

Végéphy – 24^e CONFÉRENCE DU COLUMA
JOURNÉES INTERNATIONALES SUR LA LUTTE CONTRE LES MAUVAISES HERBES
ORLÉANS – 3, 4 et 5 DÉCEMBRE 2019

**METABOLITES PERTINENTS ET NON PERTINENTS DE PESTICIDES DANS LES EAUX POTABLES,
DISTINGUER SEUILS D'ALERTE ET SEUILS SANITAIRES**

I. DE PAEPE ⁽¹⁾, R. VIGOUROUX ⁽²⁾, H. VERGONJEANNE ⁽³⁾, S. JEANNEAU ⁽⁴⁾, J. MAILLET-MEZERAY ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ BASF, 21 chemin de la sauvegarde, 69130 ECULLY, France

⁽²⁾ UIPP, 2 avenue Denfert Rochereau, 92260 BOULOGNE CEDEX

⁽³⁾ SYNGENTA, 1 avenue des près, 78286 GUYANCOURT

⁽⁴⁾ CORTEVA AGRISCIENCE, 1 bis avenue du 8 mai 1945, 78280 GUYANCOURT

⁽⁵⁾ BAYER, 16 Rue Jean-Marie Leclair - CP 90106, 69009 Lyon cedex 09

RESUME

Le contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) intègre progressivement les métabolites de pesticides. Ceci concerne particulièrement des métabolites d'herbicides. L'interprétation des résultats nécessite de faire la distinction entre les métabolites pertinents et les métabolites non pertinents (non actifs biologiquement et à toxicité « faible »). Actuellement des définitions et règles non encore uniformisées entre le règlement CE 1107/2009 sur les conditions d'autorisation de mise sur le marché des pesticides et la directive 98/83/CE concernant les EDCH entraînent des confusions. Depuis quelques années, l'extrapolation aux métabolites non pertinents du seuil applicable aux substances actives a induit une perception erronée de dégradation de la qualité de l'eau distribuée au consommateur.

Cette communication a pour objet d'expliquer la caractérisation des métabolites pertinents et non pertinents dans le processus d'homologation, puis de présenter la différence entre les seuils d'alerte et les valeurs sanitaires pour l'eau potable. Pour une mise en perspective, elle présente une étude publiée en 2015 qui compare les valeurs sanitaires de 264 substances actives approuvées au niveau européen à celles établies pour 56 métabolites non pertinents.

Mots clés : métabolites de pesticides, pertinence des métabolites, eau potable, herbicides

SUMMARY

The sanitary control of drinking water (EDCH) gradually integrates the metabolites of pesticides. This concerns especially herbicides metabolites. The interpretation of the results requires a distinction between the relevant metabolites and the non-relevant metabolites (non-biologically active and "low" toxicity). Today not harmonized definitions and rules between EC Regulation 1107/2009 on the conditions for pesticides registration and Directive 98/83 / EC on EDCH (water drinking) are confusing. In recent years, the extrapolation of the norm for active substances to the non-relevant metabolites induces wrong image of the deterioration of the drinking water quality.

The purpose of this communication is to explain the characterization of relevant and non-relevant metabolites in the registration process, and then to present the difference between the alert thresholds and the health values for drinking water. To illustrate, a study published in 2015 compares the health values of 264 active substances approved at European level to those established for 56 non-relevant metabolites.

Key words: metabolites of pesticides, relevancy of metabolites, drinking water, herbicides

