



**HAL**  
open science

# Occurrence et devenir des métabolites de quatre familles de pesticides (néonicotinoïdes, carbamates, organophosphorés, phénylpyrazoles) dans des ressources en eau potable et filières de potabilisation

Jodie Melin

## ► To cite this version:

Jodie Melin. Occurrence et devenir des métabolites de quatre familles de pesticides (néonicotinoïdes, carbamates, organophosphorés, phénylpyrazoles) dans des ressources en eau potable et filières de potabilisation. Chimie analytique. Institut Polytechnique de Paris, 2020. Français. NNT : 2020IP-PAX104 . tel-03167044

**HAL Id: tel-03167044**

**<https://theses.hal.science/tel-03167044v1>**

Submitted on 11 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



INSTITUT  
POLYTECHNIQUE  
DE PARIS



# Occurrence et devenir de quatre familles de pesticides (Néonicotinoïdes, Carbamates, Organophosphorés, Phénylpyrazoles) dans des ressources en eau potable et filières de potabilisation

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris  
préparée à l'École polytechnique

École doctorale n°626 : Ecole Doctorale de l'Institut Polytechnique de Paris  
(ED IP Paris)  
Spécialité de doctorat : Biologie et Chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 16/12/2020, par

**Jodie Melin**

Composition du Jury :

<b>Corinne Gosmini</b>	Présidente
Directrice, Laboratoire de Chimie Moléculaire - UMR 9168 CNRS – Ecole polytechnique	
<b>Mar Esperanza</b>	Examinatrice
Responsable du Laboratoire d'expertise, CIRSEE - SUEZ	
<b>Maurice Millet</b>	Rapporteur
Professeur, ICPEES - UMR 7515 CNRS	
<b>Marc Benoit</b>	Rapporteur
Directeur de recherche INRAe, Unité ASTER - UR 055 - Mirecourt	
<b>Stéphane Bouchonnet</b>	Directeur de thèse
Enseignant-chercheur, Laboratoire de Chimie Moléculaire - UMR 9168 – Ecole polytechnique	
<b>Xavier Dauchy</b>	Examineur
Responsable du Laboratoire d'hydrologie de Nancy - ANSES	

NNT: 2020IPPAX104

Thèse de doctorat

# Remerciements

---

Trois belles années se sont écoulées, pleines d'apprentissages, de défis, de rencontres, d'émotions, d'échanges, et il est temps de remercier toutes les personnes qui ont contribué au résultat final.

Tout d'abord, je souhaite remercier Mar Esperanza, mon encadrante chez SUEZ, pour avoir initié ce projet de thèse, et pour la confiance qu'elle m'a accordée pendant ces trois années. Je la remercie d'avoir mis à ma disposition tous les moyens techniques pour réaliser dans les meilleures conditions possibles ce projet et d'avoir consacré un temps précieux dans mon encadrement et mon apprentissage.

Je remercie tout particulièrement mon directeur de thèse, Stéphane Bouchonnet, pour son soutien et son investissement tout au long de cette thèse. Ta gentillesse, ta compréhension ainsi que nos échanges toujours constructifs et positifs m'ont permis d'avancer avec plus de confiance en moi vers l'objectif final.

Un grand merci à Xavier Dauchy, mon deuxième co-encadrant, qui a participé de façon active et efficace à ce projet de thèse. Merci pour tes encouragements et d'avoir partagé avec moi tes connaissances.

Je remercie Maurice Millet et Marc Benoit d'avoir accepté d'être les rapporteurs ainsi que les membres du jury de cette thèse.

Je remercie également Corinne Gosmini, directrice du Laboratoire de chimie moléculaire d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Fabrizio Botta, d'avoir participé à mon comité de pilotage et de m'avoir apporté de précieuses informations pour la priorisation de mes molécules.

Merci à Laurent Mazeas, mon parrain de thèse, avec qui j'ai eu des échanges agréables et toujours positifs.

Merci à tous les exploitants des filières de traitement d'eau potable, d'avoir accepté de participer à mon projet et d'avoir réalisé tous les prélèvements nécessaires à mes analyses.

## **Team WCF**

Je tenais à tous vous remercier pour votre accueil, aide, gentillesse et soutien tout au long de ces 3 années. Vous avez tous pris une place importante dans l'aboutissement de ma thèse.

Merci Christyne. Tu as toujours été là quand j'avais besoin de conseil technique, sans toi je n'y serais jamais arrivée. Tu m'as beaucoup appris scientifiquement. C'était vraiment agréable de travailler avec une personne comme toi, appliquée, et très bon professeur.

Merci Lydia. Ta bonne humeur communicative et tes qualités d'écoute, font que je garderais un très bon souvenir de mes 3 années passées avec toi. Tout comme Christyne, tu as pris part à mes péripéties pendant ma thèse et je t'en remercie car tu m'as souvent sauvé la mise.

Merci Marine. Moins de moment au laboratoire avec toi, mais pleins d'autres très bons moments personnels avec les pauses thé, le Cirsee event et le foot. Tu m'as toujours gentiment écoutée et donné de précieux conseil qui m'ont fait avancer dans le bon sens.

Merci Naïke. J'aurais aimé travailler davantage avec toi pendant ma thèse. De loin, tu t'es toujours soucié de l'avancement de ma thèse et tu as toujours pris des nouvelles. Merci pour ta bienveillance. Un plaisir également d'avoir partagé les terrains avec toi, grand footballeur !

Merci Amélie pour ton appui scientifique et le partage de tes connaissances.

### **L'équipe du LCM**

Merci à tous les membres du LCM et en particulier à Edith Nicole, Sophie Bourcier, Anne-florence Eyssautier, Cédric Tard, Christophe Gentil, Kaimakian Cindy, Zsuzsanna Varga et Adrien Roumigières. Merci pour votre accueil et votre gentillesse. J'aurais aimé partager encore plus de moments avec vous.

Et pour finir je remercie mes parents pour leur soutien, merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir écouté pendant des heures parler de mes problèmes de thésards et chromatographiques. Et merci à celui qui à partager ma vie pendant ces trois années. Merci de m'avoir supportée !

# *Table des matières*

---

Liste des figures et des tableaux	VII
Liste des Annexes	XIII
Liste des abréviations	XIV
Introduction générale	1

## **CHAPITRE 1 : Généralités**

1.1. Historique, définition, classification des pesticides	5
1.2. Usage des pesticides	7
1.3. Toxicité pour l'homme	12
1.4. Origines et devenir des pesticides dans l'environnement	14
1.5. Les métabolites de pesticides	15
1.6. Réglementations	22

## **CHAPITRE 2 : Caractéristiques des composés et des usines de production d'eau potable retenus pour cette étude**

2.1. Familles de composés sélectionnées	31
2.1.1. Critères de sélection	31
2.1.2. Néonicotinoïdes (NNIs)	32
2.1.3. Phenylpyrazoles	41
2.1.4. Organophosphorés (Ops)	48
2.1.5. Carbamates	56
2.2. Stratégie de sélection des usines de production d'eau potable	72

## **CHAPITRE 3 : Méthodes de hiérarchisation des molécules à analyser**

3.1. Méthodes décrites dans la littérature	111
3.2. Méthode de hiérarchisation mise en place dans ce projet pour la sélection des molécules à analyser	128

*Publication n°1 How to select relevant metabolites based on available data for parent molecules: Case of neonicotinoids, carbamates, phenylpyrazoles and organophosphorus compounds in French water resources*

## **CHAPITRE 4 : Etat de l'art des techniques analytiques utilisées pour l'analyse de pesticide**

<b>4.1. Echantillonnage et conservation</b>	166
<b>4.2. Procédures de préparation d'échantillon</b>	169
4.2.1. Procédés de préparation d'échantillon destinés à l'injection directe	170
4.2.2. Extraction sur phase solide hors ligne	170
4.2.3. Extraction sur phase solide en ligne	175
<b>4.3. Techniques analytiques</b>	180
4.3.1. Approches utilisant le couplage LC-MS	180
4.3.2. Approches utilisant le couplage GC-MS	183
4.3.3. Comparatif des analyseurs utilisés en spectrométrie de masse	188

## **CHAPITRE 5 : Résultats relatifs au développement et à la validation des méthodes analytiques**

<b>5.1. Développement de méthodes LC-MS/MS pour l'analyse des 121 pesticides et métabolites dans les ressources en eau potable et filières de potabilisation</b>	229
5.1.1. Optimisation des conditions de détection et d'ionisation	229
5.1.2. Optimisation des conditions chromatographiques	236
<b>5.2. Développement des méthodes d'extraction sur phase solide en ligne</b>	245
5.2.1. Effet du pH sur l'extraction des composés	246
5.2.2. Optimisation du volume d'injection	249
5.2.3. Optimisation du débit, du temps de chargement de l'échantillon et du rinçage de la cartouche	250
5.2.4. Modification du début de gradient	252
<b>5.3. Etude de la stabilité et de la conservation des échantillons</b>	254
5.3.1. Influence de l'acidification sur la stabilité des composés	255
5.3.2. Influence du flaconnage sur la stabilité de l'échantillon	260
5.3.3. Durée et température de conservation des échantillons	263
5.3.4. Effet des agents de déchloration sur la stabilité de l'échantillon	272
<b>5.4. Bilan des conditions finales retenues pour l'analyse des pesticides et métabolites</b>	278
<b>5.5. Validation des méthodes analytiques</b>	284
5.5.1. Evaluation des effets matrices	285
5.5.2. Etude de la fonction d'étalonnage	289
5.5.3. Etude de l'exactitude	291
5.5.4. Détermination des limites de quantification et de détection	293
5.5.5. Etude de l'effet mémoire	299

## **CHAPITRE 6 : Occurrence des néonicotinoïdes, organophosphorés, carbamates et phénylpyrazoles dans les ressources en eau potable et filières de potabilisation**

<b>6.1. Campagne de prélèvements</b>	314
6.1.1. Période d'échantillonnage et mode de prélèvement	314
6.1.2. Suivi de la qualité de l'eau potable lors des prélèvements	317
6.1.2.1. <i>Analyses des paramètres globaux classiques</i>	318
6.1.2.2. <i>Conditions de fonctionnement des usines d'eau potables et données temporelles</i>	322
<b>6.2. Stratégie d'analyse des échantillons et d'exploitation des résultats</b>	324
<b>6.3. Résultats d'occurrence</b>	326
6.3.1. Résultats globaux	326
6.3.2. Cas du chloridazon methyl desphenyl, métabolite du chloridazon	337
<b>6.4. Discussion sur les résultats</b>	339
6.4.1. Hypothèses émises pour expliquer les faibles fréquences de Quantification des analytes	340
6.4.2. Résultats du portail national d'accès aux données sur les eaux souterraines (ADES) sur 3 usines confirmant les résultats obtenus	344
6.4.3. Des résultats de quantification et détection validé par l'ANSES	346
6.4.4. Autres familles de pesticides - Cas des chloroacétamides	347
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	351

*Nota bene : Les références bibliographiques ainsi que les annexes sont données à la fin de chaque chapitre afin de faciliter la lecture.*

# Liste des figures et des tableaux

---

Figure 1.1. Classification des pesticides selon leurs types d'usages, d'après de Souza et al., 2020

Figure 1.2. Consommation de pesticides en Europe en fonction la surface utile (Source Eurostat 2016)

Figure 1.3. Evolution de la consommation en pesticides en France (tonnage de substances actives vendues) (sources : FAO, 2017 et BNV-D, 2018)

Figure 1.4. Tonnages de ventes de pesticides par département (Source : Générations futures, 2017, données issues de la BNV-D 2017 publiées en le 1<sup>er</sup> juillet 2019)

Figure 1.5. Tonnage des substances les plus utilisées en France en 2018 (Source : BNV-D, 2018, Top 15)

Figure 1.6. Carte de France des ventes des pesticides perturbateurs endocriniens et cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques

Figure 1.7. Origine et devenir dans l'environnement des pesticides (Source : point sur les triazines, 1996)

Figure 1.8. Processus de dégradation d'un pesticide dans les différents compartiments de l'environnement (ANSES, 2019)

Figure 1.9. Produits de dégradation résultant de la photodégradation du parathion-méthyl et du fenitrothion (Weber et al., 2009)

Figure 1.10. Dégradation du methiocarb par ozonation par l'intermédiaire de l'ozone moléculaire ou des radicaux hydroxyles (Cruz-Alcalde et al., 2017)

Figure 1.11. Comparaison des koc des métabolites et des pesticides parents (Boxall et al., 2004)

Figure 1.12. Comparaison des temps de demi-vie des métabolites et de leurs homologues parents (Boxall et al., 2004)

Figure 1.13. Comparaison des toxicités des métabolites et de leurs homologues parents (bleu : pesticides / rouge : biocide) (Boxall et al., 2004)

---

Figure 2.1. Structure chimique de la nicotine et des 7 néonicotinoïdes (Hladik et al., 2018)

Figure 2.2. Données de ventes des néonicotinoïdes issues de la BNV-D entre 2009 et 2018

Figure 2.3. Métabolites majeurs de l'imidaclopride

Figure 2.4. Nombre de publications traitant de l'occurrence des néonicotinoïdes

Figure 2.5. Structure chimique caractérisant les phenylpyrazoles

Figure 2.6. Structures chimiques des 3 phenylpyrazoles utilisés sur le territoire français

Figure 2.7. Evolution des quantités de substances actives vendues en France pour le chloridazon et le fipronil

Figure 2.8. Principales voies de dégradation du fipronil (FAO 1997)

Figure 2.9. Structure chimique des organophosphorés - Exemple de structures de six organophosphorés

Figure 2.10. Photodégradation du fenitrothion (Kumar et al., 2018)

Figure 2.11. Hydrolyse du chlorpyrifos et du diazinon (Zhang et al., 2011)

Figure 2.12. Structures chimiques des carbamates

Figure 2.13. Structures chimiques des carbamates - Exemple de structures de huit carbamates

Figure 2.14. Quantités de substances actives vendues en kg pour les 4 familles

Figure 2.15. Propriétés physico-chimiques des quatre familles sélectionnées

Figure 2.16. « Top 20 » des molécules dont les DJA et DL50 sont les plus faibles

Figure 2.17. Nombre de métabolites de pesticides recherchés dans les eaux en France

Figure 2.18. Fréquence de détection des métabolites appartenant aux 4 familles de pesticides de l'étude, en 2016 (n : nombre de mesures totales) (Données SISE-EAUX 2016)

Figure 2.19. Concentrations maximales de 9 métabolites de pesticides dans les ressources en eaux en France (nombre de quantification) (données SISE-EAUX 2016)

Figure 2.20. Vente de pesticides des quatre familles sélectionnées (néonicotinoïdes, carbamates, phénylpyrazoles et organophosphorés) par département (données issues de la BNV-D pour 2016)

Figure 2.21. Localisation des 15 usines sélectionnées dans le projet de thèse

Figure 2.22. Répartition des Otex par commune en France en 2010

---

Figure 3.1. Classes des critères d'exposition pour les eaux de surfaces et souterraines pour la méthode SIRIS-Pesticides

Figure 3.2. Aperçu de la méthode d'examen préalable rapide du modèle RAIDAR canadien (PBTi : persistante et bioaccumulable et d'une toxicité intrinsèque)

Figure 3.3. Méthodologie de hiérarchisation du BRGM – 2011 (NAQUA : Observatoire des eaux souterraines en Suisse, NAWQA : National water quality assessment program, JRC : Joint Research centre, EA : Environment agency)

Figure 3.4. Méthodologie de catégorisation des substances émergentes du réseau NORMAN (Dulio et al., 2017)

Figure 3.5. Fate of pesticides in drinking water resources and drinking water treatment plants

Figure 3.6. Relative influences of each criteria on the top 10 compounds of the final list

---

Figure 4.1. Etapes du prélèvement à l'analyse des échantillons d'eau

Figure 4.2. SPE en ligne couplée à la chromatographie liquide

Figure 4.3. Classification des colonnes de phase inverse selon le test des caroténoïdes (Lesellier et al., 2016)

Figure 4.4. Schéma des différents éléments d'un spectromètre de masse

Figure 4.5. Capacité d'ionisation des trois principales sources utilisées en spectrométrie de masse

---

Figure 5.1. Paramètres à optimiser pour chaque élément de la méthode analytique

Figure 5.2. Appareillage de SPE-LC-MS/MS utilisé pour cette étude

Figure 5.3. Influence de l'énergie de collision sur les intensités de 2 transitions pour 3 métabolites du fipronil

Figure 5.4. Aires des pics chromatographiques en fonction de la tension capillaire (2, 2,5 et 3 kV) de la source pour les néonicotinoïdes et les phénylpyrazoles étudiés

Figure 5.5. Aires de pics chromatographiques mesurées avec des débits de désolvatation de 1000, 800 et 600 L/h pour les néonicotinoïdes et phénylpyrazoles

Figure 5.6. Influence de la température de désolvatation (500, 400 et 300 °C) sur les aires de pics chromatographiques des néonicotinoïdes et phénylpyrazoles

Figure 5.7. Influence du pourcentage d'acide formique sur la détection des néonicotinoïdes

Figure 5.8. Signaux mesurés pour les néonicotinoïdes et phénylpyrazoles pour les phases

Figure 5.9. Chromatogrammes obtenus pour les composés ionisés en mode négatif en fonction des différentes phases mobiles testées sur la colonne HSST3

Figure 5.10. Comparaison des séparations obtenues sur les colonnes HSST3 (haut) et C18 (bas) en mode négatif avec la phase mobile : MeOH/Eau + 0,5 mM formate d'ammonium

Figure 5.11. Chromatogramme des composés de la méthode T3- avec le gradient retenu

Figure 5.12. Séparation des composés des méthodes positives avec le gradient initial

Figure 5.13. Séparation chromatographique obtenue en injection directe pour les méthodes C18+ et T3+

Figure 5.14. Schéma de principe de la SPE en ligne

Figure 5.15. Influence du pH sur la détection des composés de la méthode T3-

Figure 5.16. Influence du pH sur l'intensité des signaux des composés de la méthode T3+

Figure 5.17. Comparaison des réponses chromatographiques obtenues (aires de pics) pour les composés de la méthode T3+ à pH 3 et à pH 6,3

Figure 5.18. Influence du volume d'injection sur la détection des composés de la méthode C18+

Figure 5.19. Effet du volume de rinçage (0, 2, 4 mL) et du temps de chargement (1, 2, 3 min) sur la réponse chromatographique des composés de la méthode T3+

Figure 5.20. Protocole d'étude de stabilité des pesticides et de leurs métabolites

Figure 5.21. Dégradation des composés de la méthode T3+ dans l'eau d'Evian (aires de pics chromatographiques en fonction du temps)

Figure 5.22. Etude de la dégradation des composés de la méthode C18+ dans l'eau d'Evian (aires de pics chromatographiques en fonction du temps)

Figure 5.23. Cinétique d'hydrolyse des composés des méthodes C18+ et T3+ sur 8 h à pH acide

Figure 5.24. Comparaison des rendements de récupération des composés de la méthode T3- après stockage dans des récipients en verre brun (VB) et en polyéthylène (n = 3)

Figure 5.25. Comparaison des rendements de récupération des composés de la méthode C18+ après stockage dans des récipients en verre brun (VB) et en polyéthylène (n = 3)

Figure 5.26. Comparaison des rendements de récupération pour les composés de la méthode T3+ après stockage dans des récipients en verre brun (VB) et en polyéthylène (n = 3)

Figure 5.27. Effet du processus de congélation/décongélation sur la détection des composés de la méthode T3-

Figure 5.28. Effet du processus de congélation/décongélation sur la détection des composés de la méthode C18+

Figure 5.29. Effet du processus de congélation/décongélation sur la détection des composés de la méthode T3+

Figure 5.30. Effet d'un stockage de 2 jours à 5 °C sur la détection des composés de la méthode T3- (n = 3)

Figure 5.31. Effet d'un stockage de 2 jours à 5 °C sur la détection des composés de la méthode C18+ (n = 3)

Figure 5.32. Effet d'un stockage de 2 jours à 5 °C sur la détection des composés de la méthode T3+

Figure 5.33. Effet de la durée de conservation à -18 °C sur la détection des composés de la méthode T3- (n = 3)

Figure 5.34. Effet de la durée de conservation à -18 °C sur la détection des composés de la méthode C18+ (n = 3)

Figure 5.35. Effet de la durée de conservation à -18 °C sur la détection des composés de la méthode T3+

Figure 5.36. Comparaison des rendements de récupération déterminés dans l'eau minérale et dans l'eau du robinet pour les composés de la méthode T3- (n = 3)

Figure 5.37. Impact de l'ajout des réactifs de déchloration sur les rendements de récupération dans l'eau d'Evian des composés de la méthode T3- (n = 3)

Figure 5.38. Comparaison de l'impact de la déchloration (AA ou THIO) d'une eau du robinet sur les signaux des composés de la méthode T3- (n = 3)

Figure 5.39. Comparaison des rendements de récupération pour les composés de la méthode C18+ pour une eau minérale et une eau du robinet (n = 3)

Figure 5.40. Impact de l'ajout de réactifs de déchloration sur les rendements de récupération des composés de la méthode C18+ (n = 3)

Figure 5.41. Comparaison de l'impact de la déchloration (avec AA ou THIO) d'une eau du robinet dopée sur les signaux des composés de la méthode C18+ (n = 3)

Figure 5.42. Comparaison des rendements de récupération pour les composés de la méthode T3+ pour une eau minérale et une eau du robinet (n = 3)

Figure 5.43. Impact de l'ajout des réactifs de déchloration sur les rendements de récupération de l'eau d'Evian des composés de la méthode T3+ (n = 3)

Figure 5.44. Résultats de l'étude d'impact de la déchloration (AA ou THIO) d'une eau du robinet dopée sur les signaux des composés de la méthode T3+ (n = 3)

Figure 5.45. Comparaison des signaux mesurés dans l'eau de Seine et dans l'eau d'Evian pour les composés de la méthode T3- (n = 3)

Figure 5.46. Comparaison des signaux mesurés dans l'eau de Seine et dans l'eau d'Evian pour les composés de la méthode T3+ (n = 3)

Figure 5.47. Comparaison des signaux mesurés dans l'eau de Seine et dans l'eau d'Evian pour les composés de la méthode C18+ (n = 3)

Figure 5.48. Droites d'étalonnage obtenues sur 5 jours pour le fipronil sulfide

Figure 5.49. Répartition des biais (en %) en fonction des niveaux par rapport aux EMA fixés

Figure 5.50. Evaluation de l'exactitude de la méthode T3+ (bleu : haut de gamme, orange : milieu, gris : LOQ)

Figure 5.51. Evaluation de l'exactitude de la méthode C18+ (bleu : haut de gamme, orange : milieu, gris : LOQ)

Figure 5.52. Répartition des limites de quantification pour les composés de la méthodes T3+

Figure 5.53. Répartition des limites de quantifications pour les composés de la méthode C18+

---

Figure 6.1. Calendrier d'application potentielle des pesticides sur les principales cultures françaises en fonction de leur évolution. Source : Airparif d'après SRPV et Driaf

Figure 6.2. Indice pluviométrique des onze usines étudiées pour l'année 2019 (Base de données Météo France)

Figure 6.3. Série analytique type pour chacune des 3 méthodes d'analyses

Figure 6.4. Schéma des filières de traitement des usines B, C, D, F, I, J et K

Figure 6.5. Résultats d'occurrence du chloridazon methyl desphenyl à différentes étapes du procédé de potabilisation des usines B, C, D, F, I, J et K

Figure 6.6. Répartition des limites de quantification de l'ensemble des composés recherchés dans les ressources et au long des filières d'eau potable.

Tableau 1.1. Famille chimique et type d'usage de divers pesticides

Tableau 1.2. Limites de qualité pour la potabilisation des eaux de surface

---

Tableau 2.1. Données toxicologiques relatives aux néonicotinoïdes (DJA : dose journalière admissible, DL50 : Dose létale 50, PE : Perturbateur endocrinien, CMR : Cancérogène mutagène et reprotoxique) « - » : données non disponibles

Tableau 2.2. Occurrence des métabolites des néonicotinoïdes dans les milieux aqueux

Tableau 2.3. Données toxicologiques sur la famille des phénylpyrazoles et ses métabolites (AFSSA, 2005 Évaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil + EFSA, 2007)

Tableau 2.4. Occurrence des métabolites des phénylpyrazoles

Tableau 2.5. Quantité de substances actives vendues en France pour la famille des organophosphorés entre 2016 et 2018 et moyenne entre 2008-2018

Tableau 2.6. Bilan des propriétés physico-chimiques des Ops

Tableau 2.7. Données toxicologiques relatives aux Ops

Tableau 2.8. Occurrence des métabolites des organophosphorés dans les milieux aqueux

Tableau 2.9. Quantités de substances actives des carbamates vendues entre 2016 et 2018 (bleu foncé : dithiocarbamates bleu clair : carbamates et thiocarbamates)

Tableau 2.10. Bilan des propriétés physico-chimiques des carbamates

Tableau 2.11. Données toxicologiques pour les carbamates

Tableau 2.12. Occurrence des métabolites de carbamates dans les milieux aqueux

Tableau 2.13. Substances actives autorisées en France en 2020 (site internet E-Phy, ANSES, consulté en janvier 2020)

Tableau 2.14. Métabolites des NNis, OPs, phénylpyrazoles et carbamates recherchés dans la base de données SISE-EAUX en 2016

Tableau 2.15. Liste des molécules pour lesquelles les données de ventes ont été extraites de la BNV-D

Tableau 2.16: Description des 15 usines prélevées

---

Tableau 3.1. Liste des catégories d'action identifiées sur la base de manque d'informations / connaissances et des actions à mettre en œuvre

Tableau 3.2. Résumé des critères utilisés pour chaque méthode de priorisation

Tableau 3.3. Criteria, subcriteria and sources used for substance hierarchization

Tableau 3.4. Final priority ranking of pesticides based on their use, toxicity and environmental fate

Tableau 3.5. Top 10 ranked pesticides for each criterion

---

Tableau 4.1. Flaconnage, mode et temps de conservation utilisés pour les analyses de pesticides de la famille des carbamates et organophosphorés (norme 5667-3, 2004).

Tableau 4.2. Paramètres clés à optimiser en chromatographie en phase liquide

Tableau 4.3. Paramètres clés à optimiser en GC

Tableau 4.4. Méthodes d'analyse de pesticides en chromatographie gazeuse

Tableau 4.5. Comparaison des caractéristiques de différents analyseurs utilisés en spectrométrie de masse (d'après Farré et al., 2012) (QqQ : triple quadripole, IT : trappe à ions, QqLIT : quadripôle couplé à une trappe à ion linéaire, QqTOF : quadripôle couplé à un temps de vol)

---

Tableau 5.1. Valeurs testées pour l'optimisation des paramètres de désolvatation et de détection

Tableau 5.2. Bilan des limites de détection dans l'eau de Seine pour les 3 méthodes développées

Tableau 5.3. Paramètres testés pour l'optimisation de la SPE

Tableau 5.4. Conditions des méthodes d'extraction sur phase solide en ligne finales

Tableau 5.5. Effet de l'acidification sur les signaux des méthodes C18+ et T3+ (effet favorable en rouge, défavorable en vert)

Tableau 5.6. Listes finales des composés des méthodes T3<sup>+</sup> et C18<sup>+</sup>

Tableau 5.7. Bilan des conditions finales retenues pour les 3 méthodes d'analyse

Tableau 5.8. Liste des 32 molécules écartées au cours du développement de méthode et nature du problème rencontré (ND : non détecté, PM : phase mobile, tm : temps mort)

Tableau 5.9. Critères d'évaluation utilisés pour la validation analytique

Tableau 5.10. Evaluation de la linéarité de la réponse pour les composés de la méthode T3<sup>-</sup>

Tableau 5.11. Résultats de l'étude d'exactitude pour la méthode T3<sup>-</sup> dans l'eau de Seine

Tableau 5.12. Limites de quantification validées pour les composés de la méthode T3<sup>-</sup>

Tableau 5.13. Etude de la rémanence des composés pour les 3 méthodes

---

Tableau 6.1. Evaluation de la qualité physico-chimique des eaux brutes et traitées (EB : eau brute, DEC : décantation, FS : Filtration sur sable, O3 : Ozonation, CAG : filtration sur charbon actif, NO3 : Filtration sur résine, UF : ultrafiltration, UV : traitement par ultraviolet, ET : eau traitée)

Tableau 6.2. Conditions de fonctionnement et données temporelles

Tableau 6.3. Résultats des analyses des échantillons par la méthode T3<sup>-</sup>

Tableau 6.4. Résultats des analyses des échantillons par la méthode C18<sup>+</sup> (vert : quantification, jaune : détection, rouge : rendement de récupération < 70%, bleu : étalonnage externe)

Tableau 6.5. Résultats des analyses des échantillons par la méthode T3<sup>+</sup> (vert : quantification, jaune : détection, rouge : rendement de récupération < 70%, bleu : étalonnage externe)

Tableau 6.6. Concentrations mesurées et rendements de récupération pour le chloridazon methyl desphenyl

Tableau 6.7. Substances actives autorisées en France en 2020 parmi les 42 molécules mères sélectionnées pour cette étude (site internet E-Phy, ANSES, consulté en janvier 2020)

Tableau 6.8. Extraction des données quantitatives (µg/L) relatives aux eaux souterraines pour les pesticides et métabolites de cette étude

# Liste des Annexes

- 
- Annexe 2.1. Propriétés physico-chimiques des néonicotinoïdes*
- Annexe 2.2. Propriétés physico-chimiques des phenylpyrazoles*
- Annexe 2.3. Quantités de substances actives de la famille des Ops vendues en France entre 2008 et 2018*
- Annexe 2.4. Propriétés physico-chimiques des Ops (Log Kow ; koc ; solubilité)*
- Annexe 2.5. Données toxicologiques relatives aux organophosphorés (- données indisponibles)*
- Annexe 2.6. Quantités de substances actives (en kg) de la famille des carbamates vendues en France de 2008 à 2018 (bleu foncé : dithiocarbamates)*
- Annexe 2.7. Propriétés physico-chimiques des carbamates*
- Annexe 2.8. Données toxicologiques relatives aux carbamates (- données indisponibles)*
- Annexe 2.9. Liste des métabolites recherchés dans la base SISE-EAUX et rapportés dans l'étude bibliographique réalisée par l'ANSES ainsi que dans le cadre du projet de thèse*
- Annexe 2.10. Quantité de substances actives vendues pour chaque famille individuellement (BNV-D, 2016)*
- 
- Annexe 3.1. Summary of prioritization methodologies applied to various substances*
- Annexe 3.2. Score trees for use, toxicity and environmental fate criteria*
- Annexe 3.3. Final list of prioritized metabolites*
- Annexe 3.4. Influence of the use, toxicity and environmental fate criteria on ranking for the 50 prioritized molecules - the PCA approach*
- Annexe 3.5. Influence of subcriteria in the top 10 ranking of compounds*
- 
- Annexe 4.1. Conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons d'eau relevées dans la littérature. Les composés indiqués entre parenthèses appartiennent à la liste de ceux retenus pour ce projet de thèse.*
- Annexe 4.2. Synthèse des différentes conditions et techniques d'extraction appliquées à l'analyse de pesticides dans les milieux aqueux*
- Annexe 4.3. Méthodes d'analyse en chromatographie liquide pour les pesticides*
- 
- Annexe 5.1. Molécules incluses dans le développement de méthode*
- Annexe 5.2. Paramètres de CID pour chacun des analytes : ion parent, ions fils, tension de cône et énergie de collision*
- Annexe 5.3. Influence des paramètres de spectrométrie de masse sur l'intensité du signal mesuré pour les carbamates, organophosphorés et composés de la méthode T3-*
- Annexe 5.4. Comparaison des phases mobiles pour l'analyses des organophosphorés*
- Annexe 5.5. Comparaison des phases mobiles pour l'analyse des carbamates*
- Annexe 5.6. Méthodes T3+ et C18+ linéarité, LOQ et EI*
- 
- Annexe 6.1. Propriétés physico-chimique liées au devenir dans l'environnement des molécules mères étudiées*

# Liste des abréviations

---

ACN	Acétonitrile
ADES	Accès aux Données sur les Eaux Souterraines
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire
AOEL	Acceptable Operator Exposure Level
APCI	Ionisation chimique à pression atmosphérique
ARfD	<i>Acute Reference Dose</i>
ATSDR	Agence pour l'enregistrement des substances toxiques et des maladies
BCF	Facteur de bioaccumulation
BNV-D	Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques
BRGM	Bureau de Recherches Géologiques et Minières
BT	Bioaccumulables et toxiques
CAG	Charbon actif en grain
CAP	Charbon actif en poudre
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CCL	Liste de candidats contaminants
CE	Commission européenne
CEE	Communauté économique Européenne
CERCLA	Comprehensive Environmental Response and Liability Act
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
Cl <sub>2</sub>	Chloration
CLP	Classification, Labelling, Packaging
CMR	Cancérogène mutagène et reprotoxique
COMMPS	combined monitoring-based and modelling based priority scheme
CSP	Code de la santé
DCE	Directive cadre sur l'eau
DCM	Dichlorométhane
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DES	Dose sans effet
DES	Dose sans effet
DJA	Dose Journalière sans effet
DL50	Dose Létale médiane
DNEL	Dose dérivée sans effet
DT50	Dose Toxique médiane
EC50	Concentration efficace médiane
ECD	<i>Electron capture detector</i>
ECHA	Agence Européenne des produits chimiques
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EI	Impact électronique
EINECS	<i>European Inventory of Existing Commercial chemical Substances</i>
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>

ESI	<i>Electrospray</i>
EURAM	Méthode d'évaluation des risques de l'Union Européenne
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
GABA	Acide Gamma Aminobutyrique
GC	Chromatographie gazeuse
GUS	<i>Groundwater ubiquity score</i>
HDPE	Polyéthylène haute densité
HLB	<i>Hydrophilic-Lipophilic Balance</i>
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
IT	Trappe à ions
IUCLID	<i>International Uniform Chemical Information Database</i>
IUPP	Union des industries de la protection des plantes
Kd	Coefficient de distribution sol/eau
K <sub>H</sub>	Coefficient loi de Henry
koc	Coefficient de partage carbone organique/eau
LC50	Concentration létale médiane
LD	Limite de détection
LHN	Laboratoire hydrologie de Nancy
LIS	La liste intérieure des substances au Canada
LIT	Trappe à ions linéaire
LLE	Extraction liquide liquide
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
Log Kaw	Coefficient de partage air/eau
Log Kow	Coefficient de partage Octanol/eau
LOQ	<i>Limite of quantification</i>
LRAT	Potentiel de transport aérien sur une longue distance
MEC	Minimum effective concentration
MeOH	Méthanol*
MRM	<i>Multiple reaction monitoring</i>
MS	<i>Mass spectrometry</i>
NNIs	Neonicotinoides
NOAEL	<i>No Observable Adverse Effect Level</i>
NOEC	<i>No Observed Effect Concentration</i>
NORMAN	<i>Network of reference laboratories, research centres and related organisations for monitoring of emerging environmental substances</i>
NPL	<i>National Priorities List</i>
O <sub>3</sub>	Ozonation
OA	Oxydation atmosphérique
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPs	Organophosphorés
OPSAR	Oslo-Paris
Otex	Orientation technico-économique
PAN	<i>Pesticide Action Network</i>
PBT	Persistant, bioaccumulable, toxique
PE	Perturbateur endocrinien

PLRP	<i>Polymeric Reversed-Phase</i>
PNEC	<i>Predicted no effect concentration</i>
POCIS	<i>Polar Organic Compound Integrative Sampler</i>
PPDB	<i>Pesticide Properties DataBase</i>
PT	Persistantes et toxiques
Q	Simple quatripole
QqQ	Triple quatripole
RAIDAR	<i>Risk Assessment, IDentification And Ranking</i>
RfD	Dose de référence
RIVM	Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement
RSD	<i>Relative standard deviation</i>
SAU	Surface agricole utile
SBSE	<i>Stir Bar Solid Extraction</i>
SIM	<i>Single ion monitoring</i>
SIRIS	Système d'intégration des risques par interaction des scores
SISE-EAUX	Système d'information sur les eaux
SPE	Solid Phase Extraction
SPMD	Semi Permeable Membrane Dispersion
SRM	<i>Selected reaction monitoring</i>
SVHC	Substances of very high concern
TGAP	Taxe générale sur les activités polluantes
TOF	<i>Time of flight</i>
TTC	<i>Threshold of Toxicological Concern</i>
UF	Ultrafiltration
VTR	Valeur toxicologique de référence
WAX	<i>Weak Anion Exchange</i>
WCX	<i>Weak Cation Exchange</i>

# *Introduction générale*

---

La France est l'un des pays les plus consommateurs de pesticides en Europe avec environ 85.900 tonnes en 2018 selon la banque nationale des ventes de produits phytosanitaires (BNV-D, 2018). L'utilisation intensive de ces substances dans l'environnement et notamment dans le milieu agricole pour lutter contre les ravageurs et les mauvaises herbes, ainsi que leurs propriétés physico-chimiques ont contribué à la présence de certaines d'entre elles dans les compartiments aquatiques. Les propriétés toxiques des pesticides ont conduit à de nombreuses interdictions et restrictions d'usage pour préserver la qualité des ressources en eau et par conséquent limiter leurs effets sur la faune, la flore et la santé humaine. La tendance actuelle est donc à une diminution progressive de l'usage des pesticides (plan Ecophyto 2018 II+) ainsi qu'à l'amélioration des pratiques agricoles. Dans ce contexte, le suivi des pesticides par les laboratoires s'intensifie et de nouvelles recherches sont menées. Les analyses de suivi réalisées dans le cadre des contrôles sanitaires se sont longtemps focalisées sur les molécules mères et ce n'est qu'à partir des années 2000 que les métabolites ont suscité l'intérêt. Selon le règlement 1107/2009, un métabolite désigne tout produit de dégradation d'une substance active, phytoprotecteur ou synergiste, formé soit dans les organismes (réactions biotiques telles que la biodégradation) soit dans l'environnement (réactions abiotiques telles que l'hydrolyse, la photolyse, oxydation, réduction). La dégradation d'une substance active peut également se produire dans les usines de traitement par hydrolyse, biodégradation dans des filtres à sable ou des filtres à charbon actif, dégradation par ozonation, photolyse lors de la désinfection UV ou oxydation par le chlore lors de la désinfection finale (Martínez-Vidal *et al.*, 2009). Ces métabolites peuvent dans certains cas présenter une toxicité supérieure à celle de la molécule mère (Bletsou *et al.*, 2015). Par conséquent, les études sur les métabolites se multiplient grâce à la constante amélioration des méthodes d'analyse qui permettent d'en détecter de plus en plus à des concentrations de plus en plus basses dans des échantillons d'eau. Actuellement, les pesticides et leurs métabolites « pertinents » sont soumis à la réglementation européenne pour les eaux destinées à la consommation humaine (Directive 98/83/EC). Elle fixe une limite de concentration individuelle de 0,1 µg/L, et une autre de 0,5 µg/L pour la somme de leurs concentrations. Le concept de pertinence n'a que très récemment été défini dans l'avis de l'ANSES, publié le 30 Janvier 2019 (ANSES, 2019). Ce dernier évalue les métabolites à l'aide d'un arbre décisionnel basé sur l'activité pesticide, divers critères toxicologiques (génotoxicité, carcinogénèse, reprotoxicité et caractère perturbateur endocrinien) et le potentiel de

transformation dans les usines de traitement d'eau potable en un produit dangereux pour la santé humaine. Par conséquent, un métabolite est considéré comme pertinent pour l'eau destinée à la consommation humaine, s'il peut entraîner (lui-même ou ses produits de transformation) un risque pour la santé inacceptable pour le consommateur et s'il a une activité pesticide similaire à la molécule mère ; des valeurs limites similaires à celles mentionnées dans la directive 98/83/CE sont alors applicables. Au contraire, un métabolite classé comme non pertinent par la méthodologie de l'ANSES a une valeur limite unique fixée à 0,9 µg/L. La démarche de l'ANSES vise à aider l'autorité sanitaire à gérer les situations de dépassement des limites réglementaires de qualité mais elle ne fournit pas de liste indicative nationale des métabolites à surveiller dans le cadre du contrôle sanitaire. Chaque agence régionale de santé propose sa propre liste basée sur les pratiques agricoles locales et les quantités de pesticides vendus.

L'objectif de ce travail était de dresser un état des lieux de la qualité des ressources en eau potable et des filières de traitement vis-à-vis des métabolites de quatre familles de pesticides sélectionnés : néonicotinoïdes, carbamates, organophosphorés et phenylpyrazoles. Ces quatre familles ont été sélectionnées sur la base de travaux préalablement menés par l'ANSES et SUEZ, qui avaient pour objectif de synthétiser les données disponibles sur l'occurrence des métabolites (fréquence de détection et concentration dans les eaux brutes et l'eau potable), leur traitabilité et leur toxicité. Le but était de déterminer des familles de pesticides pour lesquelles les métabolites étaient encore peu connus, susceptibles d'être présents dans les eaux françaises et pour lesquels le manque actuel de données est significatif et nécessite des investigations.

Les travaux se sont articulés en trois étapes clés : (i) le développement d'une méthode de priorisation des métabolites pour la sélection des composés à étudier (ii) le développement et la validation de méthodes LC-MS/MS couplées à un système de préconcentration en ligne (iii) l'organisation d'une campagne d'échantillonnage au niveau de différentes ressources en eau potable, afin de mesurer l'occurrence de ces métabolites.

Le premier chapitre de ce manuscrit présente les généralités nécessaires à la compréhension du thème pesticides et métabolites.

Le deuxième chapitre est divisé en deux parties. La première décrit les principales caractéristiques des néonicotinoïdes, carbamates, organophosphorés et phenylpyrazoles tels que leur structure chimique, mode d'action et utilisation, propriétés physico-chimiques, toxicité, et mécanismes de dégradation. Elle présente également l'occurrence des métabolites de chacune des familles issues des articles scientifiques nationaux ou internationaux dans les

eaux de surfaces, souterraines et eaux potables. La deuxième partie décrit la stratégie de sélection des usines d'eau potable et leurs caractéristiques.

Le troisième chapitre est divisé en deux parties. La première présente une synthèse bibliographique de méthodologies de priorisation existantes, sur lesquelles nous nous sommes appuyés pour réaliser notre propre méthodologie. La deuxième partie est présentée sous la forme de l'article publié dans le journal *Environmental Pollution* décrivant la méthodologie de hiérarchisation des métabolites des quatre familles ainsi que la liste finale des composés retenus.

Le quatrième chapitre synthétise les différentes techniques analytiques utilisées pour l'analyse de pesticides dans des matrices aqueuses. Il détaille les méthodes d'échantillonnage et de conservation, les procédures de préparation d'échantillon, les approches utilisant le couplage LC-MS et GC-MS sur une période de 2012 à 2019.

Le cinquième chapitre présente les résultats relatifs au développement et à la validation des méthodes d'analyses par LC-MS/MS couplée à la préconcentration en ligne.

Le sixième chapitre, en application des méthodologies précédemment développées, présente les résultats d'occurrence des composés étudiés dans différentes usines de traitement d'eau potable.

# Chapitre 1 : Généralités

---

<b>1.1. Historique, définition, classification des pesticides</b>	5
<b>1.2. Usage des pesticides</b>	7
<b>1.3. Toxicité pour l'homme</b>	12
<b>1.4. Origines et devenir des pesticides dans l'environnement</b>	14
<b>1.5. Les métabolites de pesticides</b>	15
<b>1.6. Réglementations</b>	22
<i>Références bibliographiques</i>	27

---

## **1.1. Historique, définition, classification des pesticides**

Les pesticides ont été utilisés pour la première fois pendant l'Antiquité, où l'homme utilisait le soufre et l'arsenic en tant qu'insecticides. Avec le développement de la chimie minérale au XIX<sup>ème</sup> siècle, l'utilisation des pesticides se généralise. L'ère des pesticides débute réellement dans les années 1930, avec l'essor de la chimie organique et le développement de la recherche sur les armes chimiques pendant la première guerre mondiale. En 1939, Muller, chimiste suisse, découvre les propriétés insecticides du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) qui sera commercialisé en 1943, entraînant le développement de la famille des organochlorés pour finalement être retiré du marché au début des années 1970. Pendant la 2<sup>ème</sup> Guerre Mondiale, les recherches sur la synthèse de gaz de combat conduiront à la découverte de la famille des organophosphorés, composés toujours utilisés de nos jours. Dans les années 50, apparaissent les urées substituées, les triazines et les ammoniums quaternaires qui contribuent à des avancées significatives dans le monde agricole. Au cours de la 2<sup>ème</sup> moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, de nouvelles familles de pesticides comme les néonicotinoïdes ou les phénylpyrazoles apparaissent pour répondre à des enjeux économiques et augmenter les rendements agricoles.

Selon l'Observatoire des résidus de pesticides, le terme « pesticide » désigne l'ensemble des substances ou mélanges de substances utilisés pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés nuisibles, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de champignons ou de bactéries et quel qu'en soit l'usage (agricole, domestique, urbain, voirie, etc...).

Les produits regroupés sous le terme de « pesticides » sont définis en fonction de leurs usages selon quatre réglementations européennes distinctes :

- Les produits phytosanitaires (Règlement 1107/2009) utilisés dans les milieux agricoles, sylvicoles ou horticoles, et dans le milieu urbain et domestique ;
- Les biocides (Directive 98/8/CE) qui sont utilisés en dehors de l'agriculture, généralement à domicile ou en milieu industriel ;
- Les antiparasitaires à usage humain (Directive 2001/83/CE) et vétérinaire (Directive 2001/82/CE)

Les pesticides aujourd'hui disponibles sur le marché sont caractérisés par une telle variété de structures chimiques, de groupes fonctionnels et d'activités que leur classification est complexe. Ils sont généralement classés par type d'usage ou par famille chimique.

Le premier système de classification repose sur la cible à contrôler. Il existe principalement trois grandes familles de produits phytosanitaires selon la nature des cibles visées : les herbicides, les fongicides et les insecticides. À celles-ci s'ajoutent des produits divers tels que les acaricides, les nématicides, les rodenticides, les taupicides, les molluscicides, les corvicides, les corvifuges et les répulsifs (**Figure 1.1**)

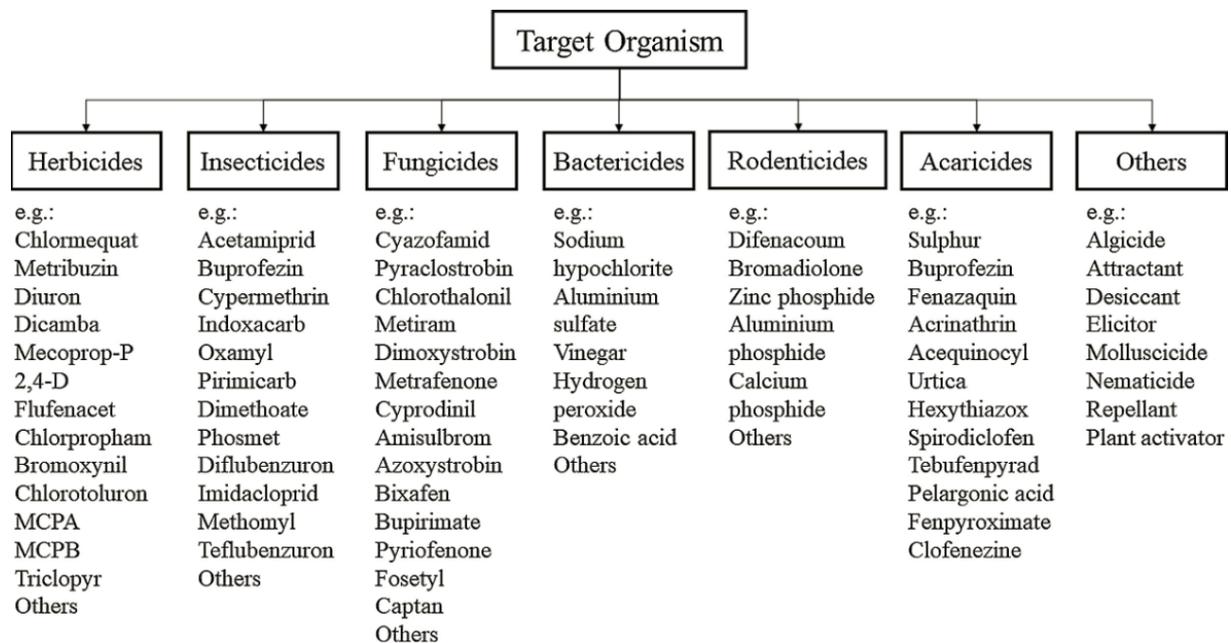


Figure 1.1. Classification des pesticides selon leurs types d'usages, d'après de Souza et al., 2020

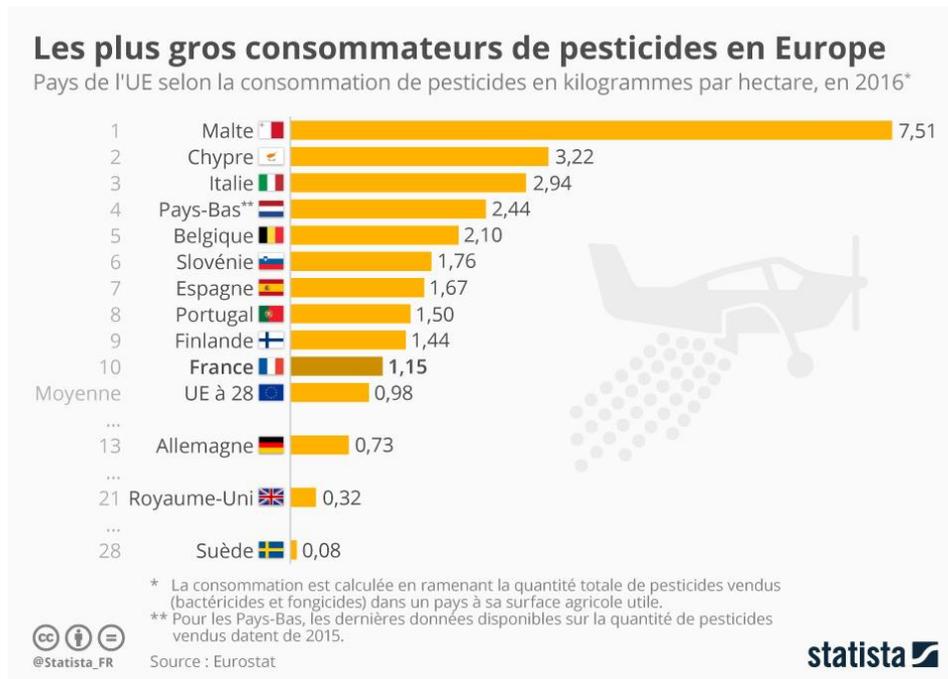
Le deuxième système de classification tient compte de la nature chimique de la substance active majoritaire entrant dans la composition du produit phytosanitaire. Les principales familles chimiques utilisées comprennent les organochlorés, les organophosphorés, les phenylpyrazoles, les néonicotinoides, les carbamates, les pyrèthrinoides, les triazines et les urées substituées. Certaines de ces familles contiennent des molécules qui peuvent cibler différents organismes comme par exemple les carbamates qui jouent le rôle à la fois d'herbicides, d'insecticides, de fongicides, etc. (**Tableau 1.1**).

Tableau 1.1. Famille chimique et type d'usage de divers pesticides

	Herbicides	Insecticides	Fongicides	Autres
Carbamates	+	+	+	+
Organochlorés			+	
Organophosphorés		+		
Néonicotinoides		+		
Phénylpyrazoles		+		
Pyréthroïdes		+		
Triazine	+			
Urées	+		+	

## 1.2. Usage des pesticides

Mondialement, les données sur l'utilisation et les ventes de pesticides sont recensées par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (*Food and Agriculture Organization of the United Nations* : FAO) ; une base de données recense des renseignements sur l'utilisation des principaux groupes de pesticides (insecticides, herbicides, fongicides, régulateurs de croissance des plantes et rodenticides) et des familles chimiques pertinentes. Les données indiquent les quantités (en tonnes de principes actifs) utilisées ou vendues au secteur agricole pour les cultures et les semences. En 2017, la France était le 7<sup>ème</sup> consommateur mondial de pesticides, après la Chine, les Etats-Unis et le Brésil. Au niveau Européen, la France est la 1<sup>ère</sup> utilisatrice de pesticides avec 70589 tonnes en 2017, devant l'Espagne (60896 tonnes) et l'Italie (56641 tonnes) (FAO, 2017). La France est le 1<sup>er</sup> producteur Européen et dispose de la plus grande surface agricole utile de l'Union Européenne avec 28,7 millions d'hectares (Mémento 2018 Agreste). Si l'on rapporte la consommation de pesticides à la surface agricole utile (SAU) qui permet d'évaluer plus justement la consommation en pesticide, la France se situe au 10<sup>ème</sup> rang (Eurostat, 2016), juste au-dessus de la moyenne Européenne (**Figure 1.2**).



**Figure 1.2. Consommation de pesticides en Europe en fonction de la surface utile (Source Eurostat 2016)**

En France, la consommation de pesticides a diminué d'environ 30% entre 1990 et 2017 (de 97701 à 70589 tonnes, données FAO) (**Figure 1.3**). Les données pour les années 2018 et 2019 ne sont pas encore disponibles sur le site de la FAO. Entre 1996 et 1999, l'usage des pesticides a subi une hausse, qui s'explique par des achats anticipés avant l'instauration de la taxe générale sur les activités polluantes (TGAP) en 2000. Pour les années suivantes, on observe une diminution progressive jusqu'en 2011, avec un usage divisé par 2 en 10 ans. Cette diminution s'explique par une utilisation réduite du cuivre et du soufre, mais également par l'utilisation de nouvelle molécule à des doses plus faibles. Le plan Ecophyto 2018, mis en place en 2008, a également permis de réduire l'utilisation des pesticides. Son objectif de diminuer les usages de pesticides de 50% entre son lancement et 2018 s'est avéré un échec, le nombre de tonnes de pesticides ayant augmenté d'environ 15% entre 1990 et 2017 (**Figure 1.3**). Cette augmentation est le résultat du retrait du marché de substances très efficaces contre les organismes ciblés, qui n'ont pas été remplacées par des homologues moins dangereux pour l'environnement et la santé humaine. Les agriculteurs, pour lutter contre les mauvaises herbes et les ravageurs qui sont de plus en plus résistants, sont donc dans l'obligation d'utiliser plusieurs produits phytosanitaires (au lieu d'un seul habituellement) pour arriver à une efficacité similaire. Depuis ces trente dernières années, les cultures françaises sont de fortes consommatrices de fongicides (en moyenne 42000 tonnes, notamment pour les vignes et les céréales) et d'herbicides (en moyenne

30000 tonnes). L'usage des insecticides a considérablement diminué jusqu'en 2010 (11000 à 1300 tonnes). Cette baisse peut s'expliquer par l'utilisation de doses plus faibles et l'interdiction de nombreuses substances comme par exemple les organochlorés (Inserm, 2013).

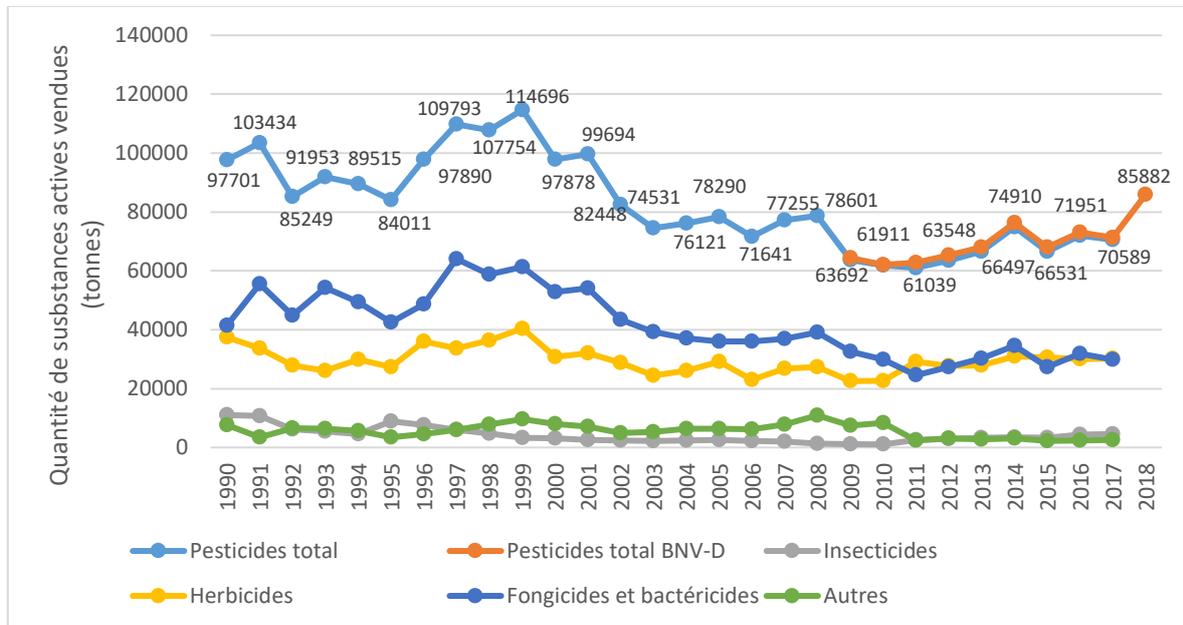
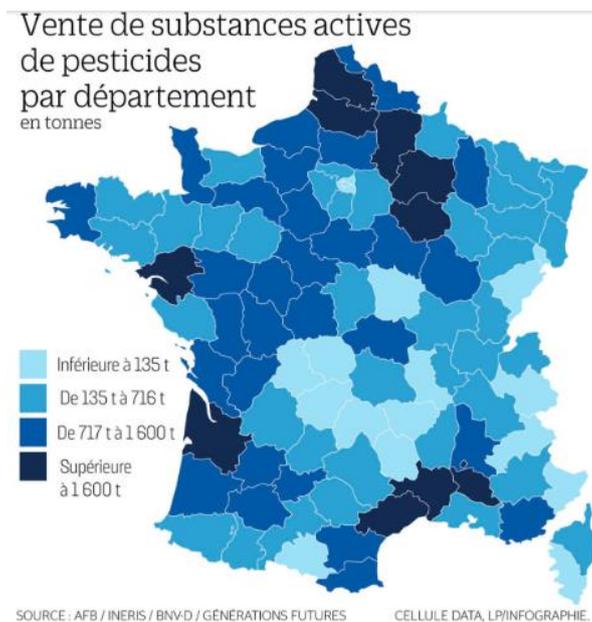


Figure 1.3. Evolution de la consommation en pesticides en France (tonnage de substances actives vendues) (sources : FAO, 2017 et BNV-D, 2018)

Une autre source de données peut permettre d'estimer la consommation de pesticides en France. Il s'agit de la base de données des ventes des distributeurs de produits phytosanitaires (BNV-D, Eau France), apparue en 2009 suite à l'instauration de la redevance pour la pollution diffuse. Selon la Loi sur l'Eau et les Milieux Aquatiques (n°2006-1772, 30 décembre 2006), les distributeurs de produits phytosanitaires sont dans l'obligation de déclarer leurs ventes annuelles auprès des agences et offices de l'eau. La BNV-D vise donc à stocker les données de cette redevance qui, depuis novembre 2017, sont devenues publiques et téléchargeables sous forme de fichier Excel pour les années 2008-2018 sur le site « Data Eau France ». Ces fichiers renferment les informations suivantes : le n° AMM, le n° CAS, la quantité vendue de produit et la substance active par période et par département exprimée en L ou kg. Les données sur les quantités de substances actives vendues, extraites de la BNV-D pour les années 2008-2018 sont présentées **Figure 1.3**. On observe une tendance similaire aux données de la FAO et une information supplémentaire pour l'année 2018 où les quantités vendues ont encore augmenté et atteignent les 85882 tonnes.

La **Figure 1.4** représente la carte de France des ventes de substances actives par département. Cette carte a été réalisée par l'association de défense de l'environnement appelée « Générations

Futures » à l'aide des données issues de la BNV-D. Avec 9141 tonnes, la Nouvelle-Aquitaine est la région qui a acheté en 2017 le plus de pesticides, suivie par les Hauts-de-France (8475 tonnes) et l'Occitanie (8172 tonnes). Si l'on rapporte les quantités achetées aux SAU, la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (4,62 kg/ha), les Hauts-de-France (3,95 kg/ha) et l'Île-de-France (3,77 kg/ha) figurent en première position. Au niveau départemental, l'Aube est le département où l'on a le plus vendu de produits phytosanitaires en 2017, avec 3276 tonnes de substances actives, devant la Gironde, la Marne et le Vaucluse.



**Figure 1.4. Tonnages de ventes de pesticides par département (Source : Générations futures, 2017, données issues de la BNV-D 2017 publiées le 1<sup>er</sup> juillet 2019)**

Depuis juillet 2018, les informations sur les quantités de substances actives vendues sont également disponibles par commune. Une carte de France interactive est disponible sur le site de Mediapart. La commune de Chablis dans l'Yonne arrive en tête avec 199 tonnes, suivie de Lézignan-Corbières (Aude, 181 tonnes), Sancerre (Cher, 160 tonnes) et Segonzac (Charente, 150 tonnes). Ces quatre villes exploitent principalement de la vigne, l'une des cultures qui sollicite le plus de traitements, ce qui explique leur classement.

Selon les données de 2018 issues de la BNV-D, les substances actives les plus vendues en France sont les suivantes (**Figure 1.5**) :

- Le **glyphosate** (environ 10000 tonnes) qui est un herbicide très controversé. Selon le Centre Internationale de Recherche contre le Cancer (CIRC), il s'agirait d'un

cancérogène probable. Depuis 2017, son usage est restreint et devrait être totalement interdit en France avant 2022

- Le **soufre micronisé** (environ 8000 tonnes) qui est un fongicide utilisé pour lutter contre les champignons des rosiers, des arbres fruitiers et de la vigne
- Le **prosulfocarb** (environ 6000 tonnes) qui est un herbicide utilisé pour traiter les graminées, les céréales d'hiver et la pomme de terre. C'est une molécule très volatile et qui peut causer des problèmes de fertilité (Agritox)

Ces trois substances actives représentent environ 30% des quantités totales vendues

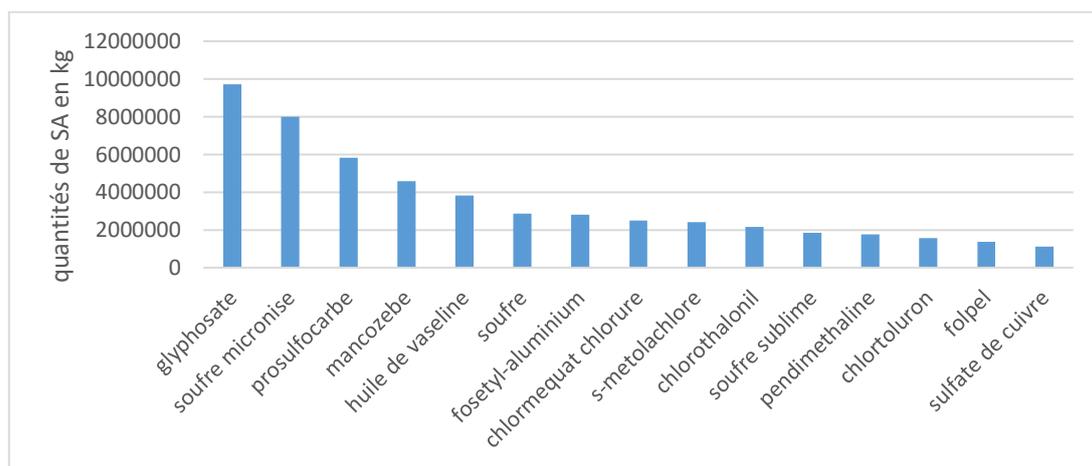
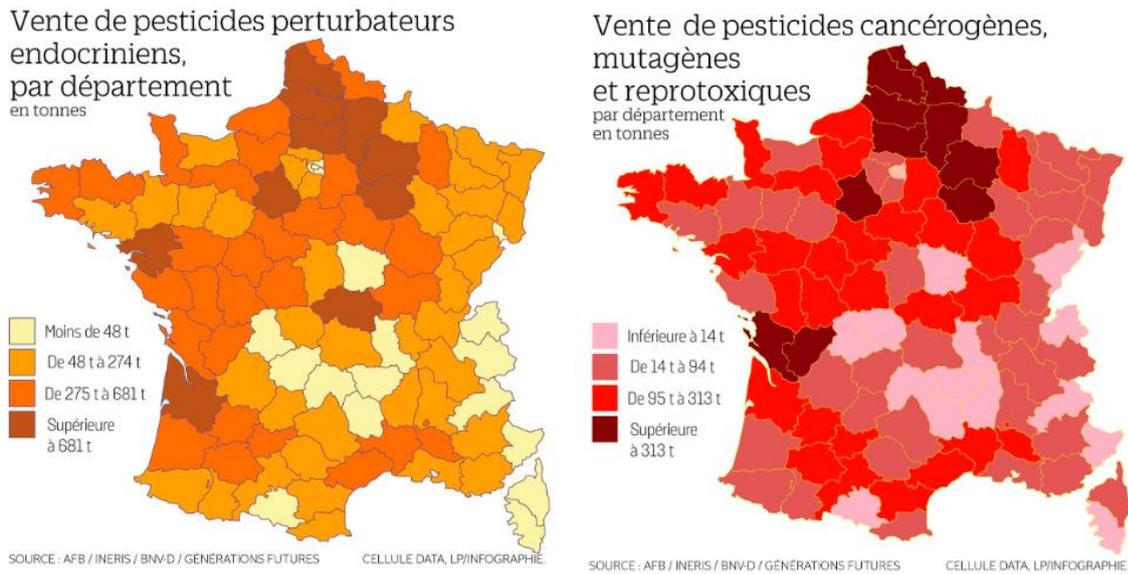


Figure 1.5. Tonnage des substances les plus utilisées en France en 2018 (Source : BNV-D, 2018, Top 15)

La base de données alimentée par la FAO permet de comparer l'utilisation des pesticides mondialement. Elle est capable de générer des informations à l'échelle d'un pays mais est cependant limitée aux groupes de pesticides et à quelques familles chimiques. Les informations sur la substance active sont manquantes. En comparaison, la BNV-D, offre une vision beaucoup plus approfondie de l'usage des pesticides mais uniquement au niveau français par région, département ou encore par commune. Elle permet non seulement d'avoir l'information sur la quantité totale de pesticides vendues en France mais également pour chaque substance active. Pour aller plus loin, la BNV-D peut-être également un excellent outil pour identifier les départements qui utilisent les pesticides les plus toxiques (Figure 1.6) et donner un aperçu de l'exposition de la population à ces substances.



**Figure 1.6. Carte de France des ventes des pesticides perturbateurs endocriniens et cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques**

### 1.3. Toxicité pour l'homme

Les pesticides sont utilisés en grande quantité par l'agriculture française depuis plus de 70 ans ; ils ont été mis en évidence dans les différents compartiments de l'environnement et présentent des dangers plus ou moins importants pour l'homme et l'écosystème avec un impact immédiat (toxicité aiguë) ou à long terme (toxicité chronique). L'exposition aux pesticides peut avoir lieu directement dans le cadre de leur utilisation en agriculture (transport, stockage, préparation, épandage) ou domestique (traitements des jardins) ou indirectement, par la pollution de l'environnement ou par l'ingestion de résidus de pesticides présents dans les aliments et boissons. Ces substances peuvent pénétrer dans l'organisme par inhalation, par contact avec la peau ou par ingestion. Les conséquences de ces expositions sur la santé humaine ne sont pas encore connues pour l'ensemble des molécules mais font l'objet d'intenses recherches depuis les 10 dernières années, avec plus de 3000 publications scientifiques (163 concernant l'infertilité, 628 concernant la maladie de Parkinson et 2558 concernant les cancers, selon le rapport IUPP de janvier 2019). L'Inserm a également publié en 2013 une synthèse relative aux effets des pesticides sur la santé, consacrée en particulier aux pathologies cancéreuses, aux maladies neurologiques, à la fertilité et aux effets sur le développement du fœtus et de l'enfant.

▪ **Evaluation de la toxicité des pesticides**

Préalablement à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), les données toxicologiques sont utilisées pour évaluer les risques liés aux pesticides. L'évaluation est réalisée par un comité d'experts : l'EFSA au niveau européen, pour la substance active et ses métabolites, l'ANSES au niveau national, pour le produit commercial (substance active + co-formulants). 74% des molécules disponibles au début des années 90 ne sont plus sur le marché aujourd'hui (rapport IUPP 2019). Les critères d'évaluation toxicologiques à prendre en compte lors de la mise sur le marché d'une nouvelle molécule sont les suivants :

- **Toxicité aigüe** : la DL50, le caractère irritant pour la peau et l'œil ainsi que le caractère sensibilisant. La DL50 correspond à la quantité d'une substance active, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50% d'un groupe d'animaux d'essai (le rat est l'espèce animale recommandée) (Agritox, 2012)
- **Toxicité à long terme / cancérogénèse**. Elle est le résultat d'une exposition répétée à des doses plus ou moins élevées et dont les effets pour la santé n'apparaîtront que quelques mois ou quelques années plus tard
- **Génotoxicité** : étude in vitro et in vivo, mutation génétique, aberrations chromosomiques ou perturbations de l'ADN
- **Toxicité des métabolites**
- **Effets sur la reproduction**
- **Tératogénicité et embryotoxicité**
- **Neurotoxicité**
- Etudes de **toxico-cinétiques, métabolisme, et adsorption cutanée**
- **Immunotoxicité** si suspicion
- **Perturbation endocrinienne** si suspicion
- Bilan de données médicales et épidémiologiques

L'évaluation va permettre de définir des valeurs toxicologiques de références (VTR). Pour chaque substance active, une Dose sans effet (DES) est établie lors des tests toxicologiques. A partir des « DES », les experts (EFSA ou FAO ou OMS) fixent une DJA (Dose Journalière admissible) en appliquant un facteur de sécurité de 100. Elle désigne la quantité de substance qui peut-être quotidiennement ingérée par le consommateur pendant toute sa vie, sans effet néfaste pour sa santé (Agritox, 2012). Plus cette dose est faible et plus la molécule peut avoir un effet toxique. D'autres VTR sont également définies : l'**AOEL** qui correspond à la dose d'exposition acceptable pour l'applicateur et le travailleur et l'**ARfD** qui correspond à la dose de référence aigüe pour le consommateur.

L'évaluation toxicologique liée au processus d'homologation d'un produit phytosanitaire se fait de manière individuelle. Elle ne reflète pas ainsi l'exposition réelle de chaque individu à un ensemble de substances. L'EFSA a publié en février 2019 une méthode complémentaire d'évaluation cumulée (EFSA, 2019) visant à déterminer la toxicité de mélanges composés de plusieurs substances, appelé « effet cocktail ».

#### 1.4. Origines et devenir des pesticides dans l'environnement

Au cours des traitements en agriculture, les produits phytosanitaires appliqués n'atteignent pas toujours en totalité leur cible et peuvent se disperser dans les trois compartiments environnementaux que sont l'eau, l'air et le sol. Les mécanismes qui interviennent dans ces phénomènes de dispersion sont très variés et sont gouvernés par de multiples paramètres tels que les propriétés physico-chimiques des substances, leur formulation, leur mode d'application (le plus souvent par pulvérisation), les caractéristiques du sol ou encore les conditions météorologiques comme la température, le vent et les précipitations (**Figure 1.7**).

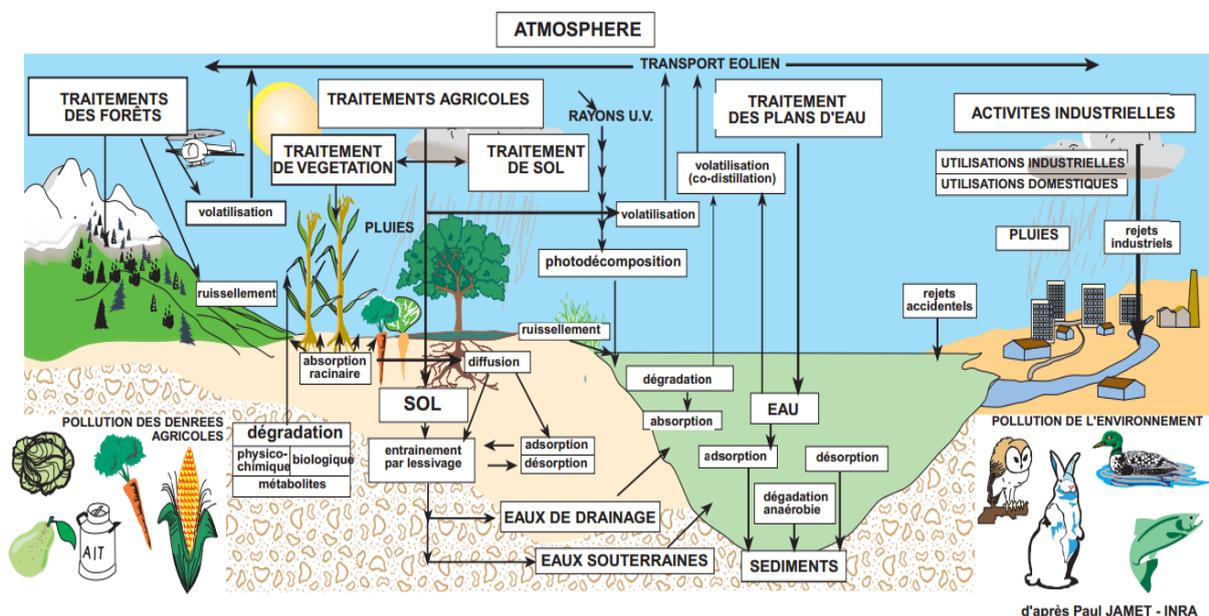


Figure 1.7. Origine et devenir dans l'environnement des pesticides (Source : Jamet, 1996)

Ainsi, lors de l'épandage de pesticides, une grande partie est dispersée dans l'atmosphère soit par **volatilisation** (transfert gazeux) à partir des plantes ou des sols, soit par **érosion éolienne** des sols. Transportés dans l'atmosphère par le vent (on parle alors de **dérive**) plus ou moins loin de leur lieu d'épandage, ils retombent sous forme humide dans les pluies, neiges, ou les

brouillards dans les plans d'eau, les sols ou encore sur les denrées alimentaires. A leur arrivée au sol, les pesticides sont soumis à un ensemble de mécanismes conditionnant leur devenir et leur dispersion vers les autres compartiments de l'environnement. Ils peuvent subir des phénomènes d'**adsorption** en surface : les molécules se fixent aux particules du sol. La quantité de pesticide adsorbée varie selon le type de pesticide et la nature du sol. Dans des conditions pluvieuses, ils peuvent être transférés par **infiltration** ou **ruissellement** vers les eaux de surface et même contaminer les ressources plus profondes. Au cours de ces processus, les pesticides peuvent subir des transformations par voie biologique (métabolisme par les micro-organismes ou la plante) ou par des dégradations abiotiques dans le sol, l'air ou l'eau. Leur dégradation peut se faire en quelques heures ou en plusieurs années pour les molécules les plus persistantes. Les molécules issues de leur dégradation, appelées métabolites, sont susceptibles de se retrouver également dans l'environnement et y subir des processus de rétention, dégradation et transfert.

### **1.5. Les métabolites de pesticides**

#### **Les voies de formation des métabolites dans l'environnement et dans les usines d'eau potable**

Les pesticides diffusent dans tous les compartiments de l'environnement où ils peuvent subir des transformations en une ou plusieurs molécules appelées produit de dégradation ou métabolites. Les processus qui entrent en jeu sont variés ; ils incluent en particulier la biodégradation, l'hydrolyse et la photolyse (**Figure 1.8**). La dégradation d'un pesticide peut également avoir lieu au sein des usines de traitement d'eau potable par **(i)** hydrolyse, **(ii)** biodégradation au sein de filtres à sable ou de filtres à charbon actifs, **(iii)** dégradation par ozonation, **(iv)** photolyse en cas de désinfection par UV, **(v)** oxydation par le chlore lors de la désinfection finale.

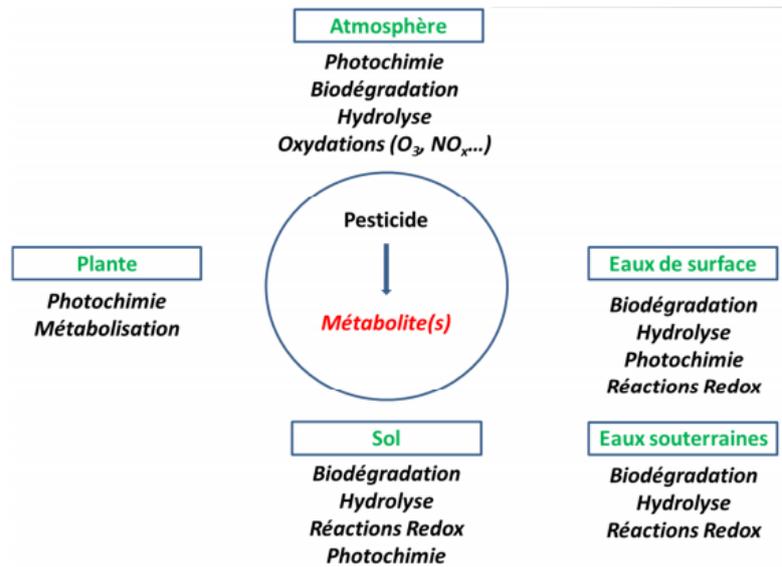


Figure 1.8. Processus de dégradation d'un pesticide dans les différents compartiments de l'environnement (ANSES, 2019)

#### ▪ La biodégradation

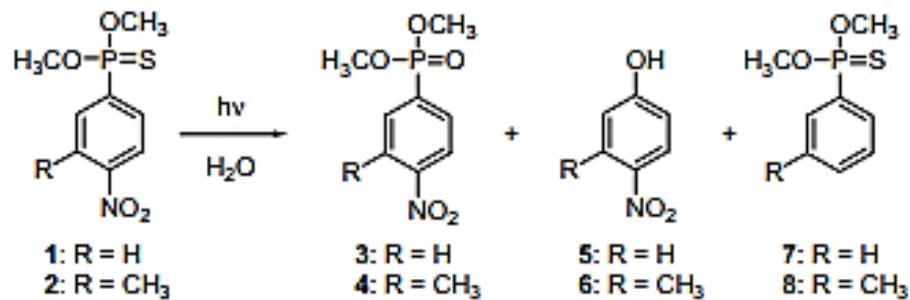
La biodégradation est la principale voie de transformation des molécules dans l'environnement (Ortiz-Hernandez *et al.*, 2013). Elle peut se produire dans tous les compartiments de l'environnement, en particulier dans les sols et les milieux aquatiques. Elle met en jeu principalement des micro-organismes comme les bactéries ou les champignons qui sont capables de réagir physiquement ou chimiquement avec les pesticides, entraînant des changements de structure ou une dégradation complète de ces derniers (Alvarenga *et al.*, 2018). Une majorité de molécules peut être biodégradée par les micro-organismes qui les utilisent comme source d'énergie nutritive. Ce phénomène dépend de divers paramètres :

- La nature du sol
- L'activité microbienne, qui dépend de la présence de nutriments (azote, phosphore, carbone) disponibles dans le sol pour les bactéries
- Les conditions environnementales : la biodégradation est accélérée par de hautes températures et peut-être influencée par le pH
- Les populations bactériennes
- La quantité et la nature des pesticides présents dans les sols. Une concentration élevée en pesticides peut être toxique pour certaines bactéries et inhiber leur activité dans le sol. Les organochlorés sont susceptibles de ne pas être dégradés car leurs fonctions chlorées leur confèrent un caractère persistant

- La biodisponibilité des pesticides, qui ne sont dégradés par les micro-organismes qu'à condition d'être disponibles dans le sol. Ainsi, les phénomènes de sorption et la solubilité des composés sont des paramètres pouvant affecter la biodégradation.

▪ **La photodégradation**

La photodégradation est une voie de transformation qui résulte de l'absorption de la lumière. Elle est influencée par l'intensité des rayons lumineux, les caractéristiques du lieu d'application et les propriétés physico-chimiques du pesticide (Hossain *et al.*, 2013). Ce phénomène peut se produire à la surface de l'eau, des sols ou d'une plante de manière directe ou indirecte. La longueur d'onde du rayonnement du soleil est supérieure à 295 nm et seules les molécules présentant une absorption à partir de cette longueur d'onde peuvent se dégrader directement. Ces molécules sont capables d'absorber l'énergie photonique provenant de la lumière et de former un nouveau composé stable. L'étude de Weber *et al.* (2009) portant sur la photodégradation du parathion-méthyl et du fenitrothion (absorbance > 290 nm) a montré trois principaux mécanismes de dégradation : (i) l'oxydation de la fonction P=S (ii) l'hydrolyse (iii) et la perte du groupement nitro (**Figure 1.9**).



**Scheme 1.** Photochemical reaction of methyl-parathion (1) and fenitrothion (2) with photoproducts of methyl-paraoxon (3), fenitrooxon (4), 4-nitrophenol (5), 3-methyl-4-nitrophenol (6) and the denitrated forms of methyl-parathion (7) and fenitrothion (8).

**Figure 1.9.** Produits de dégradation résultant de la photodégradation du parathion-méthyl et du fenitrothion (Weber *et al.*, 2009)

En photodégradation indirecte, un photosensibilisateur (matière organique, nitrate, nitrite, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, complexe du fer...) présent dans le milieu aquatique absorbe la lumière et produit une série d'espèces réactives capables de dégrader les pesticides (Remucal *et al.*, 2014).

- **Hydrolyse**

L'hydrolyse est une réaction dépendante du pH qui met en jeu une molécule (pesticide ou métabolite) et une molécule d'eau. La réaction la plus commune est le remplacement d'un groupe fonctionnel par une fonction hydroxyle -OH. Elle peut avoir lieu dans tous les compartiments de l'environnement contenant de l'eau. Les organophosphorés et carbamates sont deux familles pouvant s'hydrolyser facilement à des pH basiques (pH 9) (Schilder, 2008).

- **Dégradation par ozonation**

L'ozonation est un traitement spécifique très utilisé dans les usines de production d'eau potable pour sa capacité de désinfection et d'oxydation. Elle peut être mise en place à divers stades de production de l'eau potable. Elle va permettre d'éliminer la matière organique et inorganique, de dégrader certains micropolluants tels que les pesticides, par réaction d'oxydation partielle ou totale, et d'enlever les goûts et odeurs. L'ozonation peut ainsi générer de nombreux sous-produits de dégradation par des mécanismes réactionnels faisant intervenir l'ozone moléculaire (O<sub>3</sub>) et les radicaux hydroxyles (HO•) issus de la décomposition de l'ozone dans l'eau. Par exemple, la dégradation par ozonation du methiocarb conduit à la formation de plusieurs métabolites comme l'illustre la **Figure 1.10** (Cruz-Alcalde *et al.*, 2017). L'oxydation du methiocarb par l'intermédiaire de l'ozone et des radicaux hydroxyles entraîne la dégradation totale de celui-ci et génère le methiocarb sulfoxyde. A des pH supérieurs à 6,5, ce dernier va s'hydrolyser, en perdant le groupement caractéristique des carbamates, en methiocarb sulfoxyde sulfone (MCXP). En présence de doses d'ozone plus élevées, le MCXP peut également s'oxyder et se transformer en methiocarb sulfone phenol.

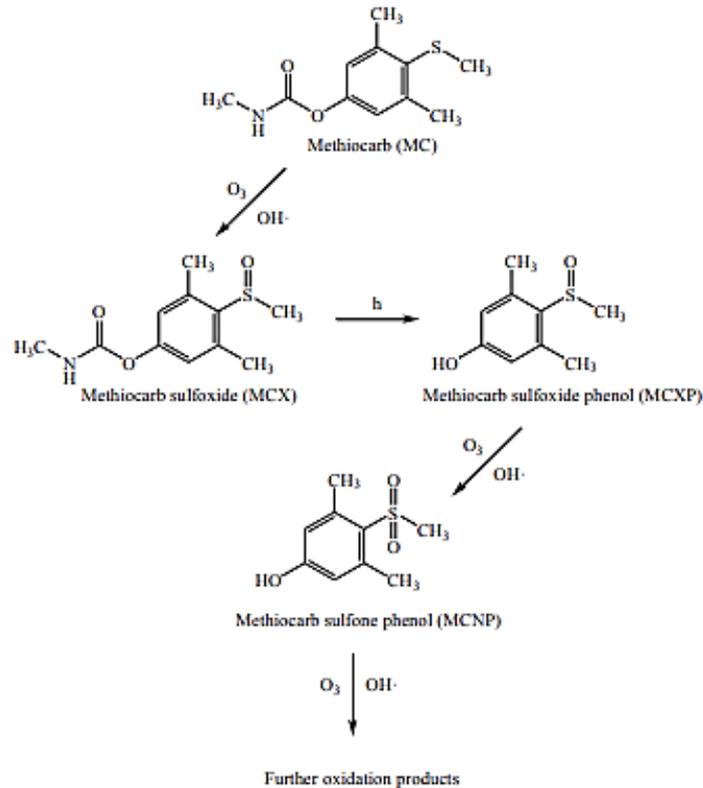


Figure 1.10. Dégradation du methiocarb par ozonation par l'intermédiaire de l'ozone moléculaire ou des radicaux hydroxyles (Cruz-Alcalde et al., 2017)

#### ▪ Oxydation par le chlore

La chloration est un processus généralement final de désinfection de l'eau destinée à la consommation humaine qui est présent dans toute les usines de potabilisation. Cependant elle peut avoir lieu à tout moment, on parle alors de pré-chloration, interchloration ou post-chloration. Elle consiste à ajouter des composés chlorés comme le chlore gazeux, le dioxyde de chlore ou de l'eau de javel pour assurer la qualité microbiologique de l'eau. Ajoutés à l'eau, ces différents réactifs forment des ions hypochlorites ( $ClO^-$ ) et de l'acide hypochloreux ( $HOCl$ ) que l'on appelle le chlore résiduel. Le chlore résiduel a un potentiel d'oxydation élevé pouvant générer divers sous-produits de désinfection. Par exemple, les pesticides organophosphorés possédant une liaison  $P=S$  tels que le chlorpyrifos, le malathion, le diazinon et le toclophos-méthyl peuvent réagir avec le chlore résiduel (majoritairement  $HOCl$ ) et être transformés en leur forme oxon  $P=O$  qui sont plus toxiques que les composés parents (Li et al., 2016).

▪ **Photolyse par rayonnement UV**

Les rayonnements UV sont utilisés comme procédé de désinfection dans les usines de production d'eau destinée à la consommation humaine. Ce processus a lieu dans un réacteur contenant des lampes UV à vapeur de mercure, basse ou moyenne pression. Les lampes UV monochromatiques à basse pression émettent à une longueur d'onde de 254 nm très proche de celle de l'inactivation des micro-organismes (260 nm). Les lampes à moyenne pression dites polychromatiques émettent entre 200 et 300 nm. Contrairement à l'ozonation ou à la chloration, le rayonnement UV ne produit pas de résiduel et ne modifie pas les propriétés physico-chimiques de l'eau traitée. Les UV possèdent un fort pouvoir oxydant pouvant dégrader les pesticides qui sont capables d'absorber dans l'UV. La dégradation des pesticides dépend de la qualité de l'eau (couleur et turbidité), de la dose UV et de la température. La dose UV réglementaire de 40 mJ/cm<sup>2</sup> utilisée en désinfection n'est généralement pas assez élevée pour dégrader les polluants organiques. Des doses cinq fois supérieures seraient nécessaires pour obtenir des taux de dégradation supérieurs à 80% (Cédat *et al.*, 2019).

**Les propriétés physico-chimiques des métabolites**

Comme pour les molécules mères, les propriétés physico-chimiques des métabolites vont avoir un impact sur leur persistance et devenir dans l'environnement : solubilité dans l'eau, capacité d'adsorption sur la matière organique, mobilité et potentiel de dégradation.

La **Figure 1.11** présente les coefficients de partage carbone organique/eau (koc) qui traduisent le potentiel de rétention de la substance sur la matière organique du sol et permettent ainsi d'estimer sa mobilité. Par exemple, une molécule ayant une valeur de koc élevée se liera préférentiellement à la phase solide du sol.

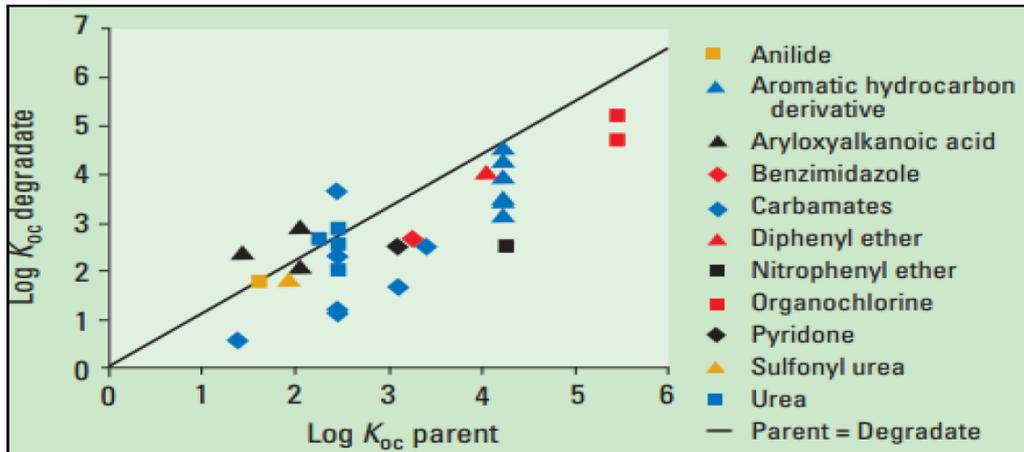


Figure 1.11. Comparaison des koc des métabolites et des pesticides parents (Boxall et al., 2004)

On remarque que la plupart des métabolites présente des koc plus faibles que la molécule parent. Ainsi, ces métabolites seront moins adsorbés sur la matière organique et seront par conséquent plus présents dans la phase aqueuse et donc plus mobiles que les molécules mères. La **Figure 1.12** compare les temps de demi-vie (DT<sub>50sol</sub>) des différents composés dans un sol. On remarque que les temps de demi-vie des métabolites sont très supérieurs à ceux des composés-parents, ce qui démontre qu'ils se dégradent moins rapidement dans les sols. On remarque également que les propriétés physico-chimiques sont différentes d'un métabolite à l'autre au sein d'une même famille.

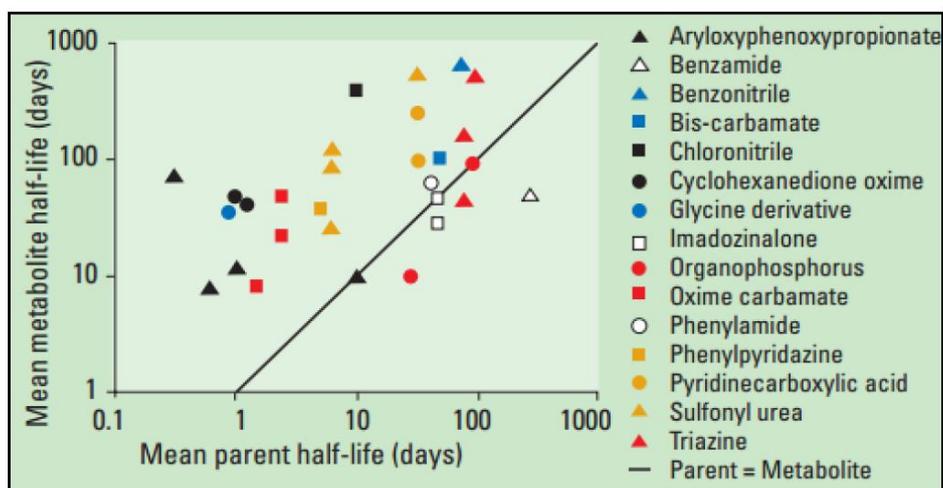
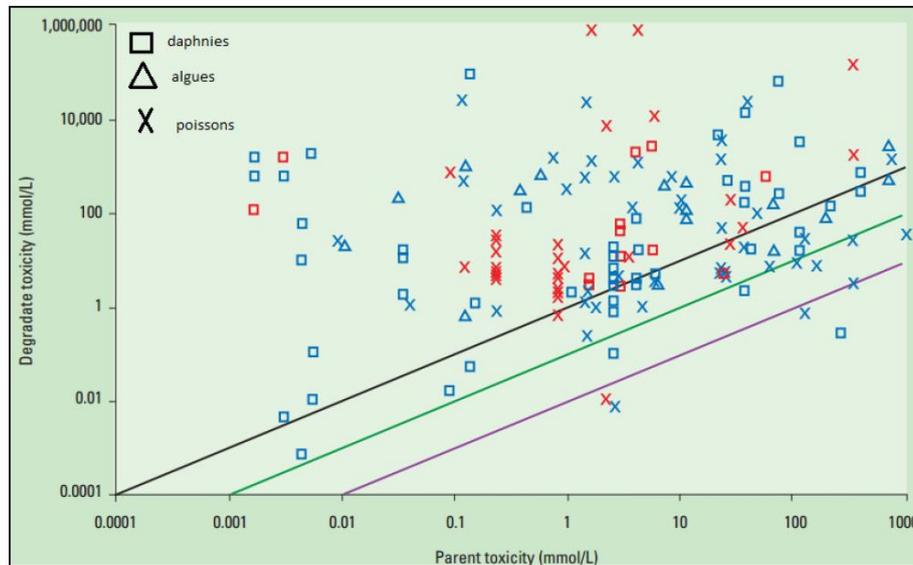


Figure 1.12. Comparaison des temps de demi-vie des métabolites et de leurs homologues parents (Boxall et al., 2004)

La toxicité aigüe des métabolites a été comparée à celle des pesticides (**Figure 1.13**) en considérant les LC50 et EC50 disponibles. La LC50 correspond à la concentration qui entraîne la mort de 50% de la population exposée à la molécule cible, tandis que la EC50 est la concentration pour laquelle 50% de l'effet maximal est atteint.



**Figure 1.13.** Comparaison des toxicités des métabolites et de leurs homologues parents (bleu : pesticides / rouge : biocides) (Boxall et al., 2004)

De façon générale, on remarque que la toxicité des métabolites est plus élevée que celle des composés-parents.

## 1.6. Réglementations

### Mise sur le marché et suivi de l'utilisation des pesticides

La mise sur le marché et l'utilisation d'un produit phytosanitaire sont encadrées par le règlement 1107/2009, abrogeant la Directive 91/414. Ce règlement a pour objectif : (i) de protéger l'environnement et la santé humaine, (ii) d'améliorer l'harmonisation et la mise à disposition des produits phytosanitaires au sein de l'Union Européenne, (iii) d'actualiser et de simplifier les procédures d'approbation des substances actives et d'autorisation des produits contenant ces substances. Chaque substance active est soumise à des évaluations : (i) biologiques, qui renseignent sur son efficacité et sa sélectivité vis-à-vis de la cible visée

(absence d'effets secondaires inacceptables sur d'autres productions végétales voisines et sur la faune auxiliaire), (ii) toxicologiques. Ces évaluations sont fournies par l'industriel dans le respect des lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE).

Au niveau européen, les substances actives sont autorisées par l'Agence Européenne de Sécurité Alimentaire (EFSA). La substance jugée sans effet nocif inacceptable sur la santé humaine ou animale et l'environnement est alors inscrite à l'annexe du règlement UE/540/2011 (liste des substances actives approuvées). On peut également retrouver sur la base de données mise en ligne par la Commission Européenne (EU pesticides database) la liste des substances actives autorisées en Europe.

Au niveau national, chaque état membre est en charge de l'analyse des risques du produit commercial contenant la substance active préalablement approuvée. En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) qui évalue le produit et remet un avis public. Le ministère chargé de l'agriculture se base sur cet avis pour décider d'autoriser ou non le produit. En France, 1269 substances actives ont été mises sur le marché mais seulement 318 substances sont encore autorisées à ce jour ; elles entrent dans la composition d'environ 3000 spécialités commerciales (EU pesticides database 2019). Ce règlement 1107/2009 s'intègre dans le « paquet pesticides » ainsi que dans 2 autres directives (Directive 2009/128/CE instaurant un cadre d'action communautaire pour une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable et Directive 2009/127/CE concernant le matériel d'épandage des pesticides) et le Règlement 1185/2009 relatif aux statistiques sur les pesticides.

Chaque état membre doit mettre en place un plan d'action visant à réduire les risques et les effets de l'utilisation des pesticides sur l'homme et l'environnement selon la Directive 2009/128/CE. En France, il s'agit du plan Ecophyto II, mis en place en 2008 par le ministère en charge de l'agriculture visant à une utilisation durable des pesticides. Il avait pour objectif de réduire de 50% l'utilisation de pesticides à l'horizon 2018, tout en conservant un niveau de production agricole élevé, et le retrait de certaines substances jugées dangereuses. Afin de répondre aux enjeux du plan Ecophyto II, des mesures ont été prises dès 2014 avec la loi LABBE. Elle a pour but de mieux encadrer l'utilisation des produits phytosanitaires sur le territoire. Elle a interdit le 1<sup>er</sup> janvier 2017 l'utilisation de pesticides aux personnes publiques pour l'entretien des espaces verts, forêts, promenades et voiries accessibles ou ouverts au public. Le 1<sup>er</sup> janvier 2019, l'interdiction a été étendue aux particuliers qui ne peuvent plus acheter, utiliser ou détenir de produits phytosanitaires. Le plan Écophyto II+, lancé en 2018, matérialise les engagements pris par le gouvernement et apporte une nouvelle impulsion pour

atteindre l'objectif de réduire les usages de produits phytopharmaceutiques de 50% d'ici 2025 et d'interdire le glyphosate fin 2020 pour les principaux usages et au plus tard d'ici 2022 pour l'ensemble des usages. Il vient renforcer le plan précédent (plan Ecophyto II), en intégrant les actions prévues par le plan d'actions du 25 avril 2018 sur « les produits phytopharmaceutiques et une agriculture moins dépendante aux pesticides » d'une part, et celles du « plan de sortie du glyphosate » annoncé le 22 juin 2018 d'autre part.

**Réglementation dans les eaux destinées à la consommation humaine et les eaux utilisées pour la production d'eau potable**

La réglementation française sur la qualité des eaux destinées à la consommation humaine et des eaux brutes est encadrée par le code de la santé publique CSP (articles L. 1321-1 à 1321-10 et R. 1321-1 à 1321-68). L'arrêté du 11 janvier 2007 rappelle également les limites et références de qualité et les présentent dans l'annexe I et II. Les limites de qualités appliquées pour les eaux destinées à la consommation humaine sont identiques à celles de la Directive 98/83/CE. La limite de qualité appliquée est de 0,1 µg/L pour les substances individuelles et de 0,5 µg/L pour la somme des pesticides et de leurs métabolites « pertinents » à l'exception de 4 substances (aldrine, dieldrine, heptachlore, époxyde d'heptachlore) pour lesquelles la limite individuelle est de 0,03 µg/L. Les limites maximales de qualité dans les eaux brutes sont fixées à 2 µg/L pour une seule substance et à 5 µg/L pour la somme de leurs concentrations. L'annexe III de cet arrêté présente des valeurs guides (**Tableau 1.2**) permettant de classer les eaux douces superficielles selon leur qualité (microbiologique, physique et chimique) et les traitements à mettre en place pour les rendre consommables. Cette notion est abordée dans la Directive 75/440/CEE mais n'est pas retrouvée dans celle qui lui a succédé, la Directive 2000/60/CE.

**Tableau 1.2. Limites de qualité pour la potabilisation des eaux de surface**

Catégorie		A1	A2	A3
	Type de traitement	Traitement physique simple et une désinfection	Traitement normal physique, chimique et une désinfection	Traitement physique, chimique poussé, des opérations d'affinage et de désinfection
<b>Seuils à respecter pour les pesticides (µg/L)</b>	Substances individuelles	0,1	0,1	2
	Pesticides totaux	0,5	0,5	5

**Métabolites pertinents ou non**

Le concept de « métabolites pertinents » est mentionné dans plusieurs règlements européens (1107/2009/CE, 98/83/EC et 2006/118/EC) dont découle la réglementation française mais sans être clairement défini. Jusqu'à début 2019, la France considérait comme pertinents tous les métabolites détectés dans l'eau destinée à la consommation humaine. Dans ce contexte, la gestion de non-conformité pour une molécule donnée (métabolite pertinent ou non), est basée sur des valeurs sanitaires maximales (Vmax) qui correspondent à la concentration maximale d'un pesticide ou d'un métabolite dans l'eau potable à ne pas dépasser pour prévenir des effets nocifs sur la santé humaine (AFSSA, 2004). Certains pays (Autriche, Pays-Bas, Croatie) s'appuient sur le guide Sanco/221/2000 (rév.10-final -25 février 2003). Dans ce document, les métabolites sont considérés comme pertinents dans le contexte du règlement 1107/2009/CE dans les eaux souterraines si l'une au moins des conditions suivantes s'applique: (i) il existe des raisons de croire que les propriétés intrinsèques du métabolite sont comparables à celles de la substance parent en termes d'activité biologique, (ii) le métabolite présente un risque plus élevé ou comparable pour les organismes que la substance mère, (iii) le métabolite a des propriétés toxicologiques inacceptables. Le guide de la DG SANCO définit un schéma d'évaluation séquentielle en 5 étapes, basé sur des tests toxicologiques, pour déterminer la pertinence ou non d'un métabolite dans les eaux souterraines. Pour un métabolite jugé non pertinent, les différents seuils à prendre en compte sont les suivants : (i)  $\leq 0,75 \mu\text{g/L}$ , (ii)  $> 0,75$  à  $10 \mu\text{g/L}$  (évaluation complémentaires), (iii)  $> 10 \mu\text{g/L}$  (évaluation poussée de l'exposition du consommateur). D'autres pays comme l'Allemagne et le Royaume-Uni ont développé leur propre méthode alternative. L'Allemagne a notamment établi une liste de métabolites non pertinents.

En 2015, le ministère de la Santé a demandé à l'ANSES (Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) de définir des critères d'évaluation de la pertinence des métabolites dans les eaux destinées à la consommation humaine afin de gérer les non-conformités au niveau national. Le 30 janvier 2019, l'évaluation finale a été publiée (ANSES, 2019) permettant d'évaluer la pertinence des métabolites avec un arbre décisionnel basé sur l'activité pesticide, des critères toxicologiques (génotoxicité, cancérogenèse, reprotoxicité et perturbation endocrinienne) et leur potentiel de transformation dans les usines de traitement d'eau potable en produit dangereux pour la santé humaine. Cette évaluation est applicable à tous les métabolites, même ceux pour lesquels très peu de données toxicologiques sont disponibles. En l'absence de données sur l'activité pesticide et la génotoxicité des métabolites, ceux-ci sont jugés pertinents par défaut. En l'absence de données pour l'autre critère toxicologique, la toxicité de la molécule mère est considérée pour déterminer la pertinence des métabolites associés. Par conséquent, un métabolite est considéré comme pertinent pour l'eau destinée à la consommation humaine s'il peut entraîner (lui-même ou ses produits de transformation) un risque sanitaire inacceptable pour le consommateur et s'il a une activité pesticide similaire à la molécule mère. Des valeurs limites identiques à celles mentionnées dans la Directive 98/83/CE sont alors applicables. Au contraire, un métabolite classé non pertinent par la méthodologie de l'ANSES a une valeur limite unique fixée à 0,9 µg/L. Cette valeur a été définie selon l'approche TTC (*Threshold of Toxicological Concern* ; EFSA and WHO, 2016). La méthode finale a été appliquée à 8 métabolites de la famille des chloroacétamides : 3 d'entre eux ont été classés comme pertinents (alachlore OXA, métolachlore ESA et OXA). La méthodologie sera utilisée pour d'autres molécules pour compléter leur évaluation. L'approche de l'ANSES vise à aider l'autorité sanitaire à gérer les situations où les limites réglementaires de qualité sont dépassées mais elle ne fournit pas de liste indicative nationale des métabolites à surveiller dans le cadre du contrôle sanitaire.

## Références bibliographiques

AFSSA, 2005. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n° 2004-SA-0069.

Alvarenga, P., Ferreira, C., Mourinha, C., Palma, P., de Varennes, A., 2018. Chemical and ecotoxicological effects of the use of drinking-water treatment residuals for the remediation of soils degraded by mining activities. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 161, 281-289.

ANSES, 2012. Agritox: Database on physical and chemical properties, toxicity, ecotoxicity, fate in the environment of plant protection active substances. <http://www.agritox.anses.fr/>.

ANSES, 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.

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique.

BNV-D, 2018. La Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques par les distributeurs agréés (BNV-D). <http://www.data.eaufrance.fr/jdd/bd45f801-45f7-4f8c-b128-a1af3ea2aa3e>.

Boxall, A., Sinclair, C.J., Fenner, K., Kolpin D., Maund, S.J., 2004. When Synthetic Chemicals Degrade in the Environment. *Environmental Science & Technology* 38, 368A-375A.

Cédat, B., 2019. Thèse. Evaluation du procédé UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour la désinfection et l'élimination des micropolluants en vue d'une réutilisation des eaux usées traitées en petites stations d'épuration.

Cruz-Alcalde, A., Sans, C., Esplugas, S., 2017. Exploring ozonation as treatment alternative for methiocarb and formed transformation products abatement. *Chemosphere*, 186, 725-732.

CSP, 2007. Code de la santé publique. Articles L. 1321-1 à 1321-10 et R. 1321-1 à 1321-68.

Directive 75/440/CEE. Directive n° 75/440/CEE du 16/06/75 concernant la qualité requise des eaux superficielles destinées à la production d'eau alimentaire dans les Etats membres.

Directive 98/83/CE. Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine OJ L 330, 5.12.1998, p. 32–54.

Directive 2000/60/CE. 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. OJ L 327, 22.12.2000, p. 1–73.

Directive 2001/83/CE. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. OJ L 311, 28.11.2001, p. 67–128.

Directive 2001/82/CE. Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. OJ L 311, 28.11.2001, p. 1–66.

Directive 2006/118/CE. 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. OJ L 372, 27.12.2006, p. 19–31.

Directive 2009/128/CE. Directive 2009/128/CE du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 instaurant un cadre d'action communautaire pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). OJ L 309, 24.11.2009, p. 71–86.

Directive 2009/127/CE. Directive 2009/127/CE du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 modifiant la directive 2006/42/CE en ce qui concerne les machines destinées à l'application des pesticides. OJ L 310, 25.11.2009, p. 29–33.

EFSA and WHO, 2016. European Food Safety Authority and World Health Organization. Review Threshold of toxicological concern (TTC) and development of new TTC decision tree. [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate\\_publications/files/1006e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/1006e.pdf).

Eurostat, 2016. Direction générale de la Commission européenne chargée de l'information statistique à l'échelle communautaire. <https://ec.europa.eu/eurostat/fr/home>.

EU pesticides database, 2019. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>.

FAO, 2017. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. <http://www.fao.org/faostat/fr/>.

Génération futures, 2017. Données issues de la BNV-D 2017 publiées en le 1<sup>er</sup> juillet 2019 <https://www.generations-futures.fr/>.

Hossain, M.S., Fakhruddin, A.N.M., Alamgir Zaman Chowdhury, M., Khorshed Alam., M., 2013. Degradation of chlorpyrifos, an organophosphorus insecticide in aqueous solution with gamma irradiation and natural sunlight. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, ISSN: 2213-3437, Vol: 1, Issue: 3, Page: 270-274.

Inserm, 2013. Expertise collective Pesticides : Effets sur la santé ISBN 978-2-85598-906-X.

IUPP, 2019. Union des Industries de la Protection des Plantes, brochures produits phyto et santé, 29 janvier 2019.

Jamet, P., 1996. Research collaboration in Europe "fate of pesticides in soil and the environment". *Pesticide Outlook*, Royal Society of Chemistry, 1996, pp.6-8.

Li, W., Wu, R., Duan, J., Saint, C.P., 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.

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.

Remucal, Christina K., 2014. The role of indirect photochemical degradation in the environmental fate of pesticides: A review. *Environ. Sci: Processes Impacts.*,16, 628.

Règlement 1107/2009/CE. 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. OJ L 309, 24.11.2009, p. 1–50

Règlement UE/540/2011. Règlement d'exécution (UE) n°540/2011 de la commission du 25 mai 2011 portant application du règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil, en ce qui concerne la liste des substances actives approuvées. OJ L 153, 11.6.2011, p. 1–186

Règlement 1185/2009/CE. Règlement (CE) n o 1185/2009 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2009 relatif aux statistiques sur les pesticides. OJ L 324, 10.12.2009, p. 1–22.

Sanco/221/2000. European Commission (EU) 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.

Schilder A., 2008. Effect of water pH on the stability of pesticides. Michigan State University Extension, Department of Plant Pathology.

Weber, J., Kurková, R., Klánová, J., Klán, P., & Halsall, C. J., 2009. Photolytic degradation of methyl-parathion and fenitrothion in ice and water: implications for cold environments. *Environmental pollution*, 157, 3308–3313.

# *Chapitre 2 : Caractéristiques des composés et des usines de production d'eau potable retenus pour cette étude*

---

<b>2.1. Familles de composés sélectionnées</b>	<b>31</b>
2.1.1. Critères de sélection	31
2.1.2. Néonicotinoïdes (NNIs)	32
2.1.3. Phenylpyrazoles	41
2.1.4. Organophosphorés (Ops)	48
2.1.5. Carbamates	56
<b>2.2. Stratégie de sélection des usines de production d'eau potable</b>	<b>72</b>
<i>Annexes</i>	81
<i>Références bibliographiques</i>	105

---

## **2.1. Familles de composés sélectionnées**

### 2.1.1. Critères de sélection

La sélection des familles de pesticides de ce projet de thèse repose sur des travaux menés par l'ANSES et SUEZ qui avaient pour objectif de synthétiser les données disponibles sur l'occurrence des métabolites (fréquence de détection et concentration dans les eaux brutes et l'eau potable), leur traitabilité et leur toxicité. Le but final était de déterminer une liste de métabolites encore peu connus, susceptibles d'être présents dans les eaux françaises et pour lesquels le manque actuel de données est significatif et nécessite des investigations.

L'occurrence des métabolites de pesticides dans les eaux de ressources, a été évaluée en consultant diverses bases de données. L'accès aux bases de données internes du groupe Suez France qui tracent les mesures réglementaires effectuées dans le cadre du suivi des usines de traitement en eau potable, a permis de réaliser une première cartographie sur le territoire français. Une extraction pour tous les pesticides et métabolites recherchés a été réalisée dans les ressources en eau et dans les eaux traitées sur une période de 10 ans (2005-2014). Dans le cadre d'une convention de collaboration avec la direction Générale de la Santé, l'extraction de données de la base Sise-Eaux (regroupant les mesures nationales sur les eaux souterraines et superficielles) a été effectuée. Et enfin, le travail de synthèse bibliographique sur l'occurrence des métabolites de pesticides dans les eaux souterraines et superficielles mené par l'ANSES et plus particulièrement le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) en 2015 a été intégré dans le cadre d'une collaboration scientifique. 55 articles et rapports internationaux (principalement issus d'Europe et des Etats-Unis entre 2003 et 2015) ont été consultés et ont permis de dresser une liste de 35 métabolites appartenant à 7 familles (néonicotinoïdes, carbamates, organochlorés, organophosphorés, phénylpyrazoles, triazines et chloroacétamides) de pesticides. Concernant la toxicité très peu d'informations sont disponibles mais ont toutefois permis d'intégrer des molécules à la liste. Les recherches sur la traitabilité ont confirmé un besoin de connaissances sur le comportement de ces métabolites dans les filières de traitement d'eau potable.

De façon générale, les métabolites quantifiés dans la base de données Sise-Eaux (extraction datant de 2014) sont similaires à ceux retrouvés lors des suivis des ressources du groupe Suez. Les métabolites les plus fréquemment détectés dans les ressources et les eaux traitées du groupe Suez sont ceux de la famille des triazines, et des chloroacétamides ainsi que l'AMPA métabolite du glyphosate. La bibliographie de l'ANSES a permis d'apporter des informations complémentaires puisque les composés ciblés sont différents de ceux des bases de données et

sont parfois autorisés dans d'autres pays. Certains métabolites de la famille des néonicotinoïdes, organophosphorés, organochlorés, carbamates, chloroacétamides et phenylpyrazoles sont détectés à des concentrations supérieures au  $\mu\text{g/L}$  dans les eaux de surface mais également souterraines. A l'issue de la combinaison de ces travaux, une liste de 86 métabolites a été établie sur divers critères. Les critères de choix retenus pour la sélection des familles de métabolites ont été les suivants :

- Aucune donnée sur l'occurrence en France dans les eaux de ressources
- Peu de données relatives aux concentrations dans les eaux
- Fréquence de détection élevée
- Forte concentration et/ou toxicité élevée pour le composé parent

Sur la base de ces échanges scientifiques entretenus depuis 2016 entre SUEZ et l'ANSES, quatre familles de pesticides ont finalement été retenues pour les études à mener dans le cadre de ce projet de thèse ; il s'agit des néonicotinoïdes, carbamates, phenylpyrazoles, et organophosphorés.

Les paragraphes suivants détaillent les structures chimiques, modes d'action, usages, tonnages utilisés, propriétés physico-chimiques, principaux mécanismes de dégradation et toxicité pour les molécules des quatre familles sélectionnées. Le travail de synthèse bibliographique sur l'occurrence des métabolites dans différents compartiments aqueux, débuté par l'ANSES, a été mis à jour et complété, couvrant la période de 2012 à 2019, et sera également détaillé.

### 2.1.2. Néonicotinoïdes (NNIs)

#### ▪ Structure chimique

Cette famille regroupe 7 substances disponibles sur le marché français depuis les années 90 mais qui sont actuellement interdites d'usage : l'acétamipride, la clothianidine, l'imidaclopride, le thiaclopride, le thiametoxame, le dinotéfurane, et le nitenpyrame (**Figure 2.1**). Deux autres substances, le sulfoxaflor et le flupyradifurone, introduits sur le marché en 2015, ont été officiellement incluses dans la liste des substances actives présentant des modes d'actions similaires à ceux de la famille des néonicotinoïdes par le décret n° 2019-1519 du 31 décembre 2019. Ces composés ont un noyau pyridine en commun avec la nicotine (**Figure 2.1**).

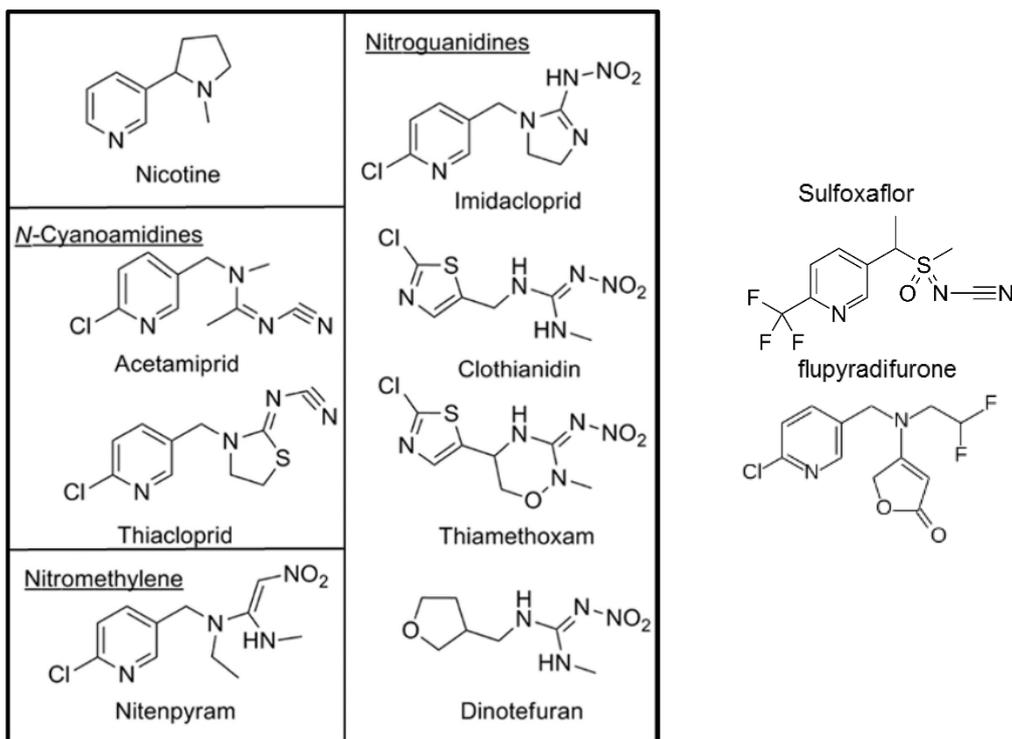


Figure 2.1. Structure chimique de la nicotine et des 7 néonicotinoïdes (Hladik et al., 2018)

#### ▪ Modes d'action et utilisation des NNis

Les néonicotinoïdes constituent un ensemble de substances chimiques principalement utilisées pour leur action insecticide dans le domaine agricole. Les NNis étaient majoritairement employés en enrobage de semences de manière préventive et moins fréquemment en pulvérisation sur les cultures (blé, orge, colza, tournesol, betterave, etc...). Ces molécules neurotoxiques agissent sur le système nerveux central des ravageurs : elles se lient aux récepteurs nicotiques de l'acétylcholine et provoquent la paralysie et la mort de l'insecte. Ce sont des insecticides dits systémiques ; suite au traitement, ils sont absorbés par les végétaux (via leurs systèmes racinaire et/ou foliaire) et sont transportés dans l'ensemble de l'organisme par la sève (Hopwood *et al.*, 2012).

#### ▪ Tonnage et ventes

Les NNis représentent un quart des ventes totales d'insecticides dans le monde (Jeschke *et al.*, 2011). En France, environ 400 tonnes de substances actives, entrant dans la composition de 68 produits phytosanitaires, ont été vendues en 2017 (Banque nationale des ventes des produits phytosanitaires BNV-D, 2017, **Figure 2.2**). L'imidaclopride est la substance active la plus utilisée des NNis en France. Les données relatives aux ventes de dinotéfurane,

nitenpyrame, sulfoxaflor, et flupyradifurone ne sont pas disponibles dans la BNV-D (interdiction avant la mise en place de la BNV-D pour les 2 premières molécules). On note une forte augmentation des quantités employées de thiametoxame et d'imidaclopride à partir de 2012, année de l'entrée en vigueur de l'obligation de déclaration des ventes des produits phytosanitaires utilisés en traitements de semences (cas de ces 2 substances). Les quantités vendues ont ensuite diminué à partir de 2014 suite à la restriction des usages du thiamethoxame concernant notamment les traitements de semences et les usages non-professionnels. On remarque également que les quantités de NNis vendues ont considérablement diminué en 2018. La France a voté fin avril 2018 l'interdiction de cinq néonicotinoïdes jugés dangereux pour les abeilles. L'imidaclopride, la clothianidine et le thiametoxame étaient déjà partiellement restreints depuis 2013 (règlement 485/2013). En effet, du fait de leur faible biodégradabilité, leur effet toxique et leur diffusion dans l'environnement, les néonicotinoïdes causent d'importants troubles à des espèces qui ne sont pas ciblées, notamment les abeilles et les papillons (Goulson, 2013 ; Bonmatin *et al.*, 2015). Le sulfoxaflor et la flupyradifurone ont été également retirés du marché et interdits d'utilisation au 1<sup>er</sup> janvier 2020.

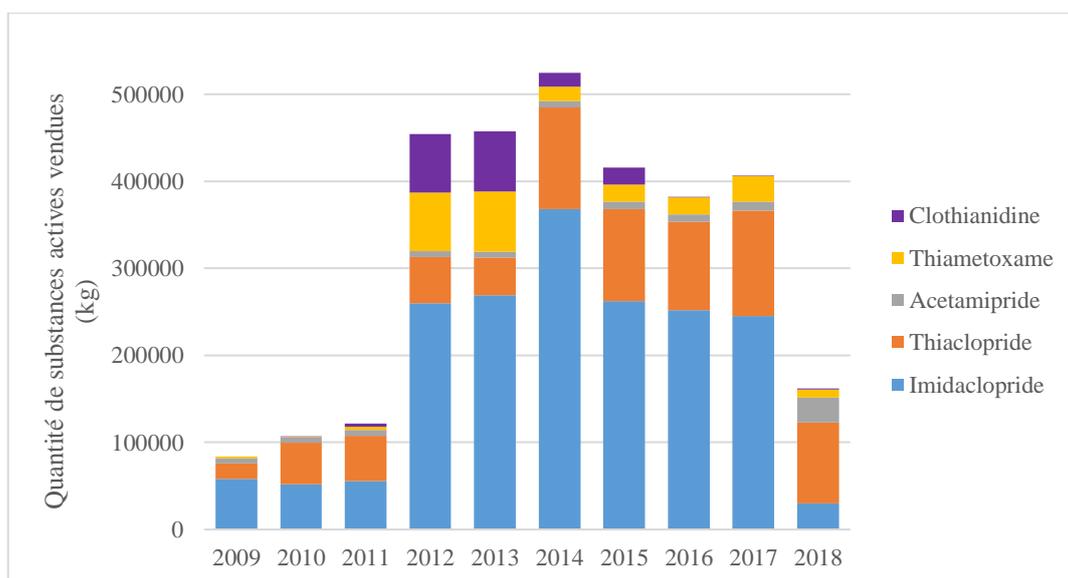


Figure 2.2. Données de ventes des néonicotinoïdes issues de la BNV-D entre 2009 et 2018

### ▪ Propriétés physico-chimiques

Les propriétés chimiques des NNis et de leurs métabolites sont présentées dans le tableau en **Annexe 2.1**. On y trouve les informations suivantes : n° CAS, masse molaire, formule brute, structure, coefficients de partage koc et Kow, solubilité dans l'eau, temps de demi-vie dans le

sol et dans l'eau (hydrolyse et photolyse). Les données pour les métabolites restent majoritairement inconnues.

Les NNis sont de petites molécules avec des masses moléculaires comprises entre 222 et 291 g/mol. Très solubles dans l'eau (Log Kow : -0,55 à 1,26 ; solubilité : 40 à 4100 mg/L), et assez mobiles (koc de 26 à 615 mg/L), ils se dégradent assez rapidement dans l'environnement par photolyse (de 0,1 à 63 jours) et ne sont pas très volatils ( $< 0,002$  mPa à 20 °C ; Hladik *et al.*, 2018). Ils se dégradent moins rapidement par hydrolyse. Les quelques propriétés physico-chimiques collectées pour les métabolites, notamment pour l'acide 6-chloronicotinic, la méthylnitroguanidine (MNG), la clothianidine urea (TZMU) et le thiaclopride amide, indiquent qu'ils sont plus mobiles, solubles et se dégradent plus rapidement que les molécules mères. Ces molécules sont donc susceptibles d'être retrouvées dans l'environnement, bien au-delà de leur lieu d'application initial, transportées par des phénomènes de ruissellement, lessivage ou lixiviation.

### ▪ Toxicité

Les données toxicologiques relatives aux NNis sont présentées dans le **Tableau 2.1**, elles sont issues principalement des évaluations européennes réalisées à la suite de l'étude des substances et complétées par des bases de données telles que PPDB (Pesticide Properties DataBase), ou PAN (Pesticide Action Network). L'ANSES s'est également intéressée à ces substances et a publié en 2016 un avis relatif à l'impact sur la santé humaine des néonicotinoïdes autorisés dans les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides (Saisine n° 2016-SA-0104). Peu de données toxicologiques sont disponibles à ce jour pour les métabolites.

**Tableau 2.1. Données toxicologiques relatives aux néonicotinoïdes (DJA : dose journalière admissible, DL50 : Dose létale 50, PE : Perturbateur endocrinien, CMR : Cancérogène mutagène et reprotoxique) « - » : données non disponibles**

Néonicotinoïdes	Toxicité chronique DJA (mg/kg/j)	Toxicité aiguë DL50 (mg/kg)	PE	CMR	Géno toxicité	Effet sur la reproduction et le développement	Neuro toxicité
Acetamipride	0,025	146	Non	Possible (EFSA)	Non	Non	Oui
Thiaclopride	0,010	177	Oui	Possible (US EPA)	Non	Oui	Oui
Thiametoxame	0,026	> 1563	Possible	Non	Non	Non	Oui
Clothianidine	0,097	> 500	Possible	Non	Non	Possible	Oui
Imidaclopride	0,060	131	Non	Non	Non	Oui	Oui
Flupyradifurone	0,064	> 300	Non	Non	-	Possible	Non
Sulfoxaflor	0,040	1000	-	Possible (US EPA)	-	Possible	-

Les NNis présentent une toxicité modérée (DL50) comprise entre 131 et 1563 mg/kg. Pour les métabolites, la littérature fournit une valeur < 2000 pour le thiaclopride amide (métabolite du thiaclopride) et de 1100 mg/kg pour l'imidaclopride olefin (métabolite de l'imadaclopride) ; ces 2 métabolites sont donc moins toxiques que la molécule mère correspondante. Les doses journalières admissibles (DJA) des NNis sont comprises entre 0,010 et 0,097 mg/kg/j, plus cette dose est faible et plus les risques à long termes sont importants. Le thiaclopride, le thiametoxame et la clothianidine ont été classés comme perturbateurs endocriniens (PE) suspectés (Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218). Cependant, le règlement CE n°1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques classe le thiaclopride comme PE avéré, l'acetamipride, le thiaclopride et le sulfoxaflor comme cancérogènes de catégorie 2 (substances suspectées cancérogènes pour l'Homme). Les néonicotinoïdes induisent des effets neurotoxiques mais pas d'effets génotoxiques ; à noter que l'on ne dispose pas de données pour la flupyradifurone et le sulfoxaflor. L'ensemble de ces informations suggèrent que les NNis sont en majorité des substances dangereuses pour la santé humaine et c'est pourquoi elles sont à présent restreintes d'usage ou totalement interdites.

#### ▪ Mécanismes de dégradation et métabolites des NNis

Lors de leur utilisation, les néonicotinoïdes peuvent se dégrader dans le sol, les plantes et/ou l'eau pour former des métabolites. La dégradation des NNis se fait majoritairement dans les sols où elle est dépendante du type de sol, du rayonnement UV, de la température et du pH ; elle est être donc très variable selon les régions (Anderson *et al.*, 2015). Par exemple, le temps

de demi-vie de la clothianidine dans les sols peut varier de 13 à 1386 jours. La dégradation est plus rapide dans des régions au climat chaud et ensoleillé. Une étude menée par Scroza *et al.* (2004) a démontré que la concentration de l'imidaclopride dans les sols diminue rapidement de mai à septembre et ne change pas durant les mois hivernaux. L'imidaclopride peut se biotransformer en imidaclopride olefin par hydroxylation et déshydratation successives de l'imidazolidine. Comme évoqué précédemment, les NNis sont très mobiles dans les sols et peuvent donc atteindre facilement les eaux de surface et souterraines, les contaminer et s'y dégrader.

La photodégradation est un processus majeur de dégradation des NNis dans l'eau (Bonmatin *et al.*, 2015). La clothianidine, l'imidaclopride et le flupyradifurone se photodégradent en quelques heures. Dans l'eau, la plupart des NNis sont stables à des pH compris entre 1 et 7 et ne s'hydrolysent qu'à partir de pH 9. Les produits majeurs de dégradation de l'imidaclopride formés dans l'eau ou dans les sols sont présentés sur la **Figure 2.3** (Ben Brahim *et al.*, 2016) qui montre que les métabolites primaires de l'imidaclopride sont capables de se dégrader à leur tour en d'autres métabolites.

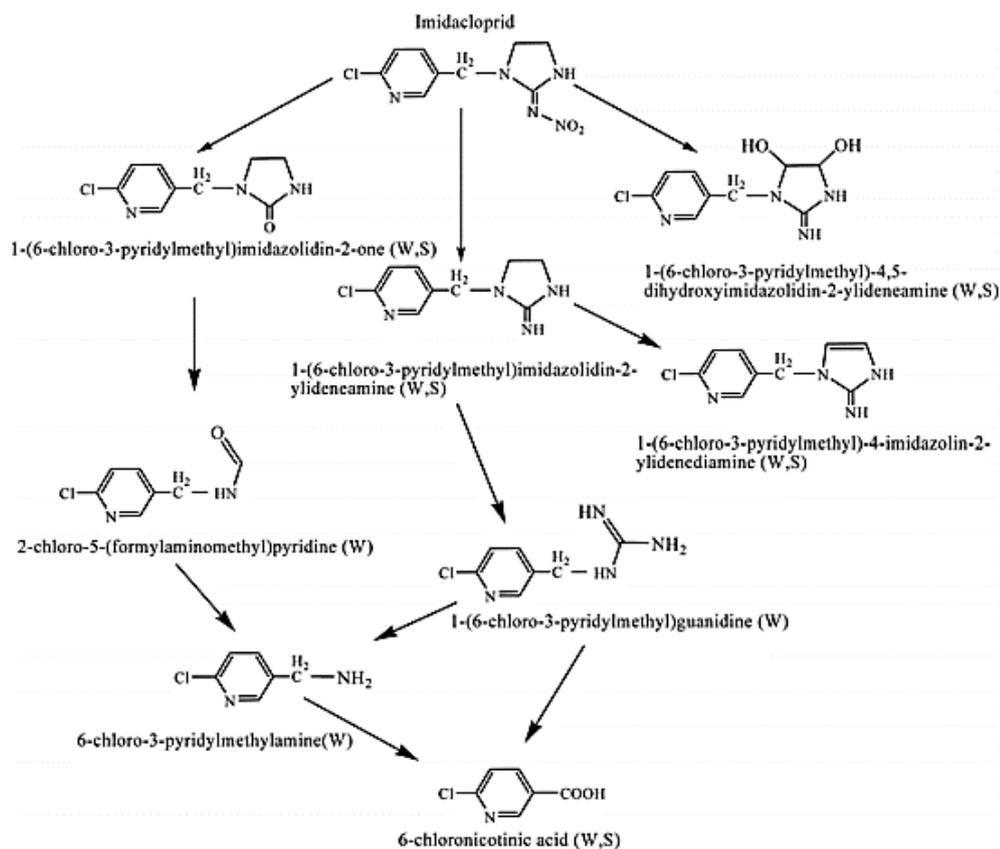
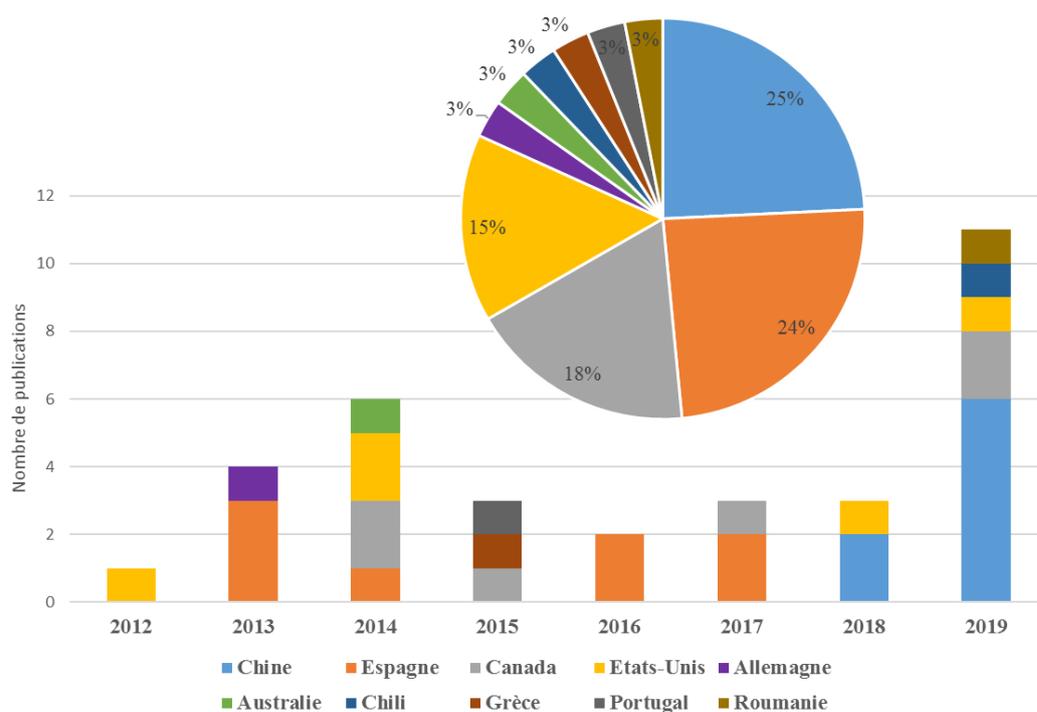


Figure 2.3. Métabolites majeurs de l'imidaclopride

▪ Occurrence des métabolites des néonicotinoïdes dans les eaux

Environ 30 articles, publiés entre 2012 à 2019, traitent de l'occurrence des néonicotinoïdes mais très peu s'intéressent à leurs métabolites (**Figure 2.4**). Plus de 50% des études ont été menées hors-Europe. Les seuls métabolites répertoriés dans la littérature sont l'acetamipride desmethyl, la clothianidine, qui est à la fois un principe actif en tant que tel et un métabolite du thiametoxame (Morrysey *et al.*, 2015), l'imidaclopride-5-hydroxy, l'imidaclopride desnitro, l'imidaclopride urea et le thiaclopride sulfonic acid. Au moins 1 métabolites des NNis a été mis en évidence dans 50% des publications, dans des eaux de surface, eaux souterraines, zones humides et eaux traitées. Les concentrations relevées sont présentées dans le **Tableau 2.2**.



**Figure 2.4. Nombre de publications traitant de l'occurrence des néonicotinoïdes**

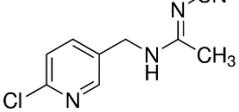
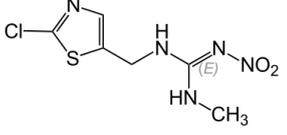
En 2013, Reemstma *et al.* ont décrit la première méthode consacrée à l'analyse de 210 métabolites de pesticides dans les eaux souterraines et de surface en Allemagne. Les 2 seuls métabolites appartenant à la famille des néonicotinoïdes recherchés étaient le thiaclopride sulfonic acid (TSA), et la clothianidine. Le TSA a été détecté une seule fois, à une concentration de 3 ng/L, et la clothianidine a été retrouvée dans 47% des échantillons à une concentration maximale de 5 ng/L.

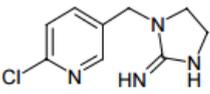
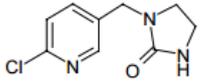
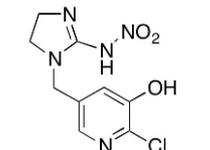
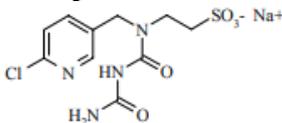
Une étude consacrée à la présence des néonicotinoïdes dans les flaques d'eau dans les champs lors de la plantation de maïs, suite à des événements pluvieux a été menée par Samson-Robert en 2014. Les échantillons d'eau ont été prélevés pendant la période de semence du maïs et un mois plus tard. Pour la première période, seuls la clothianidine et thiametoxame ont été détectés à des concentrations comprises entre 0,1 et 55,7 µg/L (92% des échantillons) et entre 0,1 et 63,4 µg/L (72% des échantillons), respectivement. Un mois plus tard, deux composés supplémentaires ont été détectés en très faibles quantités, dont l'imidaclopride urea, détectée une fois à 5 µg/L. Les concentrations mesurées en clothianidine et thiametoxame avaient significativement diminué (de 0,017 à 2,3 µg/L et de 0,004 à 2,8 µg/L respectivement). Cette étude montre que le choix de la période de prélèvement est un paramètre très important et qu'il est fondamental d'effectuer des prélèvements réguliers pour espérer disposer d'une image représentative de la contamination des milieux.

L'occurrence de plusieurs métabolites de néonicotinoïdes a également été étudiée dans les ressources en eau potable et l'eau potable. Dans l'étude de Klarich *et al.* (2017), la clothianidine a été détectée dans 100% des échantillons d'eau potable à des concentrations comprises entre 3,89 et 57,3 ng/L. Dans une étude réalisée en Chine, des concentrations inférieures (en moyenne 2 ng/L) ont été trouvées pour la clothianidine. Il s'agissait également de la première étude s'intéressant à l'occurrence de l'acétamipride desmethyl dont les concentrations détectées étaient inférieures à 1 ng/L (Wan *et al.*, 2019). L'imidaclopride urea et l'imidaclopride desnitro ont été détectés pour la première fois en 2019 (respectivement entre 0,03-0,60 ng/L et 0,08-0,66 ng/L) dans les ressources utilisées pour produire l'eau potable et l'eau traitée finale (Wong *et al.*, 2019). Concernant l'efficacité des processus conventionnels de traitement, les résultats des 3 études susmentionnées ont révélé que la plupart des NNis sont persistants à l'exception du thiametoxame qui est n'est que partiellement dégradé (40 à 60%). L'ajout au processus d'une étape de traitement au charbon actif permettrait d'éliminer l'ensemble des molécules mères des NNis (Wong *et al.*, 2019).

Malgré un nombre important de métabolites connus pour la famille des NNis, très peu sont inclus dans les travaux de recherche alors que les données d'occurrence relatives aux molécules mères sont riches. La clothianidine, qui est à la fois un principe actif et un métabolite du thiametoxame, est le composé dont l'occurrence a été la plus rapportée. D'une façon générale, la concentration en clothianidine détectée est supérieure à celle du thiametoxame. Certains métabolites comme l'imidaclopride-5-hydroxy, inclus dans les méthodes de détection ciblées, ne sont pas toujours détectés dans les échantillons réels. Les concentrations détectées varient en fonction des régions/pays et périodes de prélèvement.

Tableau 2.2. Occurrence des métabolites des néonicotinoïdes dans les milieux aqueux

Métabolites des néonicotinoïdes	N° CAS	Concentrations (ng/L)			Matrices	Pays	Références
		Min.	Max.	Moy.			
<b>Acetamipride desmethyl</b> 	190604-92-3	0,16	0,96	0,35	Eau de surface	Chine	Wan <i>et al.</i> , 2019
		0,16	0,80	0,30	Eau traitée	Chine	Wan <i>et al.</i> , 2019
<b>Clothianidine</b> 	210880-92-5	-	257	-	Eau de surface	USA	Hladik <i>et al.</i> , 2014
		nd	226	27	Eau de surface	USA	Hladik <i>et al.</i> , 2018
		3,9	57	-	Eau potable	USA	Klarich <i>et al.</i> , 2017
		2,3	25	-	Eau potable	USA	Klarich Wong <i>et al.</i> , 2019
		nd	10	0,1	Eau de surface	Chine	Mahai <i>et al.</i> , 2019
		-	173	1,1 à 53,2	Eau de surface avant plantation		
		-	3110	0,8 à 142	Eau de surface Pendant plantation	Canada	Main <i>et al.</i> , 2014
		-	31	nd à 1,1	Eau de surface après récolte		
		-	740	-	Eau de surface	Canada	Metcalf <i>et al.</i> , 2019
		-	778	-	Eau de surface	Canada	Metcalf <i>et al.</i> , 2019
		2,0	88	21	Eau de surface	Canada	Leon <i>et al.</i> , 2018
		1,0	5	-	Eau de surface et souterraine	Allemagne	Reemtsma <i>et al.</i> , 2013
		100,0	55700	4600	Zones humides (pendant la plantation)	Canada	Samson-Robert <i>et al.</i> , 2014
		17,0	2300	523	Zones humides un (mois après plantation)	Canada	Samson-Robert <i>et al.</i> , 2014
		nd	-	60	Eaux de surface	Australie	Sanchez-Bayo <i>et al.</i> , 2014
		-	4360	2280	Eaux de surface	Canada	Schaafsma <i>et al.</i> , 2015
9,1	399	-	Eau de surface	Canada	Struger <i>et al.</i> , 2017		
0,2	1	-	Eau potable	Canada	Sultana <i>et al.</i> , 2019		

Métabolites des néonicotinoïdes	N° CAS	Concentrations (ng/L)			Matrices	Pays	Références
	127202-53-3	0,8	10	2,2	Eau de surface	Chine	Wan <i>et al.</i> , 2019
		0,9	7	1,98	Eau traitée	Chine	Wan <i>et al.</i> , 2019
		14,8	48	25,6	Eau de surface	Chine	Xiong <i>et al.</i> , 2018
		13,1	38	24,6	Eau de surface	Chine	Yi <i>et al.</i> , 2019
		0,5	67	16,6	Eau de surface	Chine	Zhang <i>et al.</i> , 2019
<b>Imidaclopride desnitro</b>	127202-53-3	< 0,03	0,6	-	Eau potable	USA	Klarich Wong <i>et al.</i> , 2019
<b>Imidaclopride urea</b> 	120868-66-8	<LD	<LD	<LD	Eau de surface	Canada	Leon <i>et al.</i> , 2018
		0,08	0,7	-	Eau potable	USA	Klarich Wong <i>et al.</i> , 2019
		1,13	5238,1	248,3	Eau de surface	Chine	Peng <i>et al.</i> , 2018
<b>Imidaclopride-5-hydroxy</b> 	380912-09-14	5	5	5	Zones humides (un mois après plantation)	Canada	Samson-Robert <i>et al.</i> , 2014
		nd	17	nd	Eau de surface	Canada	Metcalfe <i>et al.</i> , 2019
		nd	-	nd	Eau de surface	Canada	Metcalfe <i>et al.</i> , 2019
		nd	nd	nd	Eau potable	Canada	Sultana <i>et al.</i> , 2019
<b>Thiaclopride sulfonic acid</b> 	-	nd	nd	nd	Eau de surface	Chine	Wan <i>et al.</i> , 2019
		-	3	-	Eau de surface et souterraine	Allemagne	Reemtsma <i>et al.</i> , 2013

### 2.1.3. Phenylpyrazoles

- **Structure chimique**

Les phenylpyrazoles ont été introduits sur le marché dans les années 1960 en tant qu'insecticides et herbicides à usage agricole et antiparasitaires vétérinaires. Les structures chimiques de ces substances sont caractérisées par un cycle pyrazole lié à un groupe phényle par l'un des atomes d'azote (**Figure 2.5**).

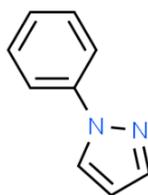


Figure 2.5. Structure chimique caractérisant les phenylpyrazoles

Cette famille inclut une dizaine de molécules dont trois seulement ont été identifiées comme utilisées pendant une période donnée sur le territoire français : le chloridazon, le norflurazon et le fipronil (**Figure 2.6**). Il est à noter que les deux premières molécules peuvent également être rattachées à la famille des pyridazinones.

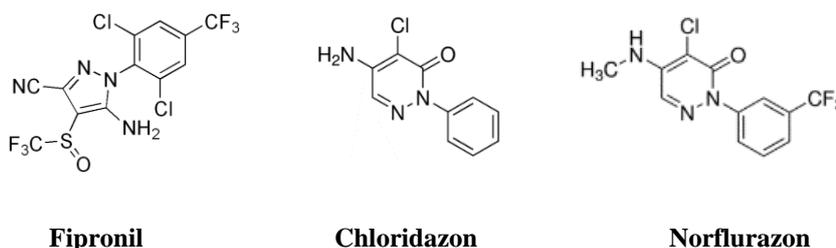


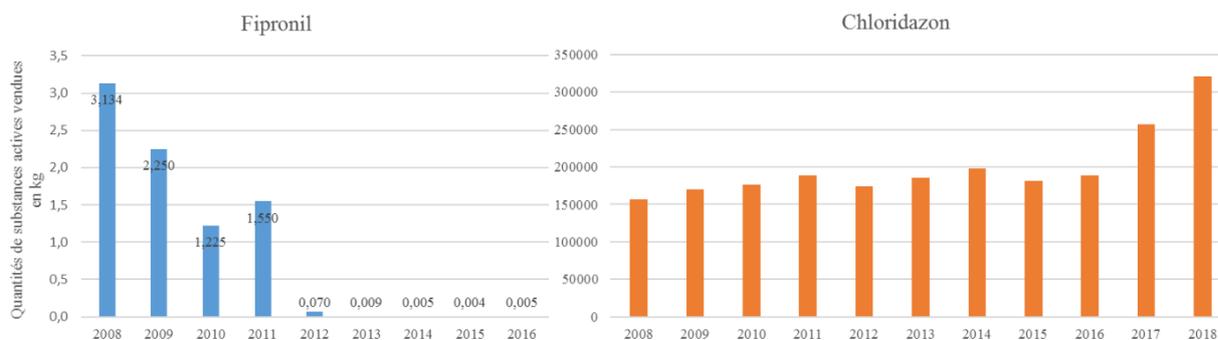
Figure 2.6. Structures chimiques des 3 phenylpyrazoles utilisés sur le territoire français

#### ▪ Mode d'action et utilisation des phenylpyrazoles

Le fipronil a été commercialisé (en 1993) pour lutter contre les ravageurs de cultures, les puces d'animaux, les fourmis, etc... Ce composé est souvent associé à la famille des néonicotinoïdes en raison de son action toxique similaire vis-à-vis des abeilles. Il agit selon un mécanisme neurotoxique qui inhibe de façon réversible le récepteur GABA (Acide Gamma Aminobutyrique). Le chloridazon est utilisé par application incorporé en pré-semis, en pré-levée ou post-levée pour supprimer les mauvaises herbes à feuilles larges dans les cultures de betteraves. C'est un herbicide systémique sélectif qui inhibe la photosynthèse des plantes. Il est absorbé par les racines puis transféré dans toute la plante. Le norflurazon est utilisé pour le contrôle de pré-émergence des graminées annuelles et des mauvaises herbes. C'est un inhibiteur d'une étape de la synthèse des caroténoïdes qui provoque un appauvrissement en chlorophylle avec inhibition consécutive de la photosynthèse.

▪ **Tonnage et ventes**

Le fipronil a très peu été utilisé en France (de l'ordre de quelques kilos) contrairement au chloridazon dont les ventes sont estimées à plus de 300 tonnes pour l'année 2018 (**Figure 2.7**). Il n'existe pas de données relatives aux ventes de norflurazon pour les années 2008-2018 puisqu'il a été retiré du marché en 2003, avant la mise en place de la BNV-D. En 2013, l'utilisation du fipronil pour les semences de maïs a été restreinte suite à un avis de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) qui a identifié des risques pour les abeilles.



**Figure 2.7.** Evolution des quantités de substances actives vendues en France pour le chloridazon et le fipronil

▪ **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés chimiques des phenylpyrazoles et de leurs métabolites sont présentées dans le tableau en **Annexe 2.2** qui répertorie les informations suivantes : n° CAS, masse molaire, formule brute, structure, coefficients de partage koc et Kow, solubilité dans l'eau, temps de demi-vie dans le sol et dans l'eau (hydrolyse et photolyse). Les données pour les métabolites sont un peu plus fournies que celles pour les métabolites des NNis. Les phenylpyrazoles et leurs métabolites sont des composés faiblement solubles dans l'eau (solubilité < 50 mg/L sauf pour le desmethyl norflurazon qui est considéré comme modérément soluble). Ils possèdent un fort caractère lipophile avec un Log de Kow de 2,03 à 3,8, à l'exception des deux métabolites du chloridazon qui sont au contraire très hydrophiles et mobiles. Le fipronil et ses métabolites présentent une faible mobilité (de 167 à 7196 mL/g). Les phenylpyrazoles se dégradent rapidement par photolyse, 0,33 jours pour le fipronil, 3 jours pour le norflurazon et 40 jours pour le chloridazon.

▪ **Toxicité**

Les données toxicologiques des phenylpyrazoles sont présentées dans le **Tableau 2.3**. La toxicité aigüe (DL50) du fipronil est de 92 mg/kg (modérément toxique). Les valeurs de DL50 sont du même ordre de grandeur pour deux métabolites et plus élevées pour le fipronil desulfinyl. Le chloridazon et norflurazon sont peu ou pas toxiques. Le chloridazon desphenyl présente une toxicité similaire à la molécule mère ; le chloridazon methyl desphenyl est un peu plus toxique. Le chloridazon, le fipronil et le fipronil desulfinyl sont les seuls phenylpyrazoles à présenter des effets neurotoxiques. Le fipronil et les métabolites cités dans le tableau ci-dessous ne présentent pas de potentiel génotoxique. Le fipronil et le norflurazon sont de possibles cancérogènes selon l’US EPA.

**Tableau 2.3. Données toxicologiques sur la famille des phenylpyrazoles et ses métabolites** (AFSSA, 2005 Évaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil + EFSA, 2007)

Molécules mères	Toxicité chronique DJA (mg/kg/j)	Toxicité aigüe DL50 (mg/kg)	PE	CMR	Géno-toxicité	Effet sur la reproduction et le développement	Neuro-toxicité
<b>Norflurazon</b>	0,02	> 5000	-	Possible (US EPA)	-	Possible	Non
<b>Fipronil</b>	0,0002	92	Possible	Possible (US EPA)	Non	Possible	Oui
Fipronil desulfinyl MB 46513	-	16	-	-	Non	-	Oui
Fipronil amide RPA 200766	-	> 2000	-	-	Non	-	Non
Fipronil sulfone MB 46136	-	218	-	-	Non	-	Non
Fipronil sulfide MB 45950	-	83	-	-	Non	-	Non
RPA 105048	-	467	-	-	Non	-	Non
<b>Chloridazon</b>	0,1	2140	-	Non	Non	Possible	Possible
Chloridazon desphenyl	0,1	> 5000	-	-	Non	-	-
Chloridazon methyl desphenyl	-	1200	-	-	-	-	-

▪ **Mécanismes de dégradation et métabolites des phenylpyrazoles**

Plusieurs métabolites du fipronil ont été identifiés : fipronil sulfide, fipronil desulfinyl, fipronil amide et fipronil sulfone (McMahen *et al.*, 2016). Plusieurs voies de dégradation sont possibles

: la photodégradation à la surface des plantes (Fipronil desulfinyl et RPA 104614), du sol, ou de l'eau, l'hydrolyse, des réactions d'oxydation et de réduction dans le sol (**Figure 2.8**).

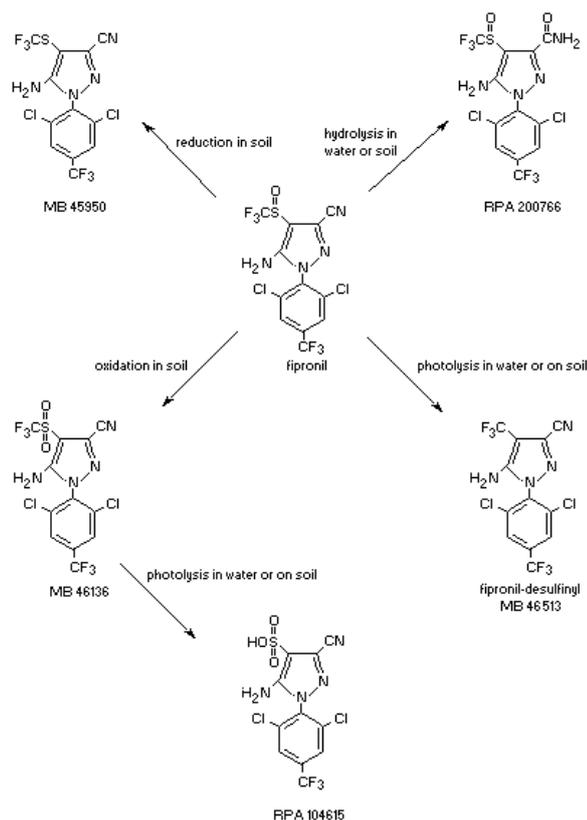


Figure 2.8. Principales voies de dégradation du fipronil (FAO, 1997)

Deux métabolites sont connus pour le chloridazon : chloridazon desphenyl (CD) et chloridazon methyl desphenyl (CMD). Le chloridazon est stable dans les milieux aquatiques à tous les pH. Par l'action des micro-organismes présents dans les sols, le chloridazon se dégrade en CD qui ne possède plus d'activité herbicide. Ces micro-organismes peuvent également agir sur le CD par méthylation pour former le CMD. Le norflurazon possède un métabolite : le norflurazon desmethyl. Il est stable dans des conditions acides ou alcalines mais rapidement dégradé par la lumière dans les sols, les plantes et l'eau, pour former le norflurazon desmethyl par déméthylation.

▪ **Occurrence des métabolites des phenylpyrazoles dans les eaux**

Peu de publications (moins d'une dizaine) sont consacrées à ces trois molécules et à leurs métabolites. Les données d'occurrence recensées sont présentées dans le **Tableau 2.4**. En 2007

en Allemagne, Buttiglieri *et al.*, ont mené une campagne sur le chloridazon et un de ses métabolites, le chloridazon desphenyl. Ces deux composés ont été détectés dans les eaux de surface, le parent à des concentrations très faibles, 0,01 µg/L en moyenne, 0,89 µg/L au maximum, le métabolite à des concentrations plus élevées, 0,72 µg/L en moyenne, 7,4 µg/L au maximum, bien au-dessus des seuils réglementaires. Le chloridazon desphenyl a été quantifié tout au long de l'année, le parent uniquement sur la période d'avril à décembre, à de très faibles teneurs, avec un pic en mai. Le métabolite serait ainsi beaucoup plus persistant que la molécule mère dans les eaux de surface. Les deux métabolites du chloridazon ont été dosés dans les eaux souterraines dans des échantillons provenant de 23 pays Européens à une fréquence de 16,5% pour le chloridazon desphenyl (13 µg/L au maximum et 0,177 µg/L en moyenne) et 6,1% pour le chloridazon methyl desphenyl (1,2 µg/L au maximum et 19,1 ng/L en moyenne). Les concentrations obtenues sont considérées comme préoccupantes (Loos *et al.*, 2010)

Le fipronil et ses métabolites ont également été retrouvés dans les eaux de surface aux Etats-Unis (Wu *et al.*, 2015). Le fipronil a été détecté sur 4 des 5 sites étudiés, à des concentrations comprises entre 0,5 et 207,3 ng/L. Les fipronil sulfone et sulfide ont été détectés sur 3 des sites à des concentrations comprises respectivement entre 0,46 et 57,75 ng/L, 0,40 et 26,92 ng/L. D'autres métabolites du fipronil ont été quantifiés à moins de 1 ng/L dans les eaux de surface (Mitchel *et al.*, 2016 et Li *et al.*, 2019).

Deux autres études confirment la présence des métabolites de phenylpyrazoles en Europe, notamment en Allemagne et en Suisse, à des concentrations élevées (Reemtsma *et al.*, 2013 et Kiefer *et al.*, 2019). Dans l'étude menée par Keifer *et al.* (2019), deux métabolites du chloridazon et du fipronil ont été quantifiés à des concentrations bien supérieures à celle des molécules mères. En effet la concentration maximale mesurée pour le chloridazon est de 8,3 ng/L alors que celles de ses métabolites sont 100 à 200 fois plus élevées. Par ailleurs, le parent a été détecté dans seulement 22% des échantillons alors que les fréquences de détection des métabolites sont de 70% (CD) et 90% (CMD). Tous les métabolites du fipronil ont été recherchés mais seulement 2 ont été quantifiés à des concentrations plus faibles que les métabolites cités précédemment et dans moins d'échantillons. Le fipronil ainsi que les fipronil sulfone, sulfide et desulfinyl n'ont pas été détectés, cela peut être dû à des limites de détection élevées (respectivement 10, 35, 50 et 45 ng/L), à leur faible mobilité et/ou à une faible utilisation au cours des dix dernières années.

Tableau 2.4. Occurrence des métabolites des phénylpyrazoles

Métabolites des Phénylpyrazoles	Concentrations (ng/L)			Matrices	Pays	Références
	Min.	Max.	Moy.			
Chloridazon-desphenyl	-	320	107	Eaux de surface	Etats-Unis	Buttiglieri <i>et al.</i> , 2009
	-	9500	> 50	Eaux de surface et souterraines	Allemagne	Weber <i>et al.</i> , 2007
	nd	13000	176,9	Eaux souterraines	Europe	Loos <i>et al.</i> , 2010
	1	1800	440	Eaux souterraines	Suisse	Kiefer <i>et al.</i> , 2019
Chloridazon-methyldesphenyl	nd	1200	19,1	Eaux souterraines	Europe	Loos <i>et al.</i> , 2010
	32	679	-	Eaux souterraines	Allemagne	Reemtsma <i>et al.</i> , 2013
	0,8	670	126	Eaux souterraines	Suisse	Kiefer <i>et al.</i> , 2019
Fipronil amide	-	2	-	Eaux souterraines	Allemagne	Reemtsma <i>et al.</i> , 2013
	-	71	-	Eaux souterraines	Suisse	Kiefer <i>et al.</i> , 2019
Fipronil desulfinyl	0,164	0,395	0,254	Eaux de surface	Allemagne	Michel <i>et al.</i> , 2016
	nd	0,05	-	Eaux de surface	Chine	Li <i>et al.</i> , 2019
Fipronil RPA 106681	-	120	-	Eaux souterraines	Suisse	Kiefer <i>et al.</i> , 2019
Fipronil RPA 200761	-	71	-	Eaux souterraines	Suisse	Kiefer <i>et al.</i> , 2019
Fipronil Sulfide	0,4	26,92	-	Eaux de surface	Etats-Unis	Wu <i>et al.</i> , 2015
	0,06	1,09	-	Eaux de surface	Chine	Li <i>et al.</i> , 2019
Fipronil sulfone	0,45	57,75	-	Eaux de surface	Etats-Unis	Wu <i>et al.</i> , 2015
	0,095	0,373	0,191	Eaux de surface	Etats-Unis	Michel <i>et al.</i> , 2016
	nd	0,54	-	Eaux de surface	Chine	Li <i>et al.</i> , 2019

Les concentrations mesurées dans les eaux de surface et souterraines s'avèrent bien supérieures aux seuils des normes de qualité pour les métabolites du chloridazon. En revanche, les concentrations pour les métabolites du fipronil sont plus faibles et moins inquiétantes (à l'exception des deux métabolites détectés dans l'étude de Kiefer *et al.* (2019)). Les concentrations importantes retrouvées pour les métabolites du chloridazon peuvent s'expliquer par leur importante mobilité et leur fort caractère hydrophile comparé à la molécule mère, des propriétés qui leur confèrent un fort potentiel de contamination des ressources.

2.1.4. Organophosphorés (Ops)

▪ Structure chimique

Les organophosphorés sont des pesticides utilisés en milieu agricole comme insecticides, développés à partir de 1944 avec le parathion, en remplacement des organochlorés. Depuis leur apparition, plus de 80 composés organophosphorés ont été utilisés. Ce sont des esters ou des amides des acides phosphorique, phosphonique, thiophosphorique et thiophosphonique (**Figure 2.9**) dont les noms des substances actives sont le plus souvent identifiables par leur terminaison en « phos » ou en « thion ». Ils peuvent être classés en trois groupes selon la nature du groupe X (**Figure 2.9**) : (i) les aliphatiques (malathion), (ii) les aromatiques (parathion), (iii) les hétérocycliques (phosmet). Ils peuvent également être classés selon le nombre d'atomes de soufre : les organophosphorés (dichlorvos), les thio-organophosphorés (chlorpyrifos-methyl, pirimiphos-methyl) et les dithio-organophosphorés (phosmet, malathion).

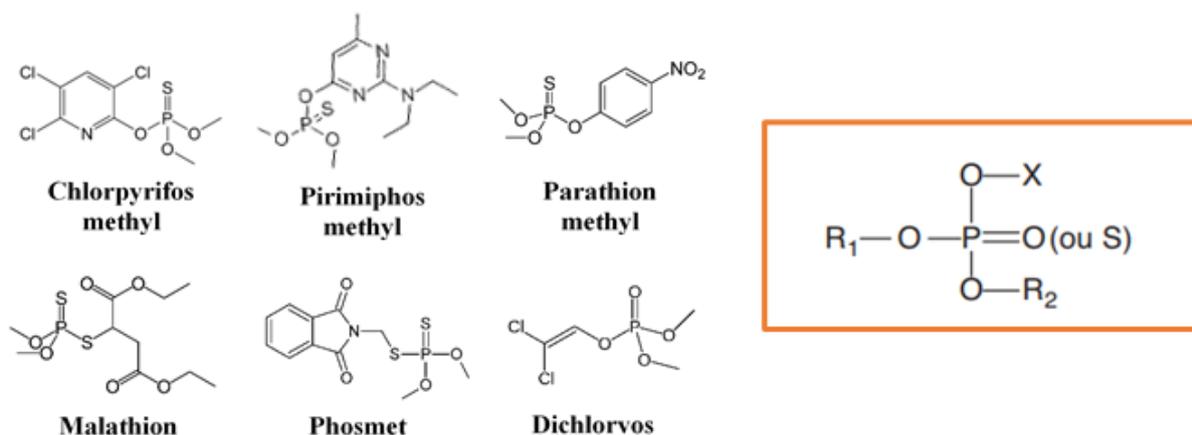


Figure 2.9. Structure chimique des organophosphorés - Exemple de structures de six organophosphorés

▪ Mode d'action et utilisation des Ops

Les Ops sont des insecticides synthétiques dont le mode d'action principal est de bloquer la dégradation de l'acétylcholine par inhibition des cholinestérases. L'élimination des insectes nuisibles se fait par contact, digestion ou inhalation de ces molécules neurotoxiques en agissant sur le système nerveux. Ils sont utilisés en agriculture, horticulture et entretien paysager.

▪ Tonnages et ventes

Les informations relatives aux quantités de substances actives vendues en France sont issues de la BNV-D. Depuis 2008, les données sont disponibles pour 19 organophosphorés et présentées en **Annexe 2.3**. En janvier 2020, seuls 11 OPs sont encore autorisés ; ces composés ont subi de nombreuses restrictions d’usage, notamment dans le milieu agricole. Entre 2008 et 2018, en moyenne, les molécules les plus utilisées en France ont été le fosetyl, le toclophos-méthyl et l’étephon (voir tableau des ventes en **Annexe 2.3**). En 2018, 3680 tonnes d’Ops ont été vendues, ce qui représente seulement 4% des ventes totales de substances actives de pesticides en France. En 2018, les 3 organophosphorés les plus utilisés sont le fosetyl, l’étephon et le phosmet (**Tableau 2.5**). A eux trois, ils représentent 93% des ventes totales de substances actives d’Ops (76%, 10%, et 7% respectivement).

**Tableau 2.5. Quantité de substances actives vendues en France pour la famille des organophosphorés entre 2016 et 2018 et moyenne entre 2008-2018**

Organophosphorés	2016		2017		2018		2008-2018	2020
	Rang	Qtés vendues (kg)	Rang	Qtés vendues (kg)	Rang	Qtés vendues (kg)	Moy. Qtés vendues	Autorisation en France
<b>Fosetyl</b>	<b>1</b>	1891813	<b>1</b>	1852024	<b>1</b>	2801886	1925694	Oui
<b>Etephon</b>	<b>2</b>	371758	<b>2</b>	321745	<b>2</b>	383741	312565	Oui
<b>Phosmet</b>	5	61255	4	125990	<b>3</b>	246898	44571	Oui
<b>Chlorpyrifos-méthyl</b>	4	77272	<b>3</b>	133846	4	199066	93993	Oui
<b>Pirimifos-méthyl</b>	6	24327	5	20275	5	26566	38815	Oui
<b>Etofenprox</b>	9	1430	7	4790	6	9274	1696	Oui
<b>Ethoprophos</b>	8	3204	6	9452	7	9106	13533	Oui
<b>Fosthiazate</b>	7	5867	8	4175	8	2674	8213	Non
<b>Chlorpyrifos-éthyl</b>	<b>3</b>	125945	9	2628	9	848	110133	Non
<b>Malathion</b>	11	67	10	133	10	35	4153	Oui
<b>Diazinon</b>	14	15	11	16	11	10	623	Oui
<b>Phosalone</b>	13	41	15	7	12	9	713	Non
<b>Dichlorvos</b>	15	7	12	16	13	3	68	Oui
<b>Fenitrothion</b>	16	0,3	16	0	14	3	307	Non
<b>Diméthoate</b>	10	831	13	15	15	2	11380	Non
<b>Toclofos-méthyl</b>	12	48	14	15	16	-	865861	Non
<b>Oxydemeton-méthyl</b>	17	-	17	-	17	-	3630	Non
<b>Chlormephos</b>	18	-	18	-	18	-	5	Non
<b>Phoxim</b>	19	-	19	-	19	-	0,3	Non

\*Fenamiphos autorisé en 2020 mais aucune donnée de vente disponible

▪ **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés chimiques de 80 organophosphorés sont présentées dans le tableau en **Annexe 2.4** : coefficients de partage koc et Kow, solubilité dans l'eau, temps de demi-vie dans le sol et dans l'eau (hydrolyse et photolyse). Les propriétés physico-chimiques pour les métabolites ne seront pas discutées dans cette partie. En effet, un nombre important de métabolites existent pour l'ensemble des composés de cette famille et les données ne sont pas toujours renseignées. A noter que le methamidophos, l'omethoate et le dichlorvos sont respectivement des métabolites de l'acéphate, du dimethoate et du trichlorfon mais également des molécules mères. Les Ops ont des masses moléculaires comprises entre 144 et 466 g/mol. La solubilité dans l'eau des Ops est assez variée : de 0,001 à 1200000 mg/L (valeurs min/max pour le temephos et l'oxydemeton-methyl respectivement). La plupart des Ops ont un caractère lipophile (Log Kow majoritairement positif et > 3) et donc une affinité moindre avec l'eau. Les Ops présentent globalement une mobilité modérée à faible (**Tableau 2.6**). Certains Ops possèdent des caractéristiques particulières comme par exemple l'oxydemeton-methyl, le fosetyl, le dimefox, le phosphamidon ou le mevinphos. Ces derniers sont très solubles dans l'eau > 10000 mg/L avec laquelle ils ont une très forte affinité (Log Kow < 1). Ils sont également très mobiles, ce qui suggère leur possible présence et rémanence dans les milieux aqueux. L'omethoate et le methamidophos possèdent les mêmes propriétés : ils possèdent une solubilité et une affinité pour l'eau plus élevées que le dimethoate et l'acephate leur molécules mères et une mobilité similaire ou supérieure.

**Tableau 2.6. Bilan des propriétés physico-chimiques des Ops**

Critères	Classes	% composés	Exemples
<b>Solubilité (mg/L)</b>	<b>Haute</b> (> 500)	30%	Oxydemeton-methyl, Fosetyl
	<b>Modérée</b> (50-500)	21%	Diazinon, Parathion-methyl
	<b>Faible</b> (< 50)	39%	Chlorpyrifos, Temephos
<b>Affinité avec l'eau (Log Kow)</b>	<b>Haute</b> (< 1)	11%	Vamidotion, Methamidophos
	<b>Modérée</b> (1-3)	29%	Malathion, Phosmet
	<b>Faible</b> (> 3)	60%	Etofenprox, Prothiofos
<b>Mobilité (koc en mg/L)</b>	<b>Haute</b> (< 75)	24%	Methamidophos, Fosetyl
	<b>Modérée</b> (75-4000)	60%	Fosthiazate, Phoxim
	<b>Faible</b> (> 4000)	16%	Temephos, Carbopenothion

▪ **Toxicité**

Les données toxicologiques concernant la toxicité aiguë, la dose journalière admissible, le caractère cancérigène et perturbateur endocrinien et les effets neurotoxiques, génotoxiques et sur la reproduction sont détaillés dans le tableau en **Annexe 2.5** pour les 80 Ops. La toxicité aiguë des Ops, définie par la DL50 par voie orale chez le rat, est très variable. Le parathion-ethyl est considéré comme hautement toxique (DL50 de 2 mg/kg) comparé au chlorpyrifos-methyl qui a une DL50 de 2814 mg/kg. Selon l'échelle de Hodge et Sterner (Hodge et Sterner, 1943), les Ops se trouvent dans les catégories 2, 3 et 4, c'est-à-dire hautement, modérément et légèrement toxiques (**Tableau 2.7**). Aucun composé n'est classé dans la catégorie 1 - extrêmement toxique (< 1 mg/Kg) - et dans les catégories 5 et 6 - peu toxique et inoffensif. Les molécules ayant les DJA les plus faibles sont le dichlorvos, le prothiophos et le chlorthiophos, elles sont donc susceptibles d'être plus toxiques à long terme.

**Tableau 2.7. Données toxicologiques relatives aux Ops**

Critères	Classes	% composés	Exemples
<b>DL50 (mg/kg)</b>	<b>Haute</b> (1-50)	41%	Parathion-methyl, Phorate
	<b>Modérée</b> (50-500)	35%	Phosalone, Phosmet
	<b>Légalement</b> (500-5000)	23%	Chlorpyrifos-methyl, Malathion

Plusieurs molécules sont classées comme cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques avérées, supposées ou suspectées de catégorie 1A, 1B ou 2 selon la réglementation EC 1272/2008. Par exemple, le phophamidon, monocrotofos et fenthion sont classés mutagènes de catégorie 2. Ce sont donc des substances préoccupantes qui pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains. Certaines molécules sont également classées cancérigènes par le CIRC. La parathion, le dichlorvos et le tetrachlorvinphos sont classés dans la catégorie 2B (agent potentiellement cancérigène pour l'homme). Le diazinon et malathion sont des agents probablement cancérigènes pour l'homme de catégorie 2A. L'US EPA a également classé 8 molécules comme de possible cancérigènes et le trichlorfon comme cancérigène avéré. 57% (46) des molécules ne sont pas cancérigènes ; aucune donnée n'est disponible pour 19 molécules. Le parathion-methyl et l'etephon sont inclassables (catégorie 3 selon le CIRC). Concernant le caractère perturbateur endocrinien, aucune information n'est disponible pour plus de la moitié des

composés. 6% (5) des molécules comme le mevinphos, l'acephate ou l'omethoate ont été classées comme PE. Pour le reste des molécules, il n'y a pas d'effet PE (14%, 11 composés) ou un effet suspecté/possible (20%, 16 composés). L'ensemble des Ops sont neurotoxiques à l'exception du bromophos, du parathion et de l'etofenprox. Pour 67% des composés, aucune information n'est disponible concernant la génotoxicité ; seuls le dimethoate et l'ethoprofos sont considérés comme génotoxiques, et le reste des composés non génotoxiques. De la même façon, aucune information n'est disponible concernant l'effet sur la reproduction pour la moitié des composés, 35% ont un effet possible et le reste des composés n'a pas d'effet.

▪ Mécanismes de dégradation et métabolites des Ops

La photodégradation des organophosphorés est plus ou moins rapide. Le fenamiphos et le pirimiphos-méthyl peuvent se dégrader en moins de 5 h. En revanche l'oxydemeton-méthyl est persistant et se dégrade en 222 jours (Tableau Annexe 2.4). Les organophosphorés peuvent se dégrader facilement en leur forme oxon ( $P=S \rightarrow P=O$ ) par des réactions d'oxydation, sous l'influence de la lumière (Pelit *et al.*, 2012). Ils peuvent aussi subir des réactions d'isomérisation. Le fenitrothion peut, par exemple, se dégrader en fenitrooxon par oxydation, s'hydrolyser en 3-méthyl-4-nitrophenol ou former son isomère le S-méthyl par isomérisation (Figure 2.10).

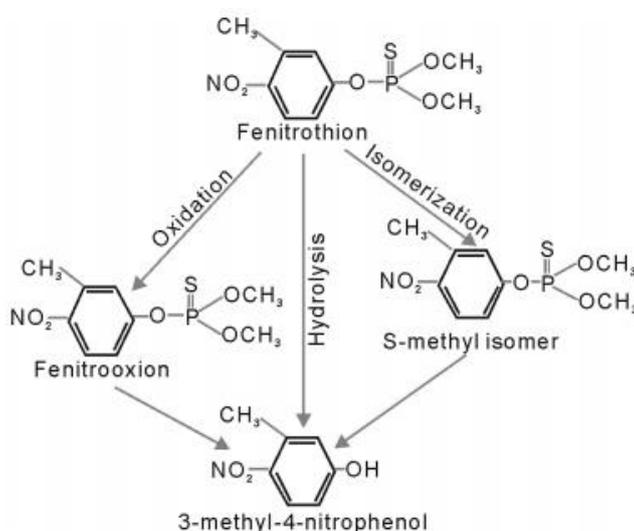


Figure 2.10. Photodégradation du fenitrothion (Kumar *et al.*, 2018)

L'hydrolyse des organophosphorés met en jeu des mécanismes de clivage des liaisons P-S ou P-O. Une dizaine de composés sont stables en milieu aqueux et ne s'hydrolysent pas ou peu. Le formothion et le phosmet s'hydrolysent en quelques heures, contrairement à la phosalone qui se dégrade sur plus de 321 jours. Le chlorpyrifos et le diazinon peuvent s'hydrolyser directement, respectivement en 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP) et en 2-isopropyl-6-méthyl-4-pyrimidinol (IMP), ou indirectement via leur forme oxon (**Figure 2.11**). Le nombre de métabolites identifiés dans la littérature pour le Ops est conséquent. De façon générale, les composés parents se dégradent en leur forme oxon, sulfoxyde ou sulfone.

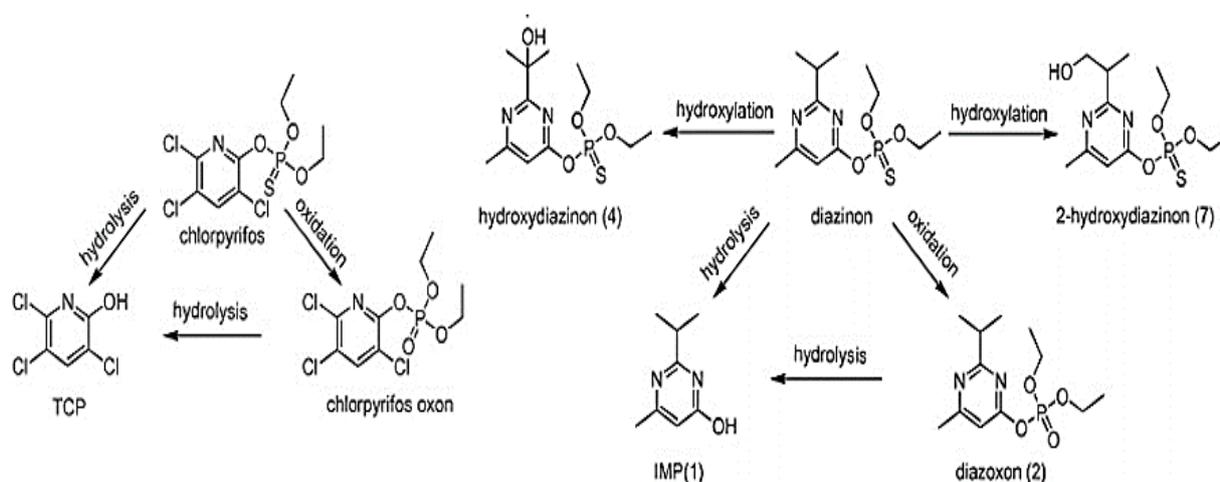


Figure 2.11. Hydrolyse du chlorpyrifos et du diazinon (Zhang *et al.*, 2011)

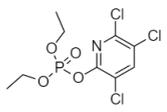
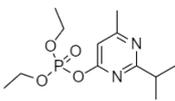
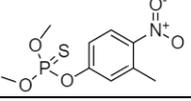
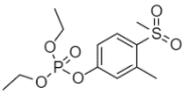
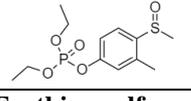
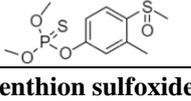
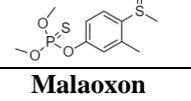
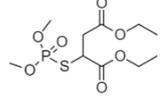
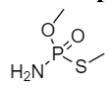
#### ▪ Occurrence des métabolites des organophosphorés

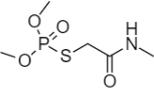
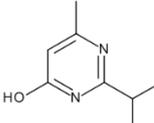
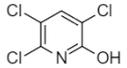
Les concentrations détectées pour douze métabolites d'Ops ont été reportées dans la littérature pour 2 métabolites du diazinon (diazooxon et pyrimidinol), 2 métabolites du chlorpyrifos (chlorpyrifos oxon, 3,5,6-trichloro-2-pyridinol), 4 métabolites du fenthion, 1 métabolite du fenitrothion, 1 métabolite de l'acéphate, le méthamidophos et 1 métabolite du diméthoate, l'ométhoate. (**Tableau 2.8**).

Les métabolites des Ops ont été uniquement recherchés et détectés dans les eaux de surface dans 11 articles scientifiques. De très fortes concentrations ont été détectées pour le chlorpyrifos oxon et le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, respectivement 18,6 µg/L et 2,2 µg/L, et pour la molécule mère (4,5 µg/L) dans l'étude menée par Olsson *et al.* (2013) en Israël. Dans cette publication, les résultats obtenus sont à mettre en relation avec le climat de la région de Jordanie en septembre. Durant cette période en effet, de fortes précipitations propices aux phénomènes de lessivage et de ruissellement pourraient expliquer les fortes concentrations détectées. De plus,

les sites de prélèvements choisis drainent de nombreux champs agricoles et vergers, d'où des teneurs élevées. Pour les métabolites du fenthion, les concentrations rapportées varient de quelques ng/L à 20 ng/L (Palma *et al.*, 2014, Masia *et al.*, 2013 et Cancapa *et al.*, 2016). Les deux métabolites du diazinon ont été recherchés dans l'étude de Climent *et al.* (2019), mais seul le pyrimidinol a été détecté, en moyenne à une concentration de 99 ng/L dans 42% des échantillons. Stamatis *et al.* (2013) ont étudié sur 3 années les variations des concentrations d'une dizaine de pesticides et du malaoxon à différentes saisons. Les plus fortes concentrations en malaoxon ont été relevées au printemps et en été, comme pour la plupart des autres insecticides étudiés (dichlorvos, parathion-méthyl, chlorpyrifos et pirimiphos-méthyl) avec une fréquence de détection de 35%. Le methamidophos et l'omethoate sont les deux métabolites les plus étudiés puisqu'ils sont également des principes actifs, avec des concentrations maximales variant respectivement de 3,47 à 1680 ng/L et de 3,7 à 81,67 ng/L. En conclusion, peu de données d'occurrence sont disponibles pour les métabolites des organophosphorés malgré leur nombre important et leur possible toxicité notamment pour la forme oxon.

Tableau 2.8. Occurrence des métabolites des organophosphorés dans les milieux aqueux

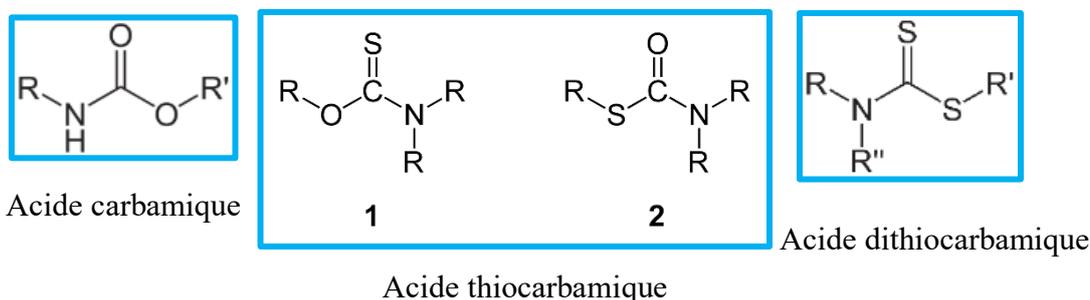
Métabolites des Ops	N° CAS	Concentrations (ng/L)			Matrices	Pays	Références
		Min.	Max.	Moy			
<b>Chlorpyrifos Oxon</b> 	5598-52-7	nd	1860 0	-	Eaux de surface	Israël	Olsson <i>et al.</i> , 2013
		-	54	-	Eaux de surface	Chili	Climent <i>et al.</i> , 2019
<b>Diazooxon</b> 	962-58-3	nd	nd	nd	Eaux de surface	Chili	Climent <i>et al.</i> , 2019
<b>Fenitrothion oxon</b> 	2255-17-6	0,37	0,37	-	Eaux de surface	Espagne	Palma <i>et al.</i> , 2014
<b>Fenoxon sulfone</b> 	14086-35-2	1	20,8	-	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2013
<b>Fenoxon sulfoxide</b> 	6552-13-2	-	-	-	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2013
<b>Fenthion sulfone</b> 	3761-42-0	-	2,64	-	Eaux de surface	Espagne	Ccancapa <i>et al.</i> , 2016
		13,7	13,7	-	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2013
<b>Fenthion sulfoxide</b> 	3761-41-9	-	2,64	-	Eaux de surface	Espagne	Ccancapa <i>et al.</i> , 2016
		-	-	-	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2013
<b>Malaoxon</b> 	1634-78-2	0,15	1,44	-	Eaux de surface	Espagne	Palma <i>et al.</i> , 2014
		< LD	80,6	5,5	Eaux de surface	Grèce	Stamatis <i>et al.</i> , 2013
<b>Methamidophos</b> 	10265-92-6	nd	nd	nd	Eaux de surface	Chili	Climent <i>et al.</i> , 2019
		20	1680	790	Eaux de surface		Sun <i>et al.</i> , 2018
		20,95	35,9	25,9 9	Eaux de surface	Chine	Chen <i>et al.</i> , 2018
		4,0	-	-	Eaux de surface	Espagne	Farré <i>et al.</i> , 2014
		7,71	11,7 1	1,3	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2013
		25,65	81,6 7	46,6 3	Eau de surface	Chine	Chen <i>et al.</i> , 2018
		-	3,47	0,14	Eaux de surface	Espagne	Ccancapa <i>et al.</i> , 2016
0,11	4,92	1,63	Eaux de surface	Chine	Xu <i>et al.</i> , 2019		

Métabolites des Ops	N° CAS	Concentrations (ng/L)			Matrices	Pays	Références
<b>Omethoate</b> 	1113-02-6	4	4	-	Eaux de surface	Espagne	Farré <i>et al.</i> , 2014
		8,6	11,7	-	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2013
		3,47	3,47	-	Eaux de surface	Espagne	Ccancapa <i>et al.</i> , 2016
		25,65	81,6	46,0	Eau de surface	Chine	Chen <i>et al.</i> , 2018
<b>Pyrimidinol</b> 	2814-20-2	-	99	-	Eau de surface	Chili	Climent <i>et al.</i> , 2019
<b>3,5,6-trichloro-2-pyridinol</b> 	6515-38-4	< LOQ	2200	-	Eaux de surface	Israel	Olsson <i>et al.</i> , 2013

### 2.1.5. Carbamates

#### ▪ Structure chimique

Le premier carbamate introduit sur le marché a été le carbaryl en 1956. Les carbamates sont des dérivés des acides carbamique, thiocarbamique et dithiocarbamique dont les structures sont présentées sur la **Figure 2.12**.



**Figure 2.12. Structures chimiques des carbamates**

Cette famille couvre une large gamme de principes actifs dont l'activité dépend de la structure de la molécule : insecticides (NH-CH<sub>3</sub>), herbicides (NH-groupe aromatique) et fongicides (NH-groupe benzimidazole). Parmi les insecticides, on distingue les méthyl carbamate à structure cyclique (carbaryl), à structure hétérocyclique (carbofuran) et à chaîne aliphatique (methomyl). Les thiocarbamates et dithiocarbamates ont surtout une activité herbicide ou fongicide comme le triallate ou le mancozèbe (**Figure 2.13**).

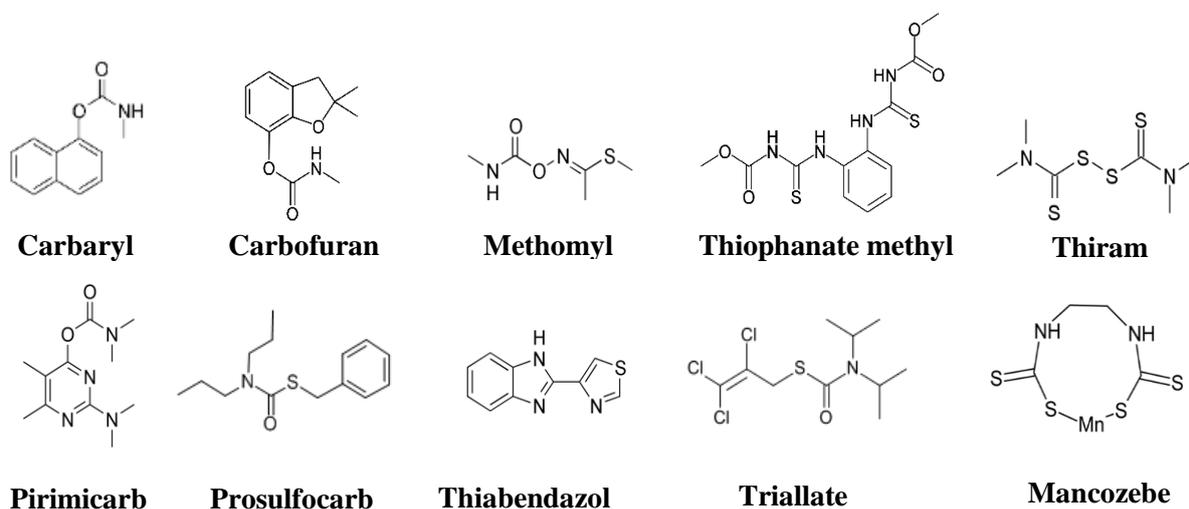


Figure 2.13. Structures chimiques des carbamates - Exemple de structures de huit carbamates

#### ▪ Mode d'action et utilisation des Carbamates

En tant qu'insecticides, les carbamates sont des inhibiteurs de neurotransmetteurs comme l'acétylcholine. Ils sont utilisés principalement en agriculture, mais aussi chez les particuliers et dans les jardins. Leur action herbicide cible la destruction des graminées en agissant sur la division cellulaire, en inhibant la synthèse des lipides, ou en bloquant la photosynthèse. Les fongicides appartenant aux dérivés des thiocarbamates ou des dithiocarbamates agissent en libérant des isocyanates, molécules actives qui bloquent le groupement S-H des enzymes, perturbant ainsi le métabolisme des champignons.

#### ▪ Tonnage et ventes

Les informations sur les quantités de substances actives vendues en France sont issues de la BNV-D. Depuis 2008, les données sont disponibles pour 30 carbamates et présentées en **Annexe 2.6**. En janvier 2020, seuls 18 carbamates étaient toujours autorisés, ces composés ayant subi de nombreuses restrictions d'usage, notamment en milieu agricole. En moyenne, entre 2008 et 2018, les molécules les plus utilisées en France ont été le mancozebe, le prosulfocarb et le metiram avec 79% des ventes totales de carbamates (40%, 28% et 11% respectivement) (**Tableau 2.9**). En 2018, 13687 tonnes de carbamates ont été vendues, ce qui représente 16% des ventes totales de substances actives de pesticides en France.

Tableau 2.9. Quantités de substances actives des carbamates vendues entre 2016 et 2018 (bleu foncé : dithiocarbamates bleu clair : carbamates et thiocarbamates)

Carbamates	2016		2017		2018		2008-2018	2020
	Ran g	Qté vendues	Ran g	Qté vendues	Ran g	Qté vendues	Moyenne ventes	Autorisation en France
<b>Mancozebe</b>	1	4056516	1	4623921	1	5835336	2350895	Autorisé
<b>Prosulfocarb</b>	2	2351509	2	2291711	2	4596108	3342813	Autorisé
<b>Metiram</b>	3	1147416	3	1139592	3	1214611	885269	Autorisé
<b>Thiram</b>	5	332813	4	386214	4	462966	340004	Non
<b>Manebe</b>	4	363760	5	271468	5	395899	211898	Autorisé
<b>Propamocarb</b>	6	257934	6	271105	6	380634	199737	Autorisé
<b>Phenmedipham</b>	7	168417	7	233116	7	302157	194876	Autorisé
<b>Triallate</b>	8	153459	8	131662	8	157399	159327	Autorisé
<b>Thiophanate methyl</b>	12	42788	10	55529	9	87437	35009	Non
<b>Methiocarb</b>	10	65832	9	78511	10	83762	69677	Non
<b>Pirimicarb</b>	11	43534	12	37527	11	55900	67351	Autorisé
<b>Benfuracarb</b>	13	24373	13	23133	12	51363	30362	Autorisé
<b>Chlorpropham</b>	14	17197	14	10747	13	14097	52511	Autorisé
<b>Carbetamide</b>	15	11015	15	10562	14	12010	13494	Autorisé
<b>Carbofuran</b>	9	80862	11	46936	15	8944	187060	Non
<b>Ziram</b>	21	1174	17	5599	16	8200	8187	Autorisé
<b>Desmedipham</b>	17	5618	19	4354	17	6866	12510	Autorisé
<b>Iprovalicarb</b>	16	8139	16	6894	18	6315	7952	Autorisé
<b>Thiabendazole</b>	18	4760	18	4902	19	4684	8416	Autorisé
<b>Carbosulfan</b>	20	1279	21	878	20	1900	1851	Autorisé
<b>Carbendazim</b>	19	2029	20	1771	21	749	70237	Non
<b>Fenoxycarb</b>	22	101	22	58	22	12	4182	Non
<b>Oxamyl</b>	24	2	24	1	23	0,1	34347	Non
<b>Indoxacarb</b>	23	12	23	3	24	-	10869	Non
<b>Carbaryl</b>	25	-	25	-	25	-	67847	Non
<b>Propineb</b>	26	-	26	-	26	-	10361	Non
<b>Methomyl</b>	27	-	27	-	27	-	6894	Non
<b>Benthiavalicarb</b>	28	-	28	-	28	-	4927	Non
<b>Formetanate</b>	29	-	29	-	29	-	714	Autorisé
<b>Thiodicarb</b>	30	-	30	-	30	-	6	Non

\*Formetanate autorisé en 2020 mais pas de données de ventes

#### ▪ Propriétés physico-chimiques

Les propriétés chimiques de 55 carbamates sont présentées dans le tableau en **Annexe 2.7** qui fournit les informations suivantes : coefficients de partage koc et Kow, solubilité dans l'eau, temps de demi-vie dans le sol et dans l'eau (hydrolyse et photolyse). Les propriétés physico-

chimiques des métabolites ne sont pas discutées dans cette partie car de nombreux métabolites existent pour l'ensemble des composés de cette famille et les données ne sont pas toujours renseignées. A noter que le carbendazim, carbofuran et le methomyl sont 3 métabolites, respectivement du thiophanate-methyl/benomyl, du benfuracarb et du thiodicarb mais également des molécules mères. Les carbamates ont des masses moléculaires comprises entre 179 à 541 g/mol. Ils sont majoritairement peu solubles dans l'eau (solubilités entre 0,11 et 1000000 mg/L). La plupart des carbamates ont un caractère lipophile (Log Kow < 1 pour seulement 7 composés) et donc une affinité réduite pour l'eau. Les carbamates présentent globalement une mobilité modérée, liée à leur faible solubilité (**Tableau 2.10**). L'oxamyl présente des caractéristiques particulières : il est très soluble dans l'eau (148000 mg/L) et présente une affinité très forte pour cette dernière (Log Kow < 1). Il est également très mobile (16,6 mL/g), ce qui suggère sa possible présence dans les milieux aqueux. Le méthomyl possède une solubilité, une affinité pour l'eau et une mobilité supérieure à celles de la molécule mère.

**Tableau 2.10. Bilan des propriétés physico-chimiques des carbamates**

Critères	Classes	% composés	Exemples
Solubilité (mg/L)	Haute (> 500)	27%	Propamocarb, Formetanate
	Modérée (50-500)	20%	Carbofuran, Chlorpropham
	Faible (< 50)	53%	Phenmedipham, Indoxacarb
Affinité avec l'eau Log Kow	Haute (< 1)	10%	Oxamyl, formetanate
	Modérée (1-3)	55%	Carbetamide, Thiodicarb
	Faible (> 3)	35%	Carbosulfan, Indoxacarb
Mobilité Koc (mg/L)	Haute (<75)	17%	Dioxacarb, Prothiocarb
	Modérée (75-4000)	71%	Pirimicarb, Methiocarb
	Faible (>4000)	12%	Thiram, Benfuracarb

#### ▪ Toxicité

Les données toxicologiques concernant la toxicité aiguë et chronique, le caractère cancérigène et perturbateur endocrinien et les effets neurotoxiques, génotoxiques et sur la reproduction sont détaillés dans le tableau en **Annexe 2.8** pour les 55 carbamates. La toxicité aiguë des carbamates, défini par la DL50 par voie orale chez le rat, est très variable (tableau en annexe). L'aldicarb est considéré comme extrêmement toxique (DL50 de 0,93 mg/kg) comparé au fenoxycarb qui a une DL50 de 10000 mg/kg. 11 composés ont une toxicité haute comme c'est le cas pour l'aldicarb et le thiofanox (**Tableau 2.11**). 30 composés

sont modérément à légèrement toxiques 15 composés sont considérés comme très peu toxiques ou inoffensifs. Les molécules ayant les DJA les plus faibles et étant par conséquent potentiellement les plus toxiques à long terme sont l'oxamyl, le carbofuran, le methomyl et l'aldicarb.

**Tableau 2.11. Données toxicologiques pour les carbamates**

Critères	Classes	% composés	Exemples
<b>DL50 (mg/kg)</b>	<b>Haute</b> (1-50)	20%	Aldicarb, Thiofanox
	<b>Modérée</b> (50-500)	24%	Pirimicarb, indoxacarb
	<b>Légerement</b> (500-5000)	27%	Prosulfocarb, Triallate
	<b>Très peu toxique</b> (5000-15000)	29%	Thiabendazole, Thiophanate-methyl

Plusieurs carbamates sont considérés comme cancérigènes possibles ou avérés selon l'US EPA ou le CIRC (22% et 20% respectivement sur la totalité des carbamates). 47% des molécules ne sont pas cancérigènes. Le prophanam et chlorprophanam sont inclassables (catégorie 3 selon le CIRC). Pour 7 % (4 molécules), ethiofencarb, prosulfocarb, furathiocarb et prothiocarb, aucune donnée n'est disponible. Concernant le caractère perturbateur endocrinien, aucune information n'est disponible pour la moitié des composés. 20% des molécules comme le carbofuran, le benomyl ou le thiram ont été classées comme PE. Les autres molécules n'exercent pas d'effet PE (7 composés) ou ce dernier n'est que suspecté (6 composés). Les carbamates ne sont généralement pas génotoxiques ; plus de 50% ont des effets sur la reproduction et sont neurotoxiques.

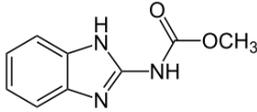
▪ **Mécanismes de dégradation et métabolites**

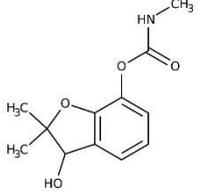
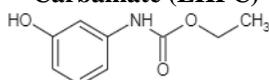
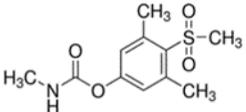
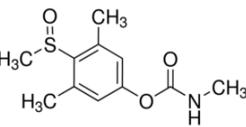
Les carbamates sont généralement transformés en produits de dégradation selon différentes voies telles que l'oxydation, l'hydrolyse, la photolyse ou encore la biodégradation. La voie majeure de dégradation dans les sols est l'hydrolyse. D'une façon générale, les carbamates ne sont pas persistants dans les sols et se dégradent très rapidement (en moyenne en 19 jours) à l'exception de l'isolan et du thiabendazole (plus de 500 jours). Les carbamates se dégradent rapidement par photodégradation. Leur potentiel de contamination à long terme est assez faible. En revanche il existe un risque fort de contamination par leurs métabolites.

▪ **Occurrence des métabolites des carbamates**

Huit métabolites de carbamates ont été décrits dans des articles scientifiques : le carbendazim, qui est également une molécule mère, le carbofuran-3-hydroxy, l'EHPC, métabolite du desmedipham, 2 métabolites du methiocarb, le TCPSA, métabolite du triallate, et deux métabolites de l'indoxacarb (IN-KT413 et IN-MP819). D'autres métabolites ont également été recherchés dans les ressources, comme l'aldicarb sulfone, le desmethyl pirimicarb, la ethiofencarb sulfone et le sulfoxide mais ils n'ont pas été détectés (Casado *et al.*, 2018). 20 publications rapportent la détection de métabolites dans des eaux de surface et souterraines et dans l'eau traitée (**Tableau 2.12**). Le carbendazim, qui est également une molécule mère, est le composé dont l'occurrence dans les eaux de surface, souterraine et les eaux potables est la plus importante avec des concentrations variant de 4,1 à 9574 ng/L. Dans l'étude de Quintana *et al.* (2019), le carbendazim a été recherché dans des eaux de surface, des eaux souterraines et des eaux traitées. C'est le composé qui a été détecté avec les concentrations les plus élevées dans 60% des eaux de surface et 67 % des eaux souterraines. Dans l'eau traitée, le carbendazim n'a été détecté qu'une seule fois (31 ng/L) ce qui démontre l'efficacité des traitements appliqués dans les usines d'eau potable pour des teneurs en entrée, dans les eaux de surface et souterraines en moyenne de 9574 et 426 ng/L. Le carbendazim montre une tendance à se dégrader rapidement ou à réagir avec le chlore, ce qui pourrait entraîner la formation de sous-produit de désinfection, que l'auteur n'a pas suivi dans son étude. Dans cette étude, il a été démontré que c'est l'étape de chloration finale qui permet l'élimination du carbendazim. Pour les autres métabolites, les concentrations détectées sont plus faibles (< 20 ng/L) à l'exception du carbofuran 3-hydroxy (C<sub>max</sub> : 93 ng/L) (Reemtsma *et al.*, 2013) et du methiocarb sulfoxide (C<sub>max</sub> : 193 ng/L) (Houbraken *et al.*, 2017). De plus en plus d'études incluent les métabolites des carbamates dans leur liste de suivi d'occurrence, cependant ils ne sont pas toujours détectés.

Tableau 2.12. Occurrence des métabolites de carbamates dans les milieux aqueux

Métabolites des Carbamates	N° CAS	Concentrations (ng/L)			Matrices	Pays	Références
		Min.	Max.	Moy.			
<p><b>Carbendazim</b></p> 	10605-21-7	0,04	11,63	2,78	Eaux de surface	Espagne	Ccancapa <i>et al.</i> , 2016
		-	325,6	-	Eaux de surface	Espagne	Farré <i>et al.</i> , 2014
		9	45	-	Eaux de surface	Portugal	Gonzales rey <i>et al.</i> , 2015
		-	15	-	Eaux de surface	Rwanda	Houbraken <i>et al.</i> , 2017
		53	335	171±123	Eau traitée	Espagne	Manas <i>et al.</i> , 2017
		-	40	-	Eaux souterraines et de surface	Espagne	Pitarch <i>et al.</i> , 2016
		2	11	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013
		-	9574	-	Eaux de surface	Espagne	Quintana <i>et al.</i> , 2019
		-	426	-	Eaux souterraines	Espagne	Quintana <i>et al.</i> , 2019
		-	31	-	Eau potable	Espagne	Quintana <i>et al.</i> , 2019
		0,80	5,87	-	Eaux de surface	Chine	Wang <i>et al.</i> , 2019
		52	2239	501	Eaux de surface	Costa-Rica	Carazo rojas <i>et al.</i> , 2018
		2,51	45,19	14,29	Eaux de surface	Chine	Peng <i>et al.</i> , 2018
		41	233	86	Eaux de surface	Brésil	Caldas <i>et al.</i> , 2018
		12,66	79,39	-	Eaux de surface	Espagne	Pascual aguilar <i>et al.</i> , 2017
		0,12	178	-	Eaux de surface	Brésil	Azevedo <i>et al.</i> , 2016
		-	71	-	Eaux de surface	Canada	Metcalfe <i>et al.</i> , 2019
		1	4,1	-	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2013
		1200	-	-	Eaux souterraines et de surface	Italie	Meffe <i>et al.</i> , 2014
		-	380	-	Eaux souterraines et de surface	Espagne	Pitarch <i>et al.</i> , 2016
1	9	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013		
-	-	0,025	Eau de surface	Argentine	Geronimo <i>et al.</i> , 2014		

Métabolites des Carbamates	N°CAS	Concentrations (ng/L)			Matrices	Pays	Références
		1,91	6,75	2,54	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2015
<b>Carbofuran-3-hydroxy</b> 	16655-82-6	0,2	0,2	0,01	Eaux de surface	Espagne	Ccanccapa <i>et al.</i> , 2016
		8,47	8,47	0,35	Eaux de surface	Espagne	Ccanccapa <i>et al.</i> , 2016
		2,9-8,5	8,5	-	Eaux de surface	Espagne	Masia <i>et al.</i> , 2013
		45-93	93	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013
<b>Ethyl-(3-hydroxyphenyl) Carbamate (EHPC)</b> 	7159-96-8	3	11	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013
<b>Indoxacarb IN-KT413</b>		1	6	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013
<b>Indoxacarb MP 819</b>		1	2	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013
<b>Methiocarb sulfone</b> 	2179-25-1	8	22	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013
<b>Methiocarb sulfoxide</b> 	2635-10-1	-	193	-	Eaux de surface	Rwanda	Houbraken <i>et al.</i> , 2017
		2	-	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013
		-	37	-	Eaux souterraines	Espagne	Herrero-hernandes <i>et al.</i> , 2013
		-	39	-	Eaux de surface	Espagne	Herrero-hernandes <i>et al.</i> , 2013
<b>2,3,3-trichloro-prop-2-en-sulfonic acid (TCPSA)</b>		7	-	-	Eaux souterraines et de surface	Allemagne	Reemstma <i>et al.</i> , 2013

**Bilan sur les 4 familles de pesticides**

L'usage des pesticides est soumis à une réglementation de plus en plus stricte, avec notamment le plan Ecophyto II +. Le gouvernement vise une diminution de 50% de l'usage des pesticides et un retrait des substances jugées dangereuses dont les carbamates, organophosphorés, phenylpyrazoles et néonicotinoides en sont le témoin. En 2017, lors des premières recherches effectuées sur ces quatre familles, 46 molécules étaient encore autorisées. Début 2020, 118 molécules sont interdites parmi les NNis, OPs, carbamates et phenylpyrazoles et seulement 28 sont encore autorisées (10 **Ops** et 18 **carbamates**) (**Tableau 2.13**).

**Tableau 2.13. Substances actives autorisées en France en 2020 (site internet E-Phy, ANSES, consulté en janvier 2020)**

Benthiavdicarb	Fosetyl	Pirimicarb
Carbetamide	Fosthiazate	Pirimifos methyl
Chlorpyrifos ethyl	Indoxacarb	Propamocarb
Chlorpyrifos methyl	Iprovalicarb	Prosulfocarb
Diethofencarb	Malathion	Thiabendazole
Etofenprox	Mancozebe	Thiophanate-methyl
Fenamiphos	Metiram	Toclofos-methyl
Fenoxycarb	Oxamyl	Triallate
Formetanate	Phenmedipham	Ziram
	Phosmet	

Les carbamates sont les plus utilisés depuis 2018, suivis des organophosphorés (**Figure 2.14**). Dans le « top 3 » des substances actives les plus vendues figurent le mancozebe (carbamate), le prosulfocarb (carbamate) et le fosetyl (OPs). En 2018, la somme des ventes de ces quatre familles ne représentait que 21% des ventes totales de pesticides.

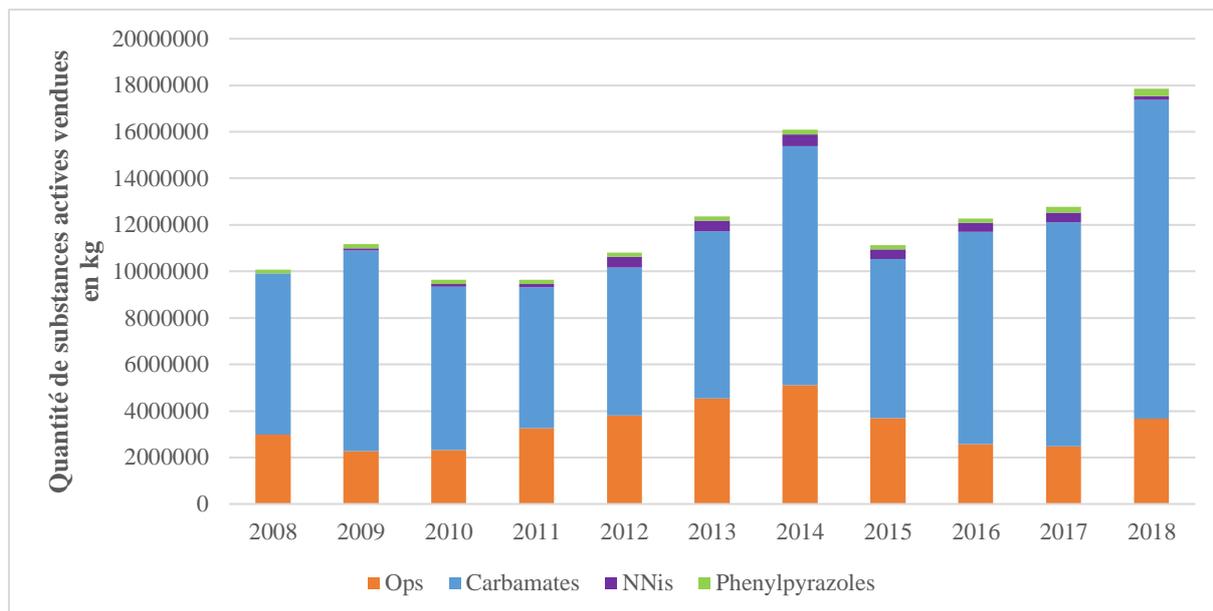


Figure 2.14. Quantités de substances actives vendues en kg pour les 4 familles

On constate donc que ces substances sont de moins en moins utilisées et interdites pour certaines. Il serait donc logique de détecter de moins en moins les molécules mères dans les ressources en eau, à moins que des propriétés physico-chimiques spécifiques leur confèrent un caractère très persistant (comme par exemple le cas de l'atrazine et de ces métabolites qui sont toujours présents dans les eaux, même 50 ans après leur interdiction). En revanche, les métabolites issus de leur dégradation, souvent très nombreux pour une seule et même molécule mère, pourraient quant à eux voir leur détection augmenter dans le cas où ils seraient plus persistants.

L'étude bibliographique sur les propriétés physico-chimiques des quatre familles de pesticides est un exercice qui nous a permis de mieux appréhender leur devenir dans l'environnement et leur potentiel de contamination des ressources en eau qui sont régis par des phénomènes de transfert et de dégradation. Les paramètres gouvernant le devenir d'un pesticide depuis l'épandage jusqu'à la ressource en eau sont : le  $K_{oc}$ , le Log de  $K_{ow}$ , la solubilité, la DT50, la photolyse et l'hydrolyse. La **Figure 2.15** illustre les 10 molécules possédant le plus fort potentiel pour atteindre et contaminer les ressources en eau pour chacun des paramètres cités ci-dessus et également celles qui se dégradent le plus rapidement et qui potentiellement engendreront le plus de métabolites.

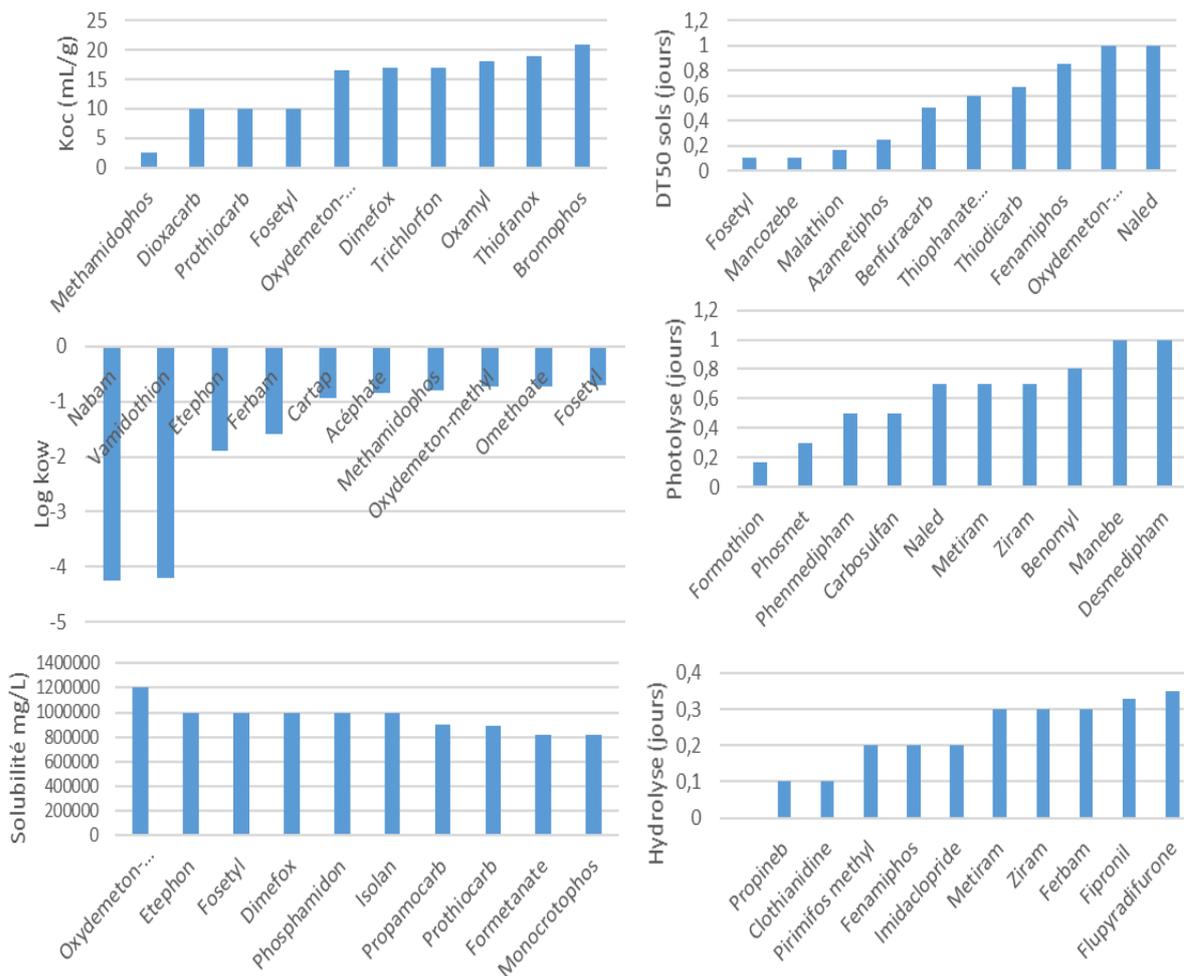


Figure 2.15. Propriétés physico-chimiques des quatre familles sélectionnées

Ces « tops 10 » incluent une majorité d’Ops et de carbamates à l’exception de la clothianidine, de l’imidaclopride, et du fipronil qui présentent de rapide dégradation par hydrolyse. En effet, les NNis pour rappel, sont très solubles (malgré aucunes molécules présentes dans ce top 10), assez mobiles et se dégradent rapidement. Ce sont donc des molécules qui peuvent générer de nombreux métabolites dont un nombre important a déjà été identifié par la communauté scientifique mais pour lesquels les informations sur les propriétés physico-chimiques sont pauvres. Pour les phenylpyrazoles ainsi que leurs métabolites pour lesquels les informations sont très fournies, ce sont des molécules faiblement solubles et mobiles avec un fort caractère lipophile (à l’exception des 2 métabolites du chloridazon caractère hydrophiphiles). Ces informations suggèrent que la présence de ces molécules dans les milieux aqueux est peu probable, d’après une étude en cours menée par l’ANSES, on ne le retrouve que sur les matières en suspension. Parmi notre ensemble de composés (Figure 2.15), le plus mobile est le methamidophos, le plus soluble est l’oxydemeton- methyl et celui qui a le plus d’affinité

pour l'eau est le nabam. Le fosetyl se dégrade rapidement dans les sols, le formothion se photolyse en quelques heures et le propineb s'hydrolyse en moins de 3 heures. Plusieurs molécules comme le methamidophos, l'oxydementon, le prothiocarb, le fosetyl, le dimefox, l'etephon, le ferbam, le naled et le metiram sont présents dans au moins 2 « top 10 » présentés **Figure 2.15**. La combinaison de ces différentes propriétés physico-chimiques liées au devenir dans l'environnement peut donc permettre d'identifier des molécules à risque. Par risque on entend le potentiel d'atteindre et de contaminer les ressources et de s'y dégrader rapidement en générant potentiellement de nombreux métabolites dont les informations ne sont pas encore suffisantes pour juger de leur dangerosité envers la santé humaine.

L'étude bibliographique sur la toxicité a révélé que de nombreuses informations étaient encore indisponibles pour certaines molécules mères notamment sur les effets perturbateurs endocriniens, effets sur la reproduction et génotoxicité. En revanche, pour les DL50 et DJA qui estiment la toxicité à court et long terme, les données sont plus abondantes et un exemple du « top 20 » des molécules les plus préoccupantes avec les valeurs les plus faibles sont illustrés **Figure 2.16**.

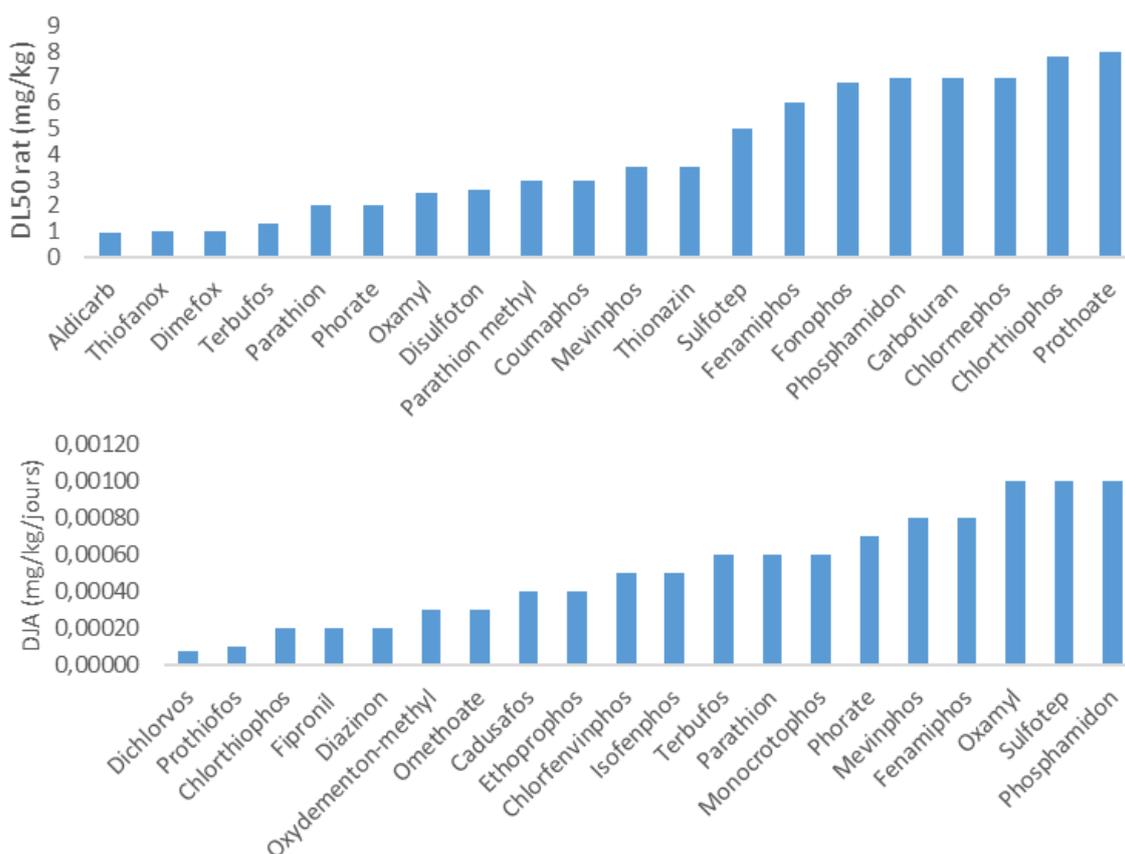


Figure 2.16. « Top 20 » des molécules dont les DJA et DL50 sont les plus faibles

La famille des organophosphorés présente des toxicités aiguës élevées (dimefox, terbufos, phorate ou encore le parathion) mais certains carbamates comme l'aldicarb et le thiofanox sont encore plus toxiques. Le carbofuran et l'oxamyl (qui sont les 2 seuls autres carbamates) figurent également dans le classement des 20 molécules les plus toxiques sur le total des 146 composés. Les Ops sont plus toxiques sur le long terme avec des DJA très faibles, comme c'est le cas pour le dichlorvos, le prothiofos et le chlorthiofos. Le phenylpyrazole fipronil présente une DJA comparable au chlorthiofos. Parmi ces 20 molécules, 8 sont à la fois toxiques sur le long et court terme dont 2, l'oxamyl et le fenamiphos encore autorisés sur le marché début 2020. On peut également croiser ces données avec celles du devenir dans l'environnement discutées dans la partie précédente : une molécule apparaît communément dans les tops de plusieurs critères. Il s'agit de l'oxydemeton-méthyl dont les propriétés suggèrent qu'il est persistant dans l'environnement et toxique à long terme. Les données concernant le caractère cancérigène des molécules de notre étude sont très bien détaillées dans les bases de données (PAN pesticides database et PPDB). Plus de la moitié, ne présentent pas d'effet cancérigènes. Parmi les Ops, le trichlorfon est un cancérigène avéré, ainsi que 11 carbamates (carbaryl, molinate, mancozeb etc...). En revanche, les informations sur les effets perturbateurs endocriniens sont pauvres, pour 50% des composés, aucune information n'est disponible. Au total, on recense 17 PE parmi les carbamates (11), organophosphorés (5), néonicotinoïdes (1) et phenylpyrazoles (0). De façon générale, les quatre familles de pesticides présentent des toxicités non négligeables et c'est pour cela que peu d'entre elles sont encore autorisées sur le marché. A ce jour, les données toxicologiques sur les métabolites sont insuffisantes, ils sont généralement moins toxiques que les molécules mères mais dans certains cas (exemple de la clothianidine, methamidophos et fipronil sulfone et de tous les métabolites oxon des organosphosphorés) ils peuvent s'avérer plus toxiques. D'où l'importance de rechercher ces molécules dans les ressources en eau et tout au long de la filière de traitement pour préserver la santé du consommateur.

L'étude bibliographique relative aux métabolites de pesticides appartenant aux quatre familles du projet a montré un intérêt croissant pour ces composés. Cependant, les données sont encore insuffisantes et un grand nombre de métabolites n'ont fait l'objet d'aucune étude. Au niveau national, aucune publication ne traite de l'occurrence des métabolites de pesticides des Ops, des NNis, des phenylpyrazoles ou des carbamates dans les eaux de surface, souterraines ou encore les eaux potables. Les métabolites étudiés dans cette synthèse bibliographique présentent dans certaines publications des concentrations inquiétantes, qui dépassent les seuils imposés par l'Union Européenne pour la qualité des eaux brutes. Afin d'avoir un aperçu de

l'occurrence des métabolites en France, une extraction de la base de données SISE-EAUX a été réalisée.

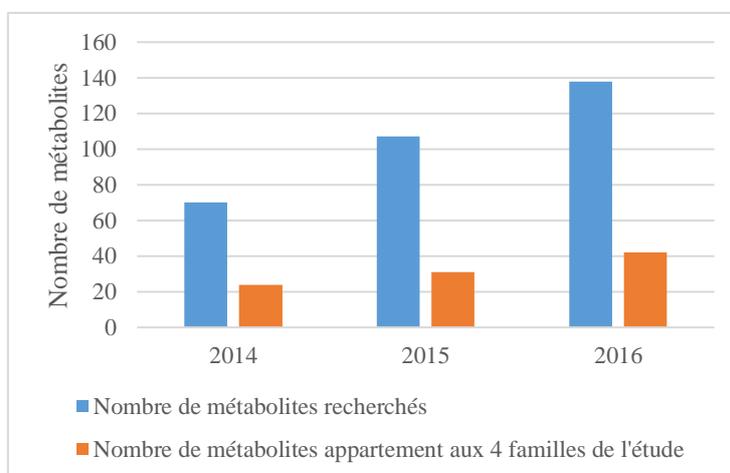
▪ **Accès aux données – démarche**

La base de données SISE-EAUX répertorie l'ensemble des données relatives à la caractérisation des eaux souterraines destinées à la production d'eau potable. Un grand nombre de paramètres réglementaires (microbiologiques et chimiques), ainsi que les descriptions des points de prélèvements sont disponibles pour la France. Plusieurs extractions de données ont été réalisées sur l'ensemble des pesticides pour les années 2014, 2015 et 2016. Les informations disponibles sont les suivantes :

- Nombre de départements où les prélèvements ont eu lieu
- Nombre d'analyses réalisées
- Nombre de quantifications réalisées
- Nombre de quantifications supérieures au seuil réglementaire (0,1 µg/L)
- Concentrations médianes et maximales
- Percentile 95

▪ **Résultats issus de la base de données SISE-Eaux**

Le nombre de métabolites de pesticides recherchés dans les eaux destinées à la production d'eau potable est en constante évolution (**Figure 2.17**). 70 métabolites de pesticides étaient recherchés dans les eaux de ressources en 2014, contre 138 en 2016.



**Figure 2.17. Nombre de métabolites de pesticides recherchés dans les eaux en France**

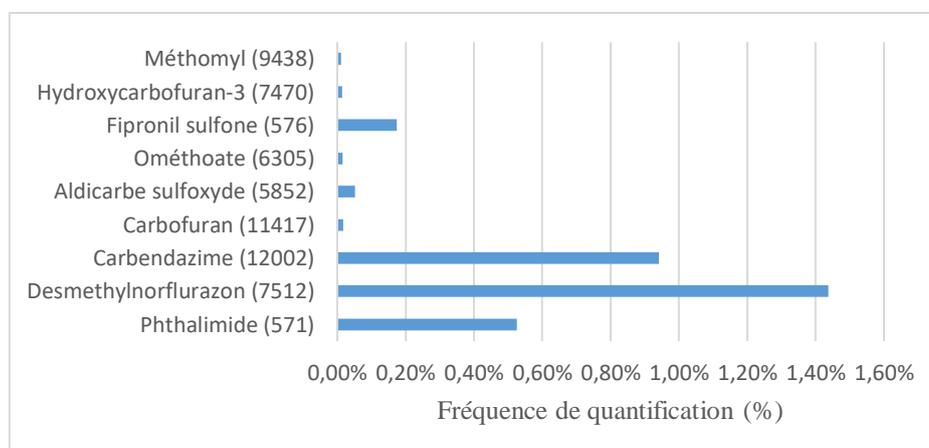
Les métabolites de pesticides appartenant aux familles des néonicotinoïdes, phénylpyrazoles, carbamates et organophosphorés ne représentent que 30% des molécules recherchées (**Tableau 2.14**).

**Tableau 2.14. Métabolites des NNIs, OPs, phénylpyrazoles et carbamates recherchés dans la base de données SISE-EAUX en 2016**

Carbofuran-3-keto	Pirimicarb desmethyl	Methiocarb sulfoxyde
Aldicarbe sulfone	Dichlorvos	Methomyl
Aldicarbe sulfoxyde	Ethiofencarb sulfone	Methyl isothiocyanate
Carbendazime	Ethiofencarb sulfoxyde	Naphthol-1
Carbofuran	Ethylenthiouree	Omethoate
Clothianidine	Ethylurea	Paraoxon
Demeton	Fipronil desulfanyl	Paraoxon methyl
Demeton S methyl	Fipronil sulfide	Phorate Sulfone
Demeton S methyl sulfone	Fipronil sulfone	Phthalimide
Demeton-O	Carbofuran-3-hydroxy	Pirimicarb formamido desmethyl
Demeton-O-Méthyl	Malaoxon	Propylene thiouree
Déméton-S	Methamidophos	Thiofanox sulfone
Norflurazon desmethyl	Methiocarb sulfone	Thiofanox sulfoxyde

#### ➤ Fréquence de quantification

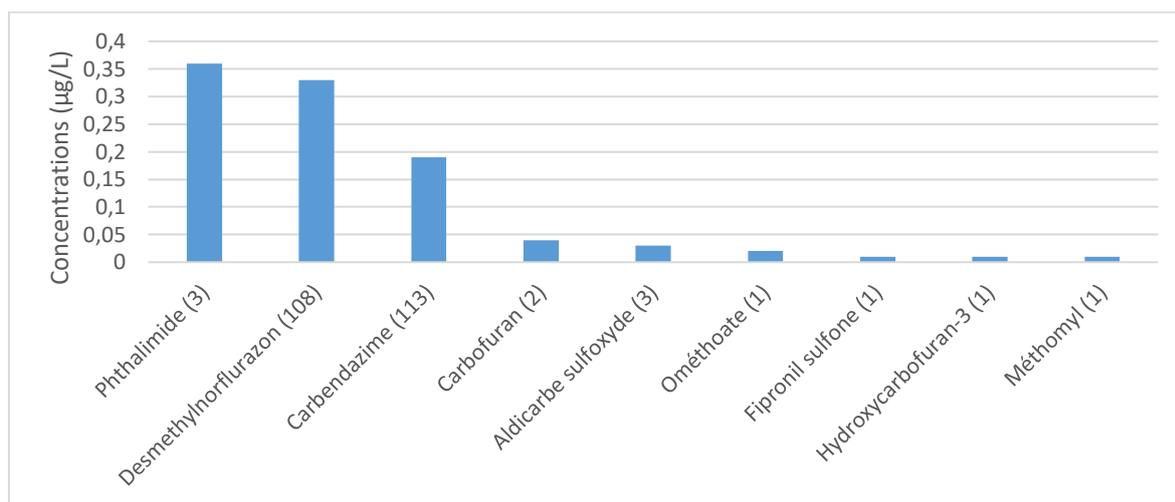
Seulement trois molécules, le norflurazon desmethyl, la carbendazim et le phtalimide, ont été détectées à des fréquences de quantification supérieures ou égales à 0,5% (respectivement 1,4% ; 0,9% et 0,5%) (**Figure 2.18**). Le norflurazon desmethyl semble être un métabolite très stable comme ceux de l'atrazine, puisque la molécule mère n'est plus utilisée depuis 2003.



**Figure 2.18. Fréquence de détection des métabolites appartenant aux 4 familles de pesticides de l'étude, en 2016 (n : nombre de mesures totales) (Données SISE-EAUX 2016)**

➤ **Gamme de concentrations et dépassements de seuil réglementaire**

La **Figure 2.19** présente les concentrations maximales mesurées dans les ressources en eaux en France en 2016. Seulement 9 métabolites sur les 39 recherchés appartenant aux 4 familles ciblées dans cette étude ont été quantifiés dans les ressources en eaux. Le phthalimide et le desmethyl norflurazon présentent les concentrations les plus élevées (0,36 et 0,33 µg/L, respectivement). Aucun prélèvement ne s'est avéré non conforme concernant les métabolites en 2016.



**Figure 2.19.** Concentrations maximales de 9 métabolites de pesticides dans les ressources en eaux en France (nombre de quantification) (données SISE-EAUX 2016)

L'**Annexe 2.9** établit la liste des métabolites recherchés dans la base de données SISE-EAUX, et ceux dont l'occurrence a été mesurée dans les recherches bibliographiques réalisées par l'ANSES entre 2003 à 2015 et celles menées dans ce projet de thèse, en complément entre 2015 et 2019. Elle intègre également d'autres métabolites appartenant aux quatre familles identifiées dans la littérature et compilés dans la base de données Pesticides Properties DataBase (PPDB).

## 2.2. Stratégie de sélection des usines de production d'eau potable

Différentes usines de production d'eau potable ont été sélectionnés dans le cadre de ce projet de thèse pour réaliser la quantification des néonicotinoïdes, phenylpyrazoles, organophosphorés, carbamates et de leurs métabolites. Il s'agissait d'obtenir des informations sur l'occurrence de ces composés dans les ressources et au long des filières de potabilisation. Plusieurs critères ont été utilisés pour la sélection de ces sites ; ils sont décrits dans les parties ci-dessous.

### ▪ Distribution de la vente de pesticides pour les quatre familles

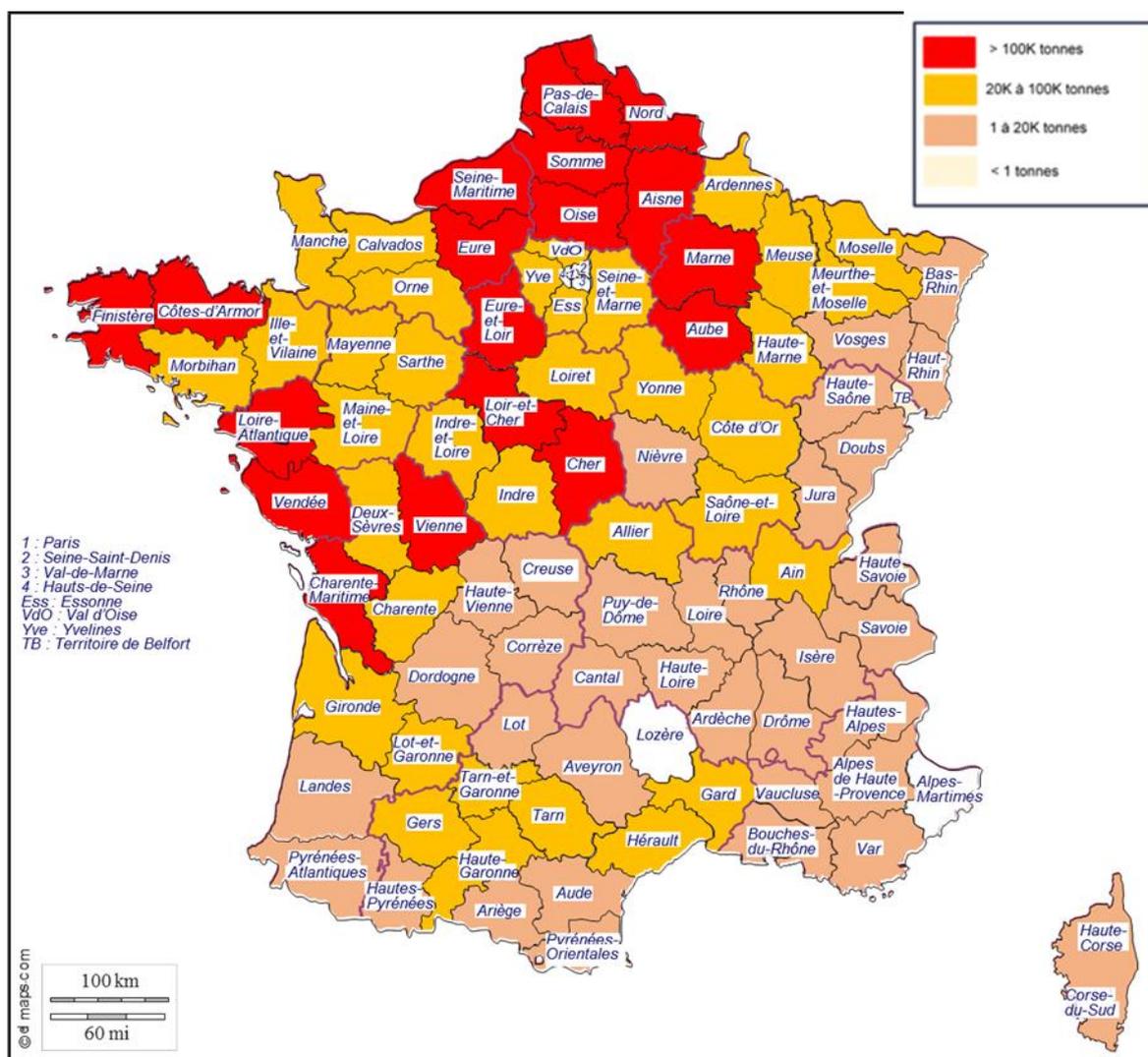
Ce critère a permis de sélectionner uniquement les régions d'intérêts pour lesquelles les ventes de pesticides pour les quatre familles dépassaient 20.000 tonnes. Les données de la BNV-D ont été extraites pour l'année 2016, pour 32 molécules listées dans le **Tableau 2.15**. Ces molécules correspondent aux molécules issues de l'exercice de priorisation décrit dans le chapitre 4. Les données relatives aux années suivantes n'étaient pas encore disponibles au moment de la mise en place de cette stratégie de sélection.

**Tableau 2.15.** Liste des molécules pour lesquelles les données de ventes ont été extraites de la BNV-D

Listes des molécules		
Ops	Carbamates	NNis et Phenylpyrazoles
chlorpyrifos-ethyl	carbetamide	chloridazon
chlorpyrifos-methyl	carbofuran	fipronil
diazinon	chlorpropham	acetamipride
dimethoate	desmedipham	clothianidine
ethoprophos	fenoxycarb	imidaclopride
etofenprox	indoxacarb	thiaclopride
malathion	methiocarb	thiamethoxame
oxydemeton-methyl	oxamyl	
phosalone	phenmedipham	
phosmet	prosulfocarb	
pirimiphos-methyl	pirimicarb	
	thiabendazole	
	thiophanate-methyl	
	triallate	

## Chapitre 2 : Caractéristiques des usines de production d'eau potable

La **Figure 2.20** représente la carte de France des quantités de substances actives vendues pour les quatre familles (molécules présentées dans le **Tableau 2.15**), par département, pour l'année 2016. Elle a permis de cibler plusieurs régions et départements comme la région Centre Val de Loire, la Normandie (département de l'Eure à privilégier), la Bretagne (Finistère, Morbihan et Côte d'Armor), les Hauts de France (Somme, Nord et Aisne), les Pays de la Loire (Loire Atlantique et Vendée), le Grand Est (Marne et Aube) et la Nouvelle Aquitaine (Charente-Maritime), ainsi que quelques départements plus au Sud comme l'Herault, le Gard ou le Gers.



**Figure 2.20.** Vente de pesticides des quatre familles sélectionnées (néonicotinoïdes, carbamates, phenylpyrazoles et organophosphorés) par département (données issues de la BNV-D pour 2016)

## *Chapitre 2 : Caractéristiques des usines de production d'eau potable*

Les pesticides appartenant à la famille des carbamates en 2016 sont les plus utilisés dans les départements de l'Oise, l'Eure et Loire, l'Aube, la Somme et l'Eure (carte 1 en **Annexe 2.10**), la substance la plus vendue étant le prosulfocarb. Les Ops sont principalement utilisés dans l'Oise, l'Eure, l'Yonne et la Charente (carte 2 en **Annexe 2.10**). Les phenylpyrazoles (particulièrement le chloridazon) sont très utilisés dans le Pas de Calais, la Somme, l'Oise, la Marne, l'Aube et l'Aisne (carte 3 en **Annexe 2.10**). Enfin, les NNis en 2016, sont plus utilisés dans les Côtes d'Armor, la Charente Maritime, la Vienne, le Cher, l'Eure et la Seine maritime.

Les informations extraites de la BNV-D ont permis de mettre en lumière les régions et départements les plus exposés aux pesticides des quatre familles retenues pour cette étude.

Ce travail a permis d'amorcer une discussion en interne chez SUEZ avec les référents de chacune des régions concernées. Un total de 30 usines de production d'eau potable nous a donc été proposés sur la base des critères suivants : type de ressource, filière de traitement, enjeux locaux, historique de détection fréquente de pesticides, intérêt pour obtenir des informations sur la présence de pesticides dans les ressources. Elles sont localisées dans 19 départements différents comme par exemple le Nord, le Pas de Calais, l'Oise, la Seine Maritime, les Côtes-d'Armor, le Finistère, l'Aisne, le Loir-et-Cher qui font partis des départements où les ventes étaient importantes (zones rouges sur la carte) en 2016.

Dans la région **Est**, 8 usines nous ont été proposées. Une extraction de la base de données interne SUEZ, réalisée en 2018 a révélé que peu de pesticides et métabolites appartenant à notre liste de molécules ont été détectés dans cette région. En revanche l'imidaclopride a été quantifié dans plusieurs usines de la région et notamment à une concentration de 7 ng/L dans l'une des usines qui nous a été suggérée. L'intérêt pour ces exploitants est donc d'obtenir des informations sur la présence de pesticides et de métabolites qui ne sont pas encore recherchés

Dans la région **Occitanie**, 3 sites ont été listés avec un intérêt pour évaluer la qualité l'eau du Rhône (eau de surface) et de la nappe d'accompagnement de l'Hérault (eau souterraine) vis-à-vis de nouveaux pesticides.

Dans la région du **Grand Ouest**, 3 usines ont été proposées avec l'accord des exploitants. Sur certaines de ces usines, la présence de métabolites de la famille chloroacétamides est responsable de non-conformités pour le paramètre « pesticides ». Il y a donc un enjeu pour

avoir de l'information sur d'autre famille de pesticides. Pour l'une des usines, une mise en place d'un traitement au CAG est prévu pour pallier ce problème de pesticides.

Dans la région **des Hauts de France**, 4 usines nous ont été proposées avec l'accord des exploitants en raison de pollution de certaines par des pesticides.

Dans la région de **la Nouvelle aquitaine**, 3 usines nous ont été proposées, bien qu'il n'y ait a priori pas encore eu de détection de molécules des quatre familles étudiées. Des non-conformités ont plutôt été observées pour la famille des chloroacétamides dans certains forages. Pour ces usines, il y a un enjeu pour SUEZ puisqu'elles desservent de nombreux habitants. C'est également une région très exposée au milieu agricole, et notamment une très grande utilisatrice de pesticides sur les vignes.

Dans la région **Ile de France** (Sud et Ouest parisien), 3 usines nous ont été proposées, avec un intérêt pour évaluer la qualité de l'eau de Seine et d'une nappe souterraine exposée à la pollution par les pesticides, compte-tenu d'une forte activité agricole dans le secteur (cultures intensives sur large surface).

### ▪ **Sélection finale des usines vis-à-vis des traitements appliqués et de leur localisation**

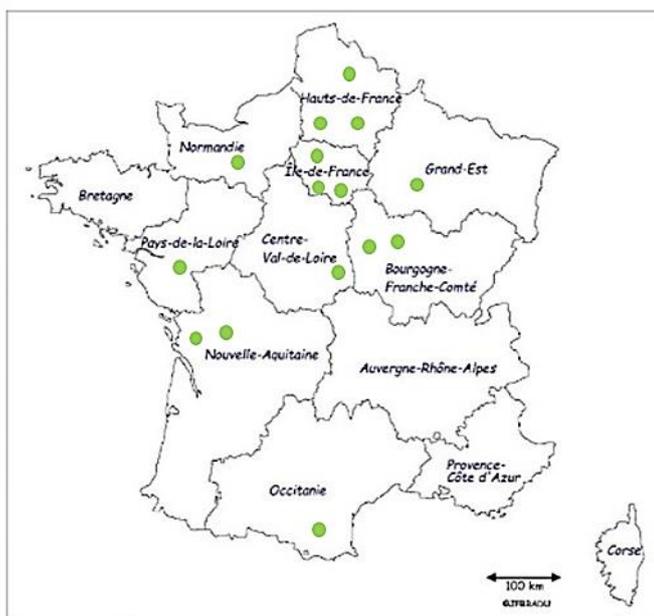
La sélection finale des usines a pris en compte les traitements appliqués pour la potabilisation de l'eau. Le but était de sélectionner tous types de traitements avec au moins 2 traitements identiques (lorsque cela était possible), du plus simple au plus complexe, afin d'évaluer et de comparer l'efficacité de chacun vis-à-vis des pesticides et de leurs métabolites. Il s'agit également d'échantillonner le plus de départements possibles, qui ne sont pas impactés par le même type d'agriculture et qui n'ont donc pas le même type d'usage de pesticides.

Les traitements appliqués dans les 24 usines pré-sélectionnées sont très variés et regroupent la majorité de ceux qui sont disponibles actuellement pour la potabilisation dans le groupe SUEZ. On observe des usines utilisant des traitements complexes, tels que l'ozonation, l'UV, l'ultrafiltration ou encore l'osmose inverse basse pression et d'autres avec des traitements simples tels que la filtration sur sable et la filtration sur charbon actif. La comparaison des 24 usines, a permis de mettre en lumière des applications de traitements similaires pour 8 usines avec une simple désinfection pouvant être précédée d'une filtration sur sable. Il a été décidé de conserver seulement 2 usines avec ce type de traitement. De même, les traitements utilisant les filtres à charbons actifs suivi d'une chloration sont très

## Chapitre 2 : Caractéristiques des usines de production d'eau potable

nombreux et nous avons donc procédé à l'élimination de 2 usines pour lesquelles nous avons déjà identifié d'autres sites d'échantillonnages dans le même département.

Quinze usines de production d'eau potable, situées dans 12 départements différents ont finalement été sélectionnées afin d'obtenir des informations riches sur l'occurrence des pesticides et leurs métabolites dans les ressources et au long des filières de traitement. Dans un souci de confidentialité, la localisation exacte des sites ne peut être communiquée ; il sera seulement question de régions (**Figure 2.21**).



**Figure 2.21.** Localisation des 15 usines sélectionnées dans le projet de thèse

Trois usines sont localisées dans les Hauts de France, 3 en Ile de France, 1 en Normandie, 1 en Centre Val-de-Loire, 2 en Bourgogne, 1 en Grand Est, 1 en Pays de la Loire, 2 en Nouvelle-Aquitaine et 1 en Occitanie. La Bretagne est la seule région parmi celles identifiées comme forte utilisatrice des familles de pesticides de ce projet, pour laquelle nous n'avons pas réussi à obtenir de sites d'échantillonnage.

Le **Tableau 2.16** présente les caractéristiques de chaque usine, le type de ressource utilisé pour la production d'eau potable, la filière de traitement, le taux de production, ainsi que la pression agricole.

Tableau 2.16. Description des 15 usines prélevées

	Site A	Site B	Site C
<b>Ressource</b>	eau souterraine influencée (mélange source et 2 forages)	eau souterraine (5 forages)	eau souterraine influencée
<b>Filière de traitement</b>	F.sable > O <sub>3</sub> > CAG > Cl <sub>2</sub>	Ligne 1 : CAG > Cl <sub>2</sub> Ligne 2: F. NO <sub>3</sub> > CAG > Cl <sub>2</sub>	CAG > UV > Cl <sub>2</sub>
<b>Taux de production</b>	790 m <sup>3</sup> /h → F1 : 160 m <sup>3</sup> /h + F2 : 210m <sup>3</sup> /h + pompe source n°3 420 m <sup>3</sup> /h	F3 : 190 m <sup>3</sup> /h	700 m <sup>3</sup> /h
<b>Pression agricole</b>	blé – maïs – tournesol - colza	céréales – betterave - pois	vigne
	Site D	Site E	Site F
<b>Ressource</b>	eau de surface	eau souterraine : forage pompant dans la nappe alluviale de la Seine	eau de surface
<b>Filière de traitement</b>	Coag/floc/déc > CAG > O <sub>3</sub> > CAP+UF > Cl <sub>2</sub>	Coag/floc/déc > F.sable > CAG > O <sub>3</sub> > Cl <sub>2</sub>	Coag/floc/déc > F.sable > CAG > UV > Cl <sub>2</sub>
<b>Débit de production</b>	900 m <sup>3</sup> /h	1753 m <sup>3</sup> /h	650 m <sup>3</sup> /h
<b>Pression agricole</b>	blé - pomme de terre - pois - betterave	blé - maïs - tournesol - colza	vigne - fruits - blé
	Site G	Site D	Site E
<b>Ressource</b>	eau souterraine (4 forages)	eau de surface	eau de surface (alimentée par 2 Barrages)
<b>Filière de traitement</b>	F1, F2, F3 > Osmose inverse > mélange avec F4 > Cl <sub>2</sub>	Coag/floc/déc > O <sub>3</sub> > CAG > UF > Cl <sub>2</sub>	pré-O <sub>3</sub> > Coag/floc/déc > inter-O <sub>3</sub> > F. sable > Post-O <sub>3</sub> > CAG > Cl <sub>2</sub>
<b>Débit de production</b>	-	900 m <sup>3</sup> /h	1000 m <sup>3</sup> /h
<b>Pression agricole</b>	blé - pommes de terre - pois - betterave	maïs - orge - colza	maïs – orge - tournesol
	Site F	Site G	Site H
<b>Ressource</b>	eau de surface	eau de surface	eau souterraine
<b>Filière de traitement</b>	Coag/floc/déc > CAP > F.sable > O <sub>3</sub> > Cl <sub>2</sub>	Déférisation > CAG > Cl <sub>2</sub>	F.sable > CAG > Cl <sub>2</sub>
<b>Débit de production</b>	1966 m <sup>3</sup> /h	1500 m <sup>3</sup> /h	144 m <sup>3</sup> /h
<b>Pression agricole</b>	blé - pommes de terre - pois - betterave	vigne – blé – orge -betterave	vigne
	Site I	Site J	Site K
<b>Ressource</b>	eau souterraine	eau souterraine	eau souterraine karstique
<b>Filière de traitement</b>	F.sable > Cl <sub>2</sub>	CAG > Cl <sub>2</sub>	simple chloration
<b>Débit de production</b>	800 m <sup>3</sup> /h	1007 m <sup>3</sup> /h	-
<b>Pression agricole</b>	blé - pommes de terre - pois - betteraves	blé – pommes de terre - pois - betteraves	vigne – blé – orge - betterave

Une attention particulière a été portée sur la diversité des ressources alimentant les usines. En effet, les eaux de surface et les eaux souterraines influencées sont deux types de ressources dont les fréquences de quantification peuvent être le plus impactées par les conditions météorologiques et plus particulièrement les précipitations. Ces deux types de ressources

présentent des fréquences de quantification souvent supérieures aux eaux souterraines. Deux usines sont alimentées par des eaux souterraines influencées et six par des eaux de surfaces telles que des fleuves (Seine, Rhône, Moselle), rivières ou eau de barrage. Pour le reste des usines, elles sont alimentées par des eaux souterraines à l'aide de plusieurs forages ou des oligocènes. Les eaux souterraines, sont en général, moins exposées aux pollutions pesticides et sont soumises à des traitements plus simples (une simple chloration ou filtration sur CAG puis chloration) que les eaux de surface et eaux souterraines influencées. Il arrive cependant que certaines nappes soient particulièrement exposées à la pollution par les pesticides comme par exemple la nappe alluviale de la Seine, compte tenu d'une forte activité agricole et dans ce cas des traitements plus complexes sont nécessaires. Pour le site E, une étape d'ozonation a été ajoutée au processus de traitement. Pour les traitements plus complexes des ressources de surface, on retrouve l'ozonation (à divers stades de la filière en pré, inter ou post oxydation), l'ultrafiltration ou le traitement UV qui peuvent être seuls ou combinés ensemble et associés à des filtres à charbons actifs ou en poudre. Des usines de différentes capacité d'alimentation ont été sélectionnées : 1 inférieures à 10000 m<sup>3</sup>/jours, 8 entre 10000 et 50000 m<sup>3</sup>/jours, 3 entre 50000 et 100000 m<sup>3</sup>/jours et 2 supérieurs à 100000 m<sup>3</sup>/jours (environ 130000 m<sup>3</sup>/jours).

### ▪ **Aperçu de la pression agricole avoisinant les usines sélectionnées**

La pression agricole autour des sites a été considérée pour les quinze usines sélectionnées. Le but était d'avoir un aperçu des différents types de culture pouvant impacter les ressources de usines de production d'eau potable bien qu'il ne soit pas évident de savoir exactement ce que les agriculteurs cultivent sur chaque parcelle puisque des rotations de cultures sont régulièrement effectuées. Cependant, chaque exploitation agricole est classée selon une orientation technico-économique (Otex), classement qui dépend de sa spécialité ou de son activité dominante. La nomenclature française Otex compte 15 orientations. La **Figure 2.22** montre que :

- les grandes cultures (betteraves, céréales, pommes de terre etc...) sont rencontrées dans le bassin parisien et le Nord de la France ;
- la viticulture est présente en Gironde, le long de la Loire, du Rhône, dans la région Champagne-Ardenne, sur le pourtour méditerranéen et en Alsace ;
- les cultures fruitières sont majoritairement développées dans la région Provence-Alpes-Côte-D'azur.

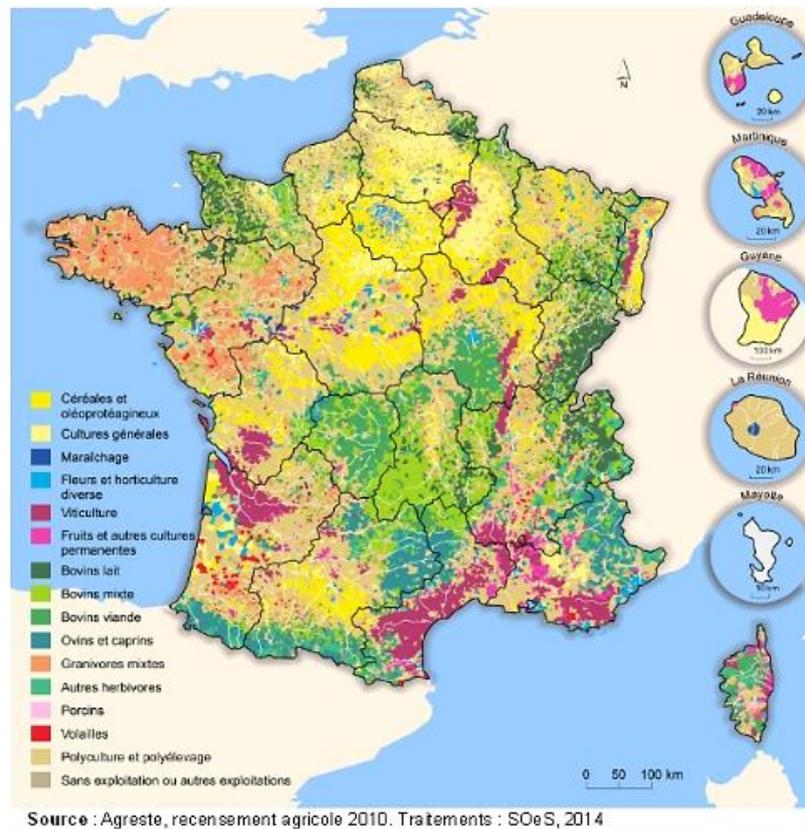


Figure 2.22. Répartition des Otex par commune en France en 2010

## Conclusion

En superposant, la localisation des usines sélectionnées et la carte des cultures, on observe qu'une majorité de l'agriculture française a été ciblée. A savoir les vignes pour les usines situées en Nouvelle Aquitaine et en Occitanie avec une pointe de culture fruitière et de blé pour cette dernière. Pour le Nord de la France et le bassin Parisien et également le Centre Val de Loire, on retrouvera des cultures comme le blé, la pomme de terre, les pois ou encore la betterave. En Normandie, Pays de la Loire et Grand Est, ce sont des régions qui sont plutôt impactées par la culture de maïs, tournesol, colza et du blé ou de l'orge. Et enfin en Bourgogne-Franche-Comté, la vigne est également présente dans une moindre mesure par rapport à la Nouvelle Aquitaine et également des cultures céréalières et betteravières.

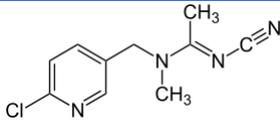
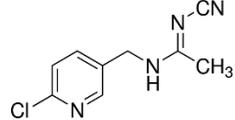
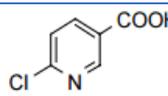
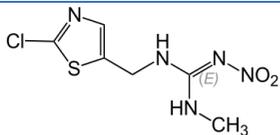
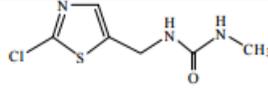
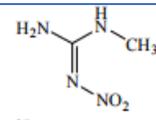
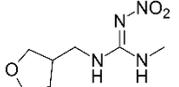
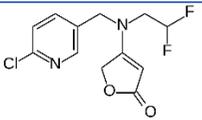
L'ensemble de ces critères ventes, traitements de potabilisation, et localisation ont permis de sélectionner 15 usines dans des départements très utilisateurs de pesticides de nos quatre familles, de taille plus ou moins grande, alimentées par des ressources variées et appliquant la majorité des traitements disponibles actuellement. La diversité des traitements, nous permettra

## *Chapitre 2 : Caractéristiques des usines de production d'eau potable*

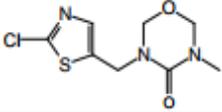
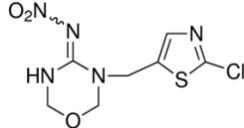
de comparer leur efficacité vis-à-vis de l'abattement de pesticides tout au long de la filière de l'eau brute jusqu'à l'eau traitée dans le cas de détection. L'aperçu de la pression agricole avoisinant les usines, nous permet de constater que les usines seront impactées par des différentes cultures et par conséquent par différents types de pesticides. Les informations d'occurrence qui seront potentiellement obtenues seront riches et offriront une première cartographie pour les néonicotinoïdes, organophosphorés, phénylpyrazoles, et carbamates sur une partie représentative du territoire français.

## **ANNEXES CHAPITRE 2**

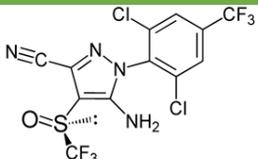
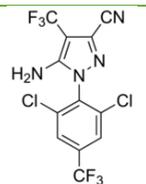
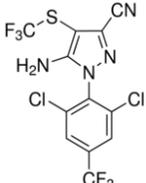
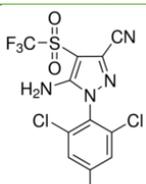
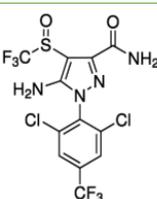
## Annexe 2.1. Propriétés physico-chimiques des néonicotinoïdes

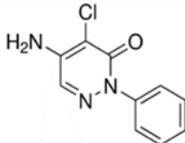
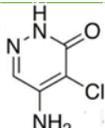
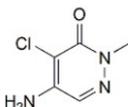
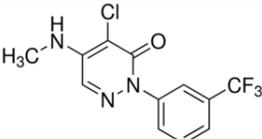
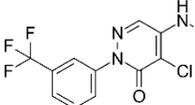
Néonicotinoïdes et Métabolites	N° Cas	Masse molaire g/mol	Formule Brute	Structure	Log Kow	K <sub>oc</sub> (potentiel retention) (mL/g)	Solubilité dans l'eau à 20°C (mg/l)	Dégradation dans les sols DT50 (jours)	Hydrolyse DT50 (jours)	Photolyse DT50 (jours)
Acetamipride	135410-20-7	222,07	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>		0,80	200	2950	2-20	Stable ; 420 (pH 9)	34
Acetamipride desmethyl	190604-92-3	208.65	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub>		-	-	-	-	-	-
6-chloronicotinic acid	5326-23-8	283.90	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ClINO <sub>2</sub>		-	122	-	2,7	-	-
Clothianidine	210880-92-5	249,01	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S		0,91	123	340	13-1386	Stable ; 14,4 (pH 9)	0,1
Clothianidine urea (TZMU)	634192-72-6	205.67	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> OS		-	61,8	-	-	-	-
MéthylNitro Guanidine	4245-76-5	118.10	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub>		-	20,5	-	86,4	-	-
Dinotefuran	165252-70-0	202,11	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>		-0,55	26	40	50-100	Stable	<2
Flupyradifurone	951659-40-8	288,67	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		1,20	98	3200	57	NA	0,35

Néonicotinoïdes et Métabolites	N° Cas	Masse molaire g/mol	Formule Brute	Structure	Log Kow	K <sub>oc</sub> (potentiel retention) (mL/g)	Solubilité dans l'eau à 20°C (mg/l)	Dégradation dans les sols DT50 (jours)	Hydrolyse DT50 (jours)	Photolyse DT50 (jours)
<b>Imidaclopride</b>	138261-41-3	255,05	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>		0,57	225	610	104-128	Stable ; >1an (pH 9)	0,2
<b>Imidaclopride urea</b>	120868-66-8	211,65	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O		-	-	-	-	-	-
<b>Imidaclopride olefin</b>	115086-54-9	253,04	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>		-	-	-	-	-	-
<b>Imidaclopride desnitro</b>	127202-53-3	210,66	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>		-	-	-	-	-	-
<b>Nitenpyram</b>	150824-47-8	270,72	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		-0,66	60	59000	15	Stable ; 2,9 (pH 9)	-
<b>Sulfoxaflor</b>	946578-00-3	277,27	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS		0,80	41	568	2	-	-
<b>Thiaclopride</b>	111988-49-9	252,02	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> S		1,26	615	184	16	Stable	10-63
<b>Thiaclopride amide</b>	676228-91-4	270,74	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> OS		-	258	660	52,5	-	-
<b>Thiametoxame</b>	153719-23-4	291,02	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S		-0,13	56	4100	7-72	Stable ; 11,5 (pH 9)	2,7-39,5

Néonicotinoïdes et Métabolites	N° Cas	Masse molaire g/mol	Formule Brute	Structure	Log Kow	K <sub>oc</sub> (potentiel retention) (mL/g)	Solubilité dans l'eau à 20°C (mg/l)	Dégradation dans les sols DT50 (jours)	Hydrolyse DT50 (jours)	Photolyse DT50 (jours)
<b>Thiametoxame urea</b>	902493-06-5	247.70	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S		-	-	-	-	-	-
<b>Thiametoxame desmethyl</b>	171103-04-1	277.69	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S		-	-	-	-	-	-

Annexe 2.2. Propriétés physico-chimiques des phenylpyrazoles

Phenylpyrazoles et métabolites	N° CAS	Masse molaire (g/mol)	Formule brute	Structure	Log Kow	Koc (mL/g)	Solubilité (mg/L)	Dégradation dans les sols DT50 (jours)	Hydrolyse DT50 (jours)	Photolys e DT50 (jours)
<b>Fipronil</b>	120068-37-3	437,15	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O S		3,75	727	3,78	142	Stable	0,33
<b>Fipronil desulfinyl MB 46513</b>	205650-65-3	387,97	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub>		3,4	7196	0,49	-	-	-
<b>Fipronil sulfide MB 45950</b>	120067-83-6	419,94	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S		3,7	3911	0,54	229	-	-
<b>Fipronil sulfone MB 46136</b>	120068-36-2	451,93	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S		3,8	4209	0,49	347	-	-
<b>Fipronil amide RPA 200766</b>	205650-69-7	453,95	C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S		3,64	167	0,03205	181	-	-

Phenylpyrazoles et métabolites	N° CAS	Masse molaire (g/mol)	Formule brute	Structure	Log Kow	Koc (mL/g)	Solubilité (mg/L)	Dégradation dans les sols DT50 (jours)	Hydrolyse DT50 (jours)	Photolyse DT50 (jours)
<b>Chloridazon</b>	1698-60-8	221,04	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O		3,59	888	1,8	18	Stable à tous pH < 30 jours	40
<b>Chloridazon desphenyl</b>	6339-19-1	145,00	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ClN <sub>3</sub> O		-1,14	50	8,78	108	-	-
<b>Chloridazon methyl-desphenyl</b>	17254-80-7	159,02	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O		-1,38	92	5,024	145	-	-
<b>Norflurazon</b>	27314-13-2	303,04	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O		2,99	700	34	90	-	3
<b>Norflurazon desmethyl</b>	23576-24-1	289,02	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O		2,03	220	478,6	-	-	-

## Annexe 2.3. Quantités de substances actives de la famille des Ops vendues en France entre 2008 et 2018

Molécules mères	Ventes 2008	Ventes 2009	Ventes 2010	Ventes 2011	Ventes 2012	Ventes 2013	Ventes 2014	Ventes 2015	Ventes 2016	Ventes 2017	Ventes 2018	Moyenne ventes
<b>Fosetyl</b>	2554029	1652998	1772344	1358724	1571593	1935406	2255657	1536155	1891813	1852024	2801886	1 925 694
<b>Toclofos methyl</b>	276	200	538	1358724	1571593	1935406	2255657	1536155	48	15		865 861
<b>Etephon</b>	225009	357866	269769	234831	303130	310854	318507	341007	371758	321745	383741	312 565
<b>Chlorpyrifos ethyl</b>		78970	97664	131200	206326	217542	125586	114619	125945	2628	848	110 133
<b>Chlorpyrifos methyl</b>		72812	73980	65377	76598	80891	83749	76343	77272	133846	199066	93 993
<b>Phosmet</b>	10879	7752	6614	4618	3553	3084	5781	13860	61255	125990	246898	44 571
<b>Pirimifos methyl</b>	51674	54909	57418	49682	37073	31822	33660	39556	24327	20275	26566	38 815
<b>Ethoprophos</b>	30323	33342	30256	19636	12	2		2	3204	9452	9106	13 533
<b>Dimethoate</b>	18051	14897	15471	16200	13725	14749	15435	15798	831	15	2	11 380
<b>Fosthiazate</b>	3729	7667	5716	10588	13803	12586	12975	10557	5867	4175	2674	8 213
<b>Malathion</b>	44409	388	174	225	84	48	63	57	67	133	35	4 153
<b>Oxydemeton-methyl</b>	21517,80	231,75	26,00	1	0,5	0,75						3 630
<b>Etofenprox</b>	48	92	151	193	1067	562	384	665	1430	4790	9274	1 696
<b>Phosalone</b>	6302	24	9	3		1		20	41	7	9	713
<b>Diazinon</b>	6418	123	79	46	68	44	20	17	15	16	10	623

<b>Fenitrothion</b>	3325	24	6	2	3	4	5	2	0	0	3	307
<b>Dichlorvos</b>	514	119	13	22	4	11	37	5	7	16	3	68
<b>Chlormephos</b>	5,10											5
<b>Phoxim</b>	1,03	0,04	0,16	0,03								0

**Annexe 2.4. Propriétés physico-chimiques des Ops (Log Kow ; Koc ; solubilité)**

Composés	LogKow	K <sub>oc</sub> (potentiel retention) (mL/g)	Solubilité dans l'eau à 20°C (mg/l)	Degradation dans les sols DT50 (jours)	Hydrolyse DT50 (jours)	Photolyse DT50 (jours)
Acephate	-0,85	302	790000	3	50	2
Azametiphos	1,05	25	1100	0,25	11	-
Azinphos methyl	2,96	1112	28	10	50	3
Bensulide	4,2	3900	25	90	200	-
Bromophos	5,21	17	40	22	Stable	12
Cadusafos	3,85	227	245	38	Stable	174
Carbophenothion	4,75	50000	0,34	100	-	-
Chlorfenvinphos	3,8	680	145	40	125	-
Chlormephos	3,04	1100	60	20	-	-
Chlorpyrifos ethyl	4,7	8151	1,05	50	25,5	29,6
Chlorpyrifos methyl	4	4645	2,74	3	21	5,5
Chlorthiophos	4,34	5461	2,36	-	-	-
Coumaphos	4,13	3801	1,5	-	-	-
Dialiphos	4,69	466,2	0,18	-	-	-
Diazinon	3,69	609	60	9,1	138	50
Dichlofenthion	5,14	18	0,245	6	Stable	-
Dichlorvos	1,9	50	18000	2	4,7	-
Dimefox	-0,43	10	1000000	-	Stable	-
Dimethoate	0,704	28	39800	2,6	68	175
Dioxathion	3,45	11845	1,55	35	Stable	30
Disulfoton	3,95	1345	25	30	300	4
Ditalimfos	3,2	1862	133	-	-	-
Edifenphos	3,83	1863	56	21	19	1
Etephon	-1,89	2540	1000000	16	2,6	40,4
Ethoprophos	2,99	70	1300	17	Stable	30
Etofenprox	6,9	17757	0,0225	11	Stable	6,3
Etrimfos	2,94	70	40	12,5	-	26
Fenamiphos	3,3	100	345	0,85	304	0,2
Fenchlorphos	4,88	10232	40	-	-	-
Fenitrothion	3,32	2000	19	2,7	183	3,5
Fenthion	4,84	1500	4,2	22	Stable	0,4
Fonophos	3,9	870	13	99	38	-
Formothion	1,48	21	2600	14	0,17	-
Fosetyl	-0,7	2	1000000	0,1	-	-
Fosthiazate	1,68	239	9000	13	104	30
Heptenofos	2,32	163	2200	1,4	13	-
Iodofenphos	5,51	5000	0,1	78	Stable	-
Iprobenfos	3,37	5030	540	15	276	9
Isazofos	3,1	155	69	40	Stable	-
Isocarbophos	2,7	190	70	-	-	-
Isufenphos	4,04	600	24	150	Stable	-

Composés	LogKow	K <sub>oc</sub> (potentiel retention) (mL/g)	Solubilité dans l'eau à 20°C (mg/l)	Degradation dans les sols DT50 (jours)	Hydrolyse DT50 (jours)	Photolyse DT50 (jours)
Isoxathion	3,88	3262	1,9	5	-	-
Malathion	2,75	1800	148	0,17	98	6,2
Mecarbam	2,29	160	1000	35	160	-
Methacrifos	1,53	32	400	-	-	-
Methamidophos	-0,79	1	200000	3,5	5	90
Methidathion	2,57	400	240	10	27	17
Mevinphos	0,127	44	600000	1,2	17	27
Monocrotophos	-0,22	19	818000	7	134	26
Naled	2,18	180	2000	1	0,7	4,4
Omethoate	-0,74	41	10000	14	17	30
Oxydemeton-methyl	-0,74	10	1200000	1	73	222
Parathion	3,83	7660	12,4	49	260	30
Parathion methyl	3	240	55	12	21	9
Phenthoate	3,69	1000	11	35	-	-
Phorate	3,86	1660	50	63	3,2	1,1
Phosalone	4,01	2063	1,4	2	321	3,8
Phosmet	2,96	3212	15,2	3,1	0,3	4,5
Phosphamidon	0,795	33	1000000	9,2	36	-
Phoxim	3,38	1148	1,5	6	7,2	-
Pirimifos methyl	3,9	1100	11	39	117	0,2
Profenophos	1,7	2016	28	7	Stable	-
Propetamphos	3,82	330	110	20	120	30
Prothiofos	5,67	24158	0,07	45	Stable	0,5
Prothoate	2,17	76	2500	-	Stable	-
Pyralclofos	3,77	2095	33	39	29	-
Pyrazofos	3,8	646	4,2	39	41	30
Quinalphos	4,44	1465	17,8	21	39	-
Sulfotep	3,99	740	10	28	8,2	30
Sulprofos	5,48	25900	0,31	143	-	-
Temephos	4,95	100000	0,001	2	10	2
Terbufos	4,51	500	4,5	8	6,5	4,5
Tetrachlorvinphos	3,53	900	11,6	2	-	-
Thiometon	3,15	579	200	2	22	-
Thionazin	1,24	167	1140	30	29	-
Toclofos methyl	4,56	3620	0,708	3,7	97	38,3
Triazophos	3,55	358	35	44	140	21
Trichlorfon	0,43	10	120000	18	1,6	30
Trichloronate	5,23	400	50	139	-	-
Vamidothion	-4,21	70	4000	1,8	119	-

**Annexe 2.5. Données toxicologiques relatives aux organophosphorés (- données indisponibles)**

Molécules mères	DJA (mg/kg/j)	DL50 rat mg/kg	Cancérogène	Perturbateurs endocriniens	Génotoxicité	Effet sur la reproduction et le développement	Neurotoxique
Acéphate	0,030	945	Possible (US EPA)	Oui	Non	-	Oui
Azametiphos	0,025	1180	-	Non	Non	-	Oui
Azinphos methyl	0,030	9	Non	Non	-	-	Oui
Bensulide	-	270	Non	-	-	-	Oui
Bromophos	0,040	1600	Non	-	-	-	Possible
Cadusafos	0,0004	30,1	Non	Non	Non	Non	Possible
Carbophenothion	0,001	10	Non	-	Non	Possible	Oui
Chlorfenvinphos	0,0005	12	-	Oui	-	-	Oui
Chlormephos	-	7	-	-	-	-	Oui
Chlorpyrifos ethyl	0,001	64	Non	Suspecté	Non	Oui	Oui
Chlorpyrifos methyl	0,010	2814	Non	Possible	-	-	Oui
Chlorthiophos	0,0002	7,8	-	-	-	-	Oui
Coumaphos	-	3	-	-	-	-	-
Dialiphos	-	43	-	Possible	-	-	Oui
Diazinon	0,0002	1139	IARC catégorie 2A	Suspecté	Non	Possible	Oui
Dichlofenthion	-	172	Non	Non	-	Non	Oui
Dichlorvos	0,00008	80	IARC catégorie 2B	Suspecté	Possible	-	Oui
Dimefox	-	1	Non	Non	-	-	Oui
Dimethoate	0,001	245	Possible	Suspecté	Oui	Oui	Possible
Dioxathion	0,002	23	-	-	-	-	Oui
Disulfoton	0,0003	2,6	Non	-	-	Possible	Oui
Ditalimfos	-	4930	-	-	-	-	Oui

Molécules mères	DJA (mg/kg/j)	DL50 rat mg/kg	Cancérogène	Perturbateurs endocriniens	Génotoxicité	Effet sur la reproduction et le développement	Neurotoxique
Edifenphos	0,003	150	Non	-	-	-	Oui
Etephon	0,02	1564	Non (inclassable US EPA)	-	Non	Possible	Oui
Ethoprophos	0,0004	32,9	Possible (US EPA)	Non	Possible	-	Possible
Etofenprox	0,030	2000	Possible US EPA	Suspecté	Non	Oui	Non
Etrimfos	0,003	1800	-	-	-	-	Oui
Fenamiphos	0,001	6	Non	Non	Non	Oui	Oui
Fenchlorphos	0,01	500	-	Non	-	Oui	Oui
Fenitrothion	0,005	330	Non	Oui	Non	Possible	Non
Fenthion	0,007	250	Non	Suspecté	Possible	Non	Possible
Fonophos	-	6,8	Non	-	-	Possible	Oui
Formothion	-	365	Non	-	-	-	Oui
Fosetyl	3	2000	-	-	-	Non	Possible
Fosthiazate	0,004	57	Non	-	-	Possible	Possible
Heptenofos	0,003	96	Non	-	-	-	Oui
Iodofenphos	-	2330	-	-	-	-	Oui
Iprobenfos	-	680	-	-	-	-	Oui
Isazofos	-	40	-	-	-	Oui	Oui
Isocarbophos	-	50	-	-	-	-	Oui
Isofenphos	0,0005	28	Non	-	-	Possible	Oui
Isoxathion	0,003	112	-	-	-	-	Oui
Malathion	0,300	1778	IARC catégorie 2A	Suspecté	Non	Possible	Oui
Mecarbam	0,002	36	Non	-	-	-	Oui
Methacrifos	0,006	678	Non	-	-	Possible	Oui

Molécules mères	DJA (mg/kg/j)	DL50 rat mg/kg	Cancérogène	Perturbateurs endocriniens	Génotoxicité	Effet sur la reproduction et le développement	Neurotoxique
Methamidophos	0,001	30	Non	-	-	Possible	Oui
Methidathion	0,001	25	Possible	-	Non	Possible	Oui
Mevinphos	0,0008	3,5	Non	Oui	-	-	Oui
Monocrotophos	0,0006	14	Non	-	-	Possible	Oui
Naled	-	83	Non	-	-	Oui	Oui
Omethoate	0,0003	50	Non	Oui	Possible	Non	Oui
Oxydemeton-methyl	0,0003	48	Non	Non	Possible	Oui	Oui
Parathion	0,0006	2	IARC catégorie 2B	Suspecté	-	Oui	Non
Parathion methyl	0,003	3	IARC cat. 3 inclassifiable	Suspecté	-	Possible	Oui
Phenthoate	0,003	249	Non	-	-	-	Oui
Phorate	0,0007	2	Non	-	Non	Non	Oui
Phosalone	0,010	120	Non	-	-	-	Oui
Phosmet	0,010	113	Possible	Non	Possible	Oui	Oui
Phosphamidon	0,001	7	Possible	Suspecté	-	-	Oui
Phoxim	0,004	2000	-	-	-	Possible	Oui
Pirimifos methyl	0,030	1414	Non	-	Non	Possible	-
Profenophos	0,030	358	Non	-	-	Non	Oui
Propetamphos	-	75	Non	Non	-	Non	Oui
Prothiofos	0,0001	925	Non	Possible	-	-	Oui
Prothoate	-	8	Non	-	-	-	Oui
Pyraclufos	-	237	Possible	-	-	Possible	Possible
Pyrazofos	0,004	151	-	-	-	-	Oui
Quinalphos	-	71	Non	-	-	Possible	Oui

Molécules mères	DJA (mg/kg/j)	DL50 rat (mg/kg)	Cancérogène	Perturbateurs endocriniens	Génotoxité	Effet sur la reproduction et le développement	Neurotoxique
Sulfotep	0,001	5	Non	-	-	-	Oui
Sulprofos	0,003	176	Non	-	-	Oui	Oui
Temephos	-	4204	Non	-	-	-	Oui
Terbufos	0,0006	1,3	Non	-	-	-	Oui
Tetrachlorvinphos	-	400	IARC catégorie 2B	Suspecté	-	-	Oui
Thiometon	0,001	65	Non	-	-	-	Oui
Thionazin	-	3,5	-	-	-	-	Oui
Toclofos methyl	0,064	5000	Non	Possible	Non	Non	Possible
Triazophos	0,001	66	Non	-	-	-	Oui
Trichlorfon	0,002	212	Oui	Suspecté	Oui	Possible	Oui
Trichloronate	-	23,7	Non	-	-	-	Oui
Vamidotion	0,008	64	Non	-	-	-	Oui

**Annexe 2.6. Quantités de substances actives (en kg) de la famille des carbamates vendues en France de 2008 à 2018 (bleu foncé : dithiocarbamates)**

Carbamates	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Moyenne ventes	Autorisation en France en 2020
Mancozebe	3804194	4873142	3727267	2799835	2846261	3158011	4938113	1384788	2351509	2291711	4596108	3342813	Autorisée
Prosulfocarb	635582	863798	1051848	1169391	1012282	1301847	2300483	3008836	4056516	4623921	5835336	2350895	Autorisée
Metiram	143961	824260	674009	657803	816496	994324	1087488	1037994	1147416	1139592	1214611	885269	Autorisée
Thiram	264652	270223	264676	231652	369783	388058	387914	381098	332813	386214	462966	340004	Non
Propamocarb	93487	91231	100983	107008	201635	202417	314584	188405	363760	271468	395899	211898	Autorisée
Triallate	126867	131919	122845	122829	170813	191262	193852	227052	257934	271105	380634	199737	Autorisée
Phenmedipham	146606	148702	170953	221182	187076	181571	205826	178032	168417	233116	302157	194876	Autorisée
Manebe	301989	572864	231480	166306	137957	166216	296765	47344	80862	46936	8944	187060	Non
Thiophanate methyl	158096	151029	177686	155737	162710	172142	198179	134499	153459	131662	157399	159327	Autorisée
Methiocarb	130772	96384	79406	77614	177962	143919	58400	3601	2029	1771	749	70237	Non
Chlorpropham		63857	62743	74791	65845	57181	75182	69061	65832	78511	83762	69677	Non
Benfuracarb	228690	195787	41577	8125	63	294	393					67847	Non
Pirimicarb	104936	115821	85259	111125	55937	44063	45878	40878	43534	37527	55900	67351	Autorisée
Carbetamide	58723	81475	107091	75236	60802	64865	52934	34451	17197	10747	14097	52511	Autorisée
Desmedipham	16425	16769	18135	23307	26881	27602	31679	38552	42788	55529	87437	35009	Non

*Chapitre 2 : Annexes*

Carbamates	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Moyenne ventes	Autorisation en France en 2020
<b>Carbofuran</b>	377636	29	118	0	2	3	12	11	2	1	0	34347	Non
<b>Ziram</b>	41510	47007	39873	17213	19824	19122	25124	25438	24373	23133	51363	30362	Autorisée
<b>Thiabendazole</b>	17099	15936	16603	14800	12578	13477	12334	12014	11015	10562	12010	13494	Autorisée
<b>Iprovalicarb</b>	37810	24661	13130	10364	11445	10056	8030	5277	5618	4354	6866	12510	Autorisée
<b>Carbosulfan</b>	97718	67	10	1	2		1	7	12	3		10869	Non
<b>Carbendazim</b>	50736	775	233	39	21							10361	Non
<b>Fenoxycarb</b>	12676	13260	11654	9030	14262	5470	5860	6021	4760	4902	4684	8416	Autorisée
<b>Oxamyl</b>		6543	9989	8966	8984	11407	12885	8120	1174	5599	8200	8187	Autorisée
<b>Indoxacarb</b>	2713	7249	6939	7771	10198	11933	10576	8738	8139	6894	6315	7952	Autorisée
<b>Carbaryl</b>	48103	30	1	14	16		72	20				6894	Non
<b>Methomyl</b>	34415	49	11	1	1		1	8				4927	Non
<b>Propineb</b>	12547	9832	6295	6901	7084	2806	248	122	101	58	12	4182	Non
<b>Benthiavalicarb</b>		1897	2659	1892	2571	2094	2355	989	1279	878	1900	1851	Autorisée
<b>Formetanate</b>	951	1139	1142	1039	13	0						714	Autorisée
<b>Thiodicarb</b>		9	3									6	Non

## Annexe 2.7. Propriétés physico-chimiques des carbamates

Molécules mères	LogK <sub>ow</sub>	K <sub>oc</sub> (potentiel retention) (mL/g)	Solubilité dans l'eau à 20°C (mg/l)	Degradation dans les sols DT50 (jours)	Hydrolyse DT50 (jours)	Photolyse DT50 (jours)
Alanycarb	3,43	4415	20	1,5	Stable	-
Aldicarb	1,15	36	4,93	10	189	12
Bendiocarb	1,7	385	280	3,5	25	13
Benfuracarb	4,22	9100	8,4	0,5	1,4	1,3
Benomyl	1,4	1900	2	67	0,8	30
Benthiavalicarb	2,56		13,14		Stable	516
Butylate	4,1	400	45	40	Stable	-
Carbaryl	2,36	300	9,1	16	12	10
Carbendazim	1,48	225	8	40	350	30
Carbetamide	1,78	88,6	3270	12,4	19	20
Carbofuran	1,8	86,5	332	29	37	71
Carbosulfan	7,42		0,11	21	0,5	0,6
Cartap	-0,95	41,71	200000	3	-	-
Chlorbufam	3,02	162	540	56	-	-
Chlorpropham	3,76	470	110	7,3	Stable	30
Cycloate	4,11	272	75	61	30	-
Desmedipham	2,7	4124	5,6	24,5	1	30
Diallate	3,29	500	14	30	-	-
Diethofencarb	2,89	224	27,64	5,4	Stable	17
Dioxacarb	0,67	2	6000	2	-	-
EPTC (Ethyl dipropylthiocarbamate)	3,2	300	370	6	300	-
Ethiofencarb	2,04	52	1900	37	16	1
Fenobucarb	2,78	1068	420	18,5	20	30
Fenoxycarb	4,07	1816	7,9	1,55	Stable	16,1
Ferbam	-1,6	300	130	17	2	0,3
Formetanate	-0,0014	380	822000	9,4	1,5	30
Furathiocarb	4,6	577	11	1	11500	5,7
Indoxacarb	4,65	6450	0,2	17	22	3
Iprovalicarb	3,2	106	17,8	15,5	Stable	30
Isolan	1,65	115	1000000	500	Stable	30
Mancozebe	1,33	998	6,2	0,1	1,3	30
Manebe	-0,45	2000	178	1	1	30
Methiocarb	3,18	660	27	1,4	24	11
Methomyl	0,09	72	55000	7	Stable	30
Metiram	1,76	500000	2	1	0,7	0,3
Molinate	2,86	190	1100	28	Stable	30
Nabam	-4,24		200000	3,5	-	-

Molécules mères	LogK <sub>ow</sub>	K <sub>oc</sub> (potentiel retention ) (mL/g)	Solubilit é dans l'eau à 20°C (mg/l)	Degradatio n dans les sols DT50 (jours)	Hydrolys e DT50 (jours)	Photolys e DT50 (jours)
Oxamyl	-0,44	16,6	148100	7	8	7,4
Phenmedipham	3,59	888	1,8	18	0,5	30
Pirimicarb	1,7	388	3100	86	Stable	6
Promecarb	3,1	300	91	20	103	-
Propamocarb	0,84	535	900000	14	-	30
Propham	2,6	98	250	11	10000	32
Propineb	-0,26		10	4,3	1,5	0,1
Prosulfocarb	4,48	1693	13,2	11,9	Stable	30
Prothiocarb	1,21	2	890000	101	-	-
Thiabendazole	0,012	3983	30	500	203	1,2
Thiobencarb	4,23	1062	16,7	21	Stable	30
Thiodicarb	1,62	418	22,2	0,67	30,8	9
Thiofanox	2,16	17	5200	4	30	0,9
Thiophanate ethyl	2,08	48,7	77,75	-	-	-
Thiophanate methyl	1,45	314	20	0,6	36	2,2
Thiram	1,73	9629	18	4,89	3,5	0,4
Triallate	4,06	3034	4,1	82	Stable	-
Vernolate	3,84	260	90	30	-	-
Ziram	1,65	3007	0,967	30	0,7	0,3

Annexe 2.8. Données toxicologiques relatives aux carbamates (- données indisponibles)

Molécules mères	DJA (mg/kg/j)	DL 50 rat mg/kg	Cancérogène	Perturbateurs endocriniens	Génotoxicité	Effet sur la reproduction et le développement	Neurotoxique
Alanycarb	-	330	Non	-	-	-	Possible
Aldicarb	0,003	0,93	Possible US EPA	Oui	-	Possible	Oui
Bendiocarb	0,004	34	Non	Non	Non	Oui	Oui
Benfuracarb	0,01	205	Non	Non	-	Possible	Possible
Benomyl	0,1	10000	Possible	Oui	-	Oui	-
Benthiavalicarb	0,1	5000	Possible	Non	-	Possible	Non
Butylate	-	3500	Non	-	-	Non	Possible
Carbaryl	0,0075	614	Oui US EPA	Oui	Non	Oui	Possible
Carbendazim	0,02	10000	Possible US EPA	Suspecté	Non	Oui	Non
Carbetamide	0,06	1718	Possible	-	Non	Non	Non
Carbofuran	0,002	7	Non	Oui	Non	Oui	Possible
Carbosulfan	0,005	101	Non	Non	Non	Possible	Non
Cartap	-	325	Non	-	-	-	Non
Chlorbufam	-	2380	Non	-	-	-	-
Chlorpropham	0,05	4200	IARC cat. 3	-	Possible	Possible	Possible
Cycloate	-	2000	Non	-	-	Oui	Oui
Desmedipham	0,03	2000	Possible EU	Non	-	-	Possible
Diallate	-	395	Oui cat. 2	-	Possible	Possible	Possible
Diethofencarb	0,43	5000	Possible	-	Non	Oui	Non
Dioxacarb	-	72	Non	-	-	-	-
EPTC (Ethyl dipropylthiocarbamate)	-	916	Non	-	-	Oui	Oui
Ethiofencarb	0,1	200	-	-	-	-	-
Fenobucarb	-	620	Non	-	-	-	Oui
Fenoxycarb	0,053	10000	Oui	Oui	-	Possible	Possible
Formetanate	0,004	14,8	Non	-	-	Non	Non
Furathiocarb	0,0035	53	-	-	-	Oui	Oui
Indoxacarb	0,006	268	Non	Oui	Non	Possible	Oui
Iprovalicarb	0,015	5000	Oui	Non	Non	-	Non

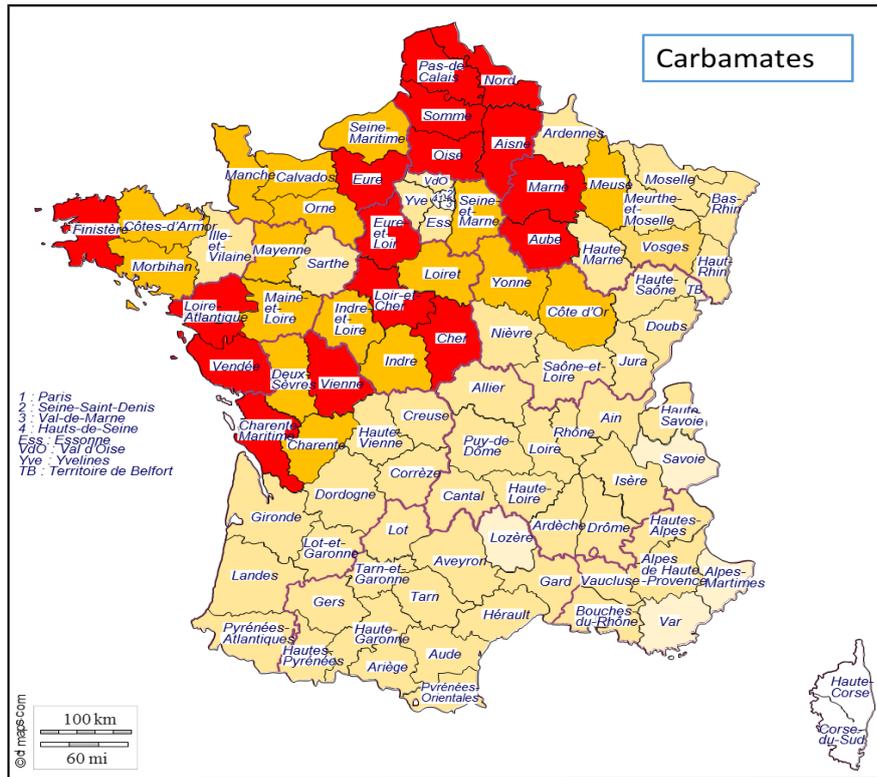
Molécules mères	DJA (mg/kg/j)	DL 50 rat mg/kg	Cancérigène	Perturbateurs endocriniens	Génotoxicité	Effet sur la reproduction et le développement	Neurotoxique
Isolan	-	10,8	Non	-	-	-	Oui
Mancozebe	0,05	5000	Oui US EPA	Oui	Non	Oui	Non
Manebe	0,05	5000	Oui US EPA	Oui	Non	Oui	Non
Methiocarb	0,013	19	Non	Possible	Non	Possible	Oui
Methomyl	0,0025	30	Non	Suspecté	Non	-	Possible
Metiram	0,03	5000	Oui	Suspecté	-	Oui	Non
Molinate	0,008	483	Oui US EPA	Suspecté	Non	Oui	Oui
Nabam	-	395	Oui	Suspecté	-	Oui	-
Oxamyl	0,001	2,5	Non	Suspecté	Non	Non	Oui
Phenmedipham	0,03	8000	Non	-	-	Possible	Non
Pirimicarb	0,035	142	Oui	-	Non	Oui	Oui
Promecarb	-	23	Non	-	-	-	Oui
Propamocarb	0,29	2000	Non				
Propham	-	5000	IARC cat. 3	-	-	-	Possible
Propineb	0,007	5000	Possible US EPA EFSA Non	Possible	-	Oui	-
Prosulfocarb	0,005	1820	-	-	Non	-	-
Prothiocarb	-	1300	-	-	-	-	-
Thiabendazole	0,1	5000	Possible US EPA	Oui	Non	Oui	Non
Thiobencarb	0,01	560	Non	-	-	Non	Oui
Thiodicarb	0,01	50	Oui	-	Non	-	Oui
Thiofanox	-	1	Non	-	-	-	Oui
Thiophanate ethyl	0,08	5000	Non	-	-	Oui	-
Thiophanate methyl	0,08	5000	Possible US EPA	Non	Oui	Oui	-
Thiram	0,01	1800	Non	Oui	-	Oui	Possible
Triallate	0,025	1100	Possible	-	Non	Possible	Non
Vernolate	-	1500	Non	-	-	-	-
Ziram	0,006	367	Possible	Oui	-	Oui	-

**Annexe 2.9. Liste des métabolites recherchés dans la base SISE-EAUX et rapportés dans l'étude bibliographique réalisée par l'ANSES ainsi que dans le cadre du projet de thèse**

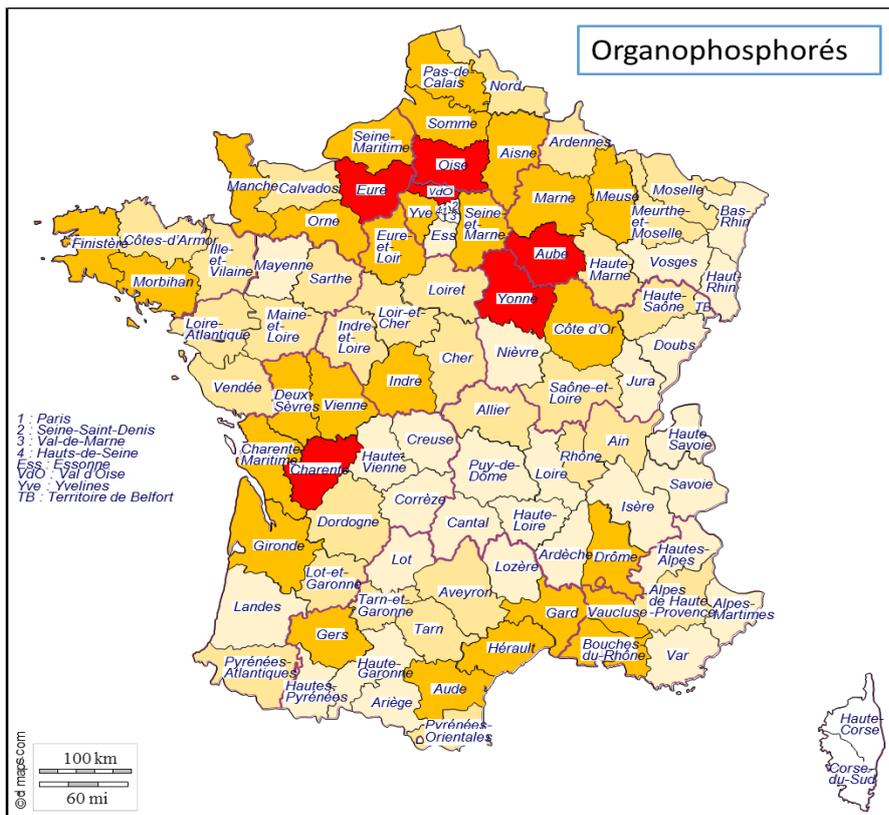
Métabolite	Molécule mère	Famille chimique	Recherchés dans Sise-Eaux 2016		Biblio (2003-2015)	Biblio (2015-2019)	
			Métabolite	Parent	ANSES	THESE	
Clothianidine = CGA 322704	Thiamethoxam	Néonicotinoïdes	x		x	x	
CGA 355190							
NOA 459602					x		
SYN 501406							
NOA 407475							
Imidaclopride urea M12	Imidaclopride				x	x	
Imidaclopride desnitro M09						x	
Imidaclopride olefine M06							
Imidacloprid edesnitro olefine				x			
Imidaclopride-5-hydroxy							x
6-chloro-nicotinic acid							
Acetamipride desmethyl	Acetamipride				x	x	
Thiaclopride sulfonic acid	Thiaclopride					x	
Thiaclopride amide			x				
Carbofuran-3-hydroxy	Carbofuran	Carbamates	x		x		
Carbofuran phenol				x			
Methiocarb sulfone	Methiocarb					x	
Methiocarb sulfoxide				x		x	
EHPC	Desmedipham				x	x	
IN-KT413	Indoxacarb					x	
MP-819				x		x	
TCPSA	Triallate				x	x	
Chloridazon methyl-desphenyl	chloridazon		Phénylpyrazoles			x	
Chloridazon-desphenyl					x		x
Desmethyl-norflurazon	norflurazon						
Fipronil sulfide MB 45950	Fipronil					x	x
Fipronil sulfone MB 46136						x	x
Fipronil amide RPA 200766				x		x	
Fipronil desulfinyl MB 46513							x
Fipronil RPA 106681							x
Trichloropyridinol (TCP)	chlorpyrifos ethyl / methyl	Organophosphorés				x	
Chlorpyrifos-oxon						x	x
3,5,6-trichloro-2-methoxy-pyridine (TMP)							
Fenthion sulfoxide	Fenthion					x	x
Fenthion sulfone					x		x

Métabolite	Molécule mère	Famille chimique	Recherchés dans Sise-Eaux 2016		Biblio (2003-2015)	Biblio (2015-2019)	
			Métabolite	Parent	ANSES	THESE	
Fenoxon sulfoxide					x		
Fenoxon sulfone					x		
Fenitrothion oxon	Fenitrothion			x		x	
Omethoate	Dimethoate		x	x	x	x	
O-desmethyl dimethoate							
O,O-dimethyl thiophosphoric acid							
Diazoaxon	Diazinon			x		x	
Pyrimidinol						x	
Malaoxon	Malathion			x		x	
Methamidophos	Acephate			x		x	
Phtalimide	Phosmet		x	x			
Phosmet oxon							

**Annexe 2.10. Quantité de substances actives vendues pour chaque famille individuellement (BNV-D, 2016)**

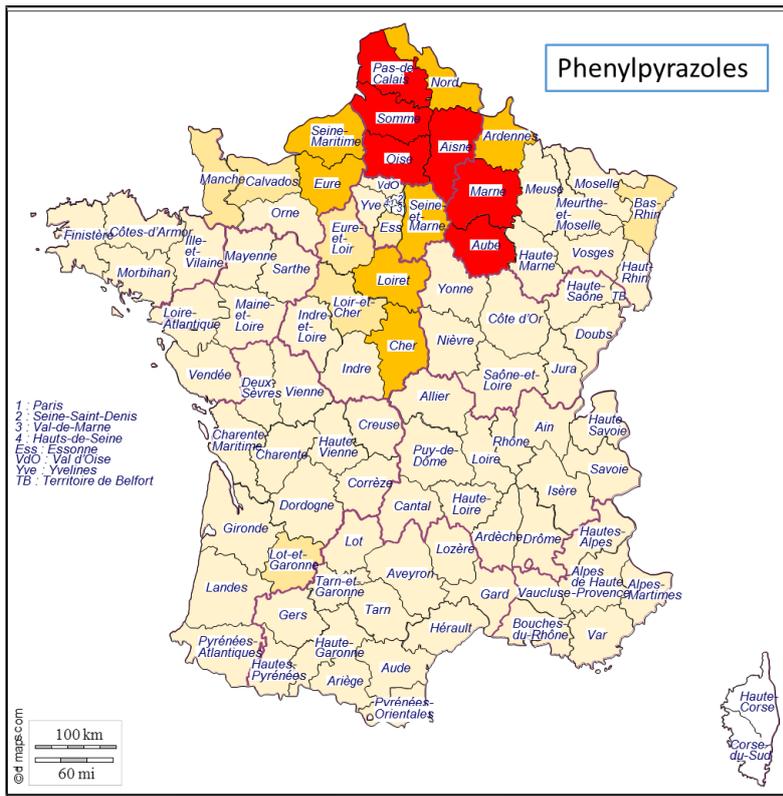


Carte 1

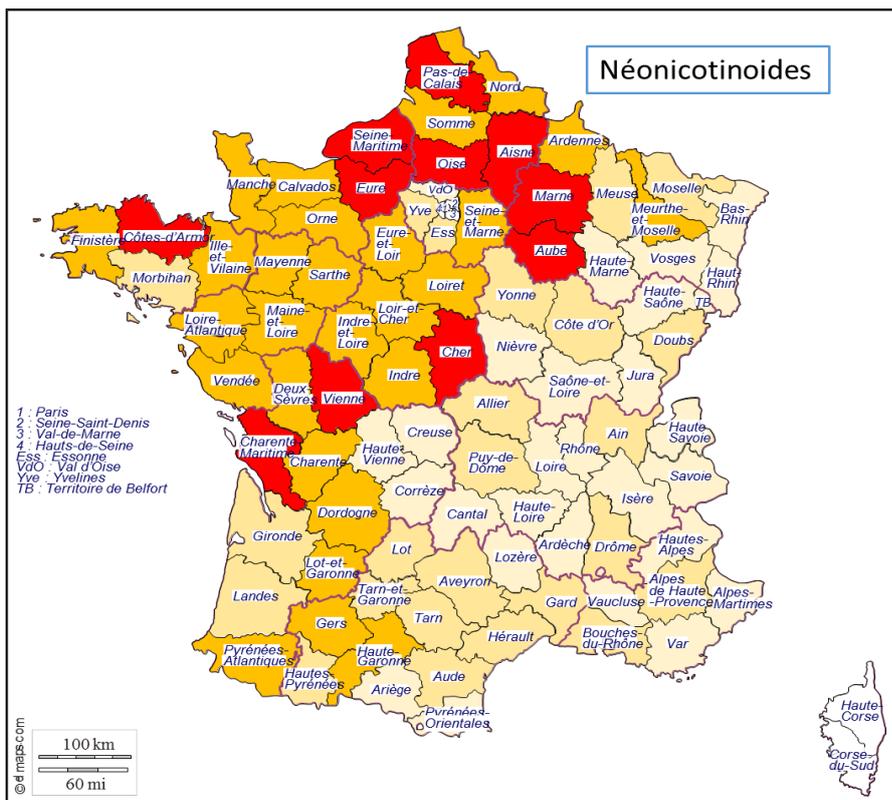


Carte 2





Carte 3



Carte 4



## *Références bibliographiques*

AFSSA, 2005. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n° 2004-SA-0069.

ANSES, 2016. AVIS relatif à « l'Évaluation mettant en balance les risques et les bénéfices relatifs d'autres produits phytopharmaceutiques autorisés ou des méthodes non chimiques de prévention ou de lutte pour les usages autorisés en France des produits phytopharmaceutiques comportant des néonicotinoïdes ». Saisine n° 2016-SA-0057.

Anderson, J.C., Dubetz, C., Palace, V.P., 2015. Neonicotinoids in the Canadian aquatic environment: A literature review on current use products with a focus on fate, exposure, and biological effects. *Sci. Total Environ.* 505, 409–422.

Azevedo, J.C.R., Moura de, E.R.R., Santos dos, M.M., 2016. Determinação de pesticidas na água e sedimento do Rio Piquiri. *Rev. Agro. Amb.* 9, 651.

Bonmatin, J.M., Giorio, C., Girolami, V., Goulson, D., Kreuzweiser, D.P., Krupke, C., Liess, M., Long, E., Marzaro, M., Mitchell, E.A., Noome, D.A., Simon-Delso, N., Tapparo, A., 2015. Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22, 35–67.

Brahim, M. Ben, Ammar, H.B., Abdelhédi, R., Samet, Y., 2016. Electrochemical removal of the insecticide imidacloprid from water on a boron-doped diamond and Ta/PbO<sub>2</sub> anodes using anodic oxidation process. *Korean J. Chem. Eng.* 33, 2602–2609.

Buttiglieri, G., Peschka, M., Frömel, T., Müller, J., Malpei, F., Seel, P., Knepper, T.P., 2009. Environmental occurrence and degradation of the herbicide n-chloridazon. *Water Res.* 43, 2865–2873.

Caldas, S.S., Rombaldi, C., De Oliveira Arias, J.L., Marube, L.C., Primel, E.G., 2016. Multi-residue method for determination of 58 pesticides, pharmaceuticals and personal care products in water using solvent demulsification dispersive liquid-liquid microextraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 146, 676–688.

Campos-Mañas, M.C., Plaza-Bolaños, P., Sánchez-Pérez, J.A., Malato, S., Agüera, A., 2017. Fast determination of pesticides and other contaminants of emerging concern in treated wastewater using direct injection coupled to highly sensitive ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1507, 84–94.

Carazo-Rojas, E., Pérez-Rojas, G., Pérez-Villanueva, M., Chinchilla-Soto, C., Chin-Pampillo, J.S., Aguilar-Mora, P., Alpízar-Marín, M., Masís-Mora, M., Rodríguez-Rodríguez, C.E., Vryzas, Z., 2018. Pesticide monitoring and ecotoxicological risk assessment in surface water bodies and sediments of a tropical agro-ecosystem. *Environ. Pollut.* 241, 800–809.

Casado, J., Santillo, D., Johnston, P., 2018. Multi-residue analysis of pesticides in surface water by liquid chromatography quadrupole-Orbitrap high resolution tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 1024, 1–17.

Ccanccapa, A., Masiá, A., Navarro-Ortega, A., Picó, Y., Barceló, D., 2016. Pesticides in the Ebro River basin: Occurrence and risk assessment. *Environ. Pollut.* 211, 414–424.

Chen, H., Gao, G., Liu, P., Pan, M., Chai, Y., Liu, X., Lu, C., 2018. Development and validation of an ultra performance liquid chromatography Q-Exactive Orbitrap mass spectrometry for the determination of fipronil and its metabolites in tea and chrysanthemum. *Food Chem.* 246, 328–334.

- Climent, M.J., Herrero-Hernández, E., Sánchez-Martín, M.J., Rodríguez-Cruz, M.S., Pedreros, P., Urrutia, R., 2019. Residues of pesticides and some metabolites in dissolved and particulate phase in surface stream water of Cachapoal River basin, central Chile. *Environ. Pollut.* 251, 90–101.
- De Gerónimo, E., Aparicio, V.C., Bárbaro, S., Portocarrero, R., Jaime, S., Costa, J.L., 2014. Presence of pesticides in surface water from four sub-basins in Argentina. *Chemosphere* 107, 423–431.
- EC, 2008. Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European parliament and of the council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
- EC, 2013. Regulation (EC) No. 485/2013 of 24 May 2013 amending Implementing Regulation (EU) No 540/2011, as regards the conditions of approval of the active substances clothianidin, thiamethoxam and imidacloprid, and prohibiting the use and sale of seeds treated with plant protection products containing those active substances.
- EC, 2009. Regulation (EC) No. 1107/2009 of the European parliament and of the council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC (2009).
- EC, 2015. Regulation (EC) Specific Contract SANTE/2015/E3/SI2.706218 Screening of available evidence on chemical substances for the identification of endocrine disruptors according to different options in the context of an Impact Assessment.
- FAO, 1997 Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. <http://www.fao.org/faostat/fr/>.
- Farré, M., Picó, Y., Barceló, D., 2014. Application of ultra-high-pressure liquid chromatography linear ion-trap orbitrap to qualitative and quantitative assessment of pesticide residues. *J. Chromatogr. A* 1328, 66–79.
- Gonzalez-Rey, M., Tapie, N., Le Menach, K., Dévier, M.H., Budzinski, H., Bebianno, M.J., 2015. Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. *Mar. Pollut. Bull.* 96, 384–400.
- Goulson, D., 2013. An overview of the environmental risks posed by neonicotinoid insecticides. *J. Appl. Ecol.* 50, 977–987.
- Herrero-Hernández, E., Andrades, M.S., Álvarez-Martín, A., Pose-Juan, E., Rodríguez-Cruz, M.S., Sánchez-Martín, M.J., 2013. Occurrence of pesticides and some of their degradation products in waters in a Spanish wine region. *J. Hydrol.* 486, 234–245.
- Hladik, M.L., Kolpin, D.W., Kuivila, K.M., 2014. Widespread occurrence of neonicotinoid insecticides in streams in a high corn and soybean producing region, USA. *Environ. Pollut.* 193, 189–196.
- Hladik, M. L., Corsi, S. R., Kolpin, D. W., Baldwin, A. K., Blackwell, B. R., & Cavallin, J. E., 2018. Year-round presence of neonicotinoid insecticides in tributaries to the Great Lakes, USA. *Environmental Pollution*, 235, 1022–1029.
- Hodge H. C. & Sterner J. H., 1943. Determination of substance acute toxicity by LD50. *Am. Ind. Hyg. Assoc.* 10: 93-96.
- Houbraken, M., Habimana, V., Senaeve, D., López-Dávila, E., Spanoghe, P., 2017. Multi-residue determination and ecological risk assessment of pesticides in the lakes of Rwanda. *Sci. Total Environ.* 576, 888–894.

- Hopwood, J., Vaughn, M., Shepherd, M., Biddinger, D., Mader, E., Black, S.H., Mazzacano C., 2012. Are Neonicotinoids Killing Bees. A Review of Research into the Effects of Neonicotinoid Insecticides on Bees, with Recommendations for Actions. 32p.
- Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M. & Elbert, A. 2011. Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *J. Agric. Food Chem.* 2011, 59, 7, 2897-2908.
- Kiefer, K., Müller, A., Singer, H., Hollender, J., 2019. New relevant pesticide transformation products in groundwater detected using target and suspect screening for agricultural and urban micropollutants with LC-HRMS. *Water Res.* 165, 114972.
- Klarich, K.L., Pflug, N.C., DeWald, E.M., Hladik, M.L., Kolpin, D.W., Cwiertny, D.M., LeFevre, G.H., 2017. Occurrence of Neonicotinoid Insecticides in Finished Drinking Water and Fate during Drinking Water Treatment. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 4, 168–173.
- Klarich Wong, K.L., Webb, D.T., Nagorzanski, M.R., Kolpin, D.W., Hladik, M.L., Cwiertny, D.M., Lefevre, G.H., 2019. Chlorinated Byproducts of Neonicotinoids and Their Metabolites: An Unrecognized Human Exposure Potential? *Environ. Sci. Technol. Lett.* 6, 98–105.
- Kumar, S., Kaushik, G., Dar, M.A., Nimesh, S., Lopez-chuken, U.J., Villarreal-chiu, J.F., 2018. Microbial Degradation of Organophosphate Pesticides: A Review. *Pedosphere* 28, 190–208.
- Li, W., Zhao, Y., Yan, X., Duan, J., Saint, C.P., Beecham, S., 2019. Transformation pathway and toxicity assessment of malathion in aqueous solution during UV photolysis and photocatalysis. *Chemosphere* 234, 204–214.
- Loos, R., Locoro, G., Comero, S., Contini, S., Schwesig, D., Werres, F., Balsaa, P., Gans, O., Weiss, S., Blaha, L., Bolchi, M., Gawlik, B.M., 2010. Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. *Water Res.* 44, 4115–4126.
- Mahai, G., Wan, Y., Xia, W., Yang, S., He, Z., Xu, S., 2019. Neonicotinoid insecticides in surface water from the central Yangtze River, China. *Chemosphere* 229, 452–460.
- Main, A.R., Headley, J. V., Peru, K.M., Michel, N.L., Cessna, A.J., Morrissey, C.A., 2014. Widespread use and frequent detection of neonicotinoid insecticides in wetlands of Canada's prairie pothole region.
- Masiá, A., Ibáñez, M., Blasco, C., Sancho, J. V., Picó, Y., Hernández, F., 2013. Combined use of liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry and liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry in systematic screening of pesticides and other contaminants in water samples. *Anal. Chim. Acta* 761, 117–127.
- McMahen, R.L., Strynar, M.J., McMillan, L., DeRose, E., Lindstrom, A.B., 2016. Comparison of fipronil sources in North Carolina surface water and identification of a novel fipronil transformation product in recycled wastewater. *Sci. Total Environ.* 569–570, 880–887.
- Metcalf, C.D., Helm, P., Paterson, G., Kaltenecker, G., Murray, C., Nowierski, M., Sultana, T., 2019. Pesticides related to land use in watersheds of the Great Lakes basin. *Sci. Total Environ.* 648, 681–692. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.169>.
- Michel, N., Freese, M., Brinkmann, M., Pohlmann, J.D., Hollert, H., Kammann, U., Haarich, M., Theobald, N., Gerwinski, W., Rotard, W., Hanel, R., 2016. Fipronil and two of its transformation products in water and European eel from the river Elbe. *Sci. Total Environ.* 568, 171–179.
- Montiel-León, J.M., Duy, S.V., Munoz, G., Amyot, M., Sauvé, S., 2018. Evaluation of on-line concentration coupled to liquid chromatography tandem mass spectrometry for the quantification of neonicotinoids and fipronil in surface water and tap water. *Anal. Bioanal. Chem.* 410, 2765–2779.

- Morrissey, C.A., Mineau, P., Devries, J.H., Sanchez-Bayo, F., Liess, M., Cavallaro, M.C., Liber, K., 2015. Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates: A review. *Environ. Int.* 74, 291–303.
- Olsson, O., Khodorkovsky, M., Gassmann, M., Friedler, E., Schneider, M., Dubowski, Y., 2013. Fate of Pesticides and Their Transformation Products: First Flush Effects in a Semi-Arid Catchment. *Soil Air Water* 41:134–142.
- Palma, P., Köck-Schulmeyer, M., Alvarenga, P., Ledo, L., Barbosa, I.R., López de Alda, M., Barceló, D., 2014. Risk assessment of pesticides detected in surface water of the Alqueva reservoir (Guadiana basin, southern of Portugal). *Sci. Total Environ.* 488–489, 208–219.
- Pascual Aguilar, J. A., Andreu, V., Campo, J., Picó, Y., & Masiá, A., 2017. Pesticide occurrence in the waters of Júcar River, Spain from different farming landscapes. *Science of the Total Environment*, 607–608, 752–760.
- Pelit, F.O., Pelit, L., Ertaş, H., Nil Ertaş, F., 2012. Development of a gas chromatographic method for the determination of Chlorpyrifos and its metabolite Chlorpyrifos-oxon in wine matrix. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 904, 35–41.
- Peng, Y., Fang, W., Krauss, M., Brack, W., Wang, Z., Li, F., Zhang, X., 2018. Screening hundreds of emerging organic pollutants (EOPs) in surface water from the Yangtze River Delta (YRD): Occurrence, distribution, ecological risk. *Environ. Pollut.* 241, 484–493.
- Pitarch, E., Cervera, M.I., Portolés, T., Ibáñez, M., Barreda, M., Renau-Pruñonosa, A., Morell, I., López, F., Albarrán, F., Hernández, F., 2016. Comprehensive monitoring of organic micro-pollutants in surface and groundwater in the surrounding of a solid-waste treatment plant of Castellón, Spain. *Sci. Total Environ.* 548–549, 211–220.
- Quintana, J., de la Cal, A., Boleda, M.R., 2019. Monitoring the complex occurrence of pesticides in the Llobregat basin, natural and drinking waters in Barcelona metropolitan area (Catalonia, NE Spain) by a validated multi-residue online analytical method. *Sci. Total Environ.* 692, 952–965.
- Reemtsma, T., Alder, L., Banasiak, U., 2013. A multimethod for the determination of 150 pesticide metabolites in surface water and groundwater using direct injection liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1271, 95–104.
- Samson-Robert, O., Labrie, G., Chagnon, M., Fournier, V., 2014. Neonicotinoid-contaminated puddles of water represent a risk of intoxication for honeybees. *PLoS One* 9, 1–17.
- Sánchez-Bayo, F., Hyne, R. V., 2014. Detection and analysis of neonicotinoids in river waters - Development of a passive sampler for three commonly used insecticides. *Chemosphere* 99, 143–151.
- Schaafsma, A., Limay-Rios, V., Baute, T., Smith, J., Xue, Y., 2015. Neonicotinoid insecticide residues in surface water and soil associated with commercial maize (corn) fields in Southwestern Ontario. *PLoS One* 10, 1–21.
- Stamatis, N., b N., Hela, D.D., Triantafyllidis, V.V., Konstantinou, I., 2013. Spatiotemporal variation and risk assessment of pesticides in water of the lower catchment basin of acheloos river, Western Greece. *Sci. World J.* 2013, 231610.
- Struger, J., Grabuski, J., Cagampan, S., Sverko, E., McGoldrick, D., Marvin, C.H., 2017. Factors influencing the occurrence and distribution of neonicotinoid insecticides in surface waters of southern Ontario, Canada. *Chemosphere* 169, 516–523.
- Sultana, T., Murray, C., Kleywegt, S., Metcalfe, C.D., 2018. Neonicotinoid pesticides in drinking water in agricultural regions of southern Ontario, Canada. *Chemosphere* 202, 506–513.

- Sun, S., Chen, Y., Lin, Y., An, D., 2018. Occurrence, spatial distribution, and seasonal variation of emerging trace organic pollutants in source water for Shanghai, China. *Sci. Total Environ.* 639, 1–7.
- Wan, Y., Wang, Y., Xia, W., He, Z., Xu, S., 2019. Neonicotinoids in raw, finished, and tap water from Wuhan, Central China: Assessment of human exposure potential. *Sci. Total Environ.* 675, 513–519.
- Wang, J., Tian, Z., Huo, Y., Yang, M., Zheng, X., Zhang, Y., 2018. Monitoring of 943 organic micropollutants in wastewater from municipal wastewater treatment plants with secondary and advanced treatment processes. *J. Environ. Sci. (China)* 67, 309–317.
- Weber, W.H., Seitz, W., Schulz, W., 2007. Nachweis der Metaboliten Desphenyl-chloridazon und Methyl-desphenyl- chloridazon in Oberflä"chen-, Grund- und Trinkwasser. *Vom Wasser* 105, 7–14.
- Wu, J., Lu, J., Lu, H., Lin, Y., Chris Wilson, P., 2015. Occurrence and ecological risks from fipronil in aquatic environments located within residential landscapes. *Sci. Total Environ.* 518–519, 139–147.
- Xiong, J., Wang, Z., Ma, X., Li, H., You, J., 2019. Occurrence and risk of neonicotinoid insecticides in surface water in a rapidly developing region: Application of polar organic chemical integrative samplers. *Sci. Total Environ.* 648, 1305–1312.
- Xu, C., Niu, L., Liu, J., Sun, X., Zhang, C., Ye, J., Liu, W., 2019. Maternal exposure to fipronil results in sulfone metabolite enrichment and transgenerational toxicity in zebrafish offspring: Indication for an overlooked risk in maternal transfer *Environ. Pollut.* 246, 876–884.
- Yi, X., Zhang, C., Liu, H., Wu, R., Tian, D., Ruan, J., Zhang, T., Huang, M., Ying, G., 2019. Occurrence and distribution of neonicotinoid insecticides in surface water and sediment of the Guangzhou section of the Pearl River, South China. *Environ. Pollut.* 251, 892–900.
- Zhang, C., Tian, D., Yi, X.H., Zhang, T., Ruan, J., Wu, R., Chen, C., Huang, M., Ying, G.G., 2019. Occurrence, distribution and seasonal variation of five neonicotinoid insecticides in surface water and sediment of the Pearl Rivers, South China. *Chemosphere* 217, 437–446.
- Zhang, Y., Hou, Y., Chen, F., Xiao, Z., Zhang, J., Hu, X., 2011. The degradation of chlorpyrifos and diazinon in aqueous solution by ultrasonic irradiation: Effect of parameters and degradation pathway. *Chemosphere* 82, 1109–1115.

# Chapitre 3 : Méthodes de hiérarchisation des molécules à analyser

---

<b>3.1. Méthodes décrites dans la littérature</b>	111
<b>3.2. Méthode de hiérarchisation mise en place dans ce projet pour la sélection des molécules à analyser</b>	128

*Publication n°1 How to select relevant metabolites based on available data for parent molecules: Case of neonicotinoids, carbamates, phenylpyrazoles and organophosphorus compounds in French water resources*

---

### 3.1. Méthodes décrites dans la littérature

Un travail bibliographique sur les méthodes de priorisation des molécules chimiques d'intérêt pour les milieux, a été réalisé dans le but d'avoir un aperçu des pratiques existantes pour concevoir un référentiel méthodologique applicable aux quatre familles de pesticides sélectionnés.

#### ▪ Classification des potentiels contaminants de l'eau potable (EPA.,1998)

L'agence de protection de l'environnement des Etats-Unis (US EPA) est un acteur majeur en matière d'environnement ; elle a pour mission de protéger la santé de la population et de préserver l'environnement naturel. Les modifications de la loi de 1996 sur l'eau potable obligent l'EPA à publier périodiquement des listes de contaminants chimiques (appelée « liste de candidats contaminants » ou CCL). Il s'agit de substances qui ne font actuellement l'objet d'aucune réglementation nationale sur l'eau potable mais qui peuvent être présentes dans les réseaux d'eau potable et avoir des effets non négligeables sur la santé. L'EPA utilise ces listes pour identifier les contaminants prioritaires pour la prise de décisions réglementaires et la collecte d'informations. La première liste (CCL1) a été élaborée en 1998, en utilisant des critères de sélection et d'évaluation spécifiques recommandés par le conseil consultatif national sur l'eau potable. L'EPA a ensuite développé une approche multi-étapes pour sélectionner les contaminants de la troisième CCL (CCL3) comprenant les étapes clés suivantes :

- Identification de l'ensemble des potentiels contaminants de l'eau potable,
- Processus de screening utilisant des critères simples basés sur le potentiel d'un contaminant à se retrouver dans les systèmes d'eau potable et qui pose ainsi un problème de santé publique. Cette deuxième étape permet d'obtenir une liste préliminaire,
- Processus de classification et de sélection des produits chimiques à partir de la liste préliminaire.

Le développement de la méthode de classification repose sur la sélection de critères visant à prioriser les contaminants qui risquent fortement d'être présents dans l'eau potable (occurrence) et ceux qui peuvent également avoir un effet sur la santé. L'effet sur la santé des substances est évalué par différents paramètres toxicologiques : la dose de référence (RfD), NOAEL (aucun niveau d'effet adverse observé ; No Observable Adverse Effect Level) ou LOAEL (niveau d'effet observé le plus bas ; Lowest Observed Adverse Effect Level), la dose létale 50 (DL50) et la cancérogénicité. L'occurrence des substances dans l'eau potable est définie selon la

concentration et l'étendue de leur présence dans l'environnement. Dans le cas où aucune donnée n'est disponible sur l'occurrence, des paramètres de devenir dans l'environnement liés à la persistance (exprimée par la dégradation ou le temps de demi-vie) et la mobilité (exprimée par le  $K_{oc}$ ; coefficient de partage carbone organique/eau,  $K_{ow}$ ; coefficient de partage Octanol/Eau,  $K_d$ ; coefficient de distribution sol/eau,  $K_H$ ; coefficient loi Henry et solubilité) sont utilisées.

La méthode de classification développée par l'EPA a permis de déterminer une liste de contaminants (CCL3, Donohue., 2009) qui ne sont actuellement soumis à aucune réglementation -bien qu'étant connus pour être présents dans les réseaux publics - et qui nécessitent d'être inclus dans la loi sur l'eau potable. Cette liste comprend des pesticides, des produits de désinfection, des produits chimiques utilisés dans le commerce, des produits pharmaceutiques, des pathogènes et des toxines biologiques soit 106 contaminants au total.

- Définition des priorités pour la méthode de classement des risques des produits chimiques existants de l'Union Européenne (EURAM, European Union risk ranking method) (Hansen *et al.*, 1999)

Au sein de l'Union Européenne, le règlement CEE (communauté économique Européenne) n°793/93 a été adopté pour l'évaluation des produits chimiques, c'est-à-dire de toutes les substances listées dans l'inventaire européen des substances commerciales existantes (EINECS, *European Inventory of Existing Commercial chemical Substances*). Cette évaluation est effectuée selon quatre étapes : la collecte de données, la définition des priorités, l'évaluation des risques et, si nécessaire, l'application de mesures de réduction des risques. L'Union Européenne a développé une méthode de classement des risques (EURAM) pour prioriser les substances chimiques produites en quantité supérieure à 1.000 tonnes par an. Les données relatives à ces substances produites en grande quantité sont stockées dans la base internationale d'information chimique uniforme (IUCLID, *International Uniform Chemical Information Database*). La méthode EURAM classe les substances en fonction de leur potentiel à affecter l'homme et l'environnement, en se basant sur un modèle effet-exposition.

L'exposition de l'environnement vis-à-vis des produits chimiques est estimée par trois facteurs :

- L'émission, basée sur le tonnage et les modes d'utilisation, se décline en quatre catégories (utilisation en système fermé, dans une matrice, non dispersive, largement dispersive)

- La distribution, basée sur le modèle de Mackay *et al.*, 1991, estime le devenir dans l'environnement des substances en utilisant la concentration, la pression de vapeur, le log K<sub>ow</sub>, la solubilité, la constante d'Henry et le point de fusion
- La biodégradation aquatique

L'effet des substances chimiques sur l'environnement est déterminé par des données de toxicités aiguë et chronique (LC50 et NOEC) et le facteur de bioaccumulation (BCF). Le score final obtenu pour l'environnement résulte de la combinaison de l'ensemble de ces données selon des échelles de score bien définies.

L'exposition des hommes vis-à-vis des produits chimiques est estimée par deux facteurs : l'émission, basée sur le tonnage et les modes d'utilisation et la distribution, basée sur les propriétés physico-chimiques telles que le point d'ébullition, la pression de vapeur et le log K<sub>ow</sub>. Le score final combine les scores obtenus pour l'exposition et les effets.

EURAM est une méthode qui a obtenu l'approbation de 16 autorités nationales et plusieurs organisations européennes industrielles. Elle a été appliquée pour la sélection des substances pour la deuxième et troisième liste prioritaire dans l'Union Européenne.

- [Méthode COMMPS, Liste de substances prioritaires dans le contexte de la directive cadre sur l'eau \(Klein \*et al.\*, Institut Fraunhofer., 1999\)](#)

La directive 2000/60/CE du parlement européen et du conseil établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau a défini une stratégie de lutte contre la pollution de l'eau. Cette stratégie consiste à établir une liste de substances prioritaires parmi celles qui présentent un risque significatif pour ou via l'environnement aquatique au niveau de l'Union Européenne. Pour définir cette liste, la procédure COMMPS (*combined monitoring-based and modelling based priority scheme*) a été mise en place. Cette méthode a également été utilisée par la commission OPSAR pour la protection de la mer du nord. Il s'agit d'une évaluation qui aboutit à deux types de listes de classement fondées sur le risque : l'une fondée sur les niveaux d'exposition issus des données de surveillance des états membres et l'autre sur les estimations d'exposition modélisées selon les volumes de production, le profil d'utilisation, la distribution environnementale (Mackay, niveau I) et la biodégradation.

La sélection des substances candidates en fonction des listes officielles et des programmes de surveillance est la première étape. 658 substances ont été sélectionnées en fonction des listes suivantes :

- Liste I et II de la directive 76/464/CEE
- Les annexes 1A et 1D issues de la 3<sup>ème</sup> conférence de la mer du nord (3. NSC)
- Les listes prioritaires 1-3 identifiées dans le cadre du règlement 793/93
- La liste OPSAR (convention Oslo-Paris)
- La liste des substances prioritaires HELCOM (Commission Helsinki)
- Les pesticides priorités selon la directive 91/414/EEC
- Les substances issues des programmes de surveillance réalisés par les états membres, non mentionnées dans aucunes listes

La liste des substances organiques prioritaires dans l'environnement aquatique est engendrée en utilisant quatre descripteurs : (1) Le 90<sup>ème</sup> percentile de la concentration observée dans l'eau par les Etats membres de l'UE, (2) la concentration prévisible sans effet PNEC, (3) un indice pour l'effet indirect sur l'environnement aquatique, (4) un indice appliqué à la santé humaine basé sur les phrases de risques R des produits chimiques.

Le classement est basé sur un score unique pour chaque substance, combinant un score exposition et un score effet. Le score exposition est calculé seulement en fonction du 90<sup>ème</sup> percentile de la concentration observée dans l'eau par les Etats membres de l'UE. Le score effet est calculé en fonction de plusieurs paramètres : La PNEC, le facteur de bioaccumulation (BCF, effet indirect), Le log Kow, les propriétés CMR (effet santé humaine) et les effets chroniques. Cette méthode a donc permis d'inclure 33 substances prioritaires dans le domaine de l'eau (annexe X, directive 2000/60/CE). Suite à la directive 2013/39/UE modifiant les directives 2000/60/CE et 2008/105/CE, 12 nouvelles substances ont été intégrées dans l'annexe X de la directive cadre sur l'eau.

- [Méthode SIRIS-pesticides pour la hiérarchisation des substances phytosanitaires en fonction de leur capacité à atteindre les eaux souterraines et les eaux de surface \(Le Gall \*et al.\*, 2007\)](#)

La méthode SIRIS (Système d'intégration des risques par interaction des scores) a été mise au point dans les années 80 (Jouany *et al.*, 1983) ; elle a été mise en application pour le classement des pesticides susceptibles d'être présents dans les milieux aquatiques par Vaillant *et al.* en 1995. La version informatique de cet outil a été mise en ligne en 2007 par Le Gall *et al.* Cette méthode permet de classer les pesticides (substances actives ou produits commerciaux en usage en France) dès lors que l'on connaît les quantités utilisées sur un territoire donné.

Le classement se fait selon cinq critères relatifs à la probabilité de retrouver les substances dans les eaux de surface et les eaux souterraines de ce territoire : un critère d'usage où les quantités de substances actives utilisées sont renseignées, ainsi que quatre critères liés au devenir dans l'environnement (le coefficient de partage carbone organique-eau  $K_{oc}$ , la solubilité dans l'eau, la dégradabilité dans l'eau - représentée par l'hydrolyse, et la dégradation dans les sols - DT50, temps de demi-vie). Ces cinq critères sont répartis en quatre classes (**Figure 3.1**), la première étant celle qui a le plus d'impact. Les valeurs des critères permettent d'attribuer une valeur à chaque classe ; elles sont ensuite combinées grâce au moteur de calcul de SIRIS pour établir le classement des substances.

L'outil SIRIS-Pesticides est constitué d'une base de données « substance active » (SIRIS-Pesticides 2009) où l'on trouve les informations sur les quatre critères relatifs au devenir dans l'environnement pour 542 substances (dont certaines sont interdites en France) et également une base de données « préparations commerciales » qui permet de calculer les quantités de substances actives dont les informations sont extraites de la base de données Phy2X du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche (<http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>, ANSES). Cette base contient les produits autorisés à la vente en France depuis 2008.

	Classe 1		Classe 2	Classe 3	Classe 4
Eaux souterraines	Affinité pour le sol		Dégradabilité	Usage	
	Koc		Demie-vie au champ et hydrolyse	Dose et surface développée traitée	Quantité utilisée
Eaux de surface	Usage		Affinité pour l'eau	Dégradabilité	
	Dose et surface développée traitée	Quantité utilisée	Solubilité	Demie-vie au champ et hydrolyse	
					Affinité pour le sol
					Koc

**Figure 3.1. Classes des critères d'exposition pour les eaux de surfaces et souterraines pour la méthode SIRIS-Pesticides**

- **Priorisation des risques pour un sous-ensemble de substances chimiques – modèle RAIDAR (Risk Assessment, IDentification And Ranking) – Centre canadien de modélisation environnementale (Arnot *et al.*, 2007)**

Depuis 1994, le Canada examine toutes les nouvelles substances chimiques avant d'en autoriser l'utilisation. Au terme de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement

(LCPE, 1999), le gouvernement du Canada doit classer les substances existantes en suivant une série d'étapes (**Figure 3.2**) afin de déterminer lesquelles d'entre elles doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi.

La première étape - dite de catégorisation - réalise l'évaluation scientifique de toutes les substances chimiques de la liste intérieure des substances au Canada (LIS). La LIS compte environ 23.000 substances existantes homologuées. En se basant sur des informations provenant de l'industrie canadienne, du milieu de la recherche universitaire et d'autres pays, les chercheurs de Santé Canada et d'Environnement Canada, en collaboration avec des partenaires, ont appliqué un ensemble de critères rigoureux à chacune des substances chimiques de la LIS. Les 4000 molécules identifiées lors de cette première étape de sélection satisfaisaient aux critères de catégorisation relatifs à la persistance ou à la bioaccumulation, à la toxicité inhérente pour l'homme et les organismes non humains ou au fort potentiel d'exposition lié à aux quantités utilisées au Canada. Cette première étape permet de déterminer les substances qui font partie d'une catégorie identifiée comme prioritaire pour faire l'objet d'une évaluation plus poussée et qui ne suivront pas les étapes suivantes.

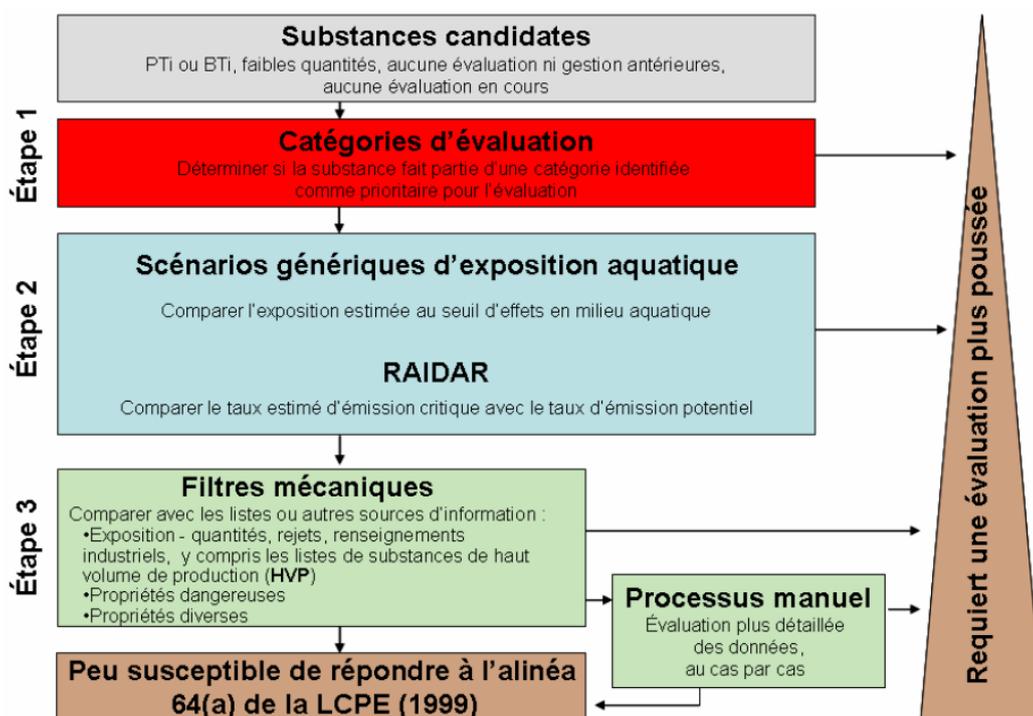


Figure 3.2. Aperçu de la méthode d'examen préalable rapide du modèle RAIDAR canadien (PBTi : persistante et bioaccumulable et d'une toxicité intrinsèque)

La deuxième étape consiste à appliquer différents scénarios d'exposition au moyen de modèle de devenir dans l'environnement. Le modèle d'identification et de classement des risques (RAIDAR) a été développé pour évaluer et hiérarchiser les produits chimiques en estimant leur devenir et leur transport dans l'environnement, leur bioaccumulation et l'exposition envers les organismes. Il prend en compte à la fois les propriétés physico-chimiques (solubilité, pression de vapeur, log  $K_{ow}$ , pKa, et dégradation DT50), la dangerosité (dose létale 50 pour les poissons) d'une substance. Ce modèle est applicable aux produits chimiques organiques à l'exception des organométalliques. Le modèle RAIDAR permet de déterminer le devenir d'une substance dans des réseaux trophiques et les milieux aquatiques et terrestres représentatifs en se basant sur des taux distincts d'émission dans l'eau et le sol. Combinant des modèles de bilan massique, de devenir dans l'environnement et de bioaccumulation dans les réseaux trophiques, RAIDAR estime la capacité d'un produit chimique organique à l'état stable de libérer une dose interne toxique à un récepteur cible dans un environnement d'évaluation d'envergure régionale de 100 000 km<sup>2</sup>.

La troisième étape fait appel à des filtres (c'est-à-dire à diverses sources d'informations) permettant de savoir si une substance figure ou non sur différentes listes ou sources d'information concernant les dangers ou l'exposition (y compris la quantité commercialisée). Cela met en évidence les substances jugées plus préoccupantes au niveau national ou international en raison de leur dangerosité. Selon la nature des informations recueillies, il peut être conclu que les substances retenues nécessitent une évaluation plus poussée ou qu'elles sont peu susceptibles de causer de dommages.

Sur les 1066 substances PT (persistantes et toxiques) et BT (bioaccumulables et toxiques) évaluées à l'aide de la méthode d'examen rapide, 312 ont dû faire l'objet d'une évaluation plus poussée.

- [Campagne exceptionnelle d'analyse des substances présentes dans les eaux souterraines – BRGM \(Blum \*et al.\*, 2011\)](#)

Cette campagne exceptionnelle réalisée en 2010 avait pour objectif de mettre à jour la liste des micropolluants organiques (produits phytosanitaires, composés pharmaceutiques, autres substances émergentes, substances dangereuses au titre de l'arrêté du 17 juillet 2009) à surveiller dans les eaux souterraines et de compléter les connaissances sur leur état de contamination. Une méthode spécifique à chaque famille de micropolluants a été mise en place.

Nous détaillons dans cette partie la méthode de priorisation appliquée aux produits phytosanitaires.

Le principe général de sélection des produits phytosanitaires à rechercher lors de la campagne se décomposait en quatre étapes (ABCD) représentées sur la **Figure 3.3**. L'étape A visait à rechercher les substances phytosanitaires peu recherchées mais potentiellement présentes dans les eaux souterraines en France grâce à l'exploitation de la base de données ADES (Accès aux Données sur les Eaux Souterraines). A l'issue de cette phase, une première liste de 107 composés a été établie.

L'étape B s'appuyait sur les résultats de mesures de la qualité des eaux souterraines obtenus par des réseaux étrangers européens et internationaux (**Figure 3.3**). Une nouvelle liste intermédiaire a été définie à laquelle ont été ajoutées des substances jugées pertinentes, non recherchées en France. En effet lorsque la substance est quantifiée par un autre réseau et qu'elle n'est pas présente dans la liste issue de l'exploitation d'ADES, trois cas de figure sont possibles :

- La substance est homologuée actuellement en France et il est donc important de la rechercher lors de la campagne exceptionnelle
- La substance n'est plus homologuée actuellement mais a déjà été utilisée en France. Dans ce cas, une étude sur le comportement de la molécule dans le milieu naturel, couplée à l'analyse des périodes d'utilisation, peut permettre de déterminer la probabilité de présence dans les eaux souterraines. Sa sélection résulte des résultats de l'expertise
- La substance n'a jamais été homologuée en France et elle est écartée de la sélection

L'étape C s'appuyait sur l'exploitation des bases des données FOOTPRINT, NORMAN, et E-phy qui recensent les substances phytosanitaires connues et leurs métabolites. Des informations sur le devenir dans l'environnement et la toxicité des substances présentes dans ces bases permettent de compléter les listes issues des étapes A et B. Cette étape a donc permis d'identifier des substances non présentes dans les listes obtenues aux étapes A et B, qui présentaient des propriétés intrinsèques permettant un transfert possible vers les eaux souterraines (solubilité, constante de Henry, DT50,  $K_{oc}$ ) mais également des substances nouvellement mises sur le marché, reconnues comme persistantes dans l'environnement et non recherchées dans les réseaux de mesures de la qualité des eaux souterraines. Des métabolites des substances mères sélectionnées lors des étapes précédentes ont pu être identifiés lors de cette étape (hydrolyse faible et persistance dans les matrices aqueuses). 309 molécules

constituaient la liste initiale des substances phytosanitaires à rechercher lors de la campagne de 2010.

L'étape D a permis de sélectionner les molécules prioritaires parmi les 309 molécules précédemment déterminées. Les molécules étaient considérées comme prioritaires lorsqu'elles possédaient un fort potentiel de transfert vers les eaux souterraines et/ou une écotoxicité avérée et préoccupante. Le transfert vers les eaux souterraines a été évalué par l'indice de GUS (*groundwater ubiquity score*) et par la méthode SIRIS (Le Gall *et al.*, 2007). Cette dernière évalue le risque selon deux critères : la probabilité de présence dans les eaux souterraines, qui dépend des caractéristiques de la molécules (Koc, DT50) ainsi que des pratiques culturales (superficie traitée, dose à l'hectare) et des effets biologiques représentés par la toxicité pour l'homme (DJA) et l'écotoxicité sur 3 espèces aquatiques (algues, daphnies et poissons). 156 pesticides et métabolites ont finalement été priorisés.

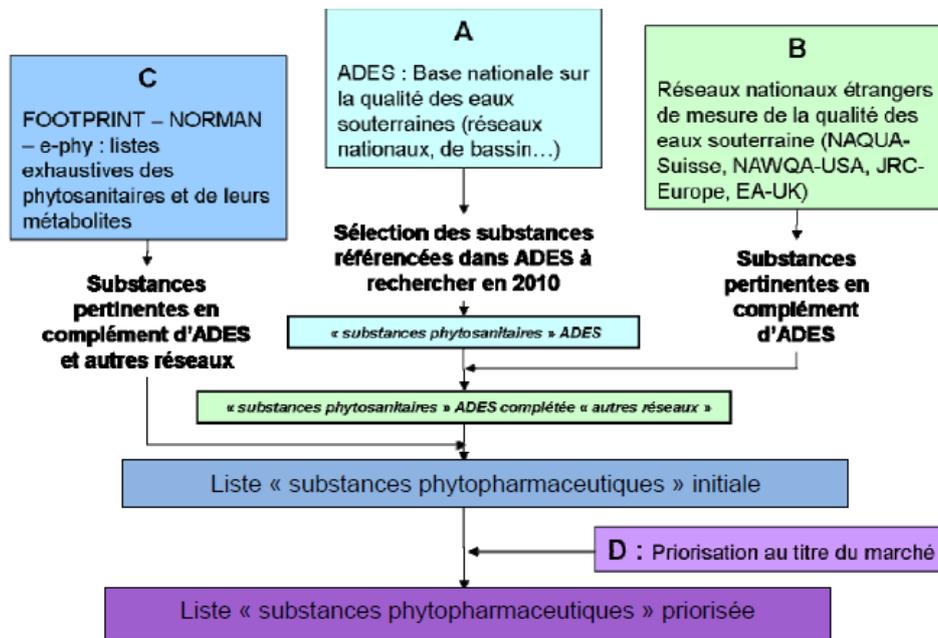


Figure 3.3. Méthodologie de hiérarchisation du BRGM – 2011 (NAQUA : Observatoire des eaux souterraines en Suisse, NAWQA : National water quality assessment program, JRC : Joint Research centre, EA : Environment agency)

- Méthode « NORMAN » pour la priorisation des substances émergentes (Dulio et von der Ohe., 2013)

La méthode mise en place par le réseau NORMAN depuis 2013 se décline en deux étapes et permet de prioriser les substances émergentes dans les compartiments aquatiques (eaux,

sédiments, particules en suspension) qui représentent une menace pour les écosystèmes et la santé humaine. Elle fournit un cadre commun pour toutes les institutions travaillant dans le domaine de l'eau et souhaitant identifier les substances prioritaires aux niveaