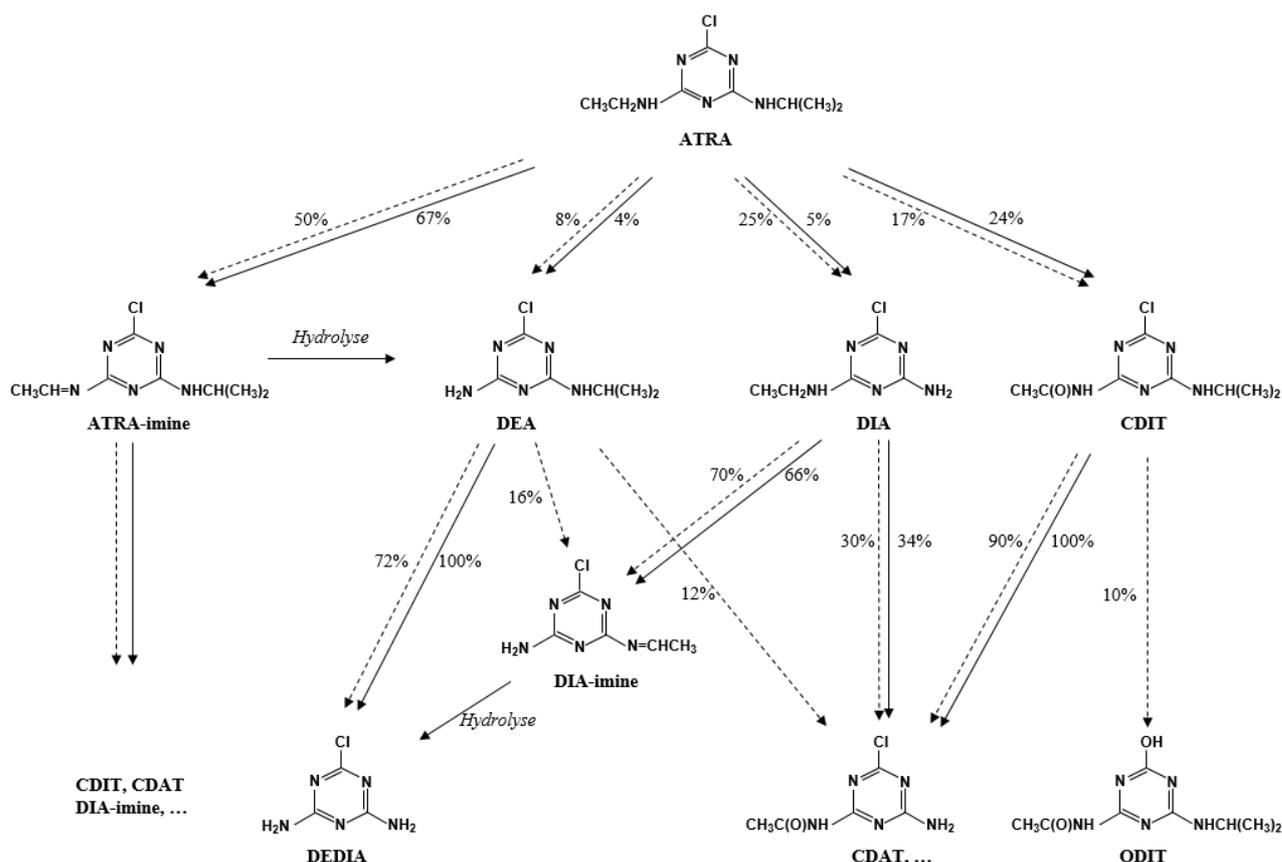


Figure 5 : Mécanismes d'ozonation de l'atrazine et importance relative (en %) de chaque voie réactionnelle de décomposition de l'atrazine par l'ozone moléculaire (traits pleins) ou par le radical hydroxyle (traits en pointillés) (Acero *et al.* 2000).

Pour les chloroacétamides, les données bibliographiques indiquent que ces molécules seront facilement dégradées par voie radicalaire dans les unités de production d'EDCH par ozonation (De Laat *et al.*, 1996 ; Acero *et al.*, 2003). Comme le montre la figure 6 pour l'alachlore, les premiers sous-produits de dégradation des chloroacétamides ont une structure très proche de celle de la molécule parent (Qiang *et al.*, 2010).

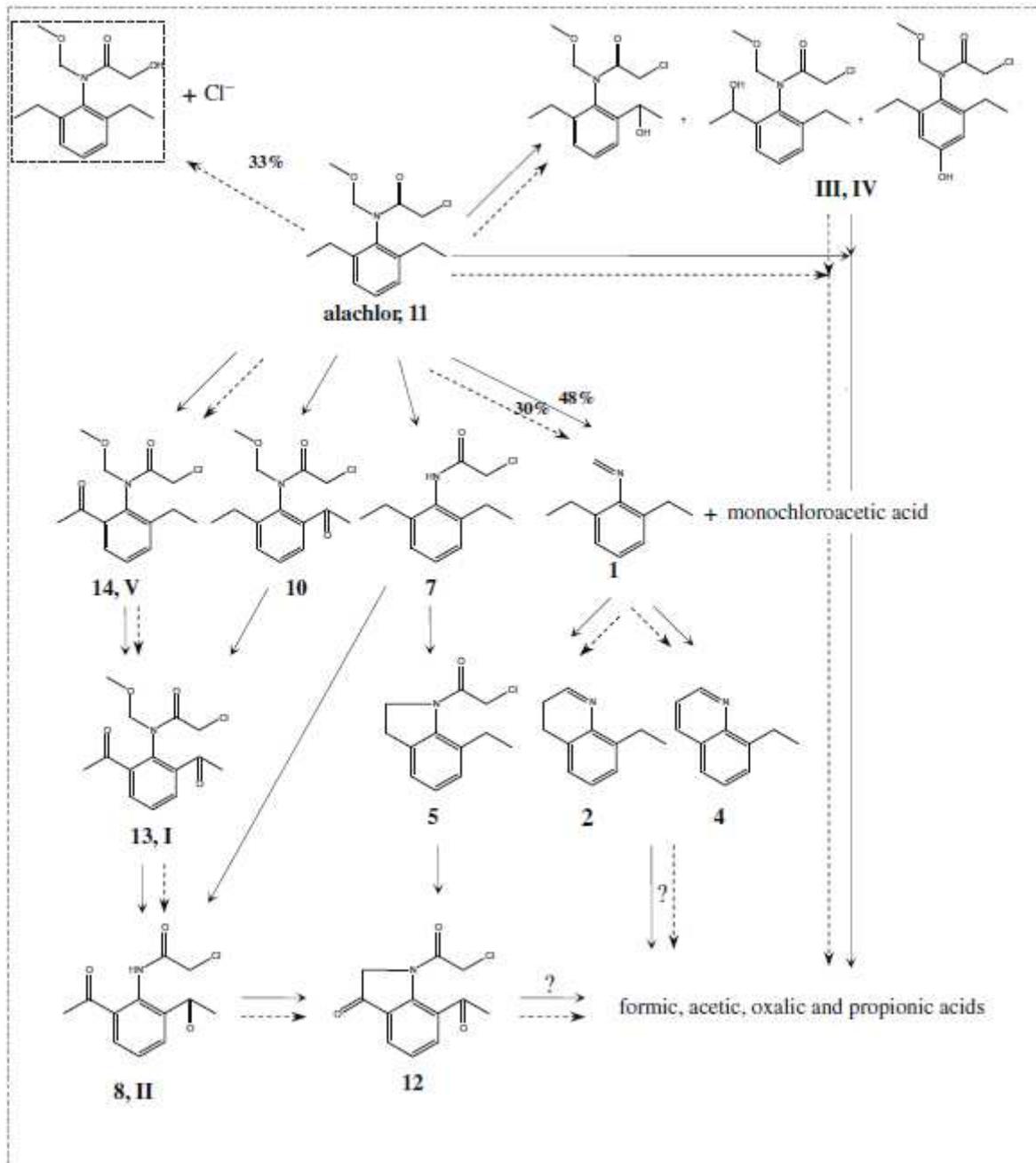


Figure 6 : Schéma de dégradation de l'alachlore par ozonation par l'intermédiaire de l'ozone moléculaire (traits pleins) ou des radicaux hydroxyles (traits en pointillés) (Qiang *et al.*, 2010).

Enfin, l'ozonation de SA possédant le groupement N,N-diméthylamine peut aussi générer de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA), molécule classée par le CIRC comme probablement cancérigène pour l'homme. Après avoir dopé une eau de distribution par des molécules azotées, Schmidt et Brauch (2008) ont ainsi montré que l'ozonation (6 mg.L<sup>-1</sup>, 30 min) du tolylfluamide (2 µg.L<sup>-1</sup>) conduit à la formation de 40 ng.L<sup>-1</sup> de NDMA (rendement molaire de formation de NDMA : 9 %).

#### Désinfection par rayonnements ultraviolets

La désinfection par les rayonnements ultraviolets (UV) est de plus en plus utilisée dans les usines de production d'EDCH en association avec une désinfection chimique par ozonation et/ou par chloration. Elle est réalisée avec des réacteurs photochimiques équipés soit de lampes UV à vapeur de mercure basse pression (émission principale à 253,7 nm), soit de

lampes UV à vapeur de mercure moyenne pression avec des gaines de protection en quartz ne laissant pas passer le rayonnement émis en dessous de 240 nm. La dose UV appliquée en désinfection d'EDCH est égale à  $400 \text{ J.m}^{-2}$  (en dose équivalente à 253,7 nm). Cette dose est généralement trop faible pour permettre une photolyse significative de micropolluants organiques lors de la désinfection des EDCH. Avec des lampes UV émettant à 253,7 nm et pour une dose UV de  $400 \text{ J.m}^{-2}$ , des rendements de dégradation de 10 et de 50 % de pesticides ne pourraient avoir lieu que pour des molécules pour lesquelles les valeurs des produits  $\epsilon_{253,7\text{nm}} \times \Phi_{253,7\text{nm}}$  seraient respectivement de l'ordre de 400 et de  $2400 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  ( $\epsilon_{253,7\text{nm}}$ : coefficient d'extinction molaire du composé à 253,7 nm en  $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  et  $\Phi_{253,7\text{nm}}$ : rendement quantique de photolyse du composé à 253,7 nm). Les valeurs publiées de  $\epsilon_{253,7\text{nm}}$  et en particulier de  $\Phi_{253,7\text{nm}}$  ne sont pas très nombreuses et ne sont pas toujours très concordantes (Wols et Hofman-Caris, 2012). Les données bibliographiques indiquent que les rendements d'élimination de l'atrazine ( $\epsilon_{253,7\text{nm}} \times \Phi_{253,7\text{nm}} \approx 140 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ; De Laat *et al.*, 1997) et du métolachlore ( $\epsilon_{253,7\text{nm}} \times \Phi_{253,7\text{nm}} \approx 150 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  Wu *et al.*, 2007) ne seraient que de l'ordre de 4 à 5 % à la dose UV de  $400 \text{ J.m}^{-2}$  à 253,7 nm. Ces deux études montrent aussi que la photolyse UV de ces deux substances actives conduit à la formation de sous-produits hydroxylés par un remplacement de l'atome de chlore par un groupement hydroxyle. En revanche, l'oxamyl (isomère Z) ( $\epsilon_{253,7\text{nm}} \times \Phi_{253,7\text{nm}} \approx 2800 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ , Mazellier *et al.* 2010) peut être éliminé avec des rendements de l'ordre de 50 à 60 % à la dose UV de  $400 \text{ J.m}^{-2}$  avec formation de deux photo-produits (l'isomère E et un dérivé avec un groupe nitrile).

### **Oxydation par le chlore**

La chloration finale des eaux avant distribution représente la principale méthode de désinfection des EDCH en raison de la bonne rémanence du chlore libre dans l'eau qui permet de garantir la qualité microbiologique de l'eau jusqu'au robinet du consommateur. Cette chloration représente aussi le plus souvent le seul traitement de l'eau, dans de très nombreuses petites installations assurant la production d'EDCH à partir d'eaux souterraines.

En l'absence de traitements spécifiques d'élimination de micropolluants organiques comme l'ozonation et l'adsorption sur charbon actif, des pesticides ou des métabolites de pesticides éventuellement présents pourraient être transformés par le chlore au sein des stations de traitement (temps de séjour de l'eau généralement inférieur à 2 heures) et surtout dans le réseau de distribution de l'eau (temps de séjour pouvant aller jusqu'à 72 heures voire plus). Une dégradation significative des molécules (supérieure à 30 %) ne serait possible au sein de la station de traitement (pour  $[\text{Cl}_2] = 0,5 \text{ mg.L}^{-1}$  et  $t = 30 \text{ min}$ ) que si la constante cinétique apparente ( $k_{\text{app}}$ ) de réaction du chlore libre sur les molécules est supérieure à  $30 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$  ou au sein du réseau de distribution (pour  $[\text{Cl}_2] = 0,1 \text{ mg.L}^{-1}$  et  $t = 24 \text{ h}$ ) si  $k_{\text{app}}$  est supérieure à  $4 \text{ M}^{-1}.\text{s}^{-1}$ .

En l'état actuel des connaissances, très peu de valeurs de constantes cinétiques ont été déterminées. Les rares études cinétiques indiquent cependant que des pesticides appartenant à la famille des organothiophosphorés (Li *et al.*, 2016), des  $\beta$ -tricétones (Tawk *et al.*, 2015 ; Kamata *et al.*, 2017) ou encore des triazines soufrées (Mascolo *et al.*, 1994) sont totalement transformés en sous-produits stables par chloration dans les réservoirs de chloration. Les pesticides organophosphorés possédant une liaison P=S peuvent ainsi être quantitativement transformés en dérivés oxons (liaison P=O) (Figure 7) qui sont plus toxiques que les composés parents, stables en présence de chlore libre et difficilement adsorbables sur charbon actif (Li *et al.*, 2016). Les métabolites malaoxon et paraoxon sont ainsi connus pour induire une toxicité plus importante que leurs parents respectifs : le malathion et le parathion (Sultatos *et al.*, 1994).

La réaction du chlore libre sur les ions bromure naturellement présents dans beaucoup de ressources en eau conduit à la formation de brome libre qui est beaucoup plus réactif sur les

composés organiques que le chlore libre. Duirk *et al.* (2006) ont ainsi montré que la constante cinétique de réaction de HOBr (acide hypobromeux) sur le chlorpyrifos est environ 1000 fois plus grande que celle de HOCl (acide hypochloreux).

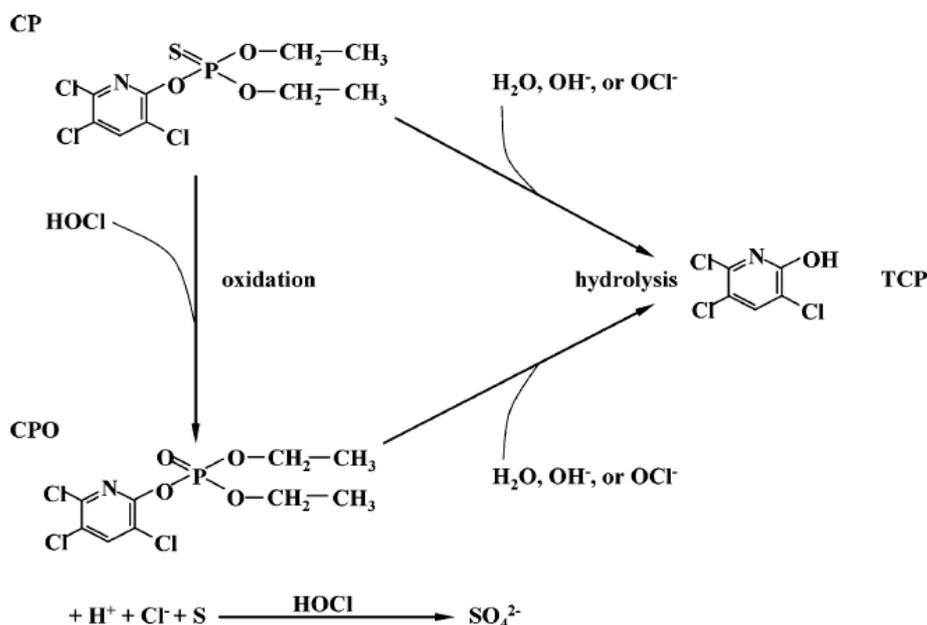


Figure 7 : Transformation rapide du chlorpyrifos (CP) en chlorpyrifos oxon (CPO) par chloration et formation très lente du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP) par hydrolyse (Duirk et Collette, 2006).

La littérature évoque aussi que les pesticides qui possèdent un groupement N,N-diméthylamine peuvent être des précurseurs de NDMA par chloration. Les rendements molaires de production de NDMA obtenus en laboratoire avec le diuron (< 0,01 %, Chen *et al.*, 2009) et avec le diméthylthiocarbamate (0,003 %, Padhye *et al.*, 2013) sont cependant très faibles. Dans les usines de production d'eau potable, cette production de NDMA à partir de ces deux substances actives peut être négligée car les rendements de production sont très faibles (< 0,01 %) ou parce que la cinétique de chloration est trop lente (cas du diuron, Acero *et al.*, 2007).

Ces rares données bibliographiques démontrent que certaines substances actives éventuellement présentes dans des eaux souterraines qui alimentent des unités de production d'eau potable n'effectuant, comme unique traitement, qu'une désinfection au chlore peuvent être transformées au sein des réservoirs de chloration. Les métabolites formés ainsi ne sont en général pas recherchés dans l'EDCH.

### Conclusion

Le code de la santé publique impose la mise en œuvre de traitements spécifiques en cas de contamination des ressources en eau utilisées pour la production d'EDCH par des pesticides et leurs métabolites à des niveaux de concentration supérieurs aux limites de qualité. L'ozonation permet de dégrader la plupart des micropolluants (notamment par voie radicalaire) mais conduit à la formation de sous-produits de dégradation de substance actives et/ou de métabolites de pesticides. Ainsi, la conception des nouvelles filières de traitement d'EDCH privilégie actuellement de plus en plus l'utilisation d'autres procédés que les procédés de dégradation (comme l'adsorption sur charbon actif ou les procédés membranaires) pour éliminer les micropolluants organiques. C'est ainsi que l'ozonation ou le couplage ozonation-filtration sur charbon actif en grains sont de moins en moins utilisés et sont remplacés par les nouveaux procédés de traitement par du charbon actif en poudre ou en micro-grains. Les

procédés membranaires comme la nanofiltration et l'osmose inverse basse pression peuvent aussi être envisagés pour éliminer la plupart des métabolites de pesticides. (cf. chapitre 3.4)

Les traitements les plus susceptibles de générer des sous-produits sont l'ozonation et la désinfection par chloration. Les métabolites formés sont généralement de structure proche de celle de la substance active parente.

### 3.2.3. Conclusion

Les métabolites de pesticides les plus fréquemment analysés et détectés dans les EDCH sont formés dans l'environnement selon des processus de dégradation décrits au § 3.2.2.1.

La filière de traitement, selon les procédés mis en œuvre, est également susceptible de générer des sous-produits de dégradation des substances actives de pesticides et/ou de leurs métabolites. Les sous-produits formés sont généralement de structure proche de celle de la substance active parente. Ils sont également parfois similaires à ceux formés dans l'environnement. C'est le cas de la dégradation de l'atrazine par O<sub>3</sub> et par HO• en DEA et DIA. Il est à noter que les métabolites spécifiques de la filière de traitement ne sont généralement pas recherchés dans les EDCH.

## 3.3. Données d'occurrence des métabolites de pesticides présents dans les eaux en France

### 3.3.1. Sources de données d'occurrence des métabolites de pesticides présents dans les eaux en France

Les résultats d'analyses disponibles pour les métabolites et les SA de pesticides dans les eaux sont produits principalement d'une part dans le cadre du contrôle sanitaire (CS) des eaux distribuées et d'autre part dans le cadre de la surveillance de l'environnement.

Les laboratoires opérant dans le cadre du CS et de la surveillance de l'environnement sont généralement les mêmes. Au cours des dernières années, les progrès des techniques et/ou le renforcement des exigences réglementaires ont permis une meilleure prise en compte des métabolites, un abaissement des limites de quantification et une meilleure connaissance et maîtrise de la qualité des données produites.

En complément des données produites dans le cadre réglementaire, il existe des données d'occurrence dans la documentation scientifique (cf. § 3.3.2), validées par la communauté scientifique. Ces données peuvent apporter des informations complémentaires pour certains métabolites ou certaines situations spécifiques.

#### 3.3.1.1. Recherche des métabolites de pesticides dans les eaux mises en œuvre dans le cadre réglementaire

##### **Contrôle sanitaire**

Les dosages de métabolites effectués dans le cadre du CS sont réalisés par des laboratoires agréés conformément à l'arrêté du 5 juillet 2016 relatif aux conditions d'agrément des laboratoires réalisant les prélèvements et analyses du contrôle sanitaire des eaux. Cet arrêté précise que les analyses doivent être réalisées sous accréditation. Toutefois, au regard de la multiplicité des substances à rechercher dans le cadre du CS (généralement plus de 150 molécules), l'accréditation ne couvre généralement pas les résultats produits pour la totalité des substances analysées. Cette couverture peut être estimée à 80 à 95 % des pesticides et métabolites selon les laboratoires et les listes de substances (source : Laboratoire d'Hydrologie de Nancy – LHN).

### **Surveillance de l'environnement**

L'arrêté du 25 janvier 2010 modifié établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement définit la liste des substances à surveiller dans les milieux aquatiques dans le cadre des programmes de surveillance.

L'avis relatif aux limites de quantification des couples « paramètre-matrice » de l'agrément des laboratoires effectuant des analyses dans le domaine de l'eau et des milieux aquatiques<sup>17</sup> fixe les performances exigibles en termes de limites de quantification. Il est complété par l'arrêté du 27 octobre 2011 portant sur les modalités d'agrément des laboratoires effectuant des analyses dans le domaine de l'eau et des milieux aquatiques au titre du code de l'environnement, notamment pour les exigences suivantes : incertitudes de 50 % à la norme de qualité environnementale, participation à des essais d'aptitude, prélèvement sous accréditation<sup>18</sup>, etc.

Contrairement à l'agrément pour le CS, l'agrément « environnement » est délivré pour une liste finie de paramètres pour lesquels les exigences en termes de limite de quantification des méthodes de mesure sont bien souvent plus fortes. De plus, les agences et offices de l'eau conduisent des activités de surveillance sur des paramètres hors agréments. Dans ce cas, il n'y a pas de performance exigible harmonisée et seule l'accréditation peut être exigée.

#### 3.3.1.2. Analyses des métabolites de pesticides dans les eaux dans le cadre réglementaire (contrôle sanitaire et surveillance environnementale)

### **Principe analytique**

Les métabolites de pesticides présentent généralement des polarités plus importantes que les SA mères. Par conséquent, les laboratoires privilégient pour ces composés des méthodes dites « multi-résidus » basées sur de la chromatographie en phase liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS) avec une injection directe ou après extraction en ligne sur phase solide (SPE).

Les méthodes de détection utilisées pour les SA de pesticides et leurs métabolites sont généralement basées sur la spectrométrie de masse selon des méthodes internes non normalisées. En effet, pour les métabolites de pesticides seule la méthode de détermination du glyphosate et de l'AMPA par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) avec détection par spectrométrie de masse en tandem est normalisée (NF ISO 16308). Néanmoins les filières analytiques et leurs contrôles qualité sont désormais bien décrits et encadrés par différents référentiels normatifs, réglementaires et d'accréditation (SANTÉ 2015, projet de norme multi-résidus XP T90-214, LAB GTA 05, NF T90-210).

Compte tenu de l'absence de méthodes harmonisées, AQUAREF<sup>19</sup> a développé et diffusé des méthodes d'analyse validées en respect des exigences réglementaires dans les eaux environnementales dont certaines portent sur les SA et/ou métabolites d'intérêt<sup>20</sup>.

<sup>17</sup> Avis relatif aux limites de quantification des couples « paramètre-matrice » de l'agrément des laboratoires effectuant des analyses dans le domaine de l'eau et des milieux aquatiques - JORF n°0036 du 11 février 2017

<sup>18</sup> Accréditation : « Attestation délivrée par une tierce partie, ayant rapport à un organisme d'évaluation de la conformité, constituant une reconnaissance formelle de la compétence de ce dernier à réaliser des activités spécifiques d'évaluation de la conformité » (norme ISO/CEI 17000).

L'agrément est un dispositif national qui complète les exigences de l'accréditation en intégrant des exigences réglementaires (limite de quantification, incertitude, participation à des comparaisons inter laboratoires par exemple).

<sup>19</sup> AQUAREF est le laboratoire national de référence pour la surveillance des milieux aquatiques. Il a pour mission d'élaborer les méthodologies communes en matière de mesures, de prélèvements et d'analyses et d'appuyer les autorités publiques et les opérateurs pour la définition et la mise en oeuvre des programmes de surveillance prévus par la DCE. <https://www.aquaref.fr/>.

<sup>20</sup> [http://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref\\_2014\\_D1a\\_LNE\\_MA18\\_pesticides\\_triazines\\_VF.pdf](http://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref_2014_D1a_LNE_MA18_pesticides_triazines_VF.pdf)  
[http://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref\\_2014\\_D1a\\_LNE\\_MA17\\_pesticides\\_phenylurees\\_VF.pdf](http://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref_2014_D1a_LNE_MA17_pesticides_phenylurees_VF.pdf)  
[http://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref\\_2013\\_D1b\\_BRGM\\_MA21\\_chlordecone5bhydro\\_eau\\_brute\\_VF.pdf](http://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref_2013_D1b_BRGM_MA21_chlordecone5bhydro_eau_brute_VF.pdf)  
[http://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref\\_2013\\_D1a3\\_INERIS\\_MA51\\_pesticides\\_DCE\\_VF.pdf](http://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref_2013_D1a3_INERIS_MA51_pesticides_DCE_VF.pdf)

### Prélèvement, conservation et prétraitement des échantillons

Dans le cadre du CS et de la surveillance environnementale, la qualité d'une mesure implique de garantir la maîtrise de l'ensemble de la chaîne de mesure depuis le prélèvement jusqu'à l'expression du résultat. Il n'est pas ici question de discuter des enjeux de représentativité des données qui sont liées à la stratégie d'échantillonnage.

Le prélèvement étant une étape critique, il doit être réalisé conformément aux référentiels normatifs existants (série ISO 5667, FD T 90-520) par des prestataires accrédités et/ou agréés. Dans le cadre de la surveillance environnementale, pour qu'un résultat de mesure soit rendu sous agrément, il est impératif que l'ensemble des opérations de la chaîne de mesure soit réalisé sous agrément (prélèvement et analyse).

La vérification de la stabilité des échantillons entre le prélèvement et l'analyse constitue une étape clé. En l'absence d'information normative sur la stabilité des métabolites recherchés (norme NF EN ISO 5667-3), cette vérification est de la responsabilité du laboratoire et est incontournable dans le cadre de l'accréditation. C'est un point particulièrement critique dans les départements et régions d'outre-mer (DROM) en raison des délais d'acheminement des échantillons vers la métropole qui sont généralement supérieurs à 48 heures. Cette vérification de stabilité des composés devrait être réalisée en matrice représentative du domaine d'application revendiqué par la méthode et en présence de la substance active, souvent moins stable que le métabolite (Boxall *et al.*, 2004).

Dès lors qu'une étude de stabilité porte sur une molécule qui est connue pour être un métabolite, il est impératif d'inclure le composé parent (SA) dans l'évaluation de la stabilité du produit de transformation (Figure 8). En effet, les produits de transformation peuvent avoir des temps de  $\frac{1}{2}$  vie plus longs que la SA. En conséquence, il pourrait être conclu à la stabilité (a) du produit de transformation alors que, en matrice et en mélange, la molécule est instable (b).

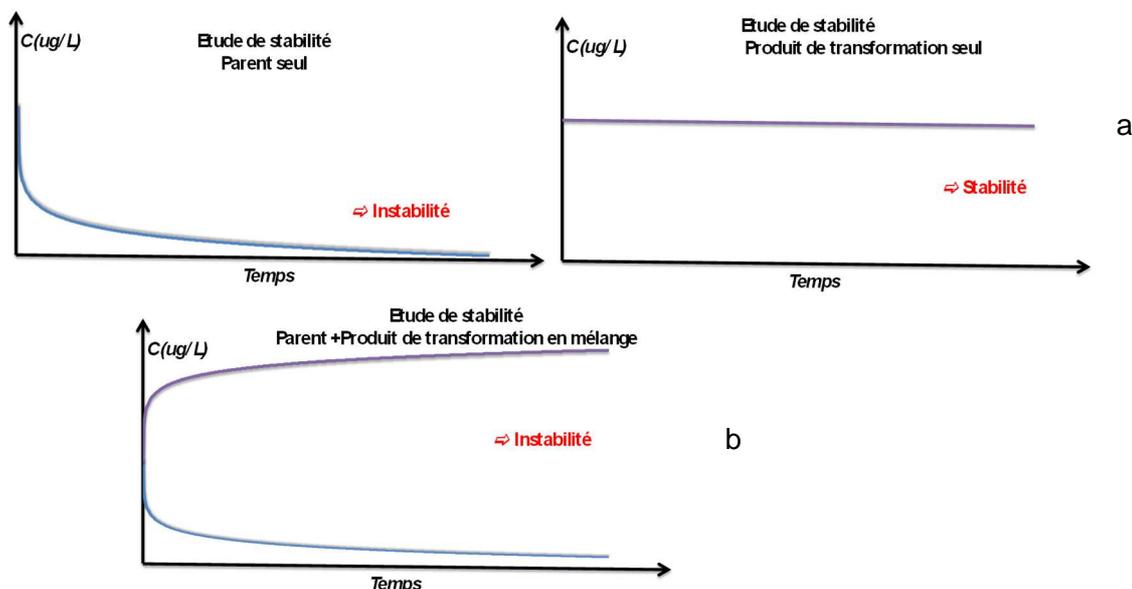


Figure 8 : Illustration de la problématique d'étude de stabilité sur des mélanges parent/produit de transformation.

[http://www.aquaref.fr/system/files/Fiche%20methode%20Aquaref\\_MA60\\_vf.pdf](http://www.aquaref.fr/system/files/Fiche%20methode%20Aquaref_MA60_vf.pdf)

<http://www.aquaref.fr/triazoles-autres-composes-benzotriazole-tolyltriazole-triclocarban-triclosan-bisphenol-methylparaben>

<http://www.aquaref.fr/derivees-oxaniliques-oxa-sulfoniques-esa-metolachlore-acetochlore-alachlore-metazachlore-dimethenamid>

Quels que soient les résultats obtenus lors de l'étude de stabilité du métabolite, le délai entre le prélèvement et l'analyse fixé pour le métabolite ne peut être supérieur au délai de stabilité du parent. En effet, si cette condition n'est pas remplie, il existe un risque de biais dans l'estimation de la concentration du produit de transformation dans l'échantillon au laboratoire. Cette thématique d'étude de stabilité des composés fait l'objet de travaux AQUAREF<sup>21</sup>.

### **Performances**

#### *Dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux*

En 2017, 34 laboratoires sont agréés pour l'analyse de pesticides et métabolites dans les EDCH avec des listes de composés agréés allant de 7 à plus de 500 par laboratoire et une médiane de 159 molécules par laboratoire. Au total 764 pesticides ou métabolites de pesticides font l'objet d'un agrément par au moins un laboratoire. Sur ces 764 molécules un peu moins de 10 % sont des métabolites. Au cours du dernier cycle d'agrément (5 ans), on observe une augmentation du nombre de molécules agréées, comparable pour les SA et métabolites, d'environ 40 %.

L'arrêté du 19 octobre 2017<sup>22</sup> relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire n'impose pas de méthode d'analyse pour les métabolites pertinents mais précise des exigences de performances. Ainsi, il est demandé de respecter une limite de quantification de 0,05 µg.L<sup>-1</sup> <sup>23</sup> (puis 0,03 µg.L<sup>-1</sup> à partir du 1er janvier 2020) et une incertitude analytique ne dépassant pas 30 % à la valeur paramétrique.

En 2017, des circuits d'essais d'aptitude<sup>24</sup> existent mais seulement 50 % des molécules faisant l'objet d'un agrément santé sont couvertes.

#### *Dans le cadre de la surveillance de l'environnement*

Dans ce cadre, l'agrément est donné par paramètre. En conséquence, la couverture est extrêmement hétérogène selon le paramètre considéré : 1 laboratoire agréé pour la DEDIA, 3 laboratoires agréés pour la 2-hydroxy-atrazine, 15 laboratoires agréés pour l'AMPA. À titre d'exemple, 34 laboratoires sont agréés pour l'atrazine (site labeau<sup>25</sup> consulté le 10/04/2017). Ceci reflète, d'une part, l'émergence de la reconnaissance de la problématique des métabolites de pesticides dans la réglementation « environnement » et, d'autre part, les difficultés analytiques liées aux niveaux de performance exigés (qui sont différents de ceux exigés en EDCH).

### **Difficultés analytiques**

Quel que soit le cadre réglementaire, l'analyse des métabolites de pesticides se heurte à différentes difficultés qui peuvent être réparties en différentes catégories listées ci-dessous :

- Identification de la molécule :
  - N° CAS inexistant,
  - Étalons analytiques de métabolites non disponibles,
  - Stéréo-isomérisation de la molécule à doser<sup>26</sup>,
  - Absence d'étalon interne analogue au métabolite pour fiabiliser la quantification,

---

<sup>21</sup> Moreau P., Ghestem JP., Botta F., Lepot B. – Délais de mise en analyse de paramètres surveillés dans les eaux naturelles continentales : synthèse documentaire et premières recommandations opérationnelles – Rapport AQUAREF 2015 – BRGM/RP-65507-FR ; Lardy-Fontan S., Lalere B. – Lignes directrices pour la conduite et la validation d'études de stabilité des paramètres physico-chimiques dans le domaine de l'eau – Rapport AQUAREF 2016 – 45 p.

<sup>22</sup> Arrêté du 19 octobre 2017 relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux.

<sup>23</sup> Limite de quantification fixée à 0,05 µg.L<sup>-1</sup> jusqu'au 31 décembre 2019 0,03 µg.L<sup>-1</sup> à partir du 1er janvier 2020 (à l'exception du glyphosate, glufosinate et AMPA pour lesquels la limite de quantification est fixée à 0,1 µg.L<sup>-1</sup>).

<sup>24</sup> Essais inter laboratoires permettant à un laboratoire de démontrer son aptitude vis-à-vis de ses pairs

<sup>25</sup> <http://www.labeau.ecologie.gouv.fr/index.php>

<sup>26</sup> <http://www.aquaref.fr/substances-stereoisomeres-surveillance-eaux-souterraines>

- Qualité des étalons analytiques : risque de biais sur le titre de la solution et présence d'impuretés qui peuvent être également des cibles,
- Concordance des différentes ressources : CAS, PDDB, Efsa, SANDRE, etc.
- Processus analytique :
  - Co-élution,
  - Dégradation dans la source d'ionisation,
  - Instabilité de certains pesticides en mélanges,
  - Compétition à l'ionisation (exaltation/extinction du signal),
  - Effet matrice, par exemple prise en compte des matières en suspension (MES).

La prise en compte (ou non) des matières en suspension en fonction de la méthode mise en œuvre constitue une préoccupation importante en particulier dans le cadre d'analyses d'eaux superficielles. Ce potentiel « effet méthode » (par la non prise en compte des molécules adsorbées sur les MES) apparaît toutefois limité en raison de la plus grande polarité des métabolites par rapport aux substances actives.

Un contrôle qualité interne et externe adapté permet néanmoins de se prémunir des principaux risques de biais en laboratoire. L'accréditation des laboratoires pour l'ensemble des métabolites mesurés et la couverture des molécules par des circuits interlaboratoires constituent deux garanties essentielles pour assurer la qualité des données produites.

### 3.3.2. Présence de métabolites de pesticides dans les EDCH (eaux distribuées, eaux de sources et eaux rendues potables par traitement)

La saisine portant spécifiquement sur les EDCH, un état de l'occurrence des métabolites de pesticides a été effectué uniquement dans les EDCH pour disposer d'une image de la situation. Pour plus d'informations sur la contamination des eaux par les métabolites de pesticides, les travaux suivants peuvent être consultés :

- Rapport du SOeS sur les pesticides : évolution des ventes, des usages et de la présence dans les cours d'eau depuis 2009 (SOeS 2017) ;
- Rapport du SOeS sur les pesticides dans les cours d'eau : légère baisse de 2008 à 2013 (SOeS 2016) ;
- Campagne exceptionnelle d'analyses de substances présentes dans les eaux souterraines de métropole (Lopez et Laurent 2013) ;
- Campagne exceptionnelle d'analyses de substances émergentes dans les eaux souterraines des DOM en 2012-2013 (Lopez *et al.*, 2013) ;
- Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la métropole et des DOM (Botta et Dulio 2014).

#### 3.3.2.1. Évolution des données produites dans le cadre du contrôle sanitaire des EDCH

Les listes de SA de pesticides et métabolites recherchés dans le cadre du CS sont établies par les ARS lors de l'élaboration des marchés publics selon des méthodologies qui leur sont propres. Celles-ci sont généralement basées sur différentes données d'entrée :

- la méthode SIRIS : outil de hiérarchisation basé sur les quantités utilisées et les propriétés physico-chimiques des substances actives ( $K_{oc}^{27}$ , solubilité,  $DT_{50}^{28}$ , hydrolyse),
- les résultats « positifs » du contrôle sanitaire pour la période écoulée,
- les molécules les plus fréquemment quantifiées au niveau national.

Ces listes sont susceptibles d'être influencées par les capacités analytiques des laboratoires prestataires retenus (absence de méthode analytiques disponibles au laboratoire pour

<sup>27</sup>  $K_{oc}$  : coefficient de partage carbone organique-eau.

<sup>28</sup>  $DT_{50}$  : le temps de demi-vie dans les sols.

certaines molécules, résultats rendus hors accréditation, transmission de résultats pour des molécules issues de la même méthode mais non demandée initialement). Pour l'attribution des marchés, la DGS recommande d'évaluer l'offre des laboratoires au regard des listes initialement demandées, sans prendre en compte les listes additionnelles proposées par les laboratoires. Actuellement les listes de pesticides recherchés dans le cadre du contrôle sanitaire des EDCH comportent quasiment exclusivement des produits phytopharmaceutiques ou métabolites de produits phytopharmaceutiques. Certains peuvent, toutefois, avoir un usage mixte phytopharmaceutique et biocide.

Sur les 764 pesticides et métabolites de pesticides couverts par l'agrément des laboratoires, plus de 90 % (708 en 2015) sont régulièrement recherchés dans le cadre du contrôle sanitaire des EDCH (Figure 9).

Plus de 3 millions de résultats concernant les pesticides et leurs métabolites sont produits chaque année dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux avec une augmentation de près de 100 % au cours des 5 dernières années (Figure 10).

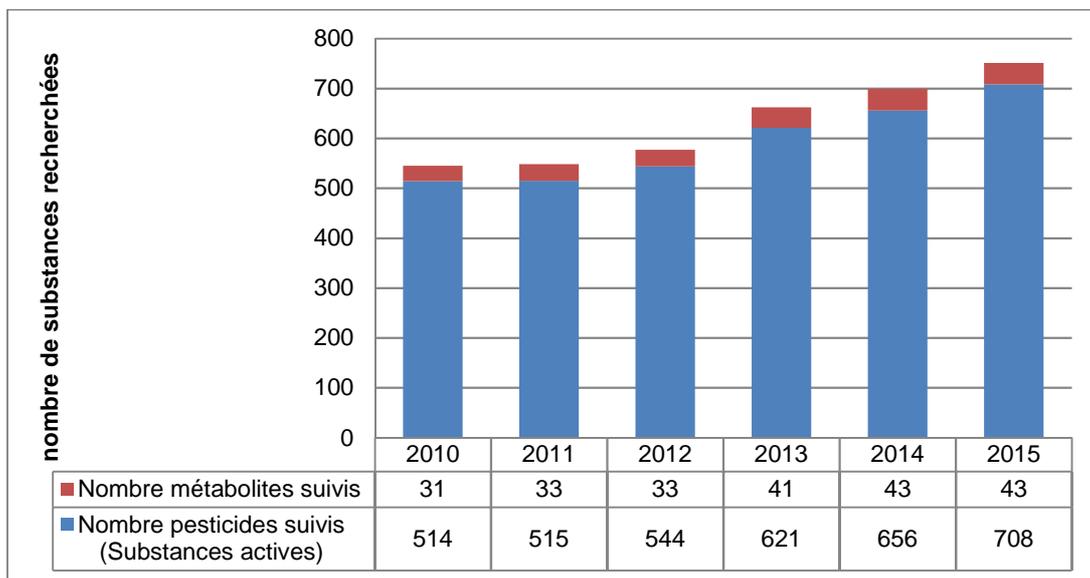


Figure 9 : Évolution du nombre de pesticides et de métabolites de pesticide<sup>29</sup> surveillés dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux entre 2010 et 2015.

<sup>29</sup> Identification des paramètres comme métabolites de pesticides réalisés par le LHN, antérieurement au travail d'identification des métabolites mené par le GT (voir annexe 2).

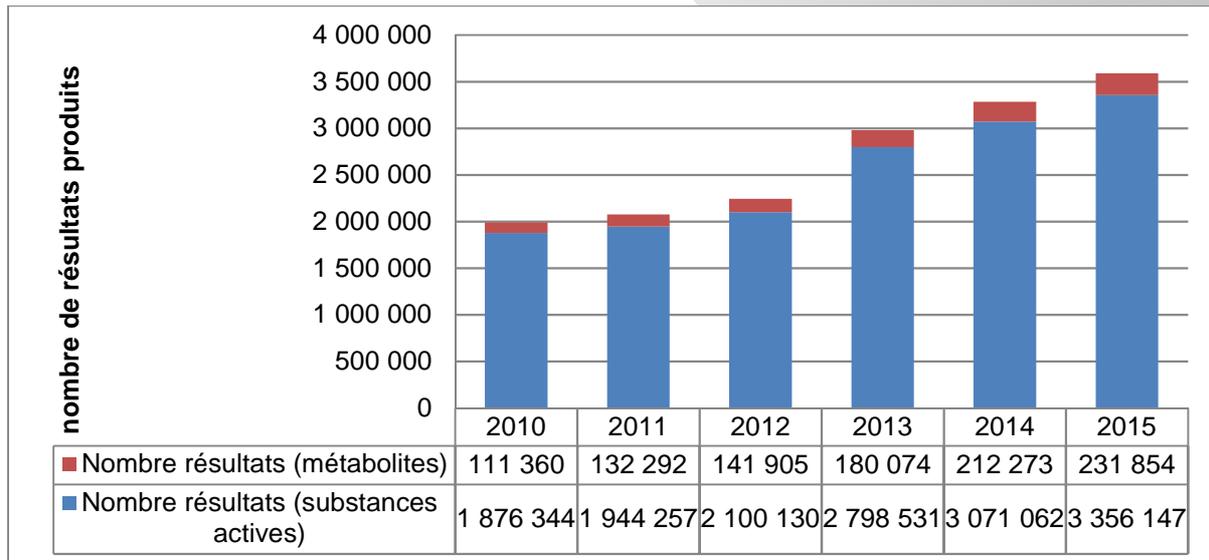


Figure 10 : Évolution du nombre de résultats d'analyse concernant les pesticides et leurs métabolites<sup>28</sup> disponibles dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux entre 2010 et 2015.

### 3.3.2.2. Présence de métabolites de pesticides dans les EDCH (eaux distribuées, eaux de sources et eaux rendues potables par traitement)

#### Eaux distribuées

Afin de disposer d'une image des métabolites de pesticides présents dans les EDCH en France (métropole et DOM), la contamination des EDCH par les experts a été étudiée pour 81 métabolites de pesticides à partir des données du contrôle sanitaire sur la période 2014-2015. L'annexe 2 détaille les modalités de sélection des métabolites de pesticides pour ce travail, liste les métabolites étudiés (Tableau A1.1) et expose les caractéristiques de l'extraction SISE-Eaux ayant permis d'obtenir les données du contrôle sanitaire des eaux pour caractériser la contamination des EDCH par les métabolites de pesticides.

Le tableau 2 présente les métabolites quantifiés au moins une fois dans des EDCH en 2014 ou 2015 avec le nombre d'analyses, le nombre de quantifications et le nombre de dépassements de la limite de qualité ainsi que leur concentration maximale mesurée dans les EDCH. Sur les 81 métabolites de pesticides étudiés, 28 ont été quantifiés au moins une fois dans des EDCH en 2014 ou 2015, dont 17 à une concentration dépassant au moins une fois la limite de qualité ( $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ ).

Les métabolites quantifiés plus de 20 fois en 2014 et/ou 2015 dans les EDCH en France sont : les métabolites de l'atrazine (DEA, 2-hydroxy-atrazine, DEDIA, DIA, déséthyl-2-hydroxy-atrazine), le 2,6-dichlorobenzamide, le déséthyl-terbutylazine, l'hydroxyterbutylazine, le déséthyl-terbuméton, des métabolites de chloroacétamides (métolachlore ESA, alachlore ESA, métolachlore OXA, métazachlore ESA), l'AMPA et le desméthylnorflurazon.

Les métabolites dont les concentrations dépassent la limite de qualité plus de 10 fois en 2014 et/ou 2015 dans les EDCH en France sont : des métabolites de l'atrazine (DEA, DEDIA, 2-hydroxy-atrazine), des métabolites de chloroacétamides (métolachlore ESA, métolachlore OXA, alachlore ESA, métazachlore ESA), le 2,6-dichlorobenzamide, le déséthyl-terbuméton, le déséthyl-terbutylazine, l'AMPA et le desméthylnorflurazon.

En 2014 et 2015, les concentrations les plus élevées mesurées dans les EDCH sont de  $3,6 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour le métolachlore ESA,  $2,4 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la déséthyl-déisopropyl-atrazine,  $1,1 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour le 2,6-dichlorobenzamide et de  $1,0 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour la déséthyl-atrazine.

Ces observations en termes notamment de fréquence de quantification et de dépassements de la limite de qualité des métabolites de pesticides recherchés convergent avec les données

fournies par les fédérations lors des auditions et celles du bilan de la qualité de l'eau du robinet vis-à-vis des pesticides en 2014 effectué par la DGS (DGS 2016). Toutefois, elles sont à nuancer en raison :

- des différences de limites analytiques entre les métabolites,
- des différences de limites analytiques entre les laboratoires pour un même métabolite,
- du nombre d'analyses réalisées par métabolite,
- et de la répartition géographique des analyses.

Lors de son audition le 2 février 2017, la FP2E signale que « *certain métabolites ne sont recherchés que dans certaines régions : c'est le cas des métabolites de l'alachlore, du métolachlore et du métazachlore recherchés uniquement dans le grand Ouest. Les métabolites de l'atrazine sont plus souvent détectés dans le Nord, l'Île de France et le grand Est ainsi que le métabolite du terbuméton* ». La FNCCR souligne que « *la recherche des métabolites de pesticides n'a pas été initiée de manière homogène par toutes les ARS* ». La méthodologie et les critères de choix des substances d'intérêt faisant l'objet d'une surveillance au titre du CS sont hétérogènes d'une région à une autre. Les zones d'utilisation des pesticides peuvent expliquer en partie certaines disparités géographiques.

Tableau 2 : Occurrence des métabolites de pesticides quantifiés dans les EDCH en 2014 et/ou 2015, données SISE-Eaux.

Métabolite	Nombre d'analyses	Nombre de quantifications	Fréquence de quantification	Nombre de dépassements de 0,1 µg.L <sup>-1</sup>	Fréquence de dépassement de 0,1 µg.L <sup>-1</sup>	Cmax en µg.L <sup>-1</sup>
Deséthyl-atrazine (DEA)	19 985	5 194	25,99 %	889	4,45 %	1,000
Deséthyl-déisopropyl-atrazine (DEDIA)	10 542	959	9,10 %	435	4,13 %	2,400
Métolachlore ESA	1 228	387	31,51 %	243	19,79 %	3,600
2,6 dichlorobenzamide	12 739	691	5,42 %	108	0,85 %	1,100
Deséthyl-terbuméton	13 237	438	3,31 %	41	0,31 %	0,600
Métolachlore OXA	1 225	54	4,41 %	22	1,80 %	1,500
Deséthyl-terbuthylazine	17 081	447	2,62 %	19	0,11 %	0,227
Alachlore ESA	1 202	62	5,16 %	19	1,58 %	0,930
AMPA	14 779	84	0,57 %	14	0,09 %	0,620
Métazachlore ESA	1 174	20	1,70 %	14	1,19 %	0,240
2-hydroxy-atrazine	14 323	1 120	7,82 %	13	0,09 %	0,520
Desméthylnorflurazon	7 604	53	0,70 %	10	0,13 %	0,430
Déisopropyl-atrazine (DIA)	19 533	671	3,44 %	9	0,05 %	0,140
Hydroxy simazine	9 883	10	0,10 %	3	0,03 %	0,250
Acétochlore ESA	438	5	1,14 %	3	0,68 %	0,479
Acétochlore OXA	437	1	0,23 %	1	0,23 %	0,130
Alachlore OXA	1 203	1	0,08 %	1	0,08 %	0,320
Hydroxy-terbuthylazine	10 379	306	2,95 %	0	-	0,079
Deséthyl-2-hydroxy-atrazine	4 903	36	0,73 %	0	-	0,069
1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylurée	10 841	11	0,10 %	0	-	0,067
Métazachlore OXA	1 173	3	0,26 %	0	-	0,055
Deséthyl-2-hydroxy-terbuthylazine	3 697	3	0,08 %	0	-	0,027
Sulfoxyde d'aldicarbe	5 024	3	0,06 %	0	-	0,013
Aldicarbe sulfoné	5 748	2	0,03 %	0	-	0,032
1-(3,4-dichlorophényl)-urée	10 610	1	0,01 %	0	-	0,078
Desméthylisoproturon	9 842	1	0,01 %	0	-	0,031
Sulfate d'endosulfan	9 265	1	0,01 %	0	-	0,024
DDD-2,4'	8 702	1	0,01 %	0	-	0,010

Source : Ministère chargé de la santé, ARS - Traitement : Anses

### EDCH conditionnées

En 2015, le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) a recherché 10 métabolites de pesticides dans 83 références d'EDCH conditionnées (79 eaux de source et 4 eaux rendues potables par traitement) destinées à être commercialisées en France en 2014 (métropole et DROM). Le choix des métabolites de pesticides étudiés a été effectué sur la base de travaux de hiérarchisation issus de données d'occurrence en France (SISE-Eaux, campagne exceptionnelle d'analyses de substances présentes dans les eaux souterraines de métropole (Lopez et Laurent, 2013), *etc.*) et de publications scientifiques. L'analyse des échantillons d'eau conditionnée a été réalisée au LHN par injection directe - chromatographie en phase liquide avec détection par spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS). Les limites de quantification sont comprises entre 0,005 et 0,02 µg.L<sup>-1</sup>. L'incertitude de mesure intra-laboratoire (k=2) est de l'ordre de 30 %.

Le tableau 3 présente les métabolites recherchés dans cette campagne avec le nombre d'analyses, le nombre de quantifications et les concentrations maximales mesurées dans les EDCH conditionnées, par type d'eau. Aucun métabolite de pesticide n'a été quantifié dans des eaux de source gazeuses ou dans des eaux rendues potables par traitement. Sur les 10 métabolites de pesticides recherchés, 5 ont été quantifiés au moins une fois dans une eau de source plate. Les concentrations maximales mesurées sont toutes inférieures à la limite de qualité et sont comprises entre 0,02 µg.L<sup>-1</sup> pour la DEA et 0,068 µg.L<sup>-1</sup> pour le métolachlore ESA.

**Tableau 3 : Métabolites de pesticides recherchés dans les eaux de source commercialisées en 2014 par le LHN.**

Substances	Nombre d'analyses	Nombre de quantifications	Fréquence de quantification	Cmax en µg.L <sup>-1</sup>
Métolachlore ESA	79	7	9 %	0,068
Déséthyl-atrazine (DEA)	79	4	5 %	0,020
2-hydroxy atrazine	79	3	4 %	0,030
Déséthyl-déiisopropyl-atrazine (DEDIA)	79	1	1 %	0,021
Métolachlore OXA	79	1	1 %	0,030
2,6 dichlorobenzamide	79	0	-	-
Déiisopropyl-atrazine (DIA)	79	0	-	-
Déséthyl-terbuméton	79	0	-	-
Déséthyl-terbutylazine	79	0	-	-
Hydroxy-terbutylazine	79	0	-	-

### 3.4. Efficacité des traitements d'élimination des métabolites de pesticides dans les EDCH

De manière générale, les métabolites des pesticides sont plus solubles dans l'eau, plus polaires et donc moins facilement éliminables que les molécules parentes par les traitements classiques utilisés en production d'eau destinée à la consommation humaine. Les procédés de traitement utilisés pour éliminer les métabolites sont principalement l'adsorption sur charbon actif et l'ozonation et plus rarement la nanofiltration. La coagulation-floculation-décantation (clarification) peut avoir une certaine efficacité pour quelques métabolites. Le site

internet de l'US-EPA (Drinking water treatability Database<sup>30</sup>) compile quelques données bibliographiques concernant le devenir des pesticides et métabolites dans les unités de production d'eau potable. Un rapport de l'Agence sanitaire « Food and Environment Research Agency » (FERA) publié au Royaume-Uni (Sinclair *et al.*, 2010) prédit également les performances des différents procédés de traitement d'EDCH sur l'élimination des pesticides et métabolites en employant des modèles basés sur des relations structure-activité.

Les données bibliographiques ainsi que les données issues de l'audit de la FP2E portent principalement sur les huit métabolites cités dans la saisine, l'AMPA et les métabolites de l'atrazine les plus fréquemment retrouvés.

### **3.4.1. Clarification physico-chimique**

Cette étape consiste en l'ajout de réactifs chimiques permettant l'élimination des matières en suspension, des colloïdes et des matières organiques naturelles.

Les expériences réalisées en laboratoire (jar-test) par Hladik *et al.* (2005) ont montré qu'une coagulation au sulfate d'aluminium (dose 30 mg.L<sup>-1</sup>) ou au chlorure ferrique (dose 20 mg.L<sup>-1</sup>) est inefficace (rendement inférieur à 10 %) pour éliminer l'alachlore, l'acétochlore et le métolachlore ainsi que leurs métabolites neutres (métabolites ne possédant pas de groupement sulfoniques ou carboxyliques). Les analyses réalisées dans des usines de production d'eau potable ne comportant ni de traitement d'adsorption au charbon actif ni d'oxydation chimique par ozonation ont confirmé que l'étape de clarification (coagulation, floculation, décantation) n'élimine pas les acides sulfoniques et oxaniliques de l'alachlore et du métolachlore ainsi que leurs molécules parents (Hladik *et al.*, 2006). Un rendement d'élimination de 70 % de l'AMPA peut être obtenu par une coagulation au chlorure ferrique au pH optimal de 6 (Legube, 2015).

Sinclair *et al.* (2010) estiment que la déséthyl-atrazine (DEA), le métazachlore OXA et l'AMPA sont éliminés à 25% par coagulation, floculation, décantation.

### **3.4.2. Adsorption sur charbon actif**

L'adsorption sur charbon actif est un procédé efficace pour la rétention de nombreux micropolluants organiques. L'adsorption est d'autant plus importante que les molécules sont peu polaires et peu solubles dans l'eau et que l'eau à traiter contient une faible teneur en carbone organique. Le charbon actif peut être mis en œuvre sous forme de poudre (CAP, granulométrie ≈ 15-30 µm) ou de grains (CAG, granulométrie ≈ 0,6-1 mm). Des procédés développés récemment mettent en œuvre des micro-grains (granulométrie : ≈ 0,3 à 0,5 mm).

#### **3.4.2.1. Adsorption sur charbon actif en poudre**

Le charbon actif en poudre peut être introduit en tête de la filière de traitement d'eaux de surface en même temps que les réactifs de coagulation-floculation. Dans les nouvelles filières de traitement, il est maintenant de plus en plus souvent injecté en continu après l'étape de coagulation/floculation/décantation ou flottation qui a éliminé une grande partie du carbone organique total (COT) (matière organique naturelle qui entre en compétition avec les micropolluants pour les sites d'adsorption), dans un réacteur spécifique d'adsorption couplé à une décantation. Ce procédé, qui met en œuvre une forte concentration en charbon actif dans le réacteur, une dose de charbon actif facilement ajustable, un renouvellement en continu du charbon actif et un adsorbant sous forme de poudre (cinétique d'adsorption rapide), garantit une bonne élimination de la plupart des micropolluants organiques.

<sup>30</sup> US EPA. Drinking water treatability Database. En ligne : <https://iaspub.epa.gov/tdb/pages/general/home.do>

Pour prédire les performances du charbon actif en poudre, Sinclair *et al.* (2010) ont classé les métabolites de pesticides en 7 catégories en fonction de leur coefficient de partage octanol/eau (Kow) et de leur charge (Tableau 4). Les métabolites ayant un log Kow supérieur à 4 peuvent être éliminés par adsorption sur charbon actif en poudre avec un rendement d'élimination supérieur à 90% alors que les métabolites très polaires ayant un log Kow négatif et existant sous forme anionique (comme par exemple l'AMPA, log Kow  $\approx$  -2,2) ne seront que très faiblement éliminés ou non retenus par le charbon actif en poudre (Tableau 4).

**Tableau 4 : Estimation de l'élimination des métabolites de pesticides par adsorption sur charbon actif en poudre (Sinclair *et al.*, 2010).**

Coefficient de partage octanol/eau (log Kow)	Charge de la molécule	Élimination par charbon actif en poudre
> 4	Nulle	90 %
Compris entre 0 et 4	Nulle (pH 7)	50 à 90 %
< 0	Nulle (pH 7)	25 à 50 %
Compris entre 0 et 1,5	Positive (base protonée)	50 à 90 %
Négatif	Positive (base protonée)	25 à 50 %
Compris entre 0 et 2,5	Négative (acide déprotoné)	25 à 50 %
Négatif	Négative (acide déprotoné)	< 25 %

Les rendements moyens d'élimination par un traitement au charbon actif en poudre des métabolites acides (ESA et OXA) de l'acétochlore et du métolachlore mesurés par Gustafson *et al.* (2003) dans 8 usines de production d'EDCH varient entre 8 % et 83 %. Cette grande variabilité des rendements d'élimination s'explique par la grande diversité des conditions de mise en œuvre du charbon actif (dose et temps et de contact) et de la qualité de l'eau (teneurs en métabolites et en COT). En réalisant des essais en laboratoire avec l'eau alimentant l'usine de production d'eau potable de Nasville (Illinois, USA), Gustafson *et al.* (2003) ont montré qu'un traitement au charbon actif en poudre (dose : 20 mg.L<sup>-1</sup> et temps de contact égal à 60 min) permet d'obtenir des rendements d'élimination de l'ordre de 35 à 45 % pour les métabolites ESA et OXA de l'acétochlore, de l'alachlore et du métolachlore. Ces rendements sont plus faibles que ceux obtenus avec les molécules parents (85 à 90 %) car les dérivés ESA et OXA sont sous forme dissociée au pH des eaux à traiter et donc plus solubles dans l'eau et moins adsorbables sur charbon actif que les molécules parentes.

Hladik *et al.* (2005) ont montré que les capacités d'adsorption de l'alachlore, de l'acétochlore, du métolachlore ainsi que de leurs métabolites neutres sur CAP (exprimées par le paramètre log K<sub>f</sub> de l'isotherme de Freundlich) sont proportionnelles au log(K<sub>ow</sub>).

Hladik *et al.* (2006 et 2008) ont aussi montré une moins bonne élimination des métabolites ESA et OXA de l'alachlore, de l'acétochlore et du métolachlore que des molécules parentes dans les usines de production d'eau potable mettant en œuvre un traitement par du charbon actif en poudre ou une filtration sur charbon actif en grains.

Au cours de l'audition de la FP2E, les représentants de la société Véolia ont indiqué que, d'après leurs données internes relatives aux métabolites du métolachlore, les rendements d'élimination varient de 47 à 96 % pour le métolachlore OXA et de 42 à 96 % pour le métolachlore ESA avec un taux de traitement de 30 mg.L<sup>-1</sup> alors que le rendement d'élimination de la molécule mère est de 80 à 99 % avec le même taux de traitement.

Selon des études internes de SUEZ de 2003 (Guillon *et al.*, 2016) les rendements d'élimination de la DIA varient de 50 à 80 % avec des taux de traitement en charbon de 1 à 2,5 mg L<sup>-1</sup> et atteignent plus de 95 % si le taux de traitement est de 7,5 mg.L<sup>-1</sup>. Les rendements d'élimination de la DEA et de la 2-hydroxy-atrazine sont comparables à ceux de la DIA.

#### 3.4.2.2. Filtration sur charbon actif en grains

Ce traitement consiste à faire passer l'eau à traiter sur des filtres remplis de charbon actif en grains (granulométrie de l'ordre de 0,6 à 1 mm, hauteur de couche 1,2 à 1,5 m, vitesse de filtration de l'ordre de 8 à 12 m.h<sup>-1</sup>). Le temps de contact de l'eau dans le filtre est en général d'une dizaine de minutes (en colonne vide). Le charbon actif doit être régénéré ou remplacé par du charbon actif vierge lorsque les limites de qualité pour les pesticides et les métabolites ne sont plus respectées (0,1 µg.L<sup>-1</sup> par substance et 0,5 µg.L<sup>-1</sup> pour l'ensemble des substances). La durée de vie des filtres dépend de la qualité de l'eau à traiter, des caractéristiques de l'adsorbant et des micropolluants et des conditions de filtration. Elle diminue fortement lorsque la concentration ou la polarité des micropolluants augmente et lorsque la teneur en COT augmente en raison de phénomènes d'adsorption compétitive.

Les rendements moyens d'élimination des métabolites ESA et OXA de l'acétochlore et du métolachlore par filtration sur charbon actif en grains, mesurés durant 3 ans sur 12 unités de production d'eau potable américaines, sont compris entre 24 et 31 % (valeurs extrêmes : 4 à 44 %) et sont plus faibles que les rendements moyens observés pour les molécules parents (53 à 55 %) (Gustafson *et al.*, 2003). Les campagnes de mesures montrent également une meilleure élimination des métabolites ESA et OXA de l'acétochlore et du métolachlore (rendements moyens 37 à 41 %) par la combinaison d'un traitement charbon actif en poudre suivi d'une filtration sur charbon actif en grains. Sur l'usine d'eau potable de Nashville (USA), cette combinaison permet ainsi d'obtenir des rendements globaux d'élimination de 74% pour le métolachlore ESA et de 67 % pour le métolachlore OXA.

Les résultats obtenus sur des unités pilotes de filtration (Volume d'eau filtré = (80 à 100)×10<sup>3</sup> volumes de CAG) ont montré que le métolachlore ESA, le métazachlore ESA et le métazachlore OXA sont beaucoup moins bien retenus que les molécules parents et peuvent être considérés comme des molécules difficilement éliminables par filtration sur charbon actif en grains (Haist-Gulde et Happel, 2012).

#### 3.4.2.3. Adsorption sur des micro-grains de charbon actif

Les nouveaux procédés d'adsorption qui ont été récemment développés mettent en œuvre des micro-grains de charbon actif dans des réacteurs à lit fluidisé ou à recirculation du charbon actif. Ces procédés semblent prometteurs car ils combinent les avantages des procédés utilisant du charbon actif en poudre (granulométrie fine garantissant une cinétique rapide et renouvellement en continu du charbon actif) et du charbon actif en grains (grande masse d'adsorbant dans le réacteur).

### 3.4.3. Traitements membranaires : nanofiltration et osmose inverse

Ces procédés sont rarement mis en œuvre spécifiquement pour l'élimination des métabolites de pesticides. L'efficacité de ces procédés dépendra des caractéristiques de la membrane (seuil de coupure, porosité, nature du polymère, charge de surface...), des métabolites (polarité, masse moléculaire, charge au pH de l'eau) et de l'eau à traiter (pH, salinité, matières organiques...) (Plakas et Karabelas, 2012 ; Madsen et Søgaard, 2014).

Bullet *et al.* (2011) donnent des abattements de 50 à 80 % pour la DIA par nanofiltration en fonction du pouvoir de coupure de la membrane et de 80 à 95 % pour l'osmose inverse.

### 3.4.4. Oxydation / désinfection chimique

Comme pour les autres micropolluants organiques, la prédiction des performances des procédés d'oxydation / désinfection par voie chimique (ozonation et chloration) peut être réalisée en exploitant les données sur des installations existantes, par le suivi des concentrations en métabolites en entrée et en sortie des réacteurs d'oxydation pour différentes doses d'oxydant et pour diverses qualité d'eau. En l'absence de ces données, les performances attendues peuvent être estimées à partir des valeurs des constantes cinétiques. Celles-ci peuvent être déterminées expérimentalement ou estimées en fonction de leur structure, à l'aide de relations structure-activité.

#### 3.4.4.1. Oxydation par l'ozone

La dégradation de micropolluants organiques par ozonation résulte d'une attaque directe assez sélective de l'ozone moléculaire ( $O_3$ ) ou/et d'une attaque radicalaire peu sélective initiée par les radicaux hydroxyles ( $HO^*$ ) libérés lors de la décomposition de l'ozone dans l'eau. Dans les conditions d'ozonation des EDCH, les métabolites possédant une constante cinétique de réaction vis-à-vis de l'ozone moléculaire ( $k_{O_3}$ ) supérieure à 100 à 200  $M^{-1}.s^{-1}$  ou possédant une constante cinétique de réaction vis-à-vis du radical hydroxyle ( $k_{HO^*}$ ) supérieure à 5  $10^9 M^{-1}.s^{-1}$  pourront être facilement dégradés par ozonation. En revanche, les métabolites ayant des valeurs de  $k_{O_3}$  et de  $k_{HO^*}$  respectivement inférieures à environ 1  $M^{-1}.s^{-1}$  et 5  $10^8$  à 1  $10^9 M^{-1}.s^{-1}$  seront difficilement éliminables par ozonation. L'efficacité de l'ozonation dépendra d'un certain nombre de paramètres comme la dose d'ozone et le temps de contact et pourra être affectée par la présence de fortes concentrations en pièges à radicaux hydroxyles (COT et ions hydrogencarbonate de l'eau).

Dans le cas des métabolites de l'atrazine, les données bibliographiques (De Laat *et al.*, 1994 ; Acero *et al.*, 2000) indiquent que la DEA et la DIA seront plus difficilement dégradées par voie radicalaire que l'atrazine et que la DEDIA peut être considérée comme réfractaire à l'oxydation radicalaire.

À notre connaissance, les valeurs des constantes cinétiques de réaction de  $O_3$  et de  $HO^*$  sur les acides sulfoniques et oxaniliques de l'alachlore, de l'acétochlore, du métolachlore et du métazachlore n'ont pas encore été déterminées. Ces métabolites devraient être assez facilement transformés par voie radicalaire lors d'une ozonation car ils ont une structure chimique proche des molécules parentes. Verstraeten *et al.* (2002) ont mesuré les concentrations en métabolites ESA et OXA de l'alachlore, de l'acétochlore et du métolachlore ainsi que de leurs molécules parents en entrée (concentrations comprises selon le composé entre 0,05 et 1,6  $\mu g.L^{-1}$ ) et en sortie des cuves d'ozonation de l'usine de production d'eau potable de Lincoln (Nebraska, USA). Pour les conditions d'ozonation appliquées dans l'usine (dose d'ozone de l'ordre de 1,5  $mg.L^{-1}$ , temps de séjour 12 à 32 min), l'ozonation conduit à des rendements moyens d'élimination de l'ordre de 79 % pour les métabolites ESA et OXA et de l'ordre de 63 % pour les molécules parents (Verstraeten *et al.*, 2002). Au cours de la même étude, les rendements obtenus avec les chloroacétamides et leurs dérivés ESA et OXA étaient similaires à ceux observés avec l'atrazine. Les sous-produits d'ozonation n'ont pas été recherchés. En ce qui concerne les métabolites neutres de ces trois chloroacétamides, des essais d'ozonation en laboratoire (dose d'ozone : 3  $mg.L^{-1}$  ; temps de contact : 30 min) ont conduit à des rendements d'élimination compris entre 60 et 100 %.

En l'absence de valeurs publiées pour les constantes cinétiques de réaction des oxydants sur les métabolites, Sinclair *et al.* (2010) ont utilisé des relations structure-propriétés pour prédire la réactivité des métabolites avec l'ozone et le chlore. La modélisation (Tableau 5) indique que les métabolites ESA et OXA du métazachlore devraient être facilement éliminés par ozonation et par ailleurs avec une meilleure efficacité que les métabolites de l'atrazine (DEA et DIA) et du glyphosate (AMPA).

**Tableau 5 : Pourcentages d'élimination de métabolites par ozonation et par chloration estimés par Sinclair *et al.* (2010).**

Molécule	Pourcentages d'élimination estimés	
	Traitement d'ozonation	Traitement de chloration
DEA	55,8	47,7
DIA	55,9	50
AMPA	77,4	15
Métazachlore OXA	86	35
Métazachlore ESA	99	35

Les données décrites dans le paragraphe suivant montrent que cette modélisation présente des limites car les métabolites présentés dans le tableau 5 sont en réalité réfractaires à une oxydation par le chlore dans les conditions de chloration des EDCH.

Enfin, l'ozonation peut parfois conduire à la formation de sous-produits plus toxiques. L'ozonation de la N,N-diméthylaminosulfotoluidine (DMST) et de la N,N-diméthylsulfamide (DMS), qui sont des métabolites du tolylfluanide, peut conduire à la formation de NDMA. Schmidt et Brauch (2008) ont montré que l'ozonation (6 mg.L<sup>-1</sup>, 30 min) de la DMST (2 µg.L<sup>-1</sup>) et de la DMS (2 µg.L<sup>-1</sup>) dans une eau de distribution conduit respectivement à des productions de NDMA de 106 ng L<sup>-1</sup> (rendement molaire 15 %) et de 620 ng.L<sup>-1</sup> (rendement molaire 52 %). Cette production de NDMA n'est cependant possible qu'en présence d'ions bromure ([Br<sup>-</sup>] > 15 à 20 µg L<sup>-1</sup>) (von Gunten *et al.*, 2010 ; Trogolo *et al.*, 2015).

#### 3.4.4.2. Oxydation par chloration

La chloration ne représente pas en soi un procédé de traitement pour éliminer les micropolluants organiques comme les métabolites de pesticides en raison de sa faible efficacité et de la formation des sous-produits de chloration. Toutefois, certaines molécules sensibles au chlore libre peuvent être dégradées par chloration au sein des unités de production d'EDCH ou dans le réseau de distribution. A notre connaissance, il n'existe pas de données bibliographiques sur les valeurs de constantes cinétiques de réaction du chlore sur des métabolites.

En utilisant des relations quantitatives structure-activité (QSAR), Sinclair *et al.* (2010) donnent une estimation d'élimination par chloration de 35 % pour les métabolites du métazachlore et de l'ordre de 50 % pour les métabolites de l'atrazine (DEA et DIA) (Tableau 5). Ces performances obtenues avec des QSAR montrent certaines limites car elles ne sont pas toujours confirmées par les analyses sur site.

Les analyses réalisées dans l'usine de production d'eau potable de la ville de Lincoln (Nebraska, USA) n'ont montré aucune diminution de la concentration en métabolites de l'atrazine (dont DEA, DIA) et des métabolites ESA et OXA de l'alachlore, de l'acétochlore et du métolachlore après l'étape de chloration dans l'usine (dose de chlore : 2,2 mg.L<sup>-1</sup>, temps de contact non précisé) (Verstraeten *et al.*, 2002). Hadlik *et al.* (2006) n'ont aussi montré aucune diminution significative des concentrations en acides sulfoniques et oxaniliques de l'alachlore et du métolachlore dans les unités de production d'eau potable comportant une étape de chloration en absence d'une étape d'adsorption sur charbon actif ou/et d'oxydation par ozonation. Dans une autre étude, Hadlik *et al.* (2005) ont montré que la chloration ([Cl<sub>2</sub>]<sub>0</sub> = 6 mg.L<sup>-1</sup>, [composé organique]<sub>0</sub> = 50 µg.L<sup>-1</sup>, pH 7, 6h, 20°C) ne conduit à aucune diminution significative de la concentration enalachlore, acétochlore et métolachlore ainsi que de leurs métabolites neutres ayant conservé le groupement acétanilide.

### 3.4.5. Oxydation physique : désinfection par rayonnements UV

La désinfection par rayonnement UV ne représente pas un procédé qui peut être mis en œuvre pour éliminer les pesticides et les métabolites car les doses UV appliquées en désinfection des eaux de distribution (de l'ordre de 400 J.m<sup>-2</sup>) sont en général beaucoup trop faibles pour permettre une élimination significative (> 10 %) d'un micropolluant organique.

### 3.4.6. Conclusion sur l'efficacité des traitements d'élimination des métabolites de pesticides

Au regard des données disponibles prises en compte ci-dessus, seuls les traitements d'adsorption sur charbon actif permettent d'obtenir des rendements significatifs d'élimination des métabolites de pesticides sous réserve que les conditions de mise en œuvre des procédés (dose de charbon actif en poudre, hauteur de lit de charbon actif en grains et vitesse de filtration, positionnement dans la filière de traitement) soient optimisées. Les nouveaux procédés de traitements d'adsorption mettant en œuvre du charbon actif en poudre ou des micro-grains de charbon actif sont plus efficaces que la filtration sur charbon actif en grains car le charbon actif est renouvelé en continu et permet donc une adsorption pérenne au cours du temps. Une préozonation peut aussi être envisagée en combinaison avec un traitement au charbon actif mais ce traitement présente le désavantage de conduire à la formation d'autres métabolites. Enfin, les traitements membranaires de nanofiltration et d'osmose inverse mis en œuvre dans des filières de traitement pour l'élimination de certains ions ou de micropolluants permettront l'élimination d'une grande partie des métabolites de pesticides.

## 3.5. Sources d'informations disponibles sur la toxicité des métabolites pour la santé humaine

Comme évoqué précédemment, les métabolites de pesticides retrouvés dans les EDCH peuvent être de natures très différentes. Ils n'ont pas tous les mêmes effets sur la santé, et les effets peuvent intervenir à des doses différentes.

Plusieurs types de données sont utilisables pour caractériser la toxicité d'un contaminant. Toutefois, les limites associées à chaque type de données conditionnent les conclusions qui pourront en être tirées. Ainsi, les données disponibles peuvent être de plusieurs types :

- des études épidémiologiques, qui peuvent mettre en évidence un effet chez l'Homme mais qui sont difficilement utilisables pour établir une valeur toxicologique de référence (VTR) par voie orale,
- des études de toxicité chez l'animal, qui peuvent mettre en évidence un effet et une relation dose-réponse chez l'animal,
- des tests *in vitro*, qui peuvent mettre en évidence, par exemple, une activité génotoxique ou les événements clés d'un potentiel mécanisme d'action,
- des relations structure-activité (QSAR) qui donnent une indication sur les effets possibles de la molécule en fonction de sa structure chimique.

Parmi ces différentes données disponibles, la qualité et la validité des méthodes et des résultats présentés peuvent être variables. Cependant, il est à noter que pour certains métabolites, aucune donnée toxicologique n'est disponible.

Pour proposer des critères de pertinence des métabolites dans les EDCH basés sur des considérations sanitaires, applicables à tous les métabolites potentiellement présents dans les EDCH, il est nécessaire de connaître et de qualifier les données disponibles sur lesquelles ces critères peuvent reposer. C'est pourquoi, les paragraphes ci-dessous listent les sources de données disponibles, concernant la toxicité des métabolites de pesticides pour la santé humaine.

### 3.5.1. Nature de l'information disponible sur les métabolites de substances actives phytopharmaceutiques évalués dans le cadre du règlement (CE) 1107/2009

En premier lieu, pour certains métabolites des SA phytopharmaceutiques, des informations toxicologiques sont susceptibles d'être disponibles dans les dossiers réglementaires déposés par les industriels. En effet, bien que les études de toxicité sur les métabolites ne soient pas exigées de façon systématique dans le cadre de l'approbation des substances actives phytopharmaceutiques selon le règlement (CE) No 1107/2009, le règlement (UE) No 283/2013 relatif aux exigences en matière de données applicables aux substances actives, précise : « *Les décisions relatives à la nécessité d'effectuer des études complémentaires doivent être prises au cas par cas. Si, par suite de processus métaboliques ou autres, les métabolites présents dans les végétaux ou dans les produits animaux, les sols, les eaux souterraines et l'air diffèrent de ceux présents chez les animaux utilisés pour les études toxicologiques ou sont détectés dans de faibles proportions chez les animaux, il convient d'effectuer d'autres essais au cas par cas, en tenant compte de la quantité du métabolite et de sa structure chimique par rapport au précurseur* ».

Dans un premier temps, les études de toxicité visent à évaluer en premier lieu le potentiel génotoxique des métabolites. Trois essais *in vitro* sont en général réalisés (dénombrements bactériens relatifs à la mutation génique, essai combiné pour les aberrations chromosomiques de structure et de nombre dans des cellules de mammifères et essai de mutation génique dans des cellules de mammifères), conformément au document guide Sanco/221/2000. Des essais complémentaires *in vivo* peuvent également être disponibles si l'un des essais *in vitro* donne un résultat équivoque ou positif. Parmi les études de toxicité, un essai de toxicité aiguë après exposition par voie orale ou une étude de toxicité après ingestion à court terme (28 jours ou 90 jours) sont les plus couramment rencontrés dans les rapports d'évaluation des SA. En fonction du profil toxicologique de la SA, et conformément au document guide Sanco/221/2000 (voir détails dans le chapitre 3.6.2 et Annexe 4), d'autres essais de toxicité peuvent également être réalisés (par exemple, étude de la toxicité pour le développement prénatal). De plus, les résultats d'analyses (Q)SAR sont parfois rapportés (cf. § 3.5.3).

Les études disponibles dans les rapports d'évaluation (*Draft Assessment Report* – DAR, *Renewal Assessment Report* – RAR, ainsi que leurs éventuels addenda) des SA phytopharmaceutiques et de leurs métabolites sont dans la grande majorité des cas effectuées conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et respectent les protocoles figurant dans les lignes directrices de l'OCDE<sup>31</sup>.

De plus, conformément à la réglementation en vigueur, les rapports d'évaluation des substances actives phytopharmaceutiques doivent comprendre les données de toxicité pertinentes issues du corpus documentaire scientifique, validées par la communauté scientifique, relative à la substance active et également à certains métabolites. Ces données, bien que n'étant pas conformes aux lignes directrices de l'OCDE et ne suivant pas les BPL dans la plupart des cas, peuvent apporter des informations utiles relatives aux effets potentiels ou avérés des métabolites sur la santé humaine.

### 3.5.2. Cas des métabolites disposant de valeurs sanitaires maximales (Vmax)

La Vmax correspond à la concentration maximale d'une SA de pesticide ou d'un métabolite dans l'eau de boisson considérant qu'elle n'entraîne aucun effet néfaste pour la santé sur la base des critères toxicologiques retenus et en l'état actuel des connaissances. Elle constitue un repère à ne pas dépasser en cas de dérogation à la limite de qualité de 0,1 µg.L<sup>-1</sup>. Ces Vmax ont donc vocation à n'être utilisées que pendant un temps limité (§ 3.1.1).

<sup>31</sup> OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

Les modalités de construction des Vmax ont été publiées par l'Afssa (2007a). Les Vmax sont établies sur la base de VTR existantes, choisies pour chaque molécule. La valeur la plus conservatrice est retenue parmi les VTR proposées par les trois instances suivantes : Union européenne (Journal de l'Efsa), Organisation mondiale de la santé ou Joint FAO/OMS Meeting on Pesticide Residues (JMPPR). À défaut, une autre VTR issue de la littérature scientifique (articles publiés) ou d'organismes internationaux (exemples : ATSDR, US EPA, etc.) peut être retenue. En l'absence de VTR pour un métabolite de pesticide retrouvé dans les EDCH, l'expertise évalue, si l'utilisation de la VTR de la molécule mère est pertinente au regard d'éventuelle analogie structurale entre les deux molécules pour évaluer les risques sanitaires liés à la présence d'un métabolite dans l'eau de boisson.

L'annexe 3 détaille les 22 Vmax établies par l'Agence pour les métabolites de pesticides en précisant les VTR et les effets critiques retenus. Il est à noter que pour 4 métabolites, aucune Vmax n'a pu être établie, par manque de données.

### 3.5.3. Autres cas

Pour les métabolites dont la toxicité n'a pas été évaluée en amont de la (ré)approbation des substances actives des produits phytopharmaceutiques (métabolites d'anciennes substances actives, métabolites issus des traitements, etc.) ou pour les métabolites qui ne sont pas issus de substances actives phytopharmaceutiques (métabolites de biocides), la littérature scientifique peut également apporter des informations concernant leur toxicité.

En l'absence de données expérimentales disponibles, des méthodes *in silico*, utilisant des bases de données issues d'expérimentations *in vitro* ou *in vivo*, peuvent fournir une prédiction du profil (géo)-toxicologique d'une molécule. Ainsi, les modèles (Q)SAR (Relation (Quantitative) Structure-Activité) permettent de prédire les effets possibles d'une molécule en se basant sur des analogies structurales avec des substances pour lesquelles des données expérimentales existent. Une évaluation approfondie de la validité des logiciels (Q)SAR utilisés et des résultats obtenus dans les différents modèles utilisés doit systématiquement être réalisée.

## 3.6. Définition et critères d'évaluation de la pertinence des métabolites des substances actives phytopharmaceutiques dans les eaux souterraines dans le cadre de la réglementation « produits phytopharmaceutiques »

### 3.6.1. Définition de la pertinence des métabolites de pesticides par le règlement 1107/2009

Comme évoqué précédemment (cf. chapitre 3.1), les dispositions des différentes réglementations encadrant les pesticides dans les eaux s'appliquent aux métabolites pertinents mais seul le règlement CE/1107/2009 concernant la mise sur le marché des PPP définit la notion de métabolites pertinents. Ainsi : « *un métabolite est jugé pertinent s'il y a lieu de présumer qu'il possède des propriétés intrinsèques comparables à celles de la substance mère en ce qui concerne son activité cible biologique, qu'il représente, pour les organismes, un risque plus élevé que la substance mère ou un risque comparable, ou qu'il possède certaines propriétés toxicologiques qui sont considérées comme inacceptables. Un tel métabolite est pertinent dans le cadre de la décision générale d'approbation ou de la définition de mesures visant à réduire les risques.* »

### 3.6.2. Critères d'évaluation de la pertinence des métabolites des substances actives des produits phytopharmaceutiques dans les eaux souterraines

Comme décrit au chapitre 3.1.3, les objectifs et modalités d'évaluation des métabolites des SA phytopharmaceutiques dans les eaux souterraines et dans les eaux de surface sont différents.

Considérant :

- les questions de la saisine et l'objectif de déterminer des critères d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH (eau d'origine souterraine, superficielle et eau traitée) en prenant en compte le risque sanitaire pour le consommateur,
- que certains EM s'appuient sur le document guide DG Sanco 221/2000 pour évaluer la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH (cf. § 3.7),

le GT résume la démarche édictée dans le document guide DG Sanco 221/2000 afin d'apprécier son applicabilité dans le cadre de la saisine.

#### Description de la démarche du document guide DG Sanco 221/2000

L'objectif de ce document est de fournir des lignes directrices aux notifiants et aux EM dans le cadre de l'examen des SA, en application du règlement 1107/2009 encadrant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

Le guide DG Sanco 221/2000 expose une méthodologie permettant de déterminer la pertinence d'un métabolite. Ce document d'orientation se concentre exclusivement sur l'évaluation de la pertinence des métabolites susceptibles d'être présents dans les eaux souterraines.

L'évaluation réalisée suivant cette méthodologie entre dans le cadre de l'approbation de la substance active et des préparations.

L'évaluation de la pertinence est réalisée en prenant en compte la protection de la santé des consommateurs par le biais de la contamination hydrique mais également la protection de la ressource.

Par conséquent, le document guide DG Sanco 221/2000 décrit un schéma pour déterminer si un métabolite est pertinent (et dans ce cas, il est soumis à la limite de qualité  $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) ou non pertinent en utilisant des critères d'acceptabilité se basant sur l'activité biologique, la génotoxicité et sur d'autres effets toxiques. De plus, dans le cas où un métabolite est classé non pertinent, il est soumis au cas par cas à d'éventuelles évaluations complémentaires en fonction de sa concentration prédite dans l'eau souterraine.

Le processus d'évaluation de la pertinence se fait de manière séquentielle en 5 étapes (cf. Annexe 4).

Les étapes 1 et 2 visent à préciser les métabolites dont l'évaluation de la pertinence sera nécessaire. Des études de dégradation dans le sol et de mobilité en lysimètres permettent d'identifier les métabolites « majeurs ». En effet, d'après le document guide DG Sanco 221/2000, pour des raisons pratiques et de faisabilité technique, il pourrait ne pas être possible d'identifier des métabolites dits « mineurs » (<10 % du total appliqué sur une base molaire) qui apparaissent de manière transitoire dans le sol ou des métabolites qui se trouvent en très faible quantité (<5 % du total appliqué sur une base molaire) et qui n'ont pas tendance à s'accumuler. Des limites similaires s'appliquent aux études en lysimètres, où la caractérisation des métabolites trouvés en petites quantités dans les lixiviats n'est pas toujours possible.

À l'issue des étapes 1 et 2, les métabolites susceptibles d'être présents dans les eaux souterraines, et dont la pertinence devra être déterminée (étape 3), ont été identifiés et caractérisés. Les étapes 4 et 5 concernent uniquement les métabolites classés non pertinents.

### Étape 1

La 1<sup>ère</sup> étape vise à exclure les métabolites identifiés dans les études précitées comme « métabolites non préoccupants ». Il s'agit :

- du CO<sub>2</sub> ou d'un composé inorganique, ne contenant pas de métal lourd ; ou,
- d'un composé organique de structure aliphatique, d'une longueur de chaîne de 4 ou moins, qui ne se compose que d'atomes C, H, N ou O et qui n'a pas de « structures d'alerte » telles qu'époxyde, nitrosamine, nitrile ou d'autres groupes fonctionnels de préoccupation toxicologique connue ; ou,
- d'une substance dont on sait qu'elle ne présente aucun risque toxicologique ou écotoxicologique et qui est naturellement déjà présente à des concentrations beaucoup plus élevées dans le compartiment concerné.

Si une de ces conditions est remplie, le métabolite est considéré comme un métabolite non préoccupant et aucune donnée supplémentaire n'est requise.

### Étape 2

La 2<sup>e</sup> étape consiste à quantifier la contamination potentielle des eaux souterraines. Les métabolites, non exclus à l'étape 1, identifiés dans les études de dégradation dans le sol et / ou les études en lysimètres ou les études de lixiviation sur le terrain doivent être caractérisés s'ils remplissent l'une des conditions précitées :

- métabolites représentant plus de 10 % de la masse de SA appliquée sur le sol à un temps de l'étude ;
- métabolites représentant plus de 5 % de la masse de SA appliquée sur le sol lors d'au moins deux mesures séquentielles de l'étude ;
- métabolites pour lesquels le taux maximal de formation n'a pas été atteint à la fin de l'étude de dégradation dans le sol.

Les concentrations prévisibles dans les eaux souterraines sont déterminées à l'aide des *scenarii* agro-pédoclimatiques proposés dans les documents guides européens<sup>32</sup>.

À l'issue des étapes 1 et 2, les métabolites susceptibles d'être présents dans les eaux souterraines et dont la pertinence devra être déterminée, ont été identifiés et caractérisés.

### Étape 3

La 3<sup>e</sup> étape consiste à identifier les métabolites pertinents sur la base de critères d'activité biologique, de génotoxicité et d'autres propriétés toxicologiques, en particulier la reprotoxicité et la cancérogénicité (cf. détails Annexe 4).

Il est par ailleurs à noter que, lors de la revue des propriétés toxicologiques du métabolite, son profil toxicologique peut être renseigné, pour des raisons pragmatiques, en prenant en compte la classification toxicologique<sup>33</sup> de la substance active mère. Toutefois, indépendamment de la

<sup>32</sup> FOCUS (2014) Assessing Potential for Movement of Active Substances and their Metabolites to Ground Water in the EU. Report of the FOCUS Ground Water Work Group, EC Document Reference Sanco/13144/2010 version 3, October 2014, 613 pp.

<sup>33</sup> Selon les critères de la directive 67/548/CEE - Il est à noter que le document guide Sanco/221/2000 a été publié en 2003. Le document réglementaire en vigueur à cette date concernant la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances actives était la directive 67/548/CEE. Cette directive a été abrogée par le règlement (CE) n°1272/2008 entré en vigueur en 2009. Un tableau de conversion entre la classification établie selon la directive 67/548/CEE et la classification établie selon le règlement (CE) n°1272/2008 est disponible en Annexe VII du règlement (CE) n°1272/2008. Néanmoins, pour certaines classes de danger, les critères de classifications définis dans le règlement (CE) n°1272/2008 sont différents de ceux définis dans la directive 67/548/CEE et une analyse plus approfondie des données disponibles peut être nécessaire.

classification de la substance active mère, si le produit de dégradation est suspecté être toxique ou hautement toxique, un essai ciblé peut être considéré nécessaire.

À l'issue de cette étape, si un métabolite présente une activité biologique significative et/ou un potentiel génotoxique et/ou un profil toxicologique défavorable, il est considéré comme pertinent.

#### Étapes 4 et 5 :

Ces étapes s'appliquent aux métabolites classés non pertinents à l'issue de l'étape 3. Le détail est présenté en annexe 4.

L'objectif de cette étape est d'évaluer l'exposition aux métabolites en se basant sur leurs concentrations prédictives afin de s'assurer que la contamination des ESO n'entraîne pas de risque inacceptable pour le consommateur.

Un seuil est fixé à  $0,75 \mu\text{g.L}^{-1}$  au-dessus duquel des évaluations complémentaires sont exigées. Ce seuil est basé sur le seuil de préoccupation toxicologique (Threshold Toxicological Concern -TTC) fixé à  $1,5 \mu\text{g}$  par personne et par jour, en considérant une consommation de 2 L d'eau par jour et une exposition hydrique de 100 %, provenant uniquement des eaux souterraines.

Ainsi, si un métabolite non pertinent est prédit à des concentrations comprises entre  $0,75$  et  $10 \mu\text{g L}^{-1}$ , une estimation affinée de l'exposition des consommateurs doit être réalisée (étape 5 – voir annexe 4).

La valeur limite de  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  a été choisie pour des raisons pragmatiques. Par ailleurs, il s'agit de la limite de qualité définie dans la directive 98/83/CE pour les hydrocarbures chlorés aliphatiques comme le trichloroéthylène. En effet, certains métabolites de pesticides peuvent appartenir à cette famille chimique. Cependant, pour ceux appartenant à d'autres familles chimiques définies dans la directive, des limites différentes peuvent s'appliquer.

### **3.7. Modalités de gestion des métabolites « non pertinents » dans les EDCH d'autres États membres (EM) de l'Union européenne**

La directive 98/83/CE fixe des valeurs seuils dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents, sans définir la notion de pertinence dans les EDCH ni préciser les modalités d'évaluation de cette pertinence.

Par conséquent, la stratégie retenue vis-à-vis des métabolites de pesticides dans les EDCH varie d'un EM à un autre.

À l'occasion de réunions de l'ENDWARE<sup>34</sup>, ce point a été abordé par les EM sur la base d'un questionnaire (octobre 2015).

Certains EM, comme la France, le Luxembourg, le Danemark et la Croatie considèrent que tous les métabolites détectés dans les EDCH sont par défaut pertinents et la limite de qualité de  $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$  s'applique alors.

D'autres EM comme l'Allemagne, la Belgique, le Portugal, l'Autriche, le Royaume-Uni, la République Tchèque, et les Pays-Bas font une distinction entre métabolites pertinents et métabolites non pertinents.

Certains de ces EM (Autriche, Pays-Bas, République Tchèque, Croatie, et certains « Länder » allemands) s'appuient sur les conclusions de l'évaluation de la pertinence réalisée conformément aux préconisations du document guide DG Sanco 221/2000. Ces conclusions sont édictées dans le journal de l'Efsa. D'autres ont développé une approche alternative : Allemagne (certains Länder), Belgique (Wallonie), Royaume-Uni.

<sup>34</sup> European Network of Drinking Water Regulator - groupe informel en charge de l'élaboration de réglementations sur l'EDCH de pays membres de l'Union européenne.

Certains appliquent les valeurs limites issues du guide DG Sanco 221/2000 (notamment la valeur haute de  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ ), d'autres proposent leurs propres valeurs seuils pour les métabolites non pertinents dans les EDCH, tandis que des pays comme le Royaume-Uni n'en proposent pas.

Les stratégies retenues par certains de ces EM vis-à-vis des métabolites de pesticides dans les EDCH sont présentées ci-dessous :

### Royaume-Uni

Le Royaume-Uni considère un métabolite pertinent dans les EDCH s'il possède des propriétés pesticides similaires à celles du parent. Aucune valeur seuil n'est fixée pour les métabolites non pertinents dans les EDCH. Il n'existe pas, à la connaissance du GT, de mesures spécifiques relatives à la gestion de ces métabolites de pesticides non pertinents.

L'Agence de sécurité sanitaire « Food and Environment Research Agency » (FERA) a réalisé en 2010 une étude sur les métabolites de pesticides présents dans les eaux du Royaume-Uni afin de déterminer si les mesures de surveillance mises en œuvre nécessitaient d'être renforcées (FERA, 2010).

Pour ce faire, il s'agissait :

- a) d'examiner et rassembler les informations d'identité, de propriété et d'occurrence des métabolites de pesticides actuellement approuvés au Royaume-Uni,
- b) d'établir une liste des métabolites les plus préoccupants d'un point de vue toxicologique et/ou qui présentent une activité « pesticide »,
- c) d'estimer la concentration probable des métabolites identifiés dans l'eau potable,
- d) d'estimer les risques sur la santé humaine,
- e) de mesurer l'impact des traitements (la chloration et l'ozonation) en terme d'efficacité et en terme de formation de sous-produits indésirables.

Il ressort de cette étude que :

- des données en nombre limité existent au Royaume-Uni sur la présence de métabolites de pesticides dans les eaux brutes et les EDCH. La plupart des données disponibles concernent les métabolites de l'heptachlore et du DDT, mais aucune donnée n'est disponible sur les métabolites des pesticides les plus couramment utilisés ;
- 485 métabolites ont été identifiés à partir de pesticides homologués au Royaume-Uni et de ceux qui ont récemment perdu leur homologation. Parmi ces 485 métabolites, 53 ont été sélectionnés pour une étude approfondie : la sélection s'est faite sur le potentiel de contamination de la ressource en intégrant des estimations de leur usage, les taux de formation dans le sol, la persistance, la mobilité et la toxicité estimées et/ou l'exposition potentielle à une activité « pesticide » ;
- des concentrations prévisibles des métabolites dans les eaux brutes, sur trois bassins de captage sélectionnés, ont été estimées ;
- ce document rapporte une efficacité variable des traitements des EDCH en fonction du métabolite (15 % à 99 %). L'identification des composés potentiellement formés lors de la chloration et/ou de l'ozonation par des méthodes de calcul aboutit à un nombre excessif de composés ne permettant pas une revue de la toxicologie potentielle de l'ensemble des molécules ;
- les résultats de l'évaluation des risques pour les 53 composés sélectionnés ont été jugés généralement peu préoccupants.

Le rapport conclut que rien ne permet, à ce stade de connaissance, de dire si les directives actuelles de la DWI<sup>35</sup> en matière de surveillance des métabolites de pesticides dans les EDCH doivent être modifiées. Toutefois, il serait nécessaire de consolider ces conclusions par des données expérimentales en raison des incertitudes liées aux approches prédictives.

---

<sup>35</sup> DWI : Drinking water inspectorate

## Allemagne

La transposition allemande de la directive 98/83/CE reprend le terme de « métabolites pertinents » sans y rattacher de définition spécifique.

En 2004, les autorités allemandes chargées de l'homologation des pesticides ont publié leur propre procédure d'évaluation de la pertinence (Michalski *et al.*, 2004)<sup>36</sup> qui suit de près le document guide DG Sanco 221/2000, en retenant toutefois une limite plus sévère dans l'évaluation de l'activité biologique (30% au lieu de 50%). Il est alors proposé, pour les eaux souterraines, des valeurs de gestion pour les métabolites non pertinents s'échelonnant entre 0,75 µg.L<sup>-1</sup> et 10 µg.L<sup>-1</sup> à l'instar de ce qui est proposé dans le document guide DG Sanco 221/2000.

Cependant, une stratégie de gestion concernant des molécules non réglementées et de toxicité non ou peu documentée (molécules « émergentes ») retrouvées dans les EDCH a été mise en place dès 2003 par l'UBA<sup>37</sup>. Cette dernière repose sur 5 niveaux de valeurs sanitaires indicatives (« Gesundheitliche Orientierungswerte » : 0,01-0,1-0,3-1,0-3,0 µg.L<sup>-1</sup>, basés sur des seuils de préoccupation toxicologique) ainsi que sur des propositions de valeurs guides dans l'eau réalisées par des instances internationales depuis 1993, pour 50 molécules retrouvées dans des EDCH. Les trois premiers niveaux (0,01, 0,1 et 0,3 µg.L<sup>-1</sup>) sont destinés à des molécules de toxicité non connue mais porteuses d'une structure chimique en faveur d'une génotoxicité potentielle (structures d'alerte). Les 2 derniers niveaux se rattachent aux seuils de préoccupation toxicologique de 18 µg.j<sup>-1</sup> pour les organophosphorés et de 90 µg.j<sup>-1</sup> pour les substances de la classe III de Cramer (10% pour la voie hydrique, 2 L.j<sup>-1</sup>) (Dieter, 2014).

En 2006, le ministère fédéral de la santé d'Allemagne a souhaité qu'une clarification soit faite dans la mesure où certaines substances pouvaient être simultanément considérées comme métabolite de pesticide non pertinent pour les eaux souterraines dans le processus d'homologation et comme contaminant pertinent pour les EDCH.

Après avoir entendu la Commission de l'eau potable, l'UBA a recommandé pour les métabolites non pertinents considérés comme des contaminants préoccupants de l'eau potable :

- des valeurs sanitaires indicatives de 1,0 ou 3,0 µg.L<sup>-1</sup>, sur la base des recommandations de mars 2003, en fonction de la qualité des données toxicologiques disponibles pour le métabolite non pertinent dans l'homologation considéré et sans limitation dans le temps. La valeur de 3 µg.L<sup>-1</sup> s'applique à des molécules sans potentialité génotoxique, neurotoxique ou reprotoxique. Pour des cas isolés et documentés, la limite maximale peut être ajustée à la hausse. L'utilisation de la valeur de 0,3 µg.L<sup>-1</sup>, réservée à des substances non génotoxiques dont la toxicité générale est totalement inconnue, est écartée pour les métabolites non pertinents au motif qu'il existe toujours un corpus de données toxicologiques au moins issues de l'évaluation du composé parent.
- une valeur de précaution (« Vorsorge-maßnahme wert »), de 10 µg.L<sup>-1</sup> sur la base du guide Sanco 221/2000. Cette valeur n'est acceptable que temporairement (10 ans au maximum) dans l'attente de l'adoption d'une disposition réglementaire spécifique.

<sup>36</sup> Michalski, B., Stein, B., Niemann, L., Pfeil, R., Fischer, R., 2004. Beurteilung der Relevanz von Metaboliten im Grundwasser im Rahmen des nationalen Zulassungsverfahrens für Pflanzenschutzmittel. Nachrichtenblatt Deut. Pflanzenschutz 56, 53–59.

<sup>37</sup> Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission (2003)- Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46:249-251;

Des déclinaisons de cette démarche pour les métabolites les plus souvent rencontrés sont disponibles sur le site de l'UBA<sup>38</sup>.

### Autriche

L'ordonnance autrichienne de 2001 (*Trinkwasserverordnung* [TWV], BGBl. II Nr. 304/2001) issue de la transcription initiale de la directive 98/83/CE, a souffert d'une traduction incorrecte qui faisait référence aux pesticides et à leurs « métabolites correspondants », perdant ainsi la différenciation entre métabolites pertinents et non pertinents. La notion de pertinence a été rétablie depuis (BGBl. II Nr. 208/2015).

Une ordonnance émise par le ministère de la santé précise que, pour les eaux souterraines, les métabolites sont différenciés sur la base des principes du guide de la DG Sanco 221/2000 et que, pour l'eau destinée à la consommation humaine, des « valeurs d'action » devront être fixées par l'Agence pour la santé et la sécurité nutritionnelle (Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit ou AGES). Le site internet de l'AGES fournit ainsi une liste à jour de métabolites de pesticides utilisés en Autriche, les valeurs de DJA respectives et les concentrations maximales tolérables de ces substances dans l'eau<sup>39</sup>. L'évaluation de la pertinence toxicologique et biologique repose principalement sur l'examen des résultats d'études scientifiques évaluées par l'Efsa. À ce jour, 99 métabolites issus de 55 molécules actives ont été évalués. Sur la base des données disponibles, 20 des 99 métabolites étudiés sont considérés comme biologiquement actifs (la deséthyl-atrazine, la desisopropyl-atrazine, le desméthyl-isoproturon, la desaminometribuzine, la deséthyl-terbutylazine et le thiaclopride-amide sont considérés comme ayant une activité biologique (pesticide) similaire au composé parent ; 14 autres métabolites sont considérés comme pertinents en raison de données incomplètes en termes d'activité. Par ailleurs, 39 métabolites sur 99 sont considérés comme toxicologiquement pertinents pour l'Homme. Pour les métabolites non pertinents, les concentrations maximales admissibles dans l'eau potable ont été calculées en fonction de la DJA du métabolite ou du composé parent.

Cependant, les métabolites non pertinents ne sont pas considérés comme des pesticides au sens du TWV mais comme des substances indésirables et des valeurs « d'action » sont établies afin de mettre éventuellement en place les mesures nécessaires pour rétablir la qualité de l'eau (alerte vers les autorités sanitaires, vérification de la bonne application des produits phytopharmaceutiques et / ou du respect des zones protégées).

La surveillance s'appuie sur une liste<sup>40</sup> de 50 pesticides et de 34 métabolites qui doivent être pris en compte lors de la mise en place du programme de surveillance et du contrôle officiel. Sur les 34 métabolites, 19 sont considérés comme non pertinents (4 d'entre eux ont une valeur d'action fixée à 0,3 µg.L<sup>-1</sup>, 4 à 1 µg.L<sup>-1</sup> et 11 à 3 µg.L<sup>-1</sup>).

### **3.8. Définition et critères d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH**

Comme cela a été mentionné à plusieurs reprises, la directive 98/83/CE fixe des limites de qualité dans les EDCH pour les pesticides et leurs métabolites pertinents (0,1 et 0,5 µg.L<sup>-1</sup>) mais ne définit ni ne propose des critères ou des modalités de détermination de la pertinence.

<sup>38</sup> [http://www.umweltdaten.de/wasser/themen/trinkwassertoxikologie/tabelle\\_gow\\_nrm2.pdf](http://www.umweltdaten.de/wasser/themen/trinkwassertoxikologie/tabelle_gow_nrm2.pdf)

<sup>39</sup> Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft (2014) Metaboliten im Grund- und Trinkwasser: Biologische und Humantoxikologische Relevanz von Pflanzenschutzmittelwirkstoff-Metaboliten. Consulté en août 2017

<sup>40</sup> Österreichisches Lebensmittelbuch Codexkapitel / B 1 / Trinkwasser / BMGFJ-75210/0009-IV/B/7/2007. Consulté en août 2017

Par ailleurs, la position française qui consiste aujourd'hui à considérer que tous les métabolites de pesticides détectés dans les EDCH sont pertinents par défaut, suscite désormais des questions de la part de la DGS (*cf.* chapitres 1 et 3.1).

Ainsi, dans l'attente de modalités de détermination de la pertinence définies au niveau européen et afin de répondre aux enjeux de gestion locale lorsque des métabolites de pesticides sont retrouvés à des concentrations supérieures aux limites de qualité réglementaires dans les EDCH, la DGS a saisi l'Agence afin de proposer une définition de la pertinence dans les EDCH et de proposer des critères d'évaluation de cette pertinence.

Sur la base de ces critères, elle demande par ailleurs que l'Agence détermine si les métabolites de pesticides suivants sont pertinents pour les EDCH : l'alachlore ESA, l'alachlore OXA, l'acétochlore ESA, l'acétochlore OXA, le métolachlore ESA, le métolachlore OXA, le métazachlore ESA et le métazachlore OXA. (*cf.* résultat au chapitre 3.10)

Au-delà de cette demande de la DGS, lors des auditions, la FNCCR, la FP2E et l'UIPP se sont accordées sur la nécessité de définir la pertinence dans les EDCH et d'adopter une position nationale lorsque des métabolites de pesticides sont détectés dans ces eaux. La FP2E et l'UIPP sont également favorables à la détermination d'une valeur guide pour les métabolites classés non pertinents pour les EDCH.

Le GT propose dans ce chapitre :

- une définition de la notion de « pertinence pour les EDCH » ;
- une démarche permettant de déterminer si un métabolite de pesticide détecté dans les EDCH est classé « pertinent pour les EDCH » ou « non pertinent pour les EDCH ».

### **3.8.1. Définition de la pertinence dans les EDCH des métabolites de pesticides**

La notion de pertinence doit être liée aux objectifs qui lui sont attribués : niveau d'information requis dans une procédure d'approbation d'une substance active entrant dans la composition de produits phytopharmaceutiques, protection de la santé du consommateur, protection des ressources en eau, protection des organismes aquatiques, *etc.*

Le GT considère que la notion de pertinence pour les EDCH doit être guidée par un objectif de protection de la santé humaine et propose de définir un métabolite de pesticide pertinent pour les EDCH comme suit :

« Un métabolite de pesticide est évalué pertinent pour les EDCH s'il y a lieu de considérer qu'il pourrait engendrer (lui-même ou ses produits de transformation) un risque sanitaire inacceptable pour le consommateur ».

Toutefois, le CES/GT considère que, pour conclure en termes de gestion, l'évaluation de pertinence sur le plan sanitaire doit être précédée d'un examen de l'activité « pesticide » du métabolite, dans un souci de cohérence réglementaire.

### **3.8.2. Critères d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH**

Les constats suivants ont été établis :

- l'évolution des techniques analytiques permet de détecter de plus en plus de métabolites dans les EDCH : métabolites de SA phytopharmaceutiques, métabolites de SA biocides, métabolites générés dans les filières de traitement EDCH, *etc.* (chapitre 3.2) ;

- les métabolites retrouvés dans les eaux souterraines, les eaux superficielles ou les EDCH ne sont pas nécessairement les mêmes (chapitre 3.2) ;
- pour les années 2014 et 2015, parmi les métabolites recherchés, les métabolites les plus souvent retrouvés et quantifiés dans les EDCH à des concentrations supérieures à 0,1 µg.L<sup>-1</sup> sont majoritairement des métabolites d'herbicides (chapitre 3.3) ;
- certains métabolites susceptibles d'être détectés dans les EDCH n'ont pas été évalués suivant la démarche décrite dans le document guide DG Sanco 221/2000 et leur pertinence au sens du règlement CE 1107/2009 n'est pas déterminée. Il s'agit, par exemple, des métabolites de SA phytopharmaceutiques produits et transférés uniquement dans les eaux de surface, des métabolites de SA interdites ou retirées du marché (par exemple les triazines), des métabolites de SA biocides, des métabolites générés dans les filières de traitement EDCH, etc. (chapitre 3.6) ;
- les données toxicologiques peuvent être hétérogènes, très fragmentaires voire inexistantes notamment pour certains métabolites de SA de produits phytopharmaceutiques anciens et/ou interdits, de métabolites de biocides, etc. (chapitre 3.5).

Face à ces constats, le GT propose un arbre décisionnel unique permettant d'évaluer la pertinence des métabolites *lato sensu* pour les EDCH, (cf. schéma 1, dont les modalités d'évaluation pour chaque étape sont décrites dans les paragraphes suivants) applicable à tous les métabolites *stricto sensu*, produits de transformation, de dégradation et/ou de réaction de pesticides quantifiés dans les EDCH, y compris ceux pour lesquels peu de données toxicologiques (voire aucune) sont disponibles.

Cette démarche séquentielle repose sur l'examen et la prise en compte de plusieurs critères et s'appuie sur l'état de l'art des données disponibles sur les métabolites des pesticides (dossiers d'homologation, littérature scientifique, etc.).

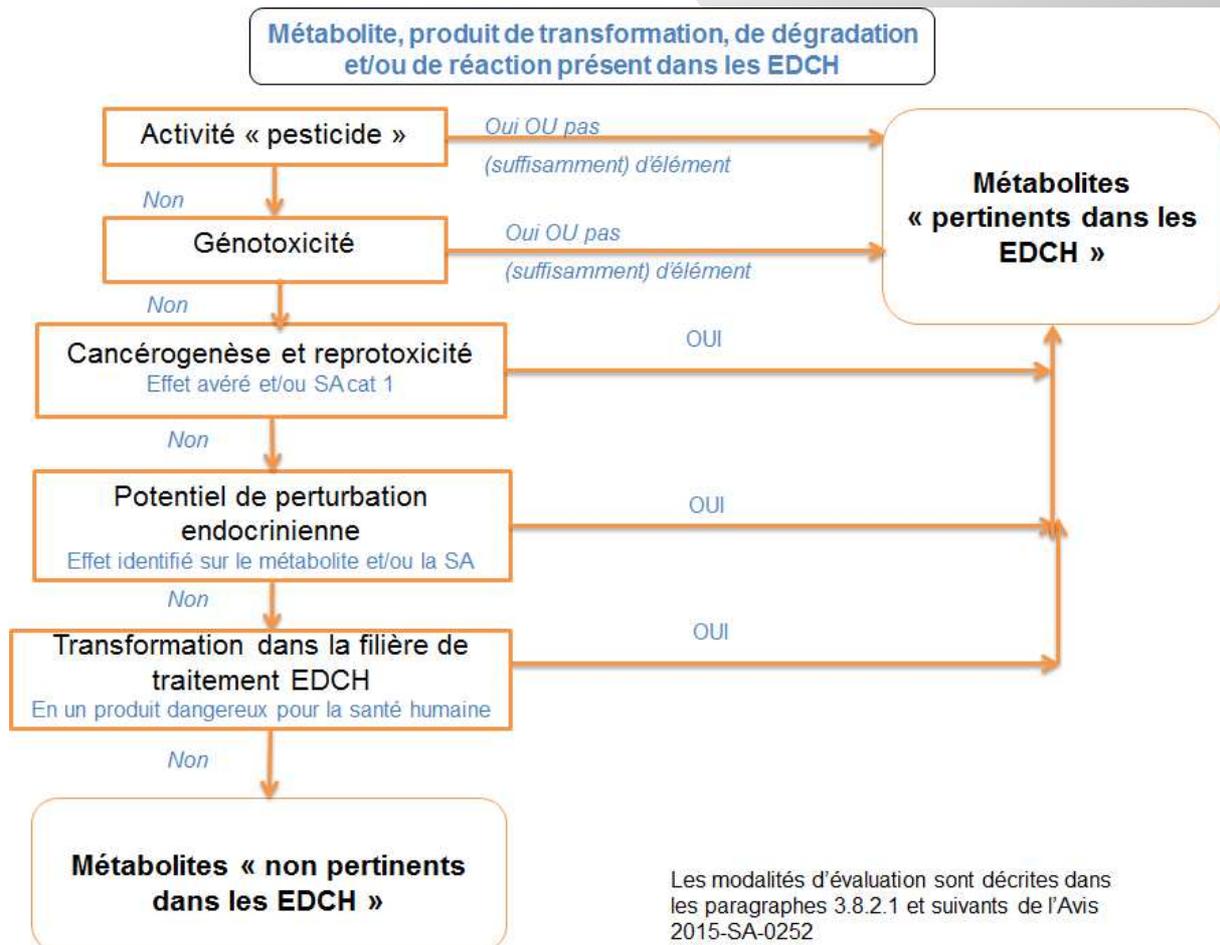


Schéma 1 : Schéma décisionnel de la pertinence des métabolites de pesticides pour les EDCH.

Comme indiqué précédemment (cf. chapitre 3.8.1), bien que la définition de la pertinence pour les EDCH soit guidée uniquement dans un objectif de protection de la santé du consommateur, dans un souci de « cohérence réglementaire » avec le Règlement CE n°1107/2009<sup>41</sup>, le GT propose de prendre en compte le critère activité « pesticide » comme premier critère d'évaluation de la pertinence dans les EDCH des métabolites de pesticide.

Par la suite, le GT a défini plusieurs critères toxicologiques.

Les paragraphes suivants détaillent pour chaque étape, les modalités d'évaluation élaborées par le GT. Ces dernières sont la résultante du schéma décisionnel testé et éprouvé sur les huit métabolites de pesticides précités (cf. résultat de l'évaluation au chapitre 3.10 et annexe 5).

<sup>41</sup> Article 3, alinea 32 du Règlement CE n°1107/2009 : « métabolite », tout métabolite ou produit de dégradation d'une substance active, d'un phytoprotecteur ou d'un synergiste, qui est formé soit dans un organisme, soit dans l'environnement. **Un métabolite est jugé pertinent s'il y a lieu de présumer qu'il possède des propriétés intrinsèques comparables à celles de la substance mère en ce qui concerne son activité cible biologique, qu'il représente, pour les organismes, un risque plus élevé que la substance mère ou un risque comparable, ou qu'il possède certaines propriétés toxicologiques qui sont considérées comme inacceptables. Un tel métabolite est pertinent dans le cadre de la décision générale d'approbation ou de la définition de mesures visant à réduire les risques;**

### 3.8.2.1. Première étape : examen de l'activité biologique dite activité « pesticide »

La première étape du logigramme est une étape dite de « cohérence réglementaire » comme expliqué ci-dessus, le GT s'appuie sur le document guide DG Sanco 221/2000<sup>42</sup> pour identifier les métabolites ayant une activité « pesticide » et qui seront donc considérés comme des métabolites pertinents pour les EDCH.

Dans un premier temps, le GT recommande, par défaut, de s'appuyer sur les modalités d'évaluation de l'activité « pesticide » précisées dans le document guide DG Sanco 221/2000 : il s'agit d'identifier si le métabolite concerné a une activité « pesticide » comparable à celle revendiquée pour la substance mère. Si l'activité « pesticide » est au moins égale à 50 % de celle de la molécule mère, alors le métabolite est considéré comme ayant une activité « pesticide » et sera classé « pertinent dans les EDCH ».

Plus généralement, le GT considère que l'ensemble des données scientifiques relatives à l'activité « pesticide » doit être pris en compte, y compris, si elles sont disponibles, des données qui mettraient en évidence une activité « pesticide » différente de l'activité « pesticide » revendiquée de la molécule mère. Ces données devront être étudiées au cas par cas. En revanche, l'absence de telles données ne constituera pas un critère de classement pertinent dans les EDCH.

Lors de l'évaluation des huit métabolites de pesticides de la saisine (cf. détail chapitre 3.10 et annexe 5), les experts ont examiné l'activité « pesticide » sur la base des informations disponibles. Ces informations provenaient principalement des conclusions émises par l'Efsa dans le cadre de l'évaluation européenne de l'approbation des SA de produits phytopharmaceutiques. Elles ont concerné uniquement des études visant à identifier une activité « pesticide » comparable à celle revendiquée par l'industriel pour la SA considérée. Lorsque les conclusions de l'Efsa n'étaient pas disponibles, les experts se sont référés aux résumés des études publiées dans les monographies rédigées par l'Etat membre rapporteur (Draft Assessment Report – DAR - Renewal Assessment Report – RAR, ainsi que leurs éventuels addenda).

Dans certains cas, il n'a pas été possible de statuer sur l'activité « pesticide » en raison d'informations insuffisantes (en nombre, en qualité). Par exemple, les études n'avaient pas été réalisées selon les bonnes pratiques de laboratoire, il n'y avait aucune information sur la méthode mise en œuvre, ou aucune comparaison avec l'activité « pesticide » de la SA mère.

L'examen de la littérature scientifique n'a pas mis en évidence d'études permettant l'évaluation de l'activité « pesticide » des métabolites de pesticides examinés.

**La méthodologie proposée par le GT pour mettre en évidence une activité « pesticide » d'un métabolite est la suivante :**

Les données disponibles sur le métabolite sont examinées. Ces données peuvent être issues des rapports d'évaluation (DAR, RAR, ...), des données sources citées dans ces rapports, de la littérature scientifique ou de toute autre source appropriée. Les informations doivent être suffisamment documentées et étayées pour être prises en compte. L'interprétation des données doit relever de l'expertise collective et sera réalisée en fonction de la nature des données disponibles et de l'état actuel des connaissances.

<sup>42</sup> Sanco/221/2000 –rev.10- final. 25 February 2003

1-Pour un métabolite de SA d'un produit phytopharmaceutique :

- dans le cas d'un métabolite d'une SA pour laquelle l'Efsa a publié des conclusions harmonisées, s'appuyer sur le résultat de l'évaluation ;
- dans le cas où il n'y a pas de conclusions de l'Efsa, examiner les études sources ou les DAR/RAR. Il est nécessaire dans un premier temps de vérifier que les données disponibles sont suffisantes pour l'évaluation de l'activité « pesticide ».

Si les éléments confirment une activité « pesticide » comparable<sup>43</sup> à celle de la SA, le métabolite est classé « pertinent pour les EDCH » afin d'être cohérent avec le cadre réglementaire ; en l'absence de donnée ou si les informations disponibles ne permettent pas de conclure sur cette éventuelle activité « pesticide », le métabolite sera classé par défaut « pertinent pour les EDCH ».

S'il est démontré que le métabolite ne possède pas l'activité « pesticide » de son parent, l'évaluation de sa pertinence pour les EDCH sera poursuivie, sauf si des données mettent en évidence une autre activité « pesticide » différente de celle revendiquée pour la SA, auquel cas il peut être alors classé « pertinent pour les EDCH ».

2- Dans le cas d'un métabolite de SA d'un produit phytopharmaceutique dont l'activité « pesticide » n'a pas été évaluée lors de l'évaluation réglementaire de la SA ou pour tout autre métabolite d'une SA qui n'est pas un phytopharmaceutique : examiner les données de la littérature si elles existent :

- Si des données confirment l'existence d'une activité « pesticide » du métabolite comparable<sup>39</sup> à celle revendiquée de la SA, le métabolite est classé pertinent pour les EDCH afin d'être cohérent avec le cadre réglementaire. En l'absence de données ou si les informations disponibles ne permettent pas de conclure sur cette éventuelle activité « pesticide », le métabolite sera classé par défaut « pertinent dans les EDCH » ;
- S'il est démontré que le métabolite ne possède pas l'activité « pesticide » de la SA, l'évaluation de sa pertinence pour les EDCH sera poursuivie, sauf si des éléments mettent en évidence une activité « pesticide » différente de celle revendiquée pour la SA, auquel cas il pourrait être alors classé « pertinent pour les EDCH ».

### 3.8.2.2. Deuxième étape : examen du potentiel génotoxique

L'objectif de cette deuxième étape est d'identifier si le métabolite possède un potentiel génotoxique. Il s'agit de la première étape du logigramme basée sur un critère toxicologique pertinent pour l'Homme.

Pour cela, il est nécessaire d'évaluer différents paramètres biologiques (« endpoints ») : l'induction de mutations géniques, les altérations chromosomiques structurales et numériques, chacun de ces événements pouvant être impliqué dans les processus de cancérogenèse et les maladies héréditaires.

<sup>43</sup> Au sens du document guide DG Sanco 221/2000 : si l'activité « pesticide » est au moins égale à 50% de celle de la molécule mère, alors le métabolite est considéré comme ayant une activité « pesticide »

Une évaluation adéquate du potentiel génotoxique ne peut être obtenue qu'en utilisant plusieurs systèmes d'essai, aucune méthode individuelle ne pouvant fournir simultanément des informations sur l'ensemble de ces « *endpoints* ». Il est donc nécessaire d'avoir recours à une batterie d'essais mesurant ces différents événements génétiques permettant de couvrir le spectre le plus large possible afin de garantir l'évaluation appropriée du potentiel génotoxique d'un métabolite.

Dans ces conditions, les recommandations du document guide de la DG Sanco ou celles plus récentes du Comité Scientifique de l'EFSA<sup>44</sup> qui permettent de répondre aux exigences de base pour couvrir les trois critères génétiques sont applicables.

Pour l'examen du potentiel génotoxique des huit métabolites de la saisine (*cf.* chapitre 3.10 et annexe 5), les données examinées sont issues des dossiers fournis dans le cadre de l'approbation de la substance mère ainsi que de l'examen de la littérature scientifique.

Le format des études disponibles est souvent celui d'un résumé. Le niveau d'information et de précision est variable d'un dossier à l'autre. Dans certains cas, les experts qui ont évalué la pertinence des 8 métabolites de la saisine ont été amenés à examiner les données sources (rapports d'étude).

Dans le cas d'un métabolite d'une SA d'un produit phytopharmaceutique pour laquelle l'Efsa a publié des conclusions harmonisées mais datant de plusieurs années, les experts estiment nécessaire de mettre en perspective les conclusions de l'Efsa avec d'éventuelles modifications méthodologiques et/ou réglementaires (lignes directrices OCDE par exemple). Il s'agit de s'assurer que ces éventuelles évolutions n'amènent pas à modifier les conclusions initiales sur la base d'un même jeu de données.

Concernant la qualité des données, les experts considèrent que les essais doivent être réalisés conformément aux lignes directrices de l'OCDE correspondantes (ou s'en approchant) et selon les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). S'agissant des données issues de la littérature scientifique, s'il est peu probable que les critères qualité du référentiel des BPL soient suivis, les experts jugent qu'il est important de s'assurer que les critères scientifiques utilisés permettent de statuer vis-à-vis de l'ensemble des prérequis cités précédemment.

En termes d'interprétation, si l'ensemble des résultats est clairement négatif dans les études *in vitro* bien conduites, il est possible de conclure que le métabolite n'a pas de potentiel génotoxique.

Dans le cas de résultats d'essais *in vitro* non concluants, contradictoires ou équivoques, il est nécessaire de s'assurer que tous les résultats ont été évalués selon les recommandations les plus récentes en termes d'interprétation et que les réponses positives ne sont pas liées à d'éventuelles interférences avec le système d'essai, d'examiner d'éventuels autres résultats à visée mécanistique, *etc.* afin de définir si les réponses positives sont dues ou non à un effet génotoxique intrinsèque du métabolite (évaluation weight of evidence ou poids de la preuve). Si des essais de génotoxicité *in vivo* sont disponibles, ils doivent être évalués pour définir si le potentiel génotoxique observé *in vitro* est également exprimé ou non *in vivo*. Les essais *in vivo* doivent se rapporter au(x) paramètre(s) génotoxique(s) identifié(s) comme équivoque(s)/positif(s) *in vitro* et aux organes ou tissus cibles appropriés.

Si les résultats des essais *in vivo* appropriés et correctement menés sont négatifs, il est possible de conclure que le métabolite n'est pas génotoxique *in vivo*. À l'inverse, il est possible de conclure que le métabolite est génotoxique *in vivo*.

<sup>44</sup> EFSA Scientific Committee; Scientific Opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. EFSA Journal 2011;9(9):2379

En l'absence d'essais *in vivo* complémentaires de résultat(s) équivoque(s)/positif(s) dans les études *in vitro*, le métabolite est par défaut considéré comme étant génotoxique *in vivo*.

Dans certaines situations, il peut également s'avérer utile d'examiner les données relatives à la génotoxicité de la SA mère, notamment lors d'une réponse positive dans un ou plusieurs essais *in vitro*. L'objectif dans ce cas est de comparer les profils de génotoxicité du métabolite et de la SA. Si ceux-ci sont similaires et que la SA a fait l'objet d'études complémentaires *in vivo* appropriées ayant permis de s'assurer qu'elle ne présente pas d'activité génotoxique *in vivo*, il est alors possible de transposer cette conclusion au métabolite. En revanche, si les profils de génotoxicité du métabolite et de la SA sont considérés comme différents, en l'absence de donnée spécifique au métabolite permettant d'évaluer si le potentiel génotoxique observé *in vitro* est exprimé ou non *in vivo*, le métabolite est par défaut considéré comme étant génotoxique *in vivo*.

**La méthodologie proposée par le GT pour mettre en évidence le potentiel génotoxique d'un métabolite, est la suivante :**

Les données disponibles sur le métabolite sont examinées. Ces données peuvent être issues des rapports d'évaluation (DAR, RAR,...), des données sources citées dans ces rapports, de la littérature scientifique ou de toute autre source appropriée. Les informations doivent être suffisamment documentées et étayées pour être prises en compte. L'interprétation des données doit relever de l'expertise collective et sera réalisée en fonction de la nature des données disponibles et de l'état actuel des connaissances.

**1- Pour un métabolite de SA d'un produit phytopharmaceutique :**

- Dans le cas d'un métabolite d'une SA pour laquelle l'Efsa a publié des conclusions harmonisées, reprendre le résultat de cette évaluation. Dans ce cas, il est néanmoins nécessaire de mettre en perspective d'éventuelles modifications méthodologiques et/ou réglementaires (par exemple les lignes directrices de l'OCDE) afin de s'assurer que ces évolutions ne modifient pas les conclusions initiales tirées du jeu de données existant.

- Si l'Efsa n'a pas publié de conclusions, examiner les études sources et les DAR/RAR. Il est nécessaire dans un premier temps de vérifier que les données disponibles sont suffisantes pour l'évaluation du potentiel génotoxique.

**2- Dans le cas d'un métabolite de SA phytopharmaceutique dont le potentiel génotoxique n'a pas été évalué lors de l'évaluation réglementaire de la SA ou pour tout autre métabolite de pesticide, s'appuyer exclusivement sur les données de la littérature scientifique.**

Dans tous les cas de figure décrits ci-dessus :

-Si les données confirment le potentiel génotoxique du métabolite, ou si les informations disponibles ne permettent pas de conclure quant à son potentiel génotoxique, il est considéré par défaut « pertinent pour les EDCH ».

S'il est démontré que le métabolite ne possède pas de potentiel génotoxique, l'évaluation de sa pertinence pour les EDCH est poursuivie.

### 3.8.2.3. Autres étapes relatives à la toxicité du métabolite

À l'issue de l'étape précédente, en l'absence de « potentiel génotoxique », dans le souci permanent de protection de la santé du consommateur, d'autres étapes basées sur des

critères toxicologiques sont examinées : la toxicité sur la reproduction, la cancérogénicité et le potentiel de perturbation endocrinienne.

Compte tenu que les données relatives à ces effets sont fragmentaires voire inexistantes, seuls les éléments probants sont pris en compte pour conclure au classement de la pertinence pour les EDCH des métabolites.

### **3.8.2.3.1 Données toxicologiques portant sur la toxicité pour la reproduction et la cancérogenèse du métabolite**

Le GT estime indispensable d'examiner les données relatives à ces deux critères si elles existent.

#### Toxicité pour la reproduction

Le GT propose d'examiner les données disponibles sur le métabolite. Ces données peuvent être issues des études sources, des DAR/RAR, de la littérature scientifique ou de toute autre source appropriée. Les informations devront être suffisamment documentées et étayées pour être prises en compte.

Lors de l'évaluation des huit métabolites de la saisine (cf. chapitre 3.10 et annexe 5), les données analysées étaient issues des DAR/RAR. Il a été constaté qu'elles étaient soit inexistantes, soit insuffisantes pour explorer de manière complète le potentiel reprotoxique. La qualité des études était par ailleurs variable. En pratique, lorsqu'elles existaient, les données disponibles ne concernaient qu'une étude de tératogenèse réalisée chez une seule espèce (cf. annexe 5 : alachlore ESA, métolachlore ESA, métolachlore OXA, acétochlore OXA, métazachlore ESA et métazachlore OXA).

L'examen de la littérature scientifique n'a pas mis en évidence d'études pertinentes permettant d'évaluer la toxicité pour la reproduction des huit métabolites.

Les experts se sont interrogés sur la prise en compte d'éventuels effets reprotoxiques de la substance active parent. En effet, il existe parfois des alertes sur la toxicité éventuelle de la SA que les données disponibles pour le métabolite ne permettent pas de lever, faute de tests adaptés. Face au manque de données sur la toxicité pour la reproduction des métabolites, le GT recommande de considérer également le classement harmonisé de la SA parente au titre du règlement 1272/2008 et ses ATP<sup>45</sup>.

#### **La méthodologie proposée par le GT pour mettre en évidence une toxicité éventuelle sur la reproduction d'un métabolite est la suivante :**

Les données disponibles sur le métabolite sont examinées. Ces données peuvent être issues des rapports d'évaluation (DAR, RAR,...), des données sources citées dans ces rapports, de la littérature scientifique ou de toute autre source appropriée. Les informations doivent être suffisamment documentées et étayées pour être prises en compte. L'interprétation des données relève de l'expertise collective et sera réalisée en fonction de la nature des données disponibles et de l'état actuel des connaissances.

1- Si des données confirment un effet reprotoxique, le métabolite est alors considéré « pertinent pour les EDCH » ;

<sup>45</sup> ATP = Adaptation au progrès technique

2- En l'absence de donnée sur une potentielle toxicité pour la reproduction du métabolite ou si les informations sont insuffisantes :

- si la SA mère est classée reprotoxique de catégorie 1A ou 1B au titre du règlement 1272/2008 et ses ATP, le métabolite est classé « pertinent pour les EDCH » sauf à démontrer le contraire, essais à l'appui, en particulier sur les « endpoints » ayant amené au classement de la SA ; dans ce dernier cas, l'évaluation de la pertinence du métabolite pour les EDCH sera poursuivie.

Il est décidé de se référer prioritairement au classement harmonisé de la SA mère conformément au règlement 1272/2008 et ses ATP. Si la molécule n'a pas de classement harmonisé ou si celui-ci n'est pas récent, il est nécessaire de vérifier si un avis du RAC<sup>46</sup> est disponible ou si l'Efsa a fait une proposition de classement. De manière générale, le GT suggère de prendre en compte les données les plus récentes.

- Pour les cas où la SA parent n'est pas classée reprotoxique de catégorie 1A ou 1 B au titre du règlement 1272/2008 : l'évaluation de sa pertinence pour les EDCH sera poursuivie.

Le choix est de poursuivre l'évaluation de la pertinence du métabolite en cas d'absence ou d'insuffisance de données sur le métabolite, couplée à l'absence de classement harmonisé de la SA parent en catégorie 1A ou 1 B. Aussi, la valeur seuil qui sera proposée pour les métabolites classés « non pertinents pour les EDCH » devra être construite afin d'être suffisamment protectrice et couvrir l'éventualité de la survenue d'effets de toxicité sur la reproduction (chapitre 3.9.2).

### Cancérogénèse

Le GT propose d'examiner les données disponibles sur le métabolite. Ces données peuvent être issues des études sources, des DAR/RAR, de la littérature scientifique ou de toute autre source appropriée. Les informations devront être suffisamment documentées et étayées pour être prises en compte.

Lors de l'évaluation des huit métabolites (cf. chapitre 3.10 et annexe 5), il a été constaté que les DAR ne contenaient pas d'étude de cancérogénèse spécifique du métabolite. Dans le meilleur des cas, seules des études de toxicité subchronique étaient disponibles. Dans certains cas, des études mécanistiques permettant de comparer les mécanismes d'action toxiques de la substance active avec ceux du métabolite étaient disponibles.

Aucune étude permettant l'évaluation de la cancérogénèse n'a été trouvée dans la littérature scientifique.

Les experts se sont alors interrogés sur la prise en compte d'éventuels effets cancérogènes de la SA parent. En effet, il existe parfois des alertes sur la SA que les données disponibles pour le métabolite ne permettent pas de lever, faute de tests adaptés. Face au manque de données pour le métabolite, le GT recommande donc de considérer également le classement harmonisé de la SA parente au titre du règlement 1272/2008 et ses ATP.

Ainsi, le GT propose des modalités d'évaluation similaires à celles retenues pour la reprotoxicité.

<sup>46</sup> RAC : Risk Assessment Committee de l'ECHA

**La méthodologie proposée pour mettre en évidence les effets cancérigènes éventuels d'un métabolite est la suivante :**

Les données disponibles sur le métabolite sont examinées. Ces données peuvent être issues des rapports d'évaluation (DAR, RAR,...), des données sources citées dans ces rapports, de la littérature scientifique ou de toute autre source appropriée. Les informations doivent être suffisamment documentées et étayées pour être prises en compte. L'interprétation des données relève de l'expertise collective et sera réalisée en fonction de la nature des données disponibles et de l'état actuel des connaissances.

1- Si des données confirment cet effet cancérigène, le métabolite est considéré comme pertinent pour les EDCH ;

2- En l'absence de donnée sur le caractère cancérigène du métabolite ou si les données sont insuffisantes :

- si la SA mère est classée cat 1A ou 1B au titre du règlement 1272/2008 et ses ATP pour les effets cancérigènes, le métabolite est classé en « pertinent dans les EDCH » sauf à démontrer le contraire, essais à l'appui, en particulier sur les « *endpoints* » critiques de la SA ; dans ce dernier cas, l'évaluation de la pertinence du métabolite pour les EDCH sera poursuivie.

Il est décidé de se référer prioritairement au classement harmonisé de la SA mère conformément au règlement 1272/2008 et ses ATP<sup>47</sup>. Si la molécule n'a pas de classement harmonisé ou que celui-ci n'est pas récent, il est nécessaire de regarder si un avis du RAC<sup>48</sup> est disponible ou si l'Efsa a fait une proposition de classement. De manière générale, le GT suggère de prendre en compte les données les plus récentes.

- Pour les cas où la SA parent n'est pas classée pour les effets cancérigènes de catégorie 1A ou 1 B au titre du règlement 1272/2008 et ses ATP, l'évaluation de sa pertinence pour les EDCH sera poursuivie.

Le choix est de poursuivre l'évaluation de la pertinence du métabolite en cas d'absence ou d'insuffisance de données sur le métabolite, couplée à l'absence de classement de la SA parent en catégorie 1A ou 1 B. Aussi, la valeur seuil qui sera proposée pour les métabolites classés « non pertinents pour les EDCH » devra être construite afin d'être suffisamment protectrice et couvrir l'éventualité de la survenue d'effets cancérigènes (chapitre 3.9.2).

### **3.8.2.3.2 Données sur le potentiel de perturbation endocrinienne du métabolite**

Le GT considère que le potentiel de perturbation endocrinienne doit être pris en compte en lien notamment avec l'évolution des connaissances et des travaux d'évaluation européens.

Selon la définition proposée par l'OMS/IPCS (2002)<sup>49</sup>, un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant en conséquence des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations. Un PE potentiel est une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou (sous-)populations. La Commission européenne (CE) a adopté des critères d'identification des PE aussi bien pour les produits

<sup>47</sup> ATP = Adaptation au progrès technique

<sup>48</sup> RAC : Risk Assessment Committee de l'ECHA

<sup>49</sup> Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors WHO/IPCS/EDC/, 2002

phytopharmaceutiques<sup>50</sup> que pour les biocides<sup>51</sup>. La proposition repose sur la définition de l'OMS/IPCS, prenant en compte les effets sur l'Homme et les organismes non-cibles de l'environnement, ce qui est indispensable pour une évaluation globale des effets des PE. Selon ces critères, une substance est identifiée comme ayant des propriétés de PE pour l'Homme si elle répond aux 3 critères suivants :

- 1) elle présente un effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants (changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction...);
- 2) elle a un mode d'action endocrinien ;
- 3) l'effet indésirable est une conséquence du mode d'action endocrinien.

L'identification est basée sur les critères suivants :

- a. toutes les données scientifiques pertinentes disponibles, principalement dans des études réalisées selon les protocoles d'étude reconnus au niveau international mais aussi une revue systématique pour analyser d'autres informations scientifiques pertinentes ;
- b. la comparaison du poids de la preuve scientifique sur les effets indésirables médiés par un système endocrinien (Les effets sont-ils indésirables ou non, le mode d'action, plausibilité biologique du lien de causalité entre l'effet indésirable et le mode d'action endocrinien) ;
- c. de plus, les éléments suivants doivent être pris en considération :
  - évaluation de la qualité, de la fiabilité, de la reproductibilité et de la cohérence de la preuve scientifique [...];
  - les effets indésirables ou les modes d'action endocriniens qui ont des conséquences secondaires non spécifiques d'autres effets toxiques, ne sont pas pris en compte pour l'identification de la substance en tant que PE,
  - lorsqu'il existe des informations démontrant que les effets indésirables ne sont pas clairement pertinents pour les humains, la substance ne doit pas être considérée comme un PE humain.

Récemment, l'Efsa et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ont publié un document d'orientation<sup>52</sup> relatif à l'identification des substances contenues dans les produits phytopharmaceutiques et les biocides présentant des propriétés susceptibles de perturber le système endocrinien afin de garantir l'application normalisée des critères scientifiques relatifs aux perturbateurs endocriniens adoptés dans les Règlements (UE) 2018/605 et (UE) 2017/2100. Ce document est utilisé pour l'évaluation des biocides depuis le 7 juin 2018. En ce qui concerne les produits phytopharmaceutiques, il est appliqué depuis le 10 novembre 2018 pour l'évaluation des SA avant leur première autorisation ou renouvellement d'approbation.

Ainsi, la réglementation visant à identifier les produits phytopharmaceutiques et biocides présentant des propriétés susceptibles de perturber le système endocrinien est très récente. Son application vient de se mettre en place pour les SA de type biocide et

---

<sup>50</sup> RÈGLEMENT (UE) 2018/605 DE LA COMMISSION du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du règlement (CE) no 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien

<sup>51</sup> RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2017/2100 DE LA COMMISSION du 4 septembre 2017 définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil

<sup>52</sup> Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

phytopharmaceutiques et les évaluations du potentiel de perturbation endocrinienne ne sont donc pas encore disponibles.

Aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique n'a été identifiée concernant le potentiel de perturbation endocrinienne des huit métabolites de pesticides de la saisine. Par ailleurs, l'évaluation réglementaire des substances actives mère n'est pas réalisée à ce jour. L'évaluation des effets perturbateurs endocriniens potentiels des substances actives mères selon le document d'orientation ECHA/Efsa n'a pu être conduit dans le temps de l'expertise.

**La méthodologie proposée par le GT pour mettre en évidence un effet potentiel de perturbation endocrinienne d'un métabolite est la suivante :**

Les données disponibles sur le métabolite sont examinées. Ces données peuvent être issues des rapports d'évaluation (DAR, RAR,...), des données sources citées dans ces rapports, de la littérature scientifique ou de toute autre source appropriée. Les informations doivent être suffisamment documentées et étayées pour être prises en compte. L'interprétation des données relève de l'expertise collective et sera réalisée en fonction de la nature des données disponibles et de l'état actuel des connaissances.

Dans le cas de disponibilité de données sur le métabolite :

1. Dans le cas où l'évaluation réglementaire du potentiel PE est réalisée au niveau européen, il est proposé de reprendre la conclusion de l'évaluation européenne qui permettra la détermination du classement de la pertinence pour les EDCH ;
2. Dans le cas contraire, il est proposé d'examiner les données selon le document d'orientation Echa/Efsa.  
il est proposé d'examiner les données selon le document d'orientation Echa/Efsa.

Si l'évaluation conclut à identifier le métabolite comme présentant des propriétés de perturbation endocrinienne, le métabolite est classé « pertinent pour les EDCH ».

Si l'évaluation permet de conclure que le métabolite ne présente pas de propriété de perturbation endocrinienne en l'état actuel des connaissances, l'évaluation sera poursuivie.

En l'absence de donnée sur le métabolite ou si elles sont insuffisantes, le GT propose d'examiner les données sur la SA :

1. Dans le cas où l'évaluation est réalisée au niveau européen selon le document d'orientation de l'ECHA/EFSA :
  - si celle-ci permet d'identifier la SA comme présentant des propriétés susceptibles de perturber le système endocrinien, le métabolite sera *de facto* considéré comme « pertinent pour les EDCH ».
  - si l'évaluation ne conclut pas à identifier la SA comme présentant des propriétés de perturbation endocrinienne, alors l'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite sera poursuivie.

2. Pour tous les autres cas (SA non autorisées/interdites ou SA n'ayant pas encore fait l'objet d'une ré-évaluation), il est proposé d'examiner les données disponibles sur la SA selon le document d'orientation de l'Echa/Efsa.

Si l'évaluation conclut à identifier la SA mère comme présentant des propriétés de perturbation endocrinienne, le métabolite est classé « pertinent pour les EDCH ».

Si l'évaluation permet de conclure que la SA mère ne présente pas de propriété de perturbation endocrinienne en l'état actuel des connaissances, l'évaluation sera poursuivie.

Dans le cas de données indisponibles ou insuffisantes sur la SA, l'évaluation de la pertinence pour les EDCH du métabolite sera poursuivie.

#### 3.8.2.4. Cas de la transformation d'un métabolite en produit dangereux pour la santé humaine dans les filières de traitement EDCH

Il s'agit de la dernière étape d'évaluation de la pertinence d'un métabolite pour les EDCH. Le GT, s'appuyant sur les connaissances scientifiques disponibles, a identifié un cas particulier consistant en la transformation dans la filière de traitement d'un métabolite de pesticide en un produit dangereux pour la santé humaine. En effet, les sous-produits formés ne sont pas toujours connus et détectés. Par ailleurs, l'évolution des outils analytiques et des connaissances sur les process de traitement permettent de mettre en évidence certains sous-produits dangereux pour la santé humaine.

Le seul exemple documenté aujourd'hui est le tolylfluanide (fongicide à large spectre d'action) dont un des métabolites majeurs dans les ressources en eau est le diméthylsulfamide (DMS). Ce DMS peut se transformer lors de l'étape d'ozonation dans les filières de traitement de l'EDCH en N-nitrosodiméthylamine (NDMA), molécule aux propriétés génotoxiques et cancérigènes avérées (Afssa, 2007c, Anses 2018a).

C'est la raison pour laquelle le GT estime nécessaire de rechercher dans la littérature scientifique s'il existe des informations disponibles sur la possible transformation du métabolite présent dans l'eau brute en sous-produit(s) dangereux pour la santé humaine dans les filières de production d'EDCH, comme décrit au chapitre 3.2.2. Ces informations devront être à la fois qualitatives (nature des molécules toxiques formées) et quantitatives (rendement de formation). En effet, dans l'exemple du NDMA, ce qui est problématique n'est pas tant sa formation, que son rendement de formation (320 ng/µg DMS, ANSES 2018). Compte tenu des concentrations en DMS susceptibles d'être présentes dans les ressources en eau brute, la concentration en NDMA dans les EDCH après ozonation peut alors potentiellement atteindre quelques ng.L<sup>-1</sup> à quelques dizaines de ng.L<sup>-1</sup> et ces valeurs correspondent aux concentrations maximales admissibles de NDMA dans les EDCH fixées par certains pays (cf tableau III dans Anses 2018a).

Aujourd'hui, dans le cadre de l'évaluation des SA entrant dans la composition de produits phytopharmaceutiques en vue de leur approbation conduite au niveau européen par l'Efsa, une évaluation des risques pour le consommateur pour les produits de transformation pouvant résulter du traitement de l'eau doit être présentée par le pétitionnaire. Ainsi, des informations sont requises sur la transformation lors des traitements de l'eau sur les métabolites susceptibles d'être présents dans les eaux de surface et les eaux souterraines destinées à la production d'EDCH. Toutefois, aucune méthodologie n'est actuellement disponible au niveau européen pour procéder à l'identification de ces sous-produits de transformation ni pour évaluer leur toxicité. Une réflexion est en cours au niveau communautaire en lien avec le règlement 1107/2009. Ainsi, à terme, de nouvelles données seront disponibles lors de l'approbation de nouvelles substances actives ou pour le renouvellement des SA déjà autorisées. Le GT propose de se référer au résultat de l'évaluation lorsque celle-ci aura été effectuée.

En attendant, ou pour les autres cas, les données relatives à la transformation du métabolite au sein de la filière, à l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité feront l'objet d'une expertise spécifique. La conclusion de classer le métabolite comme « pertinent pour les EDCH » sur la base des données scientifiques disponibles relèvera de l'expertise collective.

**La méthodologie proposée par le GT pour mettre en évidence un potentiel de transformation dans la filière de traitement EDCH d'un métabolite de pesticide en un produit dangereux pour la santé humaine est la suivante :**

Les données disponibles sur le métabolite sont examinées. Ces données peuvent être issues de la littérature scientifique ou de toute autre source appropriée. Les informations doivent être suffisamment documentées et étayées pour être prises en compte. L'interprétation des données relève de l'expertise collective et sera réalisée en fonction de la nature des données disponibles et de l'état actuel des connaissances.

**1. Pour un métabolite de SA d'un produit phytopharmaceutique :**

- Dans le cas où la transformation d'un métabolite en produit dangereux pour la santé humaine dans les filières de traitement EDCH a été prise en compte dans l'évaluation réglementaire, il est proposé de reprendre la conclusion de l'évaluation européenne qui permettra la détermination du classement de la pertinence pour les EDCH ;

- Dans le cas où l'évaluation au niveau européen n'est pas réalisée, il est proposé d'examiner les données disponibles : si les éléments mettent en évidence la possible transformation du métabolite en un produit dangereux pour la santé humaine dans les filières de traitement EDCH, le métabolite sera classé « pertinent pour les EDCH ». Dans le cas contraire, le métabolite sera classé « non pertinent dans les EDCH ».

**2. Pour tout autre métabolite de SA de pesticide:** il est proposé d'examiner les données disponibles : si les éléments mettent en évidence la possible transformation du métabolite en un produit dangereux pour la santé humaine dans les filières de traitement EDCH, le métabolite sera classé « pertinent pour les EDCH ». Dans le cas contraire, le métabolite sera classé « non pertinent dans les EDCH ».

En l'absence de donnée sur le métabolite ou si elles sont insuffisantes, le métabolite sera « classé non pertinent pour les EDCH ».

### **3.9. Application de valeurs seuils**

#### **3.9.1. Valeurs réglementaires pour les métabolites classés « pertinents pour les EDCH »**

Pour les métabolites classés pertinents pour les EDCH, les limites de qualité fixées par la directive 98/83/CE et traduite dans la réglementation française à 0,1 µg.L<sup>-1</sup> et 0,5 µg.L<sup>-1</sup> s'appliquent<sup>53</sup>. Pour rappel –cf chapitre 3.1.1 – la limite de qualité de 0,1 µg.L<sup>-1</sup> pour les pesticides et les métabolites pertinents pour les EDCH a été fixée dans un objectif de protection de la ressource et ne repose pas sur une approche toxicologique. Elle n'a donc pas de fondement sanitaire.

Le GT rappelle que cette expertise n'a pour autant pas vocation à remettre en cause la pertinence de ces valeurs.

Le GT souligne toutefois que ces valeurs peuvent être reconsidérées si des informations toxicologiques le justifient.

<sup>53</sup> à l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde pour lesquels la valeur est de 0,03 µg.L<sup>-1</sup>

### 3.9.2. Détermination d'une valeur seuil pour les métabolites « non pertinents pour les EDCH »

À l'issue de l'application de l'arbre décisionnel, si le métabolite est classé « non pertinent pour les EDCH », le GT propose de lui associer une valeur seuil. Compte tenu des modalités d'évaluation pour les critères « toxicité pour la reproduction » et « cancérogénicité », si les effets toxiques pour la reproduction et/ou cancérogènes n'ont pas pu être évalués faute de données (ou données insuffisantes - voir paragraphe 3.8.2.3.1), la valeur seuil devra être construite pour être suffisamment protectrice et couvrir l'éventualité de la survenue de tels effets.

La valeur seuil proposée par le GT a été fixée en se basant sur les principes de la démarche TTC (Efsa-OMS, 2016).

Le concept du TTC (*Threshold of Toxicological Concern*, seuil de préoccupation toxicologique), a été initialement développé dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des arômes alimentaires par Munro *et al.* (1990, 1996), puis il a été affiné par Kroes *et al.* (2004), sur la base de la classification de Cramer (1978).

Ce concept permet de définir un seuil d'exposition en dessous duquel une quantité de substance est considérée comme étant sans risque pour le consommateur dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation (Efsa 2012 ; Efsa-OMS 2016). La démarche TTC peut ainsi être utilisée pour des molécules présentes à faible concentration et pour lesquelles les données toxicologiques sont insuffisantes ou inexistantes, mais pour lesquelles des données d'exposition sont disponibles. L'approche TTC peut également être mise en œuvre pour l'évaluation initiale d'une SA afin de déterminer s'il est nécessaire de réaliser une évaluation plus complète des risques. C'est alors un outil de dépistage et de priorisation pour l'évaluation de la sécurité sanitaire.

Des seuils de préoccupation toxicologique ont été établis (*cf.* Tableau 6) pour les molécules présentant une structure chimique et une probabilité de toxicité similaires, sur la base d'un ensemble de données toxicologiques publiées.

Pour celles évaluées non génotoxiques, les structures chimiques ont été regroupées en trois grandes catégories (classification de Cramer) associées à un seuil « protecteur » : toxicité faible (classe I), modérée (classe II) et élevée (classe III). Pour la classe III de Cramer présentant la toxicité la plus élevée, le seuil attribué est de 90 µg.j<sup>-1</sup> dans le cas général, à l'exception des molécules organophosphorées et des carbamates pour lesquels ce seuil est ramené à 18 µg.j<sup>-1</sup>.

**Tableau 6 : Valeurs des seuils de préoccupation toxicologique (TTC) pour chaque classe structurelle de Cramer (Munro *et al.*, 1996).**

Classe structurelle de Cramer	TTC (µg / personne / jour)	TTC (µg / kg de masse corporelle / jour) *
Alerte de neurotoxicité (organophosphates, carbamates)	18	0,3
Cramer Classe III	90	1,5
Cramer Classe II	540	9
Cramer Classe I	1800	30

\* sur la base d'un « poids » moyen de 60 kg pour un adulte

Le GT a choisi un seuil unique, correspondant à la valeur du TTC la plus sécuritaire à savoir 18 µg.j<sup>-1</sup>. À partir de ce seuil de préoccupation toxicologique, une valeur seuil dans l'eau peut

être calculée sur la base d'une consommation journalière d'eau de 2 litres et d'une contribution hydrique à l'exposition alimentaire totale de 10 %<sup>54</sup>.

Ainsi, le GT a défini, dans le cadre strict de la méthodologie proposée pour la détermination de la pertinence pour les EDCH, une valeur seuil pour les métabolites de pesticides classés non pertinents pour les EDCH fixée à 0,9 µg.L<sup>-1</sup>.

Le GT a choisi, à des fins de simplification en termes de gestion, pour une meilleure lisibilité et en raison de données toxicologiques disparates (et de DJA de métabolites pas forcément disponibles) de proposer une valeur seuil unique. Cette valeur seuil, proposée en l'état actuel des connaissances, présente un niveau de risque acceptable pour les substances ne présentant pas de génotoxicité directe. Ceci étant, lors de l'évaluation de la pertinence pour les EDCH d'un métabolite donné, l'Anses se réserve la possibilité de proposer des valeurs seuils individuelles plus faibles, dans le cas où les données toxicologiques conduiraient, après expertise, à mettre en évidence un risque pour la santé humaine.

### **3.10. Application de la méthodologie aux huit métabolites de la saisine**

Sur la base des critères précédemment décrits, l'Agence a évalué la pertinence des métabolites de pesticides concernés par la saisine à savoir : alachlore ESA, alachlore OXA, acétochlore ESA, acétochlore OXA, métolachlore ESA, métolachlore OXA, métazachlore ESA et métazachlore OXA en appliquant la démarche détaillée au 3.8.2.

Afin d'éprouver la méthodologie mise au point par le GT, cette dernière a été appliquée dans son ensemble aux huit métabolites (à l'exception de l'identification des potentiels de perturbation endocrinienne des SA parents), même si une cause de classement « pertinent pour les EDCH » était identifiée dès les premières étapes.

L'application de la méthodologie a mis en évidence les difficultés de réaliser l'étape « identification du potentiel de perturbation endocrinienne » sur les SA dans les délais impartis et en l'état actuel de l'évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne des SA au niveau européen.

Le tableau 7 ci-après résume, pour chaque métabolite, les conclusions des principales étapes ainsi que le classement des métabolites dans les EDCH.

L'annexe 5 résume les principales observations et conclusions des experts pour les différentes étapes du logigramme.

En conclusion : les métabolites alachlore ESA, acétochlore ESA, acétochlore OXA, métazachlore ESA et métazachlore OXA sont classés « non pertinents pour les EDCH » et les métabolites alachlore OXA, métolachlore ESA et métolachlore OXA sont classés « pertinents pour les EDCH ».

---

<sup>54</sup> Valeur de 10% plus protectrice que la valeur de 20% généralement considérée

Tableau 7 : Synthèse de l'évaluation de la pertinence de huit métabolites de pesticides dans les EDCH. Chaque étape a été déclinée pour éprouver la méthodologie. Les étapes en grisé n'auraient pas à être déclinées dans une application stricte de la méthodologie

Nom du métabolite	N° CAS	Étape 1 Activité pesticide	Étape 2 Génotoxicité	Étape 3					Conclusion sur la détermination de la pertinence pour les EDCH
				Toxicité pour la reproduction : effet avéré	Cancérogénicité : effet avéré	Classement de la SA en cat. 1A ou 1B <sup>55</sup>	Potentiel de perturbation endocrinienne : effet identifié	Transformation dans la filière EDCH en un composé dangereux	
alachlore ESA	142363-53-9	NON	NON	NON	NON	NON	NON (absence de données)	Absence de données	NON PERTINENT
alachlore OXA	171262-17-2	OUI (manque de données)	NON	NON	NON	NON	NON (absence de données)	Absence de données	PERTINENT compte tenu de l'étape 1
Métolachlore ESA	171118-09-5	OUI (manque de données)	OUI (manque de robustesse de certaines données)	NON	NON	NON	NON (absence de données)	Absence de données	PERTINENT compte tenu de l'étape 1 et renforcé par l'étape 2
métolachlore OXA	152019-73-3	OUI (manque de données)	OUI (manque de robustesse de certaines données)	NON	NON	NON	NON (absence de données))	Absence de données	PERTINENT compte tenu de l'étape 1

<sup>55</sup> Si la substance active (SA) est classée cat. 1A ou 1B pour les effets cancérigènes ou reprotoxiques, alors, le métabolite est classé pertinent pour les EDCH, sauf en cas de preuve du contraire sur la base d'essais en appui de cette preuve.

									et renforcé par l'étape 2
acétochlore ESA	187022 -11-3	NON	NON	NON	NON	NON	NON (absence de données)	Absence de données	NON PERTINENT
acétochlore OXA	194992 -44-4	NON	NON	NON	NON	NON	NON (absence de données)	Absence de données	NON PERTINENT
métazachlore ESA	172960 -62-2	NON	NON	NON	NON	NON	NON (absence de données)	Absence de données	NON PERTINENT
métazachlore OXA	123124 4-60-2	NON	NON	NON	NON	NON	NON (absence de données)	Absence de données	NON PERTINENT

### 3.11. Conclusion générale des CES et GT

Les CES approuvent les conclusions du GT ci-après :

Est entendu ici par métabolites de pesticides les métabolites *stricto sensu*, produits de dégradation, produits de transformation et produits de réaction, formés dans l'environnement ou générés dans les filières de traitement des EDCH, issus de substances actives entrant dans la composition des produits phytopharmaceutiques et des biocides.

La directive 98/83/CE<sup>56</sup> fixe des limites de qualité dans les EDCH pour les pesticides<sup>57</sup>, en particulier pour leurs métabolites pertinents ( $0,1$  et  $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ )<sup>58</sup>, mais ne définit ni ne propose des critères ou des modalités de détermination de la pertinence. Ainsi, dans l'attente de directives définies au niveau européen et afin de répondre aux enjeux de gestion locale lorsque des métabolites de pesticides sont quantifiés à des concentrations supérieures aux limites de qualité réglementaires dans les EDCH, la DGS a saisi l'Agence sur les questions suivantes :

- la définition des métabolites pertinents dans les EDCH, la procédure d'évaluation de cette pertinence et le seuil de  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  pour les métabolites non pertinents, tels que proposés dans le guide de la DG Sanco 221/2000<sup>59</sup>, peuvent-ils s'appliquer sans restriction aux EDCH (eaux d'origine superficielle, eaux d'origine souterraine, eaux traitées) ;
- si ce guide ne s'applique pas aux EDCH, quels critères retenir pour évaluer la pertinence des métabolites dans les EDCH ?
- sur la base de ces critères, ou du guide de la DG Sanco 221/2000 s'il s'applique, les métabolites suivants doivent-ils être considérés comme pertinents dans les EDCH :alachlore ESA,alachlore OXA, métolachlore ESA, métolachlore OXA, acétochlore ESA, acétochlore OXA, métazachlore ESA et métazachlore OXA ?

Considérant que la notion de pertinence pour les EDCH doit être guidée par un objectif de protection de la santé humaine vis-à-vis d'une exposition hydrique, le GT propose de définir un métabolite de pesticide « pertinent pour les EDCH » comme suit : « un métabolite de pesticides est jugé « pertinent pour les EDCH » s'il y a lieu de considérer qu'il pourrait engendrer (lui-même ou ses produits de transformation) un risque sanitaire inacceptable pour le consommateur ».

Toutefois, le CES/GT considère que, pour conclure en termes de gestion, l'évaluation de pertinence sur le plan sanitaire doit être précédée d'un examen de l'activité « pesticide » du métabolite, dans un souci de cohérence réglementaire.

Le GT a défini une méthode de détermination de la pertinence dans les EDCH, basée sur plusieurs critères, applicable à tous les métabolites de pesticides.

<sup>56</sup> directive 98/83/CE du 3 Novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

<sup>57</sup> La directive 98/83/CE du 3 Novembre 1998 définit le terme « pesticides » comme suit : « les insecticides organiques, les herbicides organiques, les fongicides organiques, les nématocides organiques, les acaricides organiques, les algicides organiques, les rodenticides organiques, les produits antimoississures organiques, les produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance) et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents ».

<sup>58</sup> à l'exception de l'aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlorépoxyde pour lesquels la valeur est de  $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$

<sup>59</sup> Sanco/221/2000 – rev.10- final – 25 February 2003 ; "Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC"

L'évaluation de la pertinence pour les EDCH des métabolites pour lesquels il n'est pas identifié d'activité « pesticide » sera poursuivie sur la base de critères toxicologiques pertinents pour l'Homme : examen de leur potentiel de génotoxicité, de leur toxicité pour la reproduction, de leur cancérogenèse et de leur potentiel « perturbateur endocrinien ». Enfin, le groupe a également identifié la présence potentielle de composés, issus de la transformation de métabolites dans les filières de traitement de l'EDCH, dangereux pour l'Homme. La connaissance de leur présence possible conduit à leur porter une attention particulière. Ce critère constitue la dernière étape de la démarche.

Les données considérées pour évaluer la pertinence d'un métabolite de pesticide pour les EDCH peuvent être d'origines diverses, incluant des données présentes dans les dossiers d'instruction réglementaire de la substance active mère évaluées au niveau européen et des données publiées dans la littérature scientifique. Les données disponibles sur les métabolites sont considérées en première instance à chacune des étapes. Toutefois, dans certains cas, pour mener à bien l'évaluation, les données disponibles sur la substance active mère pourront aussi être considérées. L'expertise collective permettra de juger de la fiabilité des données et donc de leur possible prise en compte dans l'évaluation. Pour chacun des critères toxicologiques ou pour la détermination de l'activité « pesticide », le GT a défini les modalités nécessaires pour valider la prise en compte des données.

Considérant :

- que les données toxicologiques pour certains métabolites de substances actives phytopharmaceutiques anciennes et/ou interdites, métabolites de biocides, produits de dégradation, produits de transformation et produits de réaction, formés dans l'environnement ou générés dans les filières de traitement EDCH, etc. peuvent être hétérogènes, très fragmentaires voire inexistantes,
- l'absence de DJA pour certains métabolites,

le GT a choisi, à des fins de simplification dans un objectif d'aide à la gestion, de proposer une valeur seuil unique pour les métabolites jugés « non pertinents dans les EDCH » à l'issue de l'application des critères mentionnés ci-dessus. Basée sur la démarche TTC<sup>60</sup>, elle a été fixée à 0,9 µg.L<sup>-1</sup>. En l'état actuel des connaissances, cette valeur est associée à un niveau de risque acceptable pour les substances ne présentant pas de génotoxicité.

Cette valeur seuil définie pour les métabolites classés « non pertinents pour les EDCH » s'applique uniquement dans le cadre strict de la méthodologie proposée.

La méthode proposée a été appliquée aux huit métabolites de substances actives phytopharmaceutiques, cités par la DGS dans son courrier de saisine et conduit aux conclusions suivantes : les métabolites alachlore ESA, acétochlore ESA, acétochlore OXA, métazachlore ESA et métazachlore OXA sont classés « non pertinents pour les EDCH » et les métabolites alachlore OXA, métolachlore ESA et métolachlore OXA sont classés « pertinents pour les EDCH ».

De plus, afin d'éprouver la méthodologie mise au point par le GT, cette dernière a été appliquée dans son ensemble aux huit métabolites même si une cause de classement « pertinent pour les EDCH » était identifiée dès les premières étapes d'évaluation. Cette application de la méthode dans son ensemble a permis de valider la méthode tout en mettant en évidence des limites liées aux incertitudes associées aux données disponibles.

Ainsi, le GT constate que, concernant le potentiel de perturbation endocrinienne et les cas de transformation en un produit dangereux pour la santé humaine au sein des filières de traitement EDCH, les données relatives aux métabolites sont insuffisantes. Toutefois, le GT estime important

---

<sup>60</sup> Threshold of toxicological concern ou seuil de préoccupation toxicologique

de conserver ces deux étapes dans la démarche globale de détermination de la pertinence dans les EDCH en présupposant qu'à terme, les données disponibles devraient être plus nombreuses.

Plus largement, le GT précise que le classement de la pertinence pour les EDCH est susceptible d'être réévalué au regard de l'évolution des connaissances (ré-évaluation de substances actives, nouvelles données disponibles, etc). De la même façon, l'évolution des connaissances vis-à-vis de nouveaux risques toxicologiques, et/ou l'évolution des méthodologies d'évaluation notamment en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition cumulée aux mélanges pourrait nécessiter de réviser la méthode proposée.

Par ailleurs, le GT souligne que les valeurs seuils réglementaires, fixées par la Directive 98/83/CE et celle proposée par le GT pour les métabolites « non pertinents pour les EDCH », devront être reconsidérées en tant que de besoin lorsque des informations toxicologiques le permettront.

Enfin, la méthode est destinée à être mise en œuvre par l'Anses pour tout métabolite de pesticides sur saisine de la DGS.

#### **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions issues de l'expertise collective menée au sein du GT « Métabolites pertinents de pesticides pour les EDCH » validées par les CES « Eaux » et « Produits phytopharmaceutiques : substances et préparations chimiques ».

L'Anses souligne le fait que le terme « pesticides » retenu dans l'expertise se réfère aux produits phytopharmaceutiques et biocides tels que définis par la directive 98/83/CE du 3 Novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine : « *les insecticides organiques, les herbicides organiques, les fongicides organiques, les nématocides organiques, les acaricides organiques, les algicides organiques, les rodenticides organiques, les produits antimoisissures organiques, les produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance) et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents* ».

L'Agence rappelle que la présence des résidus de pesticides et de leurs métabolites dans les eaux est largement documentée depuis de nombreuses années, ces molécules faisant l'objet d'une surveillance encadrée par plusieurs règlements et directives européennes. À titre d'illustration, l'expertise rappelle qu'ainsi 708 pesticides et 43 métabolites de pesticides différents ont fait l'objet en 2015 d'une recherche dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH). Plus de trois millions de résultats d'analyse concernant les pesticides et les métabolites sont produits chaque année dans le cadre du contrôle sanitaire des EDCH, ce nombre présentant une augmentation de près de 100 % au cours des cinq dernières années.

Si la directive 98/83/CE sus-mentionnée définit des valeurs paramétriques pour les pesticides et ses métabolites pertinents pour les EDCH, l'Anses observe que la directive ne précise pas les critères ou modalités de détermination de cette pertinence.

L'Anses, dans sa note d'appui scientifique et technique du 30 mai 2018<sup>61</sup>, a constaté que le projet de révision de la Directive 98/83/CE en cours d'examen au niveau communautaire introduit une

<sup>61</sup> Note de l'Anses du 23 mars 2008 relative à une demande d'appui scientifique et technique relatif à la refonte de la Directive 98/83/CE modifiée relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, révisée le 30 mai 2018 sur un point sans lien avec la problématique de « pertinence » objet de la présente expertise.

définition des métabolites pertinents et se réfère à l'article 3 du Règlement (CE) n°1107/2009<sup>62</sup> pour les définir. Ni le texte qu'il vise à remplacer, ni ce projet ne proposent de critères de pertinence et la question des métabolites non pertinents pour les EDCH n'est pas mieux encadrée.

Dans l'attente de textes harmonisés au niveau européen, le présent avis propose donc des critères d'évaluation de la pertinence de métabolites de pesticides pour les EDCH. Ces critères de pertinence visent à aider l'autorité sanitaire à gérer des situations de dépassements des limites de qualité réglementaires.

La notion de pertinence retenue par l'expertise est définie au regard du risque sanitaire après ingestion d'eau pour le consommateur : un métabolite de pesticides est jugé « pertinent pour les EDCH » s'il y a lieu de considérer qu'il pourrait engendrer (lui-même ou ses produits de transformation) un risque sanitaire inacceptable pour le consommateur.

Il ne relève pas des présents travaux d'expertise d'évaluer l'adéquation des limites de qualité fixées dans les EDCH par la réglementation pour les pesticides et les métabolites pertinents en terme de protection du consommateur et leurs éventuelles limites, considérant qu'elle relève d'un autre cadre d'expertise. Ces travaux écartent, pour la même raison, la problématique des effets des mélanges de pesticides et/ou métabolites.

La démarche d'évaluation de la pertinence d'un métabolite proposée par les experts est destinée à être mise en œuvre par l'Anses pour tout métabolite de pesticides sur saisine de la DGS. Elle inclut plusieurs étapes successives dont la première est une étape dite de « cohérence réglementaire » avec le Règlement CE n°1107/2009<sup>63</sup> et vise ainsi à examiner l'activité « pesticide » du métabolite. Les étapes suivantes visent à évaluer les effets éventuels pour la santé (génotoxicité, toxicité pour la reproduction, cancérogénicité, perturbation endocrinienne, potentiel de transformation dans la filière de traitement d'un métabolite de pesticide en un produit dangereux pour la santé humaine).

Dans un double objectif d'obtenir à la fois des premiers résultats et de tester la méthode élaborée, huit métabolites, dont la liste a été établie par la DGS, ont été évalués. La méthodologie retenue a été appliquée dans son ensemble à chaque métabolite, même si une cause de classement « pertinent pour les EDCH » était identifiée dès les premières étapes d'évaluation. Cette application a permis d'éprouver la méthode et de mettre en évidence certaines limites (en particulier les incertitudes associées à la disponibilité des données).

Ces huit molécules sont toutes des métabolites d'herbicides, dont deux des quatre substances actives mères (l'alachlore et l'acétochlore) sont interdites. L'Anses appelle l'attention sur le fait que, pour les métabolites des substances actives qui ne sont plus autorisées, le corpus documentaire à disposition de l'expertise ne sera pas alimenté par le mécanisme de réévaluation réglementaire périodique et devra compter sur la disponibilité des études publiées dans la littérature scientifique.

Le résultat de l'évaluation sur les huit métabolites de la saisine est le suivant : cinq métabolites, l'alachlore ESA, l'acétochlore ESA, l'acétochlore OXA, le métazachlore ESA et le métazachlore OXA sont classés « non pertinents pour les EDCH ». Trois métabolites, l'alachlore OXA, le métolachlore ESA et le métolachlore OXA sont classés « pertinents pour les EDCH ». Un des trois métabolites

<sup>62</sup> Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil.

<sup>63</sup> Article 3, alinea 32 du Règlement CE n°1107/2009 : « *métabolite* », *tout métabolite ou produit de dégradation d'une substance active, d'un phytoprotecteur ou d'un synergiste, qui est formé soit dans un organisme, soit dans l'environnement. Un métabolite est jugé pertinent s'il y a lieu de présumer qu'il possède des propriétés intrinsèques comparables à celles de la substance mère en ce qui concerne son activité cible biologique, qu'il représente, pour les organismes, un risque plus élevé que la substance mère ou un risque comparable, ou qu'il possède certaines propriétés toxicologiques qui sont considérées comme inacceptables. Un tel métabolite est pertinent dans le cadre de la décision générale d'approbation ou de la définition de mesures visant à réduire les risques;*

est pertinent sur la base seule du critère activité « pesticide » (manque de données) et les deux autres en raison du manque d'informations sur l'activité « pesticide » couplé à un manque de robustesse de certaines données concernant leur potentiel génotoxique.

Pour les métabolites évalués « non pertinents pour les EDCH », l'expertise a proposé une valeur seuil. L'Agence souligne que cette valeur seuil est complémentaire et distincte de la réalisation des Vmax construites, à la demande de la DGS, lesquelles s'inscrivent dans un cadre dérogatoire pour gérer les situations temporaires de dépassement des limites de qualité réglementaires fixées dans les EDCH pour les métabolites de pesticides.

Dr Roger GENET

#### **MOTS-CLES**

Métabolites, pesticides, EDCH, pertinence.  
Metabolites, pesticides, drinking water, relevant.

## BIBLIOGRAPHIE

### Publications

ACERO J.L., BENITEZ F., REAL F.J., MAYA C. (2003). Oxidation of acetamide herbicides in natural waters by ozone and by the combination of ozone/hydrogen peroxide: Kinetic study and process modeling. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 42(23), 5762–5769.

ACERO J.L., BENÍTEZ F.J., F.J. REAL F.J., GONZÁLEZ M. (2008). Chlorination of organophosphorus pesticides in natural waters. *Journal of Hazardous Materials*, 1–2 320-328.

ACERO, J.L., STEMMLER K., VON GUNTEN U. (2000). Degradation kinetics of atrazine and its degradation products with ozone and OH radicals: A predictive tool for drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol.*, 34, 591-597.

ACERO J.L., REAL F.J., BENITEZ F.J., GONZALEZ M. (2007). Kinetics of reactions between chlorine or bromine and the herbicides diuron and isoproturon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 82 (2007) 214–222.

Afssa. (2007a). Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Juin 2004 à avril 2007. Tome I. ISBN 978-2-11-095843-3. Maisons-Alfort. 250 p. (cf. fiche 17)

Afssa. (2007b). Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments du 8 juin 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Afssa. (2007c). Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments du 24 avril 2007 relatif à des utilisations de produits phytopharmaceutiques contenant du tolylfluamide susceptibles de conduire à une contamination des eaux de boisson et pour réaliser une évaluation quantitative du risque pour le consommateur. (saisine 2007-SA-0103).

Anses. (2018a). Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail du 31 juillet 2018 relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale (VMAX) pour le N,N - diméthylsulfamide dans l'eau destinée à la consommation humaine.

Anses. (2018b). Note de l'Anses du 23 mars 2008 révisée relative à une demande d'appui scientifique et technique relatif à la refonte de la Directive 98/83/CE modifiée relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine.

AGA DS., THURMAN EM. (2001). Formation and transport of the sulfonic acid metabolites of alachlor and metolachlor in soil, *Environ. Sci. Technol.* 35(12):2455-60.

AMALRIC L., BARAN N., JEANNOT R., MARTIN J.C., MOUVERT C. (2003). Les mécanismes de transfert des produits phytosanitaires du sol vers les nappes et les méthodes d'analyse des produits phytosanitaires dans les eaux. BRGM/RP-51590-FR.

ARMSTRONG D. E., CHESTERS G., HARRIS R. F. (1967). Atrazine Hydrolysis in Soil, *Soil Science Society of America*, Vol. 31, pp. 61-66.

ATKINSON R., GUICHERIT R., HITES R.A, PALM W., SEIBER J.N., DE VOOGT P. (1999). Transformations of Pesticides in the Atmosphere: A State of the Art, *Water Air Soil Pollut.* 115, 219-243.

- BARAN N., BRISTEAU S., SOULIER C. (2015). Veille substances émergentes : besoins analytiques pour les substances prioritaires sans méthodes à performances compatibles avec focus sur les métabolites de pesticides. Rapport final. BRGM/RP-65427-FR.
- BARRIUSO E., CALVET R., SCHIAVON M., SOULAS G. (1996). Les pesticides et les polluants organiques des sols. Transformations et dissipation. *Etude et Gestion des Sols*, 3-4, 279-295
- BLUM A., ALLIER D., GHESTEM J.P., LOPEZ B, MOLY F. (2011), Campagne exceptionnelle d'analyse de substances présentes dans les eaux souterraines en 2011. Contribution à la sélection des SUBSTANCES à analyser et au choix des points. BRGM/RP-59135-FR.
- BOULE P., BOLTE M., RICHARD C. (1999). Phototransformations induced in aquatic medium by FeIII, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> and humic substances in *The Handbook of Environmental Chemistry. Environmental Photochemistry, Part L, volume 2*, Editor P. Boule, Editor in Chief : O. Hutzinger, Bayreuth (FRG). pp 181-215.
- BOXALL A.B.A., SINCLAIR C.J., FENNER K., KOLPIN D., MAUND S.J. (2004). "Peer Reviewed: When Synthetic Chemicals Degrade in the Environment." *Environmental Science & Technology* 38 (19):368A-375A. doi: 10.1021/es040624v.
- BRADFORD D. F., HEITHMAR E. M., TALLENT-HALSELL N. G., MOMPLAISIR G-M., ROSAL C.G, VARNER K.E., NASH M. S., RIDDICK L. A. (2010). Temporal Patterns and Sources of Atmospherically Deposited Pesticides in Alpine Lakes of the Sierra Nevada, California, U.S.A., *Environ. Sci. Technol.*, 44 (12), 4609-4614.
- BULLETT C., DAUZIER N., MAGNIER M., BREDA C. (2011). Micropollutants removal prediction for high recovery low pressure reverse osmosis. AWWA: Membrane technology conference proceeding.
- CALVET R., BARRIUSO E., BENOIT P., BEDOS C., CHARNAY M.P., COQUET Y. (2005). Les pesticides dans le sol. Conséquences agronomiques et environnementales. Editions France Agricoles, Paris, 637 p.
- CHEN W.H., THOMAS M., YOUNG T.M. (2009). Influence of nitrogen source on NDMA formation during chlorination of diuron. *Water Res.*, 43, 3047-3056.
- CRAMER G.M, FORD R.A., HALL R.L. (1978). Estimation of toxic hazard – a decision tree approach. *Food Cosmet. Toxicol.*, 16, 3, 255-276.
- DE LAAT J., BERGER P., POINOT T., KARPEL VEL LEITNER N., DORÉ M. (1997). Modeling the oxidation of organic compounds by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV. Estimation of kinetic parameters. *Ozone: Science & Engineering*, 19, 395-408.
- DE LAAT J., DORÉ M., SUTY H. (1995). Oxydation de s-triazines par les procédés d'oxydation radicalaire – Sous-produits de réaction et constantes cinétiques. *Sciences de l'Eau*, 8, 23-42.
- DE LAAT J., MAOUALA-MAKATA P., DORE M. (1996). Rate constants for reactions of ozone and hydroxyl radicals with several phenylureas and acetamides. *Environ. Technol.*, 17, 707-716.
- DE LAAT J., CHRAMOSTA N., DORE M., SUTY H., POUILLOT M. (1994). Constantes cinétiques de réaction des radicaux hydroxyles sur quelques sous-produits d'oxydation de l'atrazine par O<sub>3</sub> ou par O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Environ. Technol.*, 15(5), 419-428.

DIETER H.H.. (2014). Health related guide values for drinking-water since 1993 as guidance to assess presence of new analytes in drinking-water, *Int J Hyg Environ Health*, 217 (2-3), 117-132. Corrigendum : *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217 (7) 805.

DG SANCO. 2003. Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC. : European Commission - Health & Consumer Protection Directorate-General.

DUIRK S.E., COLLETTE T.W. (2006). Degradation of chlorpyrifos in aqueous chlorine solutions: Pathways, kinetics, and modeling. *Environ. Sci. Technol.* 40, 546-551.

Efsa. (2004). "Opinion of the Scientific Panel on Plant protection products and their residues (PPR) related to the evaluation of alachlor in the context of Council Directive 91/414/EEC." *EFSA Journal* 2 (11):111. doi: doi:10.2903/j.efsa.2004.111.

Efsa. (2008a). "Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetochlor." *EFSA Journal* 6 (10):153r. doi: doi:10.2903/j.efsa.2008.153r.

Efsa. (2008b). "Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metazachlor." *EFSA Journal* 6 (7):145r. doi: doi:10.2903/j.efsa.2008.145r.

Efsa. (2011a). "Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetochlor." *EFSA Journal* 9 (5):2143. doi: doi:10.2903/j.efsa.2011.2143.

Efsa. (2011b). "Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment." *EFSA Journal* 9 (9):2379. doi: doi:10.2903/j.efsa.2011.2379.

Efsa (2012). Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). *EFSA Journal* 2012;10(7):2750.

Efsa - WHO (2016). Review of the threshold of toxicological concern (ttc) approach and development of new ttc decision tree. published: 10 march 2016  
En ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>.  
(Dernière consultation en ligne en octobre 2017).

Efsa. (2017). Peer review of the pesticide risk assessment for the active substance metazachlor in light of confirmatory data submitted. In *EFSA Journal*.

FERA (2010). A desk study on pesticide metabolites, degradation and Reaction Products to inform the inspectorate's position on monitoring requirements. Final report for drinking water inspectorate. En ligne : <http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/DWI70-2-232.pdf>

FIELD J. A., THURMAN E.M (1996). Glutatathione conjugation and contaminant transformation. *Environ. Sci. Tech.* 30 (5), 1413-1417.

GADAGBUI B., MAIER A., DOURSON M., PARKER A., WILLIS A., CHRISTOPHER J. P., HICKS L., RAMASAMY S., ET ROBERTS S. M.. (2010). "Derived Reference Doses (RfDs) for the environmental degradates of the herbicides alachlor and acetochlor: Results of an independent expert panel deliberation." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 57 (2-3):220-234. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.02.010.

GRANDCOIN A., PIEL S., BAURES E. (2017). AminoMethylPhosphonic acid (AMPA) in natural waters: Its sources, behavior and environmental fate. *Water Res.* 117,187-197.

GUILLOIN A., ENAULT J. (2016) Pesticides non conformes et leurs métabolites dans l'eau potable. Rapport Suez Projet RHC 14

GUSTAFSON D.I., CARR K.H., CARSON D.B., FUHRMAN J.D., HACKETT A.G., HOOGHEEM T.J., SNOEYINK V.L., CURRY M., HEIJMAN B., CHEN S., HERTL P., VAN WESENBEECK J.J. (2003). Activated carbon adsorption of chloroacetanilide herbicides and their degradation Products from surface water supplies," AQUA: Journal of Water Supply: Research and Technology, 52, 443-454.

HAIST-GULDE B., HAPPEL O. (2012). Removal of pesticides and their Ionic degradates by adsorptive processes. Water Research Foundation [Project #4022].

HEDEGAARD M.J., ALBRECHTSEN H.J. (2014). Microbial pesticide removal in rapid sand filters for drinking water treatment - Potential and kinetics. Water Res., 48, 71-81.

HLADIK M., ROBERTS A.L. AND BOUWER E.J. (2006). Chloroacetamide herbicides and their transformation products in drinking water. Report Awwa Research Foundation and U.S. Environmental Protection Agency. 136 pages.

HLADIK M., ROBERTS A.L., BOUWER E.J. (2008). Neutral degradates of chloroacetamide herbicides: Occurrence in drinking water and removal during conventional water treatment. Water Res., 42, 4905-4914.

HOAGLAND R. E., ZABLOTOWICZ R. M., HALL J. C. (2001). Pesticide Metabolism in Plants and Microorganisms: An Overview in Pesticide Biotransformation in Plants and Microorganisms. Chapter 1, pp 2-27, ACS Symposium Series, Vol. 777, 2001 American Chemical Society.

HU D., HENDERSON K., COATS J. (2009). Fate of Transformation Products of Synthetic Chemicals, Hdb Env Chem Vol. 2, Part P: 103-120, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

INERIS. (2014). Etude sur les contaminants émergents dans les eaux françaises. Résultats de l'étude prospective 2012 sur les contaminants émergents dans les eaux de surface continentales de la Métropole et des DOM. Rapport final INERIS-ONEMA juin 2014 n° drc-13-136939-12927a.

JOO S.H., ZHAO D. (2008). Destruction of lindane and atrazine using stabilized iron nanoparticles under aerobic and anaerobic conditions: Effects of catalyst and stabilizer, Chemosphere, 70(3), 418-425

KAMATA M., ASAMI M., MATSUI Y. (2017). Presence of the  $\beta$ -triketone herbicide tefuryltrione in drinking water sources and its degradation product in drinking waters. Chemosphere, 178, 333-339.

KROES R., RENWICK A.G., CHEESEMAN M., KLEINER J., MANGELSDORF I., PIERSMA A., (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food Chem. Toxicol., 42, 1,65-83.

LEGUBE B. (2015). Production d'eau potable. Filières et procédés de traitement. Dunod. 414 pages.

LI W., WU R., DUAN J., SAINT C.P., J. VAN LEEUWEN J. (2016). Impact of prechlorination on organophosphorus pesticides during drinking water treatment: Removal and transformation to toxic oxon byproducts, Water Res., 105, 1-10.

LOPEZ B., LAURENT A. (2013). Campagne exceptionnelle d'analyses de substances présentes dans les eaux souterraines de métropole. Rapport final. BRGM/RP-61853-FR.

LOPEZ B., LAURENT A., GHESTEM J. P., COURBIN A., CROISSET N., DUCREUX L., LUCAS C., JAOUEN T., TAILAME A.L. (2013). Recherche de contaminants organiques dans les eaux souterraines des DOM en 2012-2013. Rapport final BRGM/RP-62810-FR.

MADSEN H.T., SØGAARD E.G. (2014). Applicability and modelling of nanofiltration and reverse osmosis for remediation of groundwater polluted with pesticides and pesticide transformation products. *Separation and Purification Technology*, 125, 111-119.

MAMY L., BARRIUSO E., GABRIELLE B. (2016). Glyphosate fate in soils when arriving in plant residues. *Chemosphere*. 154 : 425-433.

MASCOLO G., LOPEZ A., PASSINO R., RICCO G., TIRAVANTI G. (1994). Degradation of sulfur-containing s-triazines during water chlorination. *Water Res.* 28 (12), 2499-2506.

MAZELLIER P., ZAMY C., SARAKHA M. (2010). Phototransformation of oxamyl in aqueous solution. *Environmental Chemistry Letters* 8 (1), 19-24.

MICHALSKI B., STEIN, B., NIEMANN L., PFEIL, R., FISCHER, R. (2004). Beurteilung der Relevanz von Metaboliten im Grundwasser im Rahmen des nationalen Zulassungsverfahrens für Pflanzenschutzmittel. *Nachrichtenblatt Deut. Pflanzenschutzd.* 56,53-59.

MILTNER R.J., BAKER D.B., THOMAS F., SPETH T.F., CAROL A., FRONK C.A. (1989). Treatment of Seasonal Pesticides in Surface Waters. *Journal (American Water Works Association)* 81(1), 43-52. (cité dans USEPA report, 2001. The Incorporation of water treatment effects on pesticide removal and transformations in food Quality protection act (FQPA) drinking water assessments. United States Environmental Protection Agency, October 25, 2001, 50 pages).

Ministère en charge de la santé. (2014). La qualité de l'eau du robinet en France (données 2012). En ligne : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_qualite\\_eau\\_du\\_robinet\\_2012\\_dgs.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_qualite_eau_du_robinet_2012_dgs.pdf). Consulté en avril 2017.

Ministère en charge de la santé. (2016). Bilan de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en 2014. En ligne : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_pesticides\\_eau\\_2014.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_pesticides_eau_2014.pdf).

MOORE, M. M., HONMA M., CLEMENTS J., BOLCSFOLDI G., BURLINSON B., CIFONE M., CLARKE J., DELONGCHAMP R, DURWARD R., FELLOWS M., GOLLAPUDI B., HOU S., JENKINSON P., LLOYD M., MAJESKA J., MYHR B., O'DONOVAN M., OMORI T., RIACH C., SAN R., STANKOWSKI JR L. F., THAKUR A. K., VAN GOETHEM F., WAKURI S., ET. YOSHIMURA I. (2006). "Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: Follow-up meeting of the International Workshop On Genotoxicity Testing - Aberdeen, Scotland, 2003 - Assay acceptance criteria, positive controls, and data evaluation." *Environmental and Molecular Mutagenesis* 47 (1):1-5. doi: 10.1002/em.20159.

MUNRO I.C. (1990) Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 12, 1, 2-12.

MUNRO I.C., FORD R.A., KENNEPOH E., SPRENGER J.G. (1996). Correlation of structural class with no observed effect. *Food. Chem. Toxicol.*, 34,9, 829-867.

NALR D. R., SCHNOOR J. L. (1992). Effect of Two Electron Acceptors on Atrazine Mineralization Rates in Soil, *Environ. Sci. Technol.* 26, 2298-2300.

OCDE 208. (2006). Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essai sur plante terrestre : essai d'émergence de plantules et de croissance de plantules. : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

OCDE 414. (2001). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Étude de la toxicité pour le développement prénatal. : Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

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

OCDE 473. (1997). 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 474. (1997). 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 476. (1997). Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Essai in vitro de mutation génique sur des cellules de mammifères :Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

ORTIZ-HERNANDEZ MA.L., SANCHEZ-SALINAS E., DANTAN-GONZALES E., CASTREJON-GODINEZ M. L. (2013). Pesticide biodegradation: mechanisms, genetics and strategies to enhance the process In Biodegradation: Life of Science Edited by Chamy, Rolando; Rosenkranz, Francisca. Pp 251-287. DOI:10.5772/56098.

PADHYE L.P., KIM J.H., HUANG C.H. (2013). Oxidation of dithiocarbamates to yield N-nitrosamines by water disinfection oxidants. *Water Res.*, 47, 725-736.

PLAKAS K.V., KARABELAS A.J. (2012). Removal of pesticides from water by NF and RO membranes - A review. *Desalination*, 287, 255-265.

QIANG Z., LIU C., DONG B., ZHANG Y. (2010). Degradation mechanism of alachlor during direct ozonation and O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> advanced oxidation process. *Chemosphere*, 78(5), 517-526.

SANCO/221/2000 – rev.10- final – 25 February 2003 ; “Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC”. En ligne :  
[http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/guidance\\_documents/docs/wrkdoc21\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/guidance_documents/docs/wrkdoc21_en.pdf)

SANYAL D., KULSHRESTHA G. (2002). Metabolism of Metolachlor by Fungal Cultures, *J. Agric. Food Chem.* 50, 499–505.

SCHMIDT C.K., BRAUCH H-J. (2008). N,N-Dimethylsulfamide as precursor for N-nitrosodimethylamine (NDMA) formation upon ozonation and its fate during drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol.*, 42 (17), 6340–6346.

SINCLAIR C., VAN BEINUM W., ADAMS C., BEVAN R., LEVY L., PARSONS S., GOSLAN E., BAUMANN G. (2010). A desk study on pesticide metabolites, degradation and reaction products to inform the inspectorate's position on monitoring requirements. Final report for drinking water inspectorate. Defra project WT1221 DWI Project.

SOeS. 2016. Rapport du SOeS sur les pesticides dans les cours d'eau : légère baisse de 2008 à 2013. Service de la donnée et des études statistiques du ministère de la Transition écologique et solidaire.

SOeS. 2017. Rapport du SOeS sur les pesticides : évolution des ventes, des usages et de la présence dans les cours d'eau depuis 2009. Service de la donnée et des études statistiques du ministère de la Transition écologique et solidaire.

SULTATOS LG. (1994). Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *Journal of toxicology and environmental health*, Nov; 43(3):271-289.

TAWK A., DEBORDE M., LABANOWSKI J., GALLARD H. (2015). Chlorination of the  $\beta$ -triketone herbicides tembotrione and sulcotrione: Kinetic and mechanistic study, transformation products identification and toxicity, *Water Res.* 76 132-142.

TER HALLE A., PIQUET A., RICHARD C. (2007). An actual scenario demonstrating sulcotrione photodegradation on maize leaves after spraying. *Environ. Chem.* 4, 256-259.

TORRENTS A., ANDERSON B.G., BILBOULIAN S., JOHNSON W.E., HAPEMAN C.J. (1997). Atrazine Photolysis: Mechanistic Investigations of Direct and Nitrate-Mediated Hydroxy Radical Processes and the Influence of Dissolved Organic Carbon from the Chesapeake Bay, *Environ. Sci. Technol.* 31, 1476-1482

TROGOLO D., MISHRA B.K., HEEB M.B., VON GUNTEN U., AREY J.S. (2015). Molecular mechanism of NDMA formation from N,N-dimethylsulfamide during ozonation: quantum chemical insights into a bromide-catalyzed pathway. *Environ. Sci. Technol.* 49, 4163-4175.

UBA (2003). Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission (2003)- Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 46:249-251.

US EPA. Drinking water treatability Database.  
En ligne : <https://iaspub.epa.gov/tdb/pages/general/home.do>

VERSTRAETEN I.M., THURMAN E.M., LINDSEY M.E., LEE E.C., SMITH R.D. (2002). Changes in concentrations of triazine and acetamide herbicides by bank filtration, ozonation, and chlorination in a public water supply. *Journal of Hydrology*, 266 (3–4), 190-208.

VON GUNTEN U., SALHI E., SCHMIDT C.K., ARNOLD W.A. (2010). Kinetics and mechanisms of N-nitrosodimethylamine formation upon ozonation of N,N-dimethylsulfamide containing waters: bromide catalysis. *Environ. Sci. Technol.* 44(15), 5762-5768.

WOLS B.A., HOFMAN-CARIS C.H.M. (2012). Review of photochemical reaction constants of organic micropollutants required for UV advanced oxidation processes in water. *Water Res.*, 46, 2815-2827.

WU C., WUER H., LINDEN K.G. (2007). Photodegradation of metolachlor applying UV and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 4059-4065.

ZEARLEY T.L., SUMMERS R.S. (2012). Removal of trace organic micropollutants by drinking water biological filters. *Environ. Sci. Technol.*, 46, 9412–9419.

### **Normes**

NF EN ISO 5667-3 Mai 2013 Qualité de l'eau - Échantillonnage - Partie 3 : conservation et manipulation des échantillons d'eau.

NF ISO 16308 Décembre 2014 Qualité de l'eau - Détermination du glyphosate et de l'AMPA - Méthode par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) avec détection par spectrométrie de masse en tandem.

### **Législation et réglementation**

Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Journal officiel des Communautés européennes. L330 du 5 décembre 1998, p.32-54.

Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau. Journal officiel des Communautés européennes. L327 du 22 décembre 2000 p. 0001-0073.

Directive 2006/118/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration modifiée par la Directive 2014/80/UE du 20 juin 2014 modifiant l'annexe II de la Directive 2006/118/CE du Parlement européen et du Conseil sur la protection des eaux souterraines contre la pollution et la détérioration.

Règlement (CE) n°1278/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n o 1907/2006.

Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Journal officiel de l'Union européenne du 27 juin 2012. L. 167/1-123.

Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. Journal officiel de l'Union européenne du 24 novembre 2009. L 309/1–50

Règlement (UE) No 283/2013 relatif aux exigences en matière de données applicables aux substances actives

Règlement délégué (UE) 2017/2100 de la Commission du 4 septembre 2017 définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil.

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

Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC. Sanco/221/2000 – rev.10- final – 25 February 2003.

[http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/guidance\\_documents/docs/wrkdoc21\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/guidance_documents/docs/wrkdoc21_en.pdf)

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009.

Avis relatif aux limites de quantification des couples « paramètre-matrice » de l'agrément des laboratoires effectuant des analyses dans le domaine de l'eau et des milieux aquatiques JORF n°0260 du 8 novembre 2015 page 20895 texte n° 39 NOR: DEVL1525745V

Arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique.

Arrêté du 17 décembre 2008 établissant les critères d'évaluation et les modalités de détermination de l'état des eaux souterraines et des tendances significatives et durables de dégradation de l'état chimique des eaux souterraines.

Arrêté du 23 juin 2016 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2008 établissant les critères d'évaluation et les modalités de détermination de l'état des eaux souterraines et des tendances significatives et durables de dégradation de l'état chimique des eaux souterraines.

Arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement.

Arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement NOR : DEVL1513988A.

Arrêté du 17 octobre 2018 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement

Arrêté du 27 octobre 2011 portant modalités d'agrément des laboratoires effectuant des analyses dans le domaine de l'eau et des milieux aquatiques au titre du code de l'environnement.

Arrêté du 9 décembre 2015 modifiant plusieurs arrêtés relatifs aux eaux destinées à la consommation humaine pris en application des articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7, R. 1321-20, R. 1321-21 et R. 1321-38 du code de la santé publique

Arrêté du 5 juillet 2016 relatif aux conditions d'agrément des laboratoires pour la réalisation des prélèvements et des analyses du contrôle sanitaire des eaux NOR: AFSP1613835A

Arrêté du 23 juin 2016 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2008 établissant les critères d'évaluation et les modalités de détermination de l'état des eaux souterraines et des tendances significatives et durables de dégradation de l'état chimique des eaux souterraines.

Arrêté du 19 octobre 2017 relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux.

Instruction N°DGS/EA4/2010/424 du 9 décembre 2010 relative à la gestion des risques sanitaires en cas de dépassement des limites de qualité des eaux destinées à la consommation humaine pour les pesticides, en application des articles R. 1321-26 à R.1321-36 du code de la santé publique.

**Guide Technique**

Proficiency Test (PT) for Pesticides in Accordance with the Drinking Water Ordinance acc. to the Drinking Water Directive incl. relevant and non-relevant metabolites No. PM01  
<http://www.ifatest.eu/2016/InfoPM01en.pdf>

GUIDE TECHNIQUE D'ACCREDITATION Analyses physico-chimiques des eaux Document LAB  
GTA 05 version 00 en vigueur à la date du 06/12/2016

## 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

---

#### Président

M. Michel JOYEUX - Directeur recherche développement et qualité de l'eau, Eau de Paris - Toxicologie, évaluation de risques sanitaires, santé publique. Démission du groupe de travail en juillet 2017. A participé aux réunions de GT jusqu'au 29 juin 2017.

#### Vice-Présidente

Mme Nicole BARAN – Chef de projet, bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) - Hydrogéologie, Devenir et comportement des substances phytopharmaceutiques.

#### Membres

M. Joseph DE LAAT - Professeur, Université de Poitiers - Chimie de l'eau, génie des procédés, chimie réactionnelle.

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Ingénieur de recherche, Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) - Chimie de l'eau - Chimie analytique - surveillance ressources en eau - validation de méthodes d'analyse- DCE

M. Benjamin LOPEZ - Chef de projet, bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) - Hydrogéologie - ressources en eau, modélisation.

Mme Laure MAMY - Ingénieur de recherche, Institut national de la recherche agronomique - Devenir et comportement des pesticides dans l'environnement Modélisation des transport eau/pesticides dans les sols.

Mme Claire RICHARD – Directrice de Recherche, Université de Clermont-Ferrand - Photochimie – Phototransformation.

M. Christophe ROSIN - Laboratoire d'Hydrologie de Nancy, Anses - Chimie analytique, contrôle sanitaire des eaux

Mme Camille SAVARY – Maitre de conférence, Université de Rennes 1 – toxicologie.

Mme Bénédicte WELTÉ - Retraitée - Produits et procédés de traitement de l'eau, filières, chimie de l'eau.

## **RAPPORTEURS**

---

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

M. Fabrice NESSLANY - Chef du service de toxicologie – Institut Pasteur de Lille.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Eléonore NEY – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau, Anses.

### **Contribution scientifique**

Mme Eléonore NEY – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau, Anses.

Mme Morgane BACHELOT- Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau, Anses.

M. Arnaud BOIVIN – Chef d'unité d'évaluation écotoxicologie, environnement des intrants du végétal Direction de l'évaluation des produits réglementés, Anses.

M. Thomas CARTIER – Coordinateur d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau, Anses.

Mme Adeline CAVELIER – Evalueur scientifique - Unité évaluation toxicologie des produits réglementés - Direction de l'évaluation des produits réglementés, Anses.

M. Franck EYMERY – Chargé de projets - Unité de phytopharmacovigilance et observatoire des résidus de pesticides – Anses.

Mme Farida OUADI – Chargée de mission appui évaluation des produits réglementés, Anses.

Mme Pascale PANETIER – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Anses.

M. Josselin RETY – Chargé de projets - Unité de phytopharmacovigilance et observatoire des résidus de pesticides – Anses.

### **Secrétariat administratif**

Mme Virginie SADE - Anses

## **AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES**

---

### **Fédération professionnelle des entreprises de l'eau FP2E**

M. Laurent BRUNET, Suez.

Mme Amélie GUILLON, Suez.

Mme Sarah HERCULE BOBROFF, Véolia.

M. Fabrice NAULEAU, Saur.

### **Union des industries de protection des plantes (UIPP)**

M. Christopher LEAKE, Bayer.

M. Philippe MICHEL, UIPP.

Mme Stéphanie ROULIER, Adama.

M. Thierry SCHOONEJANS, Dow.

M. Ronan VIGOUROUX, UIPP.

**Fédération nationale des collectivités concédantes et régies (FNCCR)**M. Régis TAISNE, FNCCR.

## ANNEXE 2 RELATIVE AUX DONNEES D'OCCURRENCE DES METABOLITES DE PESTICIDES PRESENTS DANS LES EDCH

### **Identification des métabolites de pesticides**

Afin d'avoir une image des métabolites de pesticides présents dans les EDCH, le GT a travaillé à partir des données du contrôle sanitaire sur la période 2014-2015 recensées dans la base SISE-Eaux.

Comme il n'existe pas de liste de métabolites de pesticides dans la base SISE-Eaux, il a été nécessaire d'identifier au préalable les paramètres à considérer comme des métabolites et pour lesquelles les données devaient être traitées. Pour cela, les métabolites de pesticides ont été identifiés dans la liste des paramètres de la base SISE-Eaux créés avant ou en 2014, sur la base :

- de dire d'experts,
- de la liste des paramètres du SANDRE classés comme métabolites de pesticides,
- de la liste des paramètres classés comme métabolites de pesticides par le SOeS,
- du travail effectué pour identifier les métabolites de pesticides à rechercher lors de la campagne exceptionnelle d'analyse des substances présentes dans les eaux souterraines (Blum *et al.*, 2011)
- du rapport d'Aquaref sur les besoins analytiques pour les substances prioritaires sans méthodes à performances compatibles avec focus sur les métabolites de pesticides (Baran *et al.*, 2015),
- des métabolites de pesticides mentionnés lors des auditions de fédérations professionnelles (FP2E, FNCCR, UIPP),
- de publications scientifiques afin de confirmer que certains paramètres étaient des métabolites de pesticides.

Lorsqu'un paramètre identifié comme métabolite était également une substance active pour laquelle un usage avait déjà été autorisé en France, celui-ci n'a pas été retenu comme métabolite considérant qu'il était considéré dans les EDCH comme un pesticide.

Au total, 99 paramètres SISE-Eaux ont été identifiés comme métabolites par au moins une des sources précitées. Le Tableau A1.1 liste ces paramètres SISE-Eaux identifiés comme métabolites de pesticides. Les paramètres en italiques (n=11) sont ceux qui n'ont été identifiés comme métabolite que par une seule source.

### **Caractéristiques de l'extraction SISE-Eaux et du traitement des données avant exploitation des résultats pour la caractérisation de la présence de métabolites de pesticides dans les EDCH**

Le GT a travaillé à partir d'une extraction des résultats recensés dans la base de données SISE-Eaux d'alimentation concernant les pesticides dans les EDCH pour la période 2014-2015, effectuée dans le cadre de la phytopharmacovigilance à l'Anses. Les caractéristiques de cette demande d'extraction sont les suivantes :

- Usage : adduction collective publique (AEP) ;
- Résultats du contrôle sanitaire (CS) ;
- Période : 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2015
- Territoire : France métropolitaine et DROM
- Type d'eau : eau de source conditionnée (CD), eau distribuée après désinfection (T) et eau distribuée sans désinfection (S) ;
- Type d'installation : captages et mélanges de captages (CAP / MCA) pour les eaux de type S seulement ; station de traitement, production (TTP) et unité de distribution (UDI) pour les eaux de type T ou S.

Cette extraction SISE-Eaux portait sur 81 des 99 paramètres identifiés comme métabolites de pesticides. Les paramètres en gris dans le Tableau (n=18) sont ceux pour lesquels nous n'avons pas de données SISE-Eaux.

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2015-SA-0252**

Avant exploitation, les données ont été « nettoyées » et toutes les erreurs de codage identifiées ont été supprimées. Les erreurs d'unité sur la partie analytique des résultats n'ont pas été traitées.

Tableau A1.1. Liste des paramètres SISE-Eaux identifiés comme métabolites de pesticides (n=99).

Paramètre – Libellé SISE-EAUX	N°CAS	Code Sandre	Paramètre - Libellé SISE-EAUX	N°CAS	Code Sandre
1-(3,4-dichlorophényl)-3-méthylurée	3567-62-2	1929	ESA metazachlore	172960-62-2	6895
1-(3,4-dichlorophényl)-urée	2327-02-8	1930	ESA metolachlore	171118-09-5	6854
1-(4-isopropylphényl)-urée	56046-17-4	2847	Ethiofencarb sulfone	53380-23-7	5528
2,3-dichloroaniline	608-27-5	1590	Ethiofencarb sulfoxyde	53380-22-6	6534
2,6 Dichlorobenzamide	2008-58-4	2011	Ethylenethiouree	96-45-7	5648
2,6-dichloroaniline	608-31-1	1587	Ethyluree	625-52-5	5484
2,6-Diethylaniline	579-66-8	1943	Fipronil désulfinyl	205650-65-3	6262
2-chloro-4-nitrotoluène	121-86-8	2815	Fipronil sulfide	120067-83-6	6261
2-Chloro-N-(2,6-diethylphényl)aceta	6967-29-9	3283	Fipronil sulfone	120068-36-2	6260
2-ethyl-6-methylaniline	24549-06-2	2932	Fluazifop	69335-91-7	6545
2-éthylaminotoluène	94-68-8	7886	Heptachlore époxyde	1024-57-3	1198
2-éthylaniline	578-54-1	7848	Heptachlore époxyde cis	1024-57-3	1748
3,4-dichloroaniline	95-76-1	1586	Heptachlore époxyde trans	28044-83-9	1749
3,5-dichloroaniline	626-43-7	1585	Hydrate de chloral	75-87-6	1545
3-Ketocarbofuran	16709-30-1	2942	Hydroxycarbofuran-3	16655-82-6	1805
4-Isopropylaniline	99-88-7	1932	Hydroxyterbuthylazine	66753-07-9	1954
6 chloro 4 hydroxy 3 phenyl pyridaz	40020-01-7	6358	Iodofenphos	18181-70-9	2025
Acétaldéhyde	75-07-0	1454	Ioxynil octanoate	3861-47-0	1942
Acide 4 chlorobenzoïque	74-11-3	5367	Ioxynil-méthyl	3336-40-1	2871
Acide dichloroacétique	79-43-6	1481	Malaoxon	1634-78-2	5787
Acide lambda-cyhalothric	72748-35-7	6435	Methiocarb sulfone	2179-25-1	1803
Aldicarbe sulfoné	1646-88-4	1807	Methiocarb sulfoxyde	2635-10-01	1804
Aldicarbe sulfoxyde	1646-87-3	1806	Méthyl isothiocyanate	556-61-6	2722
AMPA	1066-51-9	1907	N,N-Dimet-tolylsulphamid	66840-71-9	6824
Atrazine déisopropyl-2-hydroxy	7313-54-4	3160	Naphthol-1	90-15-3	1518
Atrazine déséthyl	6190-65-4	1108	OXA acetochlore	194992-44-4	6862
Atrazine déséthyl déisopropyl	3397-62-4	1830	OXA alachlore	171262-17-2	6855
Atrazine déséthyl-2-hydroxy	19988-24-0	3159	OXA metazachlore	1231244-60-2	6894
Atrazine-2-hydroxy	2163-68-0	1832	OXA metolachlore	152019-73-3	6853
Atrazine-déisopropyl	1007-28-9	1109	Oxychlorane	27304-13-8	1848
Chlordecone 5b Hydro	53308-47-7	6577	Paraoxon	311-45-5	5806
Chlorimuron-ethyl	90982-32-4	5522	Paraoxon méthyl	950-35-6	5793
Chloro-4 Méthylphénol-2	1570-64-5	1634	Pentachlorobenzène	608-93-5	1888
Chlorophénol-4	106-48-9	1650	Phorate Sulfone	251386	7149
Chlorthal	2136-79-0	1867	Pirimicarb formamido desméthyl	27218-04-8	5532
CMBA	53250-83-2	1944	Propazine 2-hydroxy	7374-53-0	5968
DDD-2,4'	53-19-0	1143	Propylene thiouree	2122-19-2	6214
DDD-4,4'	72-54-8	1144	Sebuthylazine 2-hydroxy	33124-61-7	6101
DDE-2,4'	3424-82-6	1145	Sebuthylazine déséthyl	37019-18-4	5981
DDE-4,4'	72-55-9	1146	Simazine hydroxy	2599-11-3	1831
Déméton-O	298-03-3	1150	Somme métabolites		
Desméthylisoproturon	34123-57-4	2738	Dithiocarbamates		6235
Desmethylnorflurazon	23576-24-1	2737	Terbuméton-déséthyl	30125-64-5	2051
Desmethyl-pirimicarb	30614-22-3	5531	Terbuthylazin déséthyl	30125-63-4	2045
Dichlorophénol-2,4	120-83-2	1486	Terbuthylazin déséthyl-2-hydroxy	21087-57-0	5750
Diclofop méthyl	51338-27-3	1171	Tétrahydrophthalimide	85-40-5	7588
Endosulfan sulfate	1031-07-8	1742	Thiofanox sulfone	39184-59-3	5476
Endrine aldéhyde	7421-93-4	2941	Thiofanox sulfoxyde	39184-27-5	5475
ESA acetochlore	187022-11-3	6856	Trietazine 2-hydroxy	13532-25-7	6102
ESA alachlore	142363-53-9	6800	Trietazine desethyl	38902-68-0	5971

**ANNEXE 3 – TABLEAU DE SYNTHÈSE DES VMAX ÉTABLIES PAR L'ANSES SUR LES MÉTABOLITES DE PESTICIDES DANS LES EDCH ENTRE 2007 ET 2016**

Nom de la molécule	Numéro CAS	VTR (mg kg p.c. <sup>-1</sup> j <sup>-1</sup> )	Étude toxicologique métabolite	Modèle expérimental durée de l'étude	Point de départ (mg kg p.c. <sup>-1</sup> j <sup>-1</sup> )	FI	VMAX (µg.L <sup>-1</sup> )	Réf.
2,6 dichlorobenzamide	2008-58-4	0,022	oui	rat (long terme) chien (2 ans)	DSENO = 5,7 DSENO = 4,5	200	66	[b]
Acétochlore ESA	187022-11-3	0,0036	non, SA	souris (78 semaines)	DMENO = 1,1	300	10	[f]
Acétochlore OXA	194992-44-4	0,0036	non, SA	souris (78 semaines)	DMENO = 1,2	300	10	[f]
Alachlore ESA	142363-53-9	0,0157	oui	rat (90 jours)	DMENO = 157	10 000	50	[e]
Alachlore OXA	171262-17-2	0,0157	oui	rat (90 jours)	DMENO = 157	10 000	50	[e]
AMPA (acide aminométhylphosphonique) et glyphosate (somme)	1066-51-9 (AMPA) 1071-83-6 (glyphosate)	0,3	non, SA	rat (26 mois)	DSENO = 32	100	900	[a]
Déisopropyl-atrazine	1007-28-9	0,02	non, SA	rat (6 mois)	DSENO = 1,8	100	60	[f]
Déséthyl-atrazine	6190-65-4	0,02	non, SA	rat (6 mois)	DSENO = 1,8	100	60	[f]
2-hydroxy-atrazine	2163-68-0	0,04	oui	rat (2ans)	DSENO = 1	25	120	[f]

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2015-SA-0252**

Nom de la molécule	Numéro CAS	VTR (mg kg p.c. <sup>-1</sup> j <sup>-1</sup> )	Étude toxicologique métabolite	Modèle expérimental durée de l'étude	Point de départ (mg kg p.c. <sup>-1</sup> j <sup>-1</sup> )	FI	VMAX (µg.L <sup>-1</sup> )	Réf.
Déséthyl-déisopropyl - atrazine	3397-62-4	0,02	non, SA	rat (6 mois)	DSENO = 1,8	100	60	[f]
Déisopropyl-2-hydroxy atrazine	7313-54-4	0,02	non, SA	rat (6 mois)	DSENO = 1,8	100	60	[f]
Desmethylnorflurazon	23576-24-1	0,015	non, SA	chien (6 mois)	DSEO = 1,58	100	45	[d]
Endosulfan alpha	959-98-8	0,006	non, SA	rat (2 ans)	DSENO = 0,6	100	180	[d]
Métazachlore ESA	172960-62-2	0,08	non, SA	rat (2 ans)	DSENO = 8,5	100	240	[f]
Métazachlore OXA	1231244-60-2	0,08	non, SA	rat (2 ans)	DSENO = 8,5	100	240	[f]
Métolachlore ESA	171118-09-5	0,17	oui	chien (90 jours)	DSENO = 500	3000	510	[e]
Métolachlore OXA	152019-73-3	0,17	oui	chien (90 jours)	DSENO = 500	3000	510	[e]
Hydroxy-simazine	2599-11-3	0,0005	non, SA	rat (long terme)	DSENO = 0,52	1000	2	[c]
Déséthyl-terbuméton	30125-64-5	Absence de VTR et de Vmax						[d]
Déséthyl-terbuthylazine	30125-63-4	0,004	non, SA	rat (2 ans) chien (1 an)	DSENO = 0,35	100	12	[b]

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2015-SA-0252**

Nom de la molécule	Numéro CAS	VTR (mg kg p.c. <sup>-1</sup> j <sup>-1</sup> )	Étude toxicologique métabolite	Modèle expérimental durée de l'étude	Point de départ (mg kg p.c. <sup>-1</sup> j <sup>-1</sup> )	FI	VMAX (µg.L <sup>-1</sup> )	Réf.
Hydroxy-terbuthylazine	66753-07-9	0,004	non, SA	rat (2 ans) chien (1 an)	DSENO = 0,35	100	12	[d]

- [a] Avis du 8 juin 2007 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) relatif aux risques sanitaires liés aux dépassements de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine.
- [b] Avis du 7 février 2008 de l'Afssa relatif à la détermination des valeurs sanitaires maximales de pesticides et métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine.
- [c] Avis du 16 décembre 2010 de l'Anses relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales pour le métalaxyl-M et pour l'hydroxysimazine dans les eaux destinées à la consommation humaine.
- [d] Avis du 22 avril 2013 de l'Anses relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (VMAX) de pesticides ou métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (II).
- [e] Avis du 2 janvier 2014 de l'Anses relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (VMAX) pour des acides sulfonique (ESA) et oxanilique (OXA) de l'alachlore et du métolachlore.
- [f] Avis du 17 février 2016 de l'Anses relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (VMAX) de pesticides ou métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (III).

**ANNEXE 4 – METHODOLOGIE DEVELOPPEE DANS LE DOCUMENT GUIDE DG SANCo 221/200-REV. 10-FINAL, 25 FEBRUARY 2003**

Depuis la prise en compte de ce document guide, le Règlement (CE) n°1272/2008<sup>64</sup> et de nouvelles méthodologies d'évaluations sont applicables. Les évolutions principales sont indiquées en notes de bas de page.

Les produits de dégradation doivent être caractérisés et identifiés par les déclarants dans la mesure où cela est techniquement réalisable et leur pertinence doit être évaluée si l'une des conditions suivantes s'applique:

- A) Les métabolites, qui représentent plus de 10% de la quantité de substance active ajoutée dans le sol à tout moment pendant les études; ou
- B) qui représentent plus de 5% de la quantité de substance active ajoutée dans le sol dans au moins deux mesures séquentielles au cours des études; ou
- C) pour lequel, à la fin des études sur la dégradation du sol, le maximum de formation n'est pas encore atteint.

**Étape 1 : Exclusion des métabolites non préoccupants**

Cette étape s'applique à tous les métabolites. Une évaluation des risques doit être réalisée pour les métabolites susceptibles de se retrouver dans les eaux souterraines, sauf si l'une des conditions suivantes s'applique :

- A) « il s'agit de CO<sub>2</sub> ou d'un composé inorganique, ne contenant pas de métal lourd; ou,
- B) il s'agit d'un composé organique de structure aliphatique, d'une longueur de chaîne de 4 ou moins, qui ne se compose que d'atomes C, H, N ou O et qui n'a pas de « structures d'alerte » telles que l'époxyde, nitrosamine, nitrile ou d'autres groupes fonctionnels de préoccupation toxicologique connue.
- C) il s'agit d'une substance dont on sait qu'elle ne présente aucun risque toxicologique ou écotoxicologique et qui se produit naturellement à des concentrations beaucoup plus élevées dans le compartiment étudié ».

Si la condition a), b) ou c) est remplie, le produit de dégradation est considéré comme un produit de dégradation non préoccupant et aucune donnée supplémentaire n'est requise.

**Étape 2 : Quantification de la contamination potentielle des eaux souterraines**

Tous les métabolites non exclus à l'étape 1 doivent être caractérisés et identifiés par les pétitionnaires dans les études de dégradation dans le sol et/ou les études en lysimètre ou les études de lixiviation sur le terrain, dans la mesure où cela est techniquement réalisable et leur pertinence doit être évaluée si l'une des conditions suivantes s'applique :

- A) Les métabolites, qui représentent plus de 10 % de la masse de SA ajoutée dans le sol à tout moment pendant les études; ou
- B) qui représentent plus de 5 % de la masse de SA ajoutée dans le sol dans au moins deux mesures séquentielles au cours des études; ou

<sup>64</sup> Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

C) pour lequel, à la fin des études sur la dégradation du sol, le maximum de formation n'est pas encore atteint.

Les concentrations prévisibles dans les eaux souterraines sont déterminées à l'aide des scénarios agro-pédoclimatiques proposés dans le document guide européen FOCUSgw<sup>65</sup>. Les scénarios FOCUS représentent des situations pires cas réalistes des zones agricoles en Europe. Ces modèles prennent en compte les caractéristiques physico-chimiques (i.e. temps de demi-vie dans le sol, adsorption etc.) des métabolites. Ces paramètres sont déterminés sur la base des lignes directrices et des documents guide européens<sup>66</sup>.

En complément des concentrations prévisibles, des données expérimentales peuvent être utilisées. Pour les métabolites trouvés dans les lixiviats de lysimètres avec des concentrations moyennes annuelles supérieures à 0,1 µg.L<sup>-1</sup> une évaluation du risque est requise.

Dans la mesure où des données validées et représentatives sont disponibles pour les substances actives existantes, ces données peuvent être utilisées pour prédire les concentrations environnementales de métabolites dans les eaux souterraines.

Les données provenant de régions avec une utilisation bien documentée de la substance active en question peuvent constituer un outil supplémentaire pour compléter les calculs réalisés avec les modèles et les données obtenues avec des lysimètres.

### **Étape 3 : Identification des métabolites pertinents**

- **niveau 1 : Activité biologique**

Les substances actives des produits phytopharmaceutiques sont définies sur la base de leur activité biologique sur les plantes ou les organismes nuisibles. Le même critère (activité biologique) est utilisé à cette étape pour identifier les métabolites qui, d'un point de vue réglementaire, devraient être traités de la même manière que les substances actives.

L'objectif de cette étape est d'identifier les métabolites qui ont une activité biologique comparable à celle du parent.

Pour mettre en évidence l'activité biologique, les mêmes essais d'efficacité standardisés que ceux réalisés pour évaluer l'activité biologique peuvent être réalisés (i.e. métabolite appliqué sur une culture et mesure de l'effet sur champignon adventice pour démontrer une activité fongicide). Des essais de toxicité en laboratoires peuvent également être réalisés (i.e. test de toxicité sur algues pour démontrer une action herbicide).

- **niveau 2 : Génotoxicité**

Le potentiel génotoxique des métabolites qui ont passé les précédentes étapes (étape 1, étape 2, « stage » 1 de l'étape 3) doit être étudié. À cette fin, ces métabolites doivent être évalués dans au moins 3 études *in vitro* de génotoxicité<sup>67</sup> : test d'Ames, test de mutation génique sur cellules de mammifères et test d'aberration chromosomique. Si des résultats équivoques sont obtenus dans les études *in vitro*, des essais *in vivo* appropriés devront être conduits.

Les métabolites possédant un potentiel génotoxique sont considérés pertinents.

<sup>65</sup> FOCUS (2000) "FOCUS groundwater scenarios in the EU review of active substances" Report of the FOCUS Groundwater Scenarios Workgroup, EC Document Reference Sanco/321/2000 rev.2, 202pp

<sup>66</sup> Efsa (2014) European Food Safety Authority, 2014. Efsa Guidance Document for evaluating laboratory and field dissipation studies to obtain DegT50 values of active substances of plant protection products and transformation products of these active substances in soil. Efsa Journal 2014;12(5):3662, 37 pp., doi:10.2903/j.efsa.2014.3662

<sup>67</sup> Conformément à l'opinion de l'Efsa de 2011 (*Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment*), deux tests *in vitro* peuvent être acceptés (test d'Ames et test du micronoyau *in vitro*).

- **niveau 3 : Toxicité**

Cette étape vise à déterminer si un métabolite doit être considéré pertinent du fait de ses propriétés toxicologiques. Un métabolite est considéré pertinent si, au vue de ses propriétés toxicologiques, il doit être classé toxique ou très toxique (T ou T+) selon les critères de la directive 67/548/CEE<sup>68</sup>. En première intention, pour des raisons pragmatiques, le profil toxicologique du métabolite est renseigné en prenant en compte la classification toxicologique de la substance active mère, déterminée selon les critères de la directive 67/548/CEE :

- si la substance active mère est classée toxique ou très toxique après administration aiguë ou chronique (T, R25, R24, R23 ou R48 ; ou T+, R28, R27, R26 ou R39 selon la directive 67/548/CEE), la toxicité aiguë ou chronique du métabolite doit être déterminée. Les métabolites devant être classés toxiques ou très toxiques (T ou T+ selon la directive 67/548/CEE) sur la base d'un essai approprié sont considérés pertinents ;
- si la substance active mère est classée toxique pour la reproduction (quel que soit la catégorie, phrases de risque R60, R61, R62 ou R63 selon la directive 67/548/CEE), il doit être démontré, à l'aide d'un test approprié ou de tout autre preuve convaincante, que le métabolite ne partage pas ces propriétés. Les métabolites devant être classés toxiques pour la reproduction (quel que soit la catégorie, phrases de risque R60, R61, R62 ou R63 selon la directive 67/548/CEE) sont considérés pertinents ;
- si la SA mère est classée cancérigène de catégorie 1 ou 2 selon la directive 67/548/CEE (Carc Cat 1 R45 ou Carc Cat 2 R45), les métabolites sont considérés pertinents ;
- si la SA mère est classée cancérigène de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE (Carc Cat 3 R40), il doit être démontré que le métabolite ne partage pas ces propriétés. Ceci peut être réalisé par un test de cancérigénicité approprié, par des éléments mécanistiques (par exemple absence de l'effet mécanistique responsable de l'effet cancérigène de la substance active mère, tel que effet néfaste au niveau de l'organe cible, prolifération des peroxysomes, induction des cytochromes P450 ou métabolisme des hormones thyroïdiennes) ou par une évaluation toxicologique appropriée prenant en compte l'ensemble des données disponibles.

Toutefois, indépendamment de la classification de la SA mère, si le produit de dégradation est suspecté d'être toxique ou hautement toxique, un test ciblé peut être considéré nécessaire.

Les métabolites qui ont passé cette étape et qui ne sont pas considérés pertinents sont soumis à une évaluation de l'exposition et/ou du risque telle que décrite dans les étapes suivantes.

#### **Étape 4 : Évaluation de l'exposition – Approche TTC**

Pour les métabolites n'ayant pas été identifiés comme pertinents lors de l'évaluation des dangers à l'étape 3, une évaluation de l'exposition des consommateurs doit être effectuée pour s'assurer que la contamination des eaux souterraines n'entraîne pas de risques inacceptables pour les consommateurs.

Dans un premier temps, il est possible de suivre une approche de type « TTC » afin d'évaluer cette exposition. Ainsi, le comité scientifique des plantes « Scientific Committee on Plants<sup>69</sup> » propose de fixer un seuil de préoccupation toxicologique à 1,5 µg.personne.j<sup>-1</sup> ou encore à 0,02 µg.kg<sup>-1</sup> pc.j<sup>-1</sup>. En considérant une consommation d'eau de 2 L.j<sup>-1</sup> et une contribution de l'eau à 100%, un tel niveau

<sup>68</sup> Il est à noter que le document guide Sanco/221/2000 a été publié en 2003. Le document réglementaire en vigueur à cette date concernant la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances actives était la directive 67/548/CEE. Cette directive a été abrogée par le règlement (CE) n°1272/2008 entré en vigueur en 2009. Un tableau de conversion entre la classification établie selon la directive 67/548/CEE et la classification établie selon le règlement (CE) n°1272/2008 est disponible en Annexe VII du règlement (CE) n°1272/2008. Néanmoins, pour certaines classes de danger, les critères de classifications définis dans le règlement (CE) n°1272/2008 sont différents de ceux définis dans la directive 67/548/CEE et une analyse plus approfondie des données disponibles peut être nécessaire.

<sup>69</sup> Comité rattaché à la Commission européenne et remplacé en 2003 par l'Efsa.

d'exposition représente une concentration maximale acceptable en métabolite dans les eaux souterraines de  $0,75 \mu\text{g.L}^{-1}$ .

Une attention particulière doit également être portée à l'éventuelle exposition au métabolite considéré *via* des sources autres que l'eau de boisson, c'est-à-dire si le métabolite en question est retrouvé dans les denrées alimentaires traitées. Une exposition éventuelle via d'autres sources doit être prise en compte afin de s'assurer que l'exposition totale des consommateurs ne dépasse pas le seuil de préoccupation toxicologique de  $0,02 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$ .

Ainsi, pour les métabolites dont la concentration prévisible dans les eaux souterraines est inférieure à  $0,75 \mu\text{g.L}^{-1}$  et pour lesquels une exposition des consommateurs uniquement par les eaux de boisson est identifiée, l'exposition des consommateurs aux métabolites dans les eaux souterraines sera considérée comme acceptable.

Pour les métabolites dont la concentration prévisible dans les eaux souterraines est inférieure à  $0,75 \mu\text{g.L}^{-1}$  et pour lesquels une exposition totale du consommateur (via l'eau de boisson et d'autres sources d'exposition) ne dépasse pas le seuil de préoccupation toxicologique de  $0,02 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$ , l'exposition des consommateurs sera considérée comme acceptable.

Pour les métabolites dont la concentration prévisible est inférieure à  $0,75 \mu\text{g.L}^{-1}$  et pour lesquels une exposition totale du consommateur (via l'eau de boisson et d'autres sources d'exposition) dépasse le seuil de préoccupation toxicologique de  $0,02 \mu\text{g.kg}^{-1} \text{pc.j}^{-1}$ , une estimation affinée de l'exposition des consommateurs est nécessaire (Etape 5).

Enfin, pour les métabolites dont la concentration prévisible dans les eaux souterraines dépasse le seuil de  $0,75 \mu\text{g.L}^{-1}$ , une estimation affinée de l'exposition des consommateurs est nécessaire (Etape 5).

### **Étape 5 : Évaluation de risque affinée pour les métabolites non pertinents**

Une évaluation affinée du profil toxicologique des métabolites qui ont passé les étapes 1 à 3, et pour lesquels les concentrations estimées dans les eaux souterraines sont comprises entre  $0,75 \mu\text{g.L}^{-1}$  (cf. étape 4) et  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ , est requise dans le but final d'effectuer une évaluation du risque pour les consommateurs. Ces métabolites, dont les teneurs estimées sont supérieures au seuil TTC pour les substances de structure inconnue, doivent être parfaitement identifiés et synthétisés par le pétitionnaire afin de pouvoir réaliser des tests toxicologiques si nécessaires.

La stratégie appropriée pour l'évaluation de ces composés est basée sur une approche au cas par cas, en collaboration entre le pétitionnaire et l'État membre rapporteur.

Des études expérimentales ne doivent pas nécessairement être mises en œuvre mais tous les éléments disponibles permettant une évaluation scientifique et rationnelle doivent être étudiés. Les sources d'information pouvant être utilisées sont les suivantes (liste non exhaustive) :

- structure moléculaire du métabolite (le métabolite possède-t-il le groupement actif de la substance active ?) ;
- présence du métabolite lors des tests disponibles réalisés sur la substance active ;
- connaissances générales sur la relation entre la toxicité du métabolite et de la substance active mère ;
- connaissance disponible sur les composés apparentés.

Un avis d'expert peut être nécessaire afin de juger de la nécessité de demander des informations supplémentaires.

En ce qui concerne la toxicologie humaine, il convient d'examiner, en particulier, si un métabolite a été identifié dans les études de métabolisme réalisé avec la substance active mère (chez le rat en général). Dans ce cas<sup>70</sup>, il est considéré que ce métabolite a déjà été testé dans les études de

<sup>70</sup> Considéré valable pour les métabolites majeurs (par ex. présent à une teneur >10% de la dose administrée dans l'urine dans l'étude de métabolisme réalisée avec la SA mère).

toxicité réalisées avec la substance active mère. La présence de métabolites, leur quantification et l'extrapolation de ces informations à l'homme doivent être soumis à jugement d'experts, en prenant en compte les différences de métabolisme de phases I et II et les évaluations de la plausibilité biochimique.

Si un métabolite est formé chez l'animal de laboratoire, la limite acceptable de ce composé dans les eaux souterraines peut être définie sur la base des études réalisées avec la substance active mère. Si un métabolite n'est pas susceptible d'être formé chez l'animal de laboratoire exposé à la substance active mère, une approche par étape doit être conduite afin de déterminer le profil toxicologique complet du métabolite, ou bien afin de générer les données suffisantes permettant de comparer les profils toxicologiques du métabolite et de la substance active mère. Les tests de toxicité à réaliser doivent être déterminés au cas par cas après avis d'expert, mais la recherche du potentiel génotoxique représentera probablement la première étape dans la plupart des cas. Lorsque le profil toxicologique complet n'est pas fourni, le pétitionnaire devra fournir un argumentaire. L'utilisation des relations structure-activité ((Q)SAR) ou la prise en compte des données toxicologiques disponibles pour des composés de structure proche peuvent permettre de s'affranchir des tests de toxicité.

Pour les substances non génotoxiques, et en l'absence de structures d'alertes particulières pour le métabolite, il est possible dans la plupart des cas d'extrapoler les résultats d'une étude subchronique à chronique. Il est largement admis, dans la communauté scientifique, d'utiliser un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 lorsque la DJA est dérivée à partir des résultats d'une étude de 90 jours.

L'évaluation du risque pour les consommateurs doit prendre en compte l'exposition au métabolite *via* l'eau de boisson mais également *via* les autres sources d'exposition.

L'estimation de l'exposition du consommateur est réalisée pour un adulte de 60 kg et consommant 2 L d'eau par jour, pour un enfant de 10 kg et consommant 1L d'eau par jour et également pour un nourrisson de 5 kg avec une consommation d'eau journalière de 0,75L.

L'exposition des consommateurs calculée est ensuite comparée à la dose journalière admissible (DJA) fixée pour le métabolite. Un risque inacceptable est identifié lorsque l'exposition totale du consommateur dépasse la DJA.

Lorsque les concentrations mesurées ou prédites pour un métabolite non pertinent dans les eaux souterraines dépassent  $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , ce document indique qu'aucune recommandation générale ne peut être fournie. Comme indiqué dans l'introduction, les décisions réglementaires doivent maintenir un niveau élevé de protection des eaux souterraines. Il est donc nécessaire d'évaluer au cas par cas, si les exigences de l'article 5, paragraphe 1, de la directive sont encore remplies et la substance active peut être inscrite à l'annexe I de la directive. Ce document propose qu'une telle évaluation doit tenir compte du profil global et des usages autorisés pour la substance.

ANNEXE 5 – APPLICATION DE LA METHODOLOGIE AUX HUIT METABOLITES DE LA SAISINE

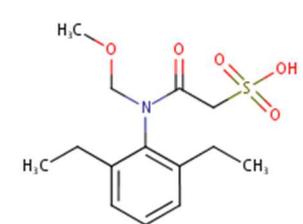
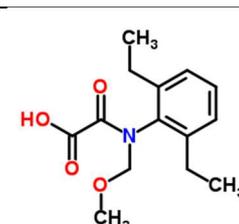
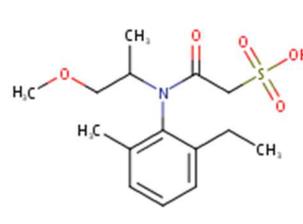
La méthodologie d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) a été appliquée à huit métabolites :alachlore ESA,alachlore OXA,acétochlore ESA,acétochlore OXA,métolachlore ESA,métolachlore OXA,métazachlore ESA et métazachlore OXA.

Afin d'éprouver cette méthodologie, les experts l'ont systématiquement déroulée dans son ensemble pour les huit métabolites, même si une cause de classement pertinent était identifiée dès les premières étapes.

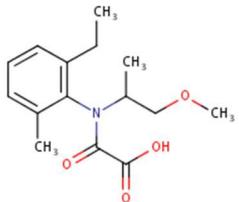
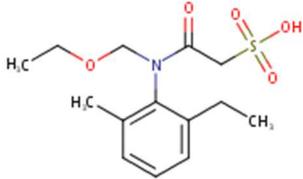
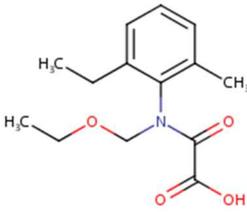
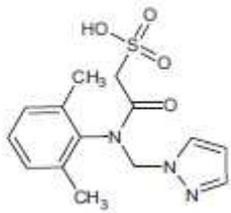
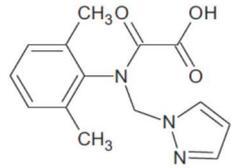
### 1. Identification des métabolites de pesticides

Le tableau I précise, pour chaque métabolite, son nom, son numéro CAS, la substance active associée et la structure chimique semi-développée du métabolite.

Tableau I : Nom, numéro CAS, substance active associée, usage de la substance active et son statut au niveau national et structure chimique semi-développée des métabolites

Nom du métabolite	numéro CAS du métabolite	Substance active associée	Usage de la substance active et autorisation de mise sur le marché	Structure chimique semi-développée du métabolite
alachlore ESA	142363-53-9	alachlore	herbicide non autorisé	
alachlore OXA	171262-17-2	alachlore	herbicide non autorisé	
métolachlore ESA	171118-09-5	métolachlore S- métolachlore	herbicide non autorisé herbicide autorisé	

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2015-SA-0252**

métolachlore OXA	152019-73- 3	métolachlore  S- métolachlore	herbicide non autorisé  herbicide autorisé	
acétochlore ESA	187022-11- 3	acétochlore	herbicide non autorisé	
acétochlore OXA	194992-44- 4	acétochlore	herbicide non autorisé	
métazachlore ESA	172960-62- 2	métazachlore	herbicide autorisé	
métazachlore OXA	1231244- 60-2	métazachlore	herbicide autorisé	

## 2. Évaluation de la pertinence du métabolite alachlore ESA dans les EDCH

D'après le journal de l'Efsa, le métabolite alachlore ESA ne présente pas d'activité « pesticide » (Efsa, 2004). Cette évaluation s'appuie sur les résultats de deux études au champ où le métabolite alachlore ESA n'a pas eu d'effet biologiquement pertinent sur des espèces végétales terrestres.

Les études expérimentales de génotoxicité de l'alachlore ESA disponibles sont les résumés d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* sur cellules de lymphome de souris, d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains ainsi que d'un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur moelle osseuse de souris. Hormis le test d'Ames, les études ont été menées conformément aux lignes directrices de l'OCDE correspondantes (OCDE 473, 1997, OCDE 474, 1997, OCDE 476, 1997). Concernant plus précisément le test d'Ames, ce dernier ne suit pas la ligne directrice OCDE 471, en l'absence de la souche de *Salmonella typhimurium* TA102 ou *Escherichia coli*. Les études ont toutes conduit à des résultats négatifs. Malgré cette déviation sur le test d'Ames, sur la base des éléments considérés, le métabolite alachlore ESA a été considéré comme ni mutagène, ni génotoxique.

Une seule étude de toxicité sur la reproduction réalisée chez le rat est disponible (OCDE 414, 2001). Il s'agit d'une étude de toxicité pour le développement prénatal effectuée chez le rat femelle Sprague-Dawley. Le métabolite alachlore ESA a été administré quotidiennement aux doses de 0, 150, 400 ou 1000 mg.kg p.c<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> depuis la nidation jusqu'au jour 15. A J20, le sacrifice des animaux a eu lieu. Aucune modification histologique n'a été rapportée, quel que soit le groupe traité. Dans cette étude, aucun effet significatif n'a été observé. Aucune autre étude n'est disponible pour le métabolite. La SA (alachlore) n'est pas classée dans la Catégorie 1 pour les effets reprotoxiques.

La SA n'est pas classée dans la Catégorie 1 pour les effets cancérogènes. Néanmoins, étant donné que l'alachlore produit des tumeurs nasales, thyroïdiennes et des tumeurs gastriques glandulaires chez le rat, le potentiel de l'alachlore ESA à induire ce type d'effets a été évalué par des études de mécanistique. Ces informations ont été jugées utiles pour estimer son potentiel oncogénique sans qu'il soit nécessaire d'effectuer une étude de cancérogenèse. En conclusion de ces études, aucune preuve n'indique que l'alachlore ESA pourrait partager un mode d'action similaire avec la substance active.

Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le métabolite alachlore ESA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel reprotoxique et cancérogène.

Par ailleurs, aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne de l'alachlore ESA n'a été mise en évidence. Concernant l'alachlore, celui-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation Efsa/Echa et les rapporteurs n'ont pas non plus pu procéder à l'évaluation des éventuelles données sur la SA, dans les délais impartis. En conclusion, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite alachlore ESA n'a été identifiée à ce jour.

Enfin, aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement, l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité n'a été mise en évidence à ce jour.

Par conséquent, selon le schéma décisionnel de la détermination de la pertinence des métabolites de pesticide pour les EDCH, l'alachlore ESA est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».

### 3. Évaluation de la pertinence du métabolite alachlore OXA dans les EDCH

Concernant l'activité « pesticide » du métabolite alachlore OXA, aucune conclusion n'est possible, faute de données explicites dans les dossiers consultés.

Les études expérimentales de génotoxicité de l'alachlore OXA disponibles sont les résumés d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* au locus TK et d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains. Aucun test de génotoxicité *in vivo* n'est disponible. Même s'il n'est pas possible d'analyser précisément les protocoles utilisés pour ces études de génotoxicité, celles-ci semblent avoir été menées conformément aux lignes directrices de l'OCDE correspondantes, à l'exception du test d'Ames (OCDE 473, 1997, OCDE 476, 1997). Elles ont toutes conduit à des résultats négatifs. Dans ces conditions, le métabolite alachlore OXA est considéré comme ni mutagène, ni génotoxique.

Aucune étude de cancérogenèse ou de reprotoxicité spécifique au métabolite alachlore OXA n'est disponible. La SA n'est pas classée en catégorie 1 pour les effets cancérogènes ou reprotoxiques (elle est classée en catégorie 2 mais avec un mécanisme d'action relativement bien établi et non partagé par les métabolites). Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le métabolite alachlore OXA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel reprotoxique et cancérogène.

Par ailleurs, aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne de l'alachlore OXA n'a été mise en évidence. Concernant l'alachlore, celui-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation Efsa/Echa et les rapporteurs n'ont pas non plus pu procéder à l'évaluation des éventuelles données sur la SA, dans les délais impartis. En conclusion, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite alachlore OXA n'a été identifiée à ce jour.

Enfin, aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement, l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité n'a été mise en évidence à ce jour.

Compte tenu de l'absence de données explicites relatives à l'activité « pesticide », selon le schéma décisionnel de la détermination de la pertinence des métabolites de pesticide pour les EDCH, l'alachlore OXA est considéré comme un métabolite « pertinent pour les EDCH ».

### 4. Évaluation de la pertinence du métabolite métolachlore ESA dans les EDCH

Les études de screening de l'activité herbicide du métabolite métolachlore ESA disponibles dans le dossier réglementaire sont mal documentées et ne répondent pas aux exigences d'un dépistage de l'activité herbicide. De plus, aucune comparaison des activités herbicides avec la substance active S-métolachlore n'a pu être réalisée. Si ces études sont informatives, elles sont insuffisantes pour conclure quant à l'absence d'activité « pesticide » du métabolite métolachlore ESA.

Les études expérimentales réglementaires de génotoxicité du métolachlore ESA disponibles sont les résumés des résultats de trois tests *in vitro* et d'un test *in vivo* : un test d'Ames, un test d'induction de mutation au locus HPRT, un test de synthèse non programmée de l'ADN (UDS) et un test de micronoyaux chez la souris. Le 1er test de mutation génique semble négatif ainsi que le test *in vitro* de réparation non programmée de l'ADN. Cependant les résultats du test de mutation au locus HPRT sur cellules V79 de hamster chinois sont équivoques à faiblement positifs sans activation

métabolique. Par ailleurs, bien que négatifs, les résultats du test de micronoyaux sur cellules de moelle osseuse de souris, ne sont pas suffisamment robustes pour conclure quant à l'absence d'effet génotoxique *in vivo* du métabolite.

Suite à la recherche bibliographique, la publication de Mai H *et al.* (2014) a été retenue. Celle-ci porte notamment sur l'étude de la génotoxicité du S-métolachlore et des métabolites métolachlore ESA et OXA. Au cours de cette étude, des spermatozoïdes d'huîtres du Pacifique ont été exposés au S-métolachlore ou à ses métabolites et la génotoxicité a été évaluée au travers du test des comètes. Les résultats montrent des augmentations statistiquement significatives et dose-dépendantes du pourcentage de fragmentation de l'ADN pour les 3 substances avec des effets plus importants pour le S-métolachlore (Métolachlore > métolachlore OXA > métolachlore ESA). S'il n'est pas possible d'évaluer réellement la significativité biologique des effets observés (aucune donnée historique établissant les plages et distributions des témoins positifs et négatifs pour le tissu étudié chez cette espèce n'est présentée), ces résultats représentent une éventuelle alerte qu'il serait nécessaire de confirmer sur un autre modèle expérimental validé, conformément aux lignes directrices en vigueur, afin de consolider la caractérisation du danger génotoxique. Les résultats de cette publication ne modifient pas la conclusion du précédent paragraphe relatif à la génotoxicité du métabolite métolachlore ESA.

Dans ces conditions, compte tenu des conclusions des études expérimentales réglementaires et publiées disponibles pour le métolachlore ESA, il n'est pas possible d'exclure un potentiel mutagène *in vivo* de ce métabolite.

Une seule étude de toxicité pour la reproduction réalisée chez une seule espèce (rat) est disponible. Celle-ci a été conduite sous BPL selon les lignes directrices OECD 414. Il s'agit d'une étude de toxicité pour le développement prénatal effectuée chez le rat femelle Wistar. Le métabolite métolachlore ESA a été administré quotidiennement aux doses de 250, 500 ou 1000 mg/kg de poids corporel à des groupes de 28 rats depuis la nidation (ici, 6 jours après l'accouplement) jusqu'au jour 15. Des sacrifices ont eu lieu à 6, 11, 16 et 21 j. Aucune constatation interne n'a été observée quel que soit le groupe traité. Le métolachlore ESA n'a montré aucune toxicité maternelle ni de toxicité pour le développement.

Par ailleurs, concernant la SA, cette dernière n'est à ce jour pas classée en catégorie 1 pour les effets reprotoxiques. Cependant, des effets tératogènes chez le lapin induits par la substance active S-métolachlore ont récemment été mis en évidence par l'Etat membre rapporteur lors de la ré-évaluation de la SA.

Il n'y a pas d'étude dans le dossier permettant d'affirmer l'absence d'effet tératogène chez cette espèce pour le métabolite métolachlore ESA, ce qui ne permet pas de le classer pertinent pour cet « endpoint ».

Il sera nécessaire de s'appuyer sur les conclusions de la ré-évaluation européenne de la substance active S-métolachlore (et en particulier de son éventuel changement de classification) et de ses métabolites dès qu'elles seront disponibles afin de réviser éventuellement la conclusion de cet « endpoint ».

Aucune étude spécifique de cancérogenèse pour le métabolite n'est disponible et le S-métolachlore n'est pas classé en Catégorie 1 pour les effets cancérogènes. Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le métabolite métolachlore ESA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel cancérogène.

Par ailleurs, aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne du métolachlore ESA n'a été mise en évidence. Concernant le S-métolachlore, celui-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation Efsa/Echa et les rapporteurs n'ont pas non plus pu procéder à l'évaluation des éventuelles données sur la SA,

dans les délais impartis. En conclusion, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite métolachlore ESA n'a été identifiée à ce jour.

Enfin, aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement, l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité n'a été mise en évidence à ce jour.

Compte tenu de l'insuffisance de données relatives à l'activité « pesticide » et renforcé par l'incertitude sur l'absence d'effets génotoxiques *in vivo* du métolachlore ESA, selon le schéma décisionnel de la détermination de la pertinence des métabolites de pesticide dans les EDCH, le métolachlore ESA est considéré comme un métabolite « pertinent pour les EDCH ».

## **5. Évaluation de la pertinence du métabolite métolachlore OXA dans les EDCH**

Les études de screening de l'activité herbicide du métabolite métolachlore OXA sont mal documentées et ne répondent pas aux exigences d'un dépistage de l'activité herbicide. De plus, aucune comparaison des activités herbicides avec la substance active S-métolachlore n'a pu être réalisée. Si ces études sont informatives, elles sont insuffisantes pour conclure quant à l'absence d'activité « pesticide » du métabolite métolachlore OXA.

Les études expérimentales réglementaires de génotoxicité du métolachlore OXA disponibles sont les résumés des résultats de deux tests *in vitro* et d'un test *in vivo* : un test d'Ames, un test d'induction de mutation au locus HPRT et un test de micronoyaux chez la souris. Les tests de mutation génique sur système bactérien (test d'Ames) et cellulaire (test de mutation au locus HPRT sur cellules V79 de hamster chinois) se sont révélés négatifs. Par ailleurs, bien que négatifs, les résultats du test de micronoyaux sur cellules de moelle osseuse de souris ne sont pas suffisamment robustes pour conclure quant à l'absence d'effet génotoxique *in vivo* du métabolite.

Par ailleurs, suite à la recherche bibliographique, la publication de Mai H *et al.* (2014) a été retenue. Celle-ci porte notamment sur l'étude de la génotoxicité du S-métolachlore et des métabolites métolachlore ESA et OXA. Au cours de cette étude, des spermatozoïdes d'huîtres du Pacifique ont été exposés au S-métolachlore ou à ses métabolites et la génotoxicité a été évaluée au travers du test des comètes. Les résultats montrent des augmentations statistiquement significatives et dose-dépendantes du pourcentage de fragmentation de l'ADN pour les 3 substances avec des effets plus importants pour le S-métolachlore (Métolachlore > métolachlore OXA > métolachlore ESA). S'il n'est pas possible d'évaluer réellement la significativité biologique des effets observés (aucune donnée historique établissant les plages et distributions des témoins positifs et négatifs pour le tissu étudié chez cette espèce n'est présentée), ces résultats représentent une éventuelle alerte qu'il serait nécessaire de confirmer sur un autre modèle expérimental validé, conformément aux lignes directrices en vigueur, afin de consolider la caractérisation du danger génotoxique. Les résultats de cette publication ne modifient pas la conclusion quant à la génotoxicité du métabolite métolachlore OXA.

Dans ces conditions, compte tenu des conclusions des études expérimentales réglementaires et publiées disponibles pour le métolachlore OXA, il n'est pas possible d'exclure un potentiel mutagène *in vivo* de ce métabolite.

Une seule étude de toxicité sur la reproduction réalisée chez le rat est disponible (OCDE 414, 2001). Il s'agit d'une étude de toxicité pour le développement prénatal effectuée chez le rat femelle Tif:RAI f (SPF). Le métabolite métolachlore OXA a été administré quotidiennement aux doses de 0, 10, 100

ou 1000 mg.kg p.c<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> depuis la nidation (6 jours après accouplement) jusqu'à J15. Des sacrifices ont eu lieu à 6, 11, 16 et 21 j. Le métolachlore OXA n'a montré aucune toxicité maternelle. Il a également été conclu qu'aucune variation viscérale ou d'incidence de variations squelettiques n'a été observée quel que soit le groupe traité.

Par ailleurs, concernant la SA, cette dernière n'est à ce jour pas classée en catégorie 1 pour les effets reprotoxiques. Cependant, des effets tératogènes chez le lapin induits par la substance active S-métolachlore ont récemment été mis en évidence par l'Etat Membre Rapporteur lors de la ré-évaluation de la SA.

Il n'y a pas d'étude dans le dossier permettant d'affirmer l'absence d'effet tératogène chez cette espèce pour le métabolite métolachlore OXA, ce qui ne permet pas de le classer pertinent pour cet « endpoint ».

Il sera nécessaire de s'appuyer sur les conclusions de la ré-évaluation européenne de la substance active S-métolachlore (et en particulier de son éventuel changement de classification) et de ses métabolites dès qu'elles seront disponibles afin de réviser éventuellement la conclusion de cet « endpoint ».

Aucune étude spécifique de cancérogenèse pour le métabolite métolachlore OXA n'est disponible et le S-métolachlore n'est pas classé en Catégorie 1 pour les effets cancérogènes. Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le métabolite métolachlore OXA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel cancérogène.

Par ailleurs, aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne du métolachlore OXA n'a été mise en évidence. Concernant le S-métolachlore, celui-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation Efsa/Echa et les rapporteurs n'ont pas non plus pu procéder à l'évaluation des éventuelles données sur la SA, dans les délais impartis. En conclusion, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite métolachlore OXA n'a été identifiée à ce jour.

Enfin, aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement, l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité n'a été mise en évidence à ce jour.

Compte tenu de l'insuffisance de données relatives à l'activité « pesticide » et renforcé par l'incertitude sur l'absence d'effets génotoxiques *in vivo* du métolachlore OXA, selon le schéma décisionnel de la détermination de la pertinence des métabolites de pesticide dans les EDCH, le métolachlore OXA est considéré comme un métabolite « pertinent pour les EDCH ».

## **6. Évaluation de la pertinence du métabolite acétochlore ESA dans les EDCH**

D'après deux rapports de l'Efsa (Efsa, 2008a, 2011a), l'acétochlore ESA ne présente pas d'activité « pesticide ».

Les études expérimentales de mutagenèse et de génotoxicité de l'acétochlore ESA disponibles sont les résumés d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* sur cellule de lymphome de souris, d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains ainsi que d'un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur moelle osseuse de souris. Ces études ont été menées conformément aux lignes directrices de l'OCDE correspondantes (OCDE 471, 1997, OCDE 473, 1997, OCDE 474, 1997, OCDE 476, 1997). Dans ces conditions, sur la base de cette batterie de tests de mutagenicité et de génotoxicité, l'acétochlore-ESA est considéré comme ni mutagène, ni génotoxique.

La SA n'est pas classée 1 pour les effets cancérigènes ou reprotoxiques (R2 pour la fertilité). Aucune étude de cancérogenèse ou de reprotoxicité spécifique au métabolite acétochlore ESA n'est disponible alors que la substance active est classée cancérigène de catégorie 2 sur la base de tumeurs pulmonaires, nasales, de sarcomes histocytaires et de carcinomes à cellules squameuses du pré-estomac. Néanmoins, étant donnée l'absence d'activité génotoxique *in vivo*, l'activité cancérigène de l'acétochlore pourrait être due à des phénomènes épigénétiques. Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le métabolite acétochlore ESA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel reprotoxique et cancérigène.

Par ailleurs, aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne de l'acétochlore ESA n'a été mise en évidence. Concernant l'acétochlore, celui-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation Efsa/Echa et les rapporteurs n'ont pas non plus pu procéder à l'évaluation des éventuelles données sur la SA, dans les délais impartis. En conclusion, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite acétochlore ESA n'a été identifiée à ce jour.

Enfin, aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement, l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité n'a été mise en évidence à ce jour.

Selon le schéma décisionnel de la détermination de la pertinence des métabolites de pesticide dans les EDCH, l'acétochlore ESA est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».

## **7. Évaluation de la pertinence du métabolite acétochlore OXA dans les EDCH**

D'après les rapports de l'Efsa, le métabolite acétochlore OXA ne présente pas d'activité « pesticide » (Efsa, 2008a, 2011a). Cette évaluation semble ne s'appuyer que sur les résultats d'un seul test de pré-émergence réalisé en screening.

Les études expérimentales de génotoxicité de l'acétochlore OXA disponibles sont les résumés d'un test d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* au locus TK, d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cultures de lymphocytes humains ainsi que d'un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur moelle osseuse de souris. Ces études ont été menées conformément aux lignes directrices de l'OCDE correspondantes (OCDE 471, 1997, OCDE 473, 1997, OCDE 474, 1997, OCDE 476, 1997). L'acétochlore OXA n'a pas induit d'activité mutagène ou génotoxique dans les tests d'Ames, d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cultures de lymphocytes humains et *in vivo* sur moelle osseuse de rongeur. Seul le test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris L5178Y (MLA/Tk) s'est révélé significatif. Dans cette étude, par comparaison du témoin négatif aux deux plus fortes doses (2000 et 2650 µg/mL) en présence de S9 (activation métabolique), les fréquences moyennes de mutation spontanées sont très supérieures à 170 x 10<sup>6</sup> mutants, maximum recommandé pour la fréquence de mutation spontanée. Par ailleurs, les fréquences de mutations induites sont très nettement supérieures au facteur d'évaluation global de +126 x 10<sup>6</sup> mutants proposé par Moore *et al.* (2006) pour évaluer la significativité biologique. Ces remarques interrogent en premier lieu sur la qualité de cette étude. Par ailleurs, l'acétochlore technique s'est également révélé mutagène avec activation métabolique dans le même système d'essai (MLA/Tk). Or, tous les essais *in vivo* réalisés avec l'acétochlore technique (test du micronoyau sur moelle osseuse de souris, test des comètes, tests UDS et test du dominant létal) se sont révélés négatifs ce qui a permis de conclure que l'acétochlore technique n'est pas génotoxique *in vivo*. *In fine*, l'absence d'activité mutagène ou génotoxique dans deux tests *in vitro* et dans le test du micronoyau *in vivo* pour l'acétochlore OXA d'une part, et, d'autre part, des profils de mutagenèse proche entre l'acétochlore OXA et l'acétochlore (technique)) alors que l'acétochlore n'est pas génotoxique *in vivo* sont des

arguments qui permettent de conclure que l'acétochlore OXA ne présente pas de préoccupation concernant son potentiel génotoxique *in vivo*.

La SA n'est pas classée 1 pour les effets reprotoxiques (R2 pour la fertilité). Une étude de toxicité sur la reproduction réalisée chez le rat est disponible. Celle-ci a été réalisée selon un protocole proche de celui de la ligne directrice OCDE 414 (OCDE 414, 2001). Il s'agit d'une étude de toxicité pour le développement prénatal effectuée chez le rat femelle CD (SD) IGS BR. Le métabolite acétochlore OXA a été administré quotidiennement aux doses de 0, 250, 500 ou 1000 mg.kg p.c.-1.j<sup>-1</sup> depuis la nidation jusqu'à la veille du jour du sacrifice. Il a été conclu qu'aucune variation viscérale ou d'incidence de variations squelettiques n'a été observée quel que soit le groupe traité. Par ailleurs, aucune étude de fertilité et de capacité globale de reproduction ou de toxicité péri- et post-natale voire une étude sur deux générations n'est disponible. Alors que l'évaluation de la reprotoxicité de la substance active réalisée par l'Efsa retient un possible effet sur la fertilité (baisse du poids des testicules chez le chien) et est classée reprotoxique de catégorie 2 pour la fertilité, aucun signal concernant une toxicité sur la reproduction du métabolite acétochlore OXA n'a été mis en évidence au cours de l'étude d'embryotoxicité, de foetotoxicité et de tératogénèse (OCDE 414) réalisée chez le rat. De plus, les données disponibles sur deux espèces (rat et lapin) montrent que la substance active a des effets sur le développement uniquement à des doses supérieures à la dose materno-toxique. Dans ces conditions, il peut être conclu que, malgré l'absence de données de reprotoxicité sur une seconde espèce, il n'y a pas pour autant de préoccupation majeure quant à la toxicité pour le développement de l'acétochlore OXA.

La SA n'est pas classée 1 pour les effets cancérogènes. Aucune étude spécifique de cancérogenèse n'est disponible pour l'acétochlore OXA alors que la substance active est classée cancérogène de catégorie 2 sur la base de tumeurs pulmonaires, nasales, de sarcomes histocytaires et de carcinomes à cellules squameuses du pré-estomac. Néanmoins, étant donnée l'absence d'activité génotoxique *in vivo*, l'activité cancérogène de l'acétochlore pourrait être due à des phénomènes épigénétiques. Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le métabolite acétochlore OXA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel cancérogène.

Par ailleurs, aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne du acétochlore OXA n'a été mise en évidence. Concernant l'acétochlore, celui-ci n'a pas fait l'objet, à ce jour, d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation Efsa/Echa et les rapporteurs n'ont pas non plus pu procéder à l'évaluation des éventuelles données sur la SA, dans les délais impartis. En conclusion, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite acétochlore OXA n'a été identifiée à ce jour.

Enfin, aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement, l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité n'a été mise en évidence à ce jour.

Selon le schéma décisionnel de la détermination de la pertinence des métabolites de pesticide dans les EDCH, l'acétochlore OXA est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».

## **8. Évaluation de la pertinence du métabolite métazachlore ESA dans les EDCH**

Le métabolite métazachlore ESA n'a démontré aucune activité « pesticide » au cours du test d'émergence de semis réalisé conformément à la procédure de la ligne directrice de l'OCDE 208 (OCDE 208, 2006).

Les études expérimentales de génotoxicité du métazachlore ESA disponibles sont les résumés de deux tests d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* au locus HPRT, d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* ainsi que d'un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur moelle osseuse de

souris. Ces études ont été menées conformément aux lignes directrices de l'OCDE correspondantes (OCDE 471, 1997, OCDE 473, 1997, OCDE 474, 1997, OCDE 476, 1997). Elles ont toutes conduit à des résultats négatifs. Concernant plus précisément le test du micronoyau *in vivo* réalisé chez la souris, du fait de l'absence de diminution du rapport du nombre d'érythrocytes polychromatiques par le nombre de normocytes (PCE/NCE) entre les groupes traités et le groupe témoin négatif et en l'absence de dosage sanguin, il n'est *a priori* pas possible de s'assurer que la moelle osseuse des animaux traités a été réellement exposée ce qui pourrait remettre en question la pertinence des résultats négatifs. Néanmoins, le résumé précise que le traitement a été réalisé par voie intrapéritonéale ce qui est en faveur d'une exposition systémique. De plus, le résumé indique la présence de signes de toxicité chez tous les animaux suite à la deuxième administration. Dans ces conditions, on peut considérer que le métabolite métazachlore ESA n'est ni mutagène, ni génotoxique.

Une seule étude de toxicité sur la reproduction réalisée chez le rat est disponible (OCDE 414, 2001). Il s'agit d'une étude de toxicité pour le développement prénatal effectuée chez le rat femelle Wistar. Le métabolite métazachlore ESA a été administré quotidiennement aux doses de 0, 65, 195 ou 585 mg.kg p.c<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup> depuis la nidation (6 jours après accouplement) jusqu'à la veille du jour du sacrifice (un jour avant la date supposée de la mise bas). Il a été conclu qu'aucune variation viscérale ou d'incidence de variations squelettiques n'a été observée quel que soit le groupe traité. La SA n'est pas classée en catégorie 1 pour les effets reprotoxiques. Dans ces conditions, sur la base de cette étude, le métazachlore ESA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel reprotoxique.

Aucune étude de cancérogenèse spécifique au métabolite métazachlore ESA n'est disponible. La SA n'est pas classée en catégorie 1 pour les effets cancérogènes. Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le métazachlore ESA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel cancérogène.

Par ailleurs, aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne du métazachlore ESA n'a été mise en évidence. Concernant le métazachlore, celui-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation Efsa/Echa et les rapporteurs n'ont pas non plus pu procéder à l'évaluation des éventuelles données sur la SA, dans les délais impartis. En conclusion, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite métazachlore ESA n'a été identifiée, à ce jour.

Enfin, aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement, l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité n'a été mise en évidence à ce jour.

Selon le schéma décisionnel de la détermination de la pertinence des métabolites de pesticide dans les EDCH, le métazachlore ESA est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».

## **9. Évaluation de la pertinence du métabolite métazachlore OXA dans les EDCH**

Le métabolite métazachlore OXA n'a pas démontré d'activité « pesticide » au cours du test d'émergence de semis réalisé conformément à la procédure de la ligne directrice de l'OCDE 208 (OCDE 208, 2006).

Les études expérimentales de génotoxicité du métazachlore OXA disponibles sont les résumés de deux tests d'Ames, d'un test de mutation génique *in vitro* au locus HPRT, d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* ainsi que d'un test du micronoyau *in vivo* réalisé sur moelle osseuse de souris. Ces études ont été menées conformément aux lignes directrices de l'OCDE correspondantes

(OCDE 471, 1997, OCDE 473, 1997, OCDE 474, 1997, OCDE 476, 1997). Elles ont toutes conduit à des résultats négatifs. Dans ces conditions, on peut considérer que le métabolite méta-zachlore OXA n'est ni mutagène, ni génotoxique.

Une seule étude de toxicité sur la reproduction réalisée chez le rat est disponible (OCDE 414, 2001). Il s'agit d'une étude de toxicité pour le développement prénatal effectuée chez le rat femelle Wistar. Le métabolite méta-zachlore OXA a été administré quotidiennement aux doses de 0 et 1000 mg.kg p.c.<sup>-1</sup>.j.<sup>-1</sup> depuis la nidation (6 jours après accouplement) jusqu'à la veille du jour du sacrifice (un jour avant la date supposée de la mise bas). Il a été conclu que cette étude ne mettait en évidence aucune tératogénicité du métabolite, conclusion reprise par l'Efsa (Efsa, 2017, 2008b).

La SA n'est pas classée en catégorie 1 pour les effets reprotoxiques.

Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le méta-zachlore OXA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel reprotoxique.

Aucune étude de cancérogenèse spécifique au métabolite méta-zachlore OXA n'est disponible. La SA n'est pas classée en catégorie 1 pour les effets cancérogènes.

Dans ces conditions, compte tenu des données disponibles, le méta-zachlore OXA ne présente pas de préoccupation majeure concernant son potentiel cancérogène.

Par ailleurs, aucune étude dédiée à la recherche d'un potentiel de perturbation endocrinienne du méta-zachlore OXA n'a été mise en évidence. Concernant le méta-zachlore, celui-ci n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation réglementaire réalisée suivant le document d'orientation Efsa/Echa et les rapporteurs n'ont pas non plus pu procéder à l'évaluation des éventuelles données sur la SA, dans les délais impartis. En conclusion, aucune propriété de perturbation endocrinienne pour le métabolite méta-zachlore OXA n'a été identifiée, à ce jour.

Enfin, aucune donnée appropriée dans la littérature scientifique concernant la transformation du métabolite dans les filières de traitement, l'identification des sous-produits générés et à leur éventuelle toxicité n'a été mise en évidence à ce jour.

Selon le schéma décisionnel de la détermination de la pertinence des métabolites de pesticide dans les EDCH, le méta-zachlore OXA est considéré comme un métabolite « non pertinent pour les EDCH ».