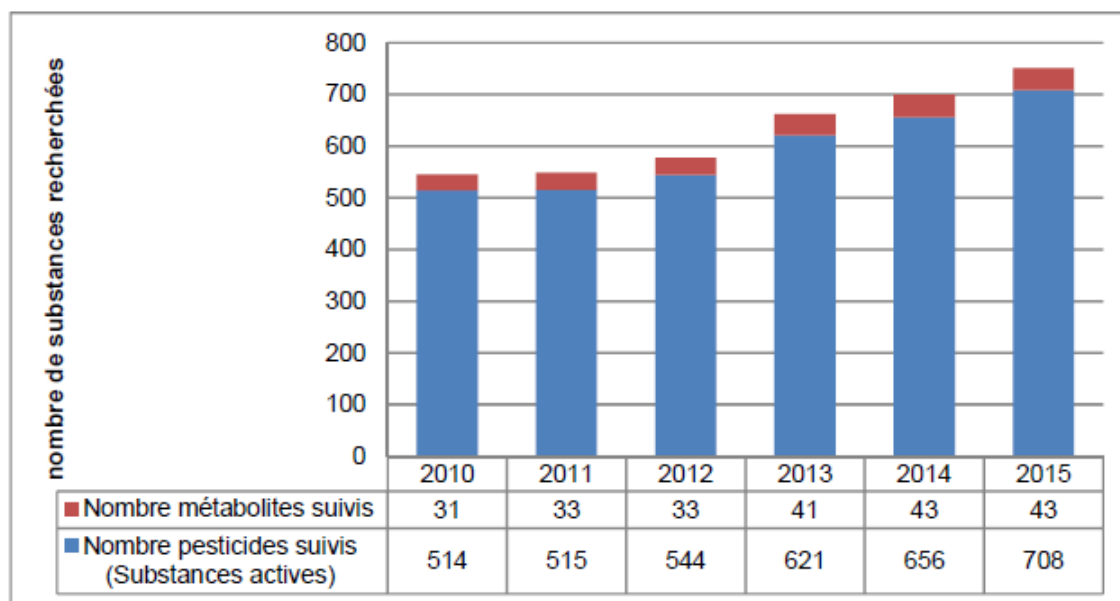
INTRODUCTION

Depuis la directive eau de boisson 98/83/CE et la directive cadre sur l'eau 2000/60/CE et avec l'amélioration rapide des capacités analytiques des laboratoires, différents programmes de surveillance de l'eau se sont renforcés à la fois au niveau du nombre de points de suivi, de la cadence des échantillonnages, du nombre des substances et des métabolites recherchés. Chaque année en France les différents acteurs génèrent aujourd'hui plus de 10 millions de données brutes sur les pesticides et leurs métabolites dans l'eau. Les données brutes sont ensuite interprétées en fonction des normes et des limites correspondant aux différents types et usages de l'eau : eau de boisson (avant/après traitement, amont/aval du réseau de distribution), écosystèmes aquatiques (eau douce ou eau de mer), eaux de loisirs (eaux de baignade, pêche, sports nautiques).

Comme illustré en figure 1, la majeure partie des analyses de pesticides concerne le contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) communément dénommées eaux de boisson.

Figure 1 : Evolution du nombre de pesticides et de métabolites de pesticide surveillés dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux entre 2010 et 2015 (ANSES, 2019)

Figure 1: Evolution of the number of pesticides and metabolites monitored in drinking water controls from 2010 to 2015 (ANSES, 2019)



MATERIEL ET METHODE

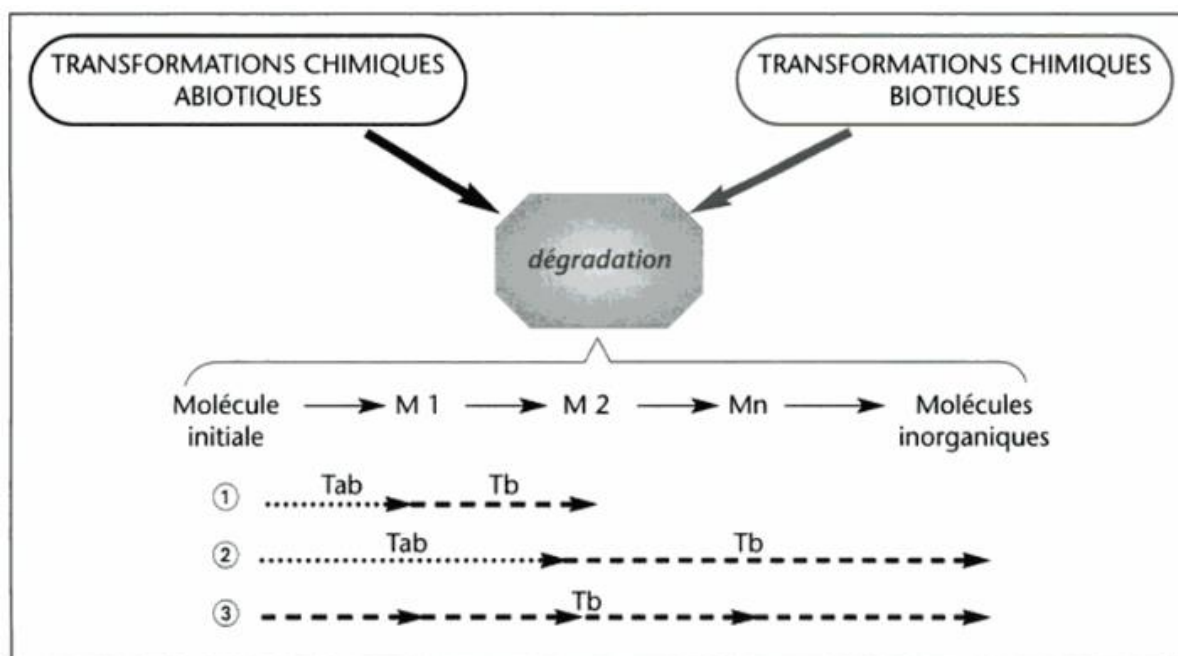
Cette communication s'intéresse uniquement aux normes et limites qui s'appliquent **aux EDCH ou eaux de boisson**. Elle vise à mettre en évidence les divergences qui existent entre les exigences européennes pour les eaux souterraines établies dans le cadre de la procédure d'homologation et les propositions récentes de l'ANSES au niveau français pour les eaux potables. Elle donne par ailleurs une vision sur la différence entre un seuil d'alerte (la limite réglementaire de qualité) et un seuil sanitaire (la valeur ayant un impact sur la santé).

LES METABOLITES DE PESTICIDES - DEFINITIONS ET APPROCHE REGLEMENTAIRE DANS LE CADRE DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES

Concernant leur comportement dans l'environnement, les substances actives des pesticides sont des molécules qui ont vocation à se dégrader dans les sols ou dans les plantes par des processus physico-chimiques et biologiques. C'est une des conditions de leur autorisation de mise sur le marché. Les processus de dégradation - tels que les voies de transformation biologiques, chimiques ou les phénomènes d'adsorption et de désorption sur les composantes du sol - et les molécules intermédiaires formées (figure 2) sont décrites et évaluées dans les dossiers d'homologation soumis aux autorités responsables de la délivrance des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).

Figure 2 : Représentation schématique du processus de dégradation des pesticides dans le sol –
Figure 2: Simplified degradation of pesticides in soils - source : Calvet R. et al, 2005

M1, M2, ... Mn = molécules intermédiaires (ou métabolites) /
Tab = transformation chimique abiotique ; Tb = transformation chimique biotique



Au niveau européen, la DG Sanco de la Commission Européenne a publié en 2003 le document guide SANCO/221/2000 rev.10 qui établit la méthode scientifique permettant de distinguer les deux types de métabolites (figure 3) :

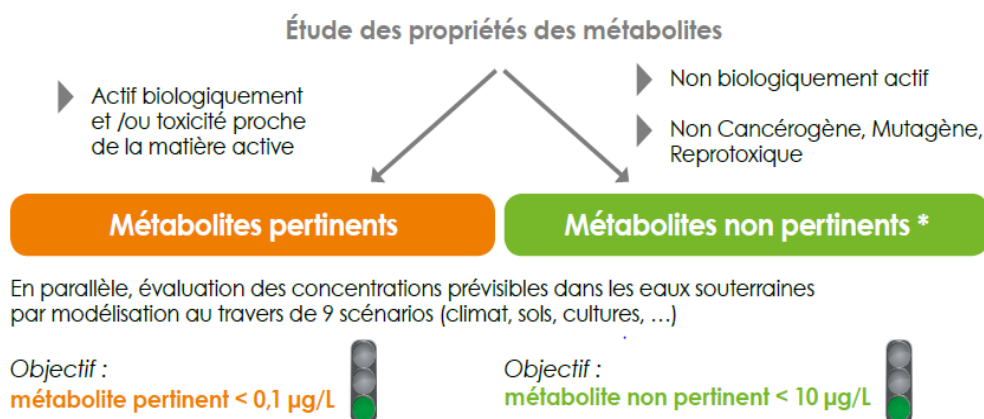
- **Les métabolites pertinents**, actifs biologiquement et/ou présentant des caractéristiques toxicologiques proches de la substance active. Ils sont soumis aux mêmes règles EDCH et eaux souterraines que les substances pesticides « mère » et sont cités dans la décision d'autorisation de la substance active publiée au Journal officiel de l'Union européenne
- **Les métabolites non pertinents**, dont l'absence d'activité pesticide est démontrée et dont la toxicité est non significative, ou très réduite. Ils ne sont donc pas concernés par le même seuil réglementaire que les substances actives, mais par des seuils adaptés.

Figure 3 : schéma simplifié de la distinction entre les métabolites pertinents et non pertinents dans le cadre des AMM des produits phytosanitaires

Figure 3: simplified illustration of the difference between relevant and non-relevant metabolites in the registration process

2 types de métabolites sont différenciés

Source : Document Guide DG SANCO/221/2000-rev.10 - Février 2003



En Europe, la délivrance des AMM des produits phytosanitaires est régie par le Règlement communautaire 1107/2009/EC. Ce règlement est accompagné d'un corpus de lignes directrices harmonisées décrivant les méthodes d'acquisition des données brutes et leur utilisation dans les scénarios d'évaluation définissant les conditions d'utilisation autorisées du produit phytosanitaire, telles que culture(s) cible(s), dose maximale, type de traitement, période d'application.

Suite à l'application au champ, une dégradation rapide est exigée en vue d'éviter la persistance des substances actives et de leurs métabolites pertinents dans l'environnement. Les protocoles harmonisés au niveau européen comportent, d'une part, des mesures au laboratoire dans plusieurs types de sols et, d'autre part, des mesures au champ sous différents climats, dans différents sols et dans différentes situations de culture (variétés cultivées, pressions parasites). Les données brutes de dégradation alimentent ensuite des modélisations de transfert vers les eaux souterraines sur la base de 9 scénarios définis au niveau européen. Pour les métabolites pertinents les exigences sont identiques à celle des matières actives d'origine, soit 0,1 µg/L au maximum, alors que pour les métabolites non pertinents le seuil est fixé à 10 µg/L.

CALCUL DES SEUILS SANITAIRES SUR LA BASE DU SEUIL DE PREOCCUPATION TOXICOLOGIQUE (TTC) - UNE ETUDE DE CAS SUR 264 SUBSTANCES

Pour les eaux destinées à la boisson, les métabolites non pertinents pourraient être gérés comme toute autre substance organique, d'origine synthétique ou naturelle, et donc chacun des métabolites devrait faire l'objet d'une évaluation toxicologique pour déterminer sa valeur sanitaire propre (individuelle). Cependant, pour des raisons de mise en œuvre pratique par les gestionnaires de l'eau, l'association européenne de producteurs de produits phytosanitaires (ECPA) a proposé, en 2015, d'utiliser l'approche dite du seuil de préoccupation toxicologique (TTC - Threshold of Toxicological Concern) afin

d'interpréter et gérer des données de surveillance des métabolites non pertinents, en se basant sur leur absence de propriétés pesticides et sur leur faible toxicité (Laabs et al., 2015).

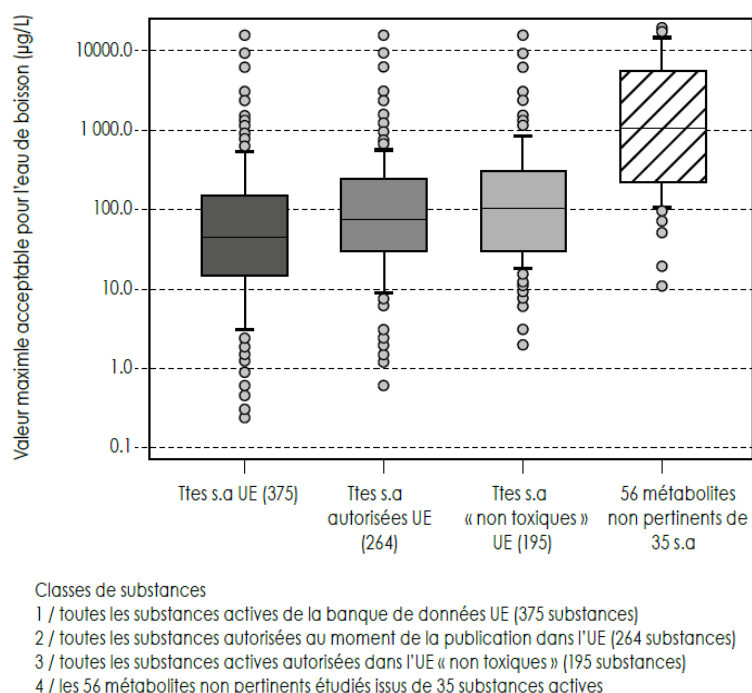
La méthode TTC a été développée par des scientifiques dans les années 70 et 80. Elle est aujourd'hui utilisée par l'EFSA et l'OMS (Organisation mondiale de la Santé). Elle sert à évaluer de manière qualitative le risque toxicologique associé à des substances présentes en faible concentration dans le régime alimentaire et pour lesquelles les données toxicologiques sont insuffisantes ou inexistantes, mais disposant de données d'exposition. Elle 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 d'utilisation. Elle est basée sur l'analyse de 600 substances diverses non génotoxiques au profil toxicologique connu. Les substances ont ainsi été regroupées en trois classes selon leur structure chimique et une probabilité de toxicité similaire. Ce sont les classes de Cramer I, II et III. Les seuils d'exposition acceptables ont été calculés pour chaque classe en prenant un facteur de sécurité de 100. Ils sont respectivement de 1800, 540 et 90 μg / personne et par jour (pour poids moyen adulte de 60 kg).

La classe Cramer III qui répond au pire cas (substances les plus toxiques) a été retenue par l'ECPA pour définir un seuil qui pourrait s'appliquer à l'ensemble des métabolites non pertinents. L'OMS ayant établi en 2013 qu'un individu de 60 kg consomme en moyenne 2 L d'eau par jour et que l'eau potable représente en moyenne 20 % de l'exposition alimentaire aux pesticides, l'ECPA arrive ainsi à proposer pour les métabolites non pertinents une valeur seuil de 9 $\mu\text{g/L}$.

Figure 4 : Représentation en diagramme des valeurs sanitaires eau de boisson calculées selon la méthode OMS avec médiane, boîte 25/75 percentiles, 10/90 percentiles et données aberrantes. Les DJA sont issues de la base UE http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm (12 Sept 2012)

Figure 4: Distribution of sanitary values in drinking water calculated using the OMS method using median, boxplot 25/75 percentiles, 10/90 percentiles and aberrant data.

DJA taken from UE bank http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm (12 Sept 2012)



Afin de vérifier les marges de sécurité par rapport à cette approche TTC, l'ECPA a comparé les valeurs sanitaires calculées individuellement à partir des études de toxicité propres à 56 métabolites non pertinents issus de 35 substances actives au seuil de 9 µg/L.

Comme illustré en Figure 4, la valeur de 9 µg/L assure un très haut degré de protection pour les consommateurs. En effet, la valeur sanitaire spécifique pour chaque métabolite non pertinent étudié dans cette publication est très supérieure au seuil proposé. Pour les 56 métabolites, les valeurs sanitaires individuelles vont de 10,5 à 18 600 µg/L (5-percentile = 46,2 µg/L).

DEFINITIONS DES METABOLITES DE PESTICIDES ET APPROCHE REGLEMENTAIRE DANS LE CADRE DU CONTROLE SANITAIRE DES EAUX DESTINEES A LA CONSOMMATION HUMAINE

L'arrêté du 11 janvier 2007 modifié relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine précise que la limite individuelle de 0,1 microgramme par litre par pesticide (µg/L) et celle de 0,5 µg/L pour la somme des pesticides s'appliquent « aux insecticides, herbicides, fongicides, nématicides, acaricides, algicides, rodenticides, produits anti-moisissures organiques, produits apparentés (notamment les régulateurs de croissance) et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents ».

Deux remarques s'imposent :

- Ces seuils constituent une limite de qualité indépendante de la toxicité intrinsèque à chaque pesticide. Il convient de ne pas les confondre avec des normes sanitaires ayant un impact sur la santé.
- Ces seuils s'appliquent aux métabolites pertinents mais ne s'appliquent pas aux métabolites non pertinents.

Depuis 2003, la notion de pertinence est définie dans le cadre des réglementations européennes et françaises liées aux AMM des produits phytosanitaires mais elle n'est pas clairement définie dans le reste du droit français. Cette situation laisse place jusqu'à présent à une application restrictive des normes eaux potables à l'ensemble des métabolites qu'ils soient pertinents ou non.

En cas de dépassement de la concentration de 0,1 µg/L, la réglementation française prévoit un dispositif de gestion de non-conformité basé sur la valeur sanitaire maximale (V_{max}). Cette valeur est la concentration à ne pas dépasser dans les eaux de boisson. Si les valeurs mesurées sont supérieures à la V_{max}, l'eau est impropre à la consommation. Si la valeur mesurée est comprise entre la limite réglementaire de qualité et la V_{max}, des mesures de remédiation (traitement) doivent obligatoirement être mises en place. Ces mesures de gestion ont pour but de n'être utilisées que sur des périodes de temps limitées (3 ans renouvelables 2 fois sous conditions) dans l'attente que les quantités mesurées reviennent en dessous des valeurs seuils de conformité.

Des analyses plus fréquentes de métabolites de pesticides ont incité les autorités françaises à fixer des V_{max} pour ces métabolites. A ce jour, une 20aine de métabolites bénéficient d'une V_{max} (tableau I)

rendant possible au niveau des ARS (Agences régionales de Santé) la gestion des non conformités (Annexe 3 de l'Avis ANSES du 30/01/2019, Saisine n°2015-SA-0252).

Tableau I : exemples de Vmax officiellement établies pour des métabolites de pesticides

Table I: examples of some official Vmax established for some pesticide metabolites

	Vmax (µg/L)	Références	Facteur de sécurité par rapport à la limite EDCH (0,1 µg/L)
2,6 dichlorobenzamide	66	Avis AFSSA du 7 février 2008	660
AMPA (métabolite du glyphosate)	900	Avis AFSSA du 8 juin 2007	9000
Atrazine déisopropyl	60	Avis ANSES du 22 avril 2013	600
Atrazine déséthyl	60	Avis ANSES du 22 avril 2013	600
ESA et OXA (s)métolachlore	510	Avis ANSES du 2 janvier 2014	5100
ESA et OXA alachlore	50	Avis ANSES du 2 janvier 2014	500
ESA et OXA métazachlore	240	Avis ANSES du 17 février 2016	2400
ESA et OXA acétochlore	10	Avis ANSES du 17 février 2016	100

AVIS DE L'ANSES DU 30 JANVIER 2019 : UNE NOUVELLE APPROCHE

Suite à la saisine de la Direction générale de la Santé (DGS) n°2015-SA-0252 du 9 décembre 2015, un avis de l'ANSES du 30 janvier a été publié le 11 avril 2019. Dans cet avis, la définition de la pertinence d'un métabolite est donnée comme suit : « Un métabolite de pesticide est évalué pertinent pour les eaux à destination de la consommation humaine 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 »

L'ANSES a proposé un arbre décisionnel unique permettant d'évaluer la pertinence des métabolites pour les EDCH applicable à tous les métabolites quantifiés dans les EDCH (figure 6).

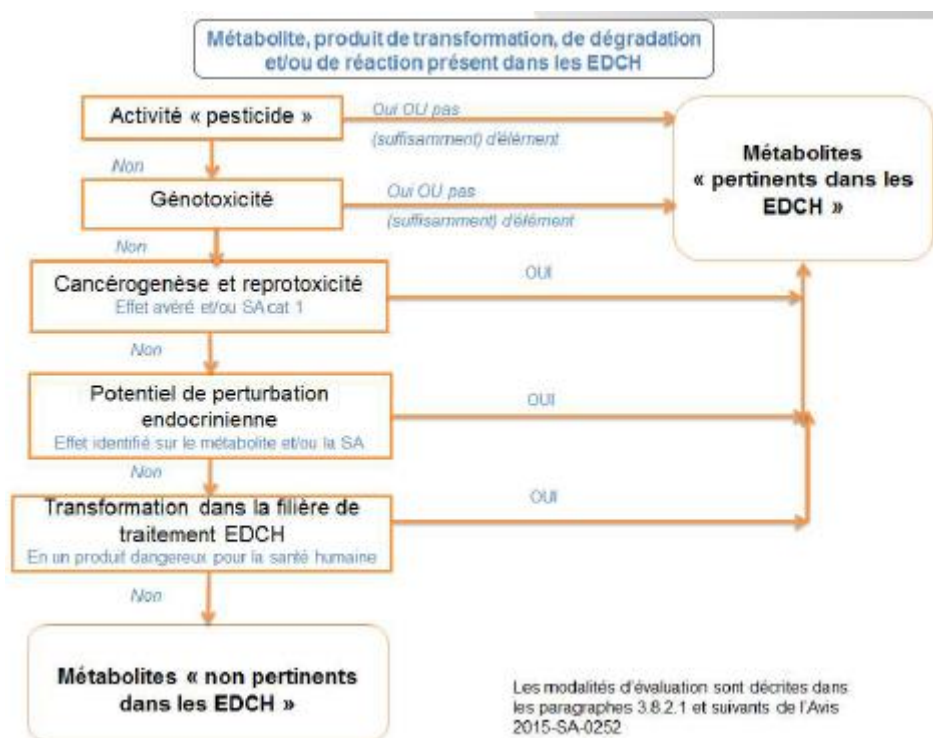
Cinq critères sont pris en compte pour la définition de la pertinence d'un métabolite pour les EDCH :

- Activité biologique
- Potentiel génotoxique
- Potentiel cancérigène et reprotoxique (effet avéré ou catégorie 1A/1B)
- Potentiel perturbateur endocrinien
- Transformation du métabolite dans les filières de traitement

Pour établir un seuil maximum de présence dans les eaux à destination de la consommation humaine, le groupe de travail a utilisé la méthode TTC (Threshold of Toxicological Concern, « seuil de préoccupation toxicologique ») qui permet d'évaluer de manière qualitative le risque toxicologique associé à des substances présentes en faible concentration dans le régime alimentaire pour lesquelles les données toxicologiques sont insuffisantes ou inexistantes. Le seuil proposé par l'ANSES est de 0,9 µg/L par métabolite non pertinent.

Figure 6 : Schéma décisionnel proposé dans l'avis de l'Anses du 30 janvier 2019

Figure 6: Decision tool proposed by ANSES in its opinion of 30th January 2019



DISCUSSION ET CONCLUSION

ANALYSE COMPAREE DES DIFFERENTES APPROCHES

Pour le calcul du seuil dans l'application de la méthode TTC, l'ANSES a choisi la valeur de Dose Journalière Admissible (DJA) la plus sécuritaire au sein de la classe Cramer III (18 µg/j), correspondant à la classe de substances neurotoxiques (organophosphorés et carbamates). Or ces deux familles ont quasiment disparu du portefeuille des substances autorisées et aucun herbicide n'appartient à ces familles chimiques.

Par ailleurs, la valeur seuil de 0,9 µg/L est calculée sur la base d'une consommation journalière de 2 litres d'eau et d'une contribution hydrique à l'exposition alimentaire totale de 10 % de la DJA. Or, en 2011 l'OMS a considéré ce taux de 10% comme « excessivement conservatrice » et l'a ajusté à 20%.

L'UIPP et l'ECPA proposent d'utiliser la DJA générale de la classe Cramer III (soit 90 µg/j) et un taux d'exposition alimentaire de 20% pour l'eau potable. Ceci aboutit alors à une proposition de valeur seuil à 9 µg/L pour les métabolites de substances actives (herbicides, ne présentant aucune portion de molécule analogue aux organophosphorés et aux carbamates).

PERSPECTIVES

Le seuil de 0,1 µg/L concernant les substances actives et leurs métabolites pertinents ne repose pas sur une approche toxicologique et n'a donc pas de fondement sanitaire. En revanche, la proposition de seuil de 0,9 µg/L pour les métabolites non pertinents repose elle sur une approche sanitaire mais celle-ci apparaît très conservatrice. La faible valeur seuil qui en découle conduirait à une forte fréquence d'alerte sans lien avec un risque sanitaire pour les populations.

Si ce nouveau seuil est validé, il sera essentiel qu'il soit interprété comme un seuil d'alerte technique permettant la mise en place de plans correctifs et non pas comme un seuil au-delà duquel l'eau ne serait pas consommable. En cas de dépassement, il s'agira d'appliquer la procédure générale de gestion des non-conformités en utilisant la valeur sanitaire spécifique à chaque métabolite (Vmax).

L'industrie est favorable à une procédure réglementaire spécifique qu'elle pourrait utiliser dès la disponibilité de nouvelles données sur un ou des métabolites(s), procédure permettant à l'ANSES de conduire une nouvelle évaluation de la pertinence des métabolites dans un temps fixé et de définir la valeur de Vmax.

Dans le cadre d'un effort croissant de surveillance des métabolites, il est fondamental pour la profession agricole de poursuivre ses actions pour limiter les transferts de molécules vers les ressources aquatiques utilisées pour la production d'eau potable, et ce même en l'absence de risque sanitaire. Compte-tenu de la prépondérance de la vulnérabilité de certains environnements dans les raisons qui expliquent les détections de molécules dans l'eau, l'industrie soutient les efforts pour adapter les pratiques d'utilisation des phytosanitaires au contexte des parcelles et du territoire.

BIBLIOGRAPHIE

ANSES 2019 – Saisine n°2015-SA-0252 et Avis Anses du 30 janvier 2019 relatif à l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine

Calvet R., Barriuso E., Benoit P., Bedos C., Charnay M.P. et Coquet Y., 2005 - Les pesticides dans le sol. Conséquences agronomiques et environnementales. Editions France Agricole, Paris, 637 p.

CE, 1998 - Directive n° 98/83/CE du 03/11/98 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

CE, 2003 - SANCO/221/2000 rev.10 – Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under council directive 91/414/EEC https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_ppp_app-proc_guide_fate_metabolites-groundwtr.pdf

CE, 2009 – Règlement CE no 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

Cramer, G.M., Ford, R.A., Hall, R.L., 1978 - Estimation of toxic hazard e a decision tree approach. Food Cosmet. Toxicol. 16, 255-276

EFSA (European Food Safety Authority) and WHO (World Health Organization), 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA supporting publication 2016: EN-1006. 50 pp <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/threshold-toxicological-concern>

Laabs, V., Leake, C., Botham, P., and Melching-Kollmuß, S. 2015. Regulation of non-relevant metabolites of plant protection products in drinking and groundwater in the EU: Current status and way forward. Regulatory Toxicology and Pharmacology 73, 276-286

Légifrance. Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine. Code de la Santé Publique.

Ministère de la Santé, 2010 - Instruction 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.

OMS (WHO), 2011 - Guidelines for Drinking-water Quality, fourth ed. World Health Organization, Geneva

OMS (WHO), 2013. Report on Regulations and Standards for Drinking Water Quality. Draft 12, Nov 2013. Compiled by David Drury, UK. Available for download at. http://www.who.int/water_sanitation_health/Draft_RegScan_May_2014.pdf

UE, 2013 - Règlement UE No 283/2013 de la Commission du 1er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives, conformément au règlement (CE) no 1107/2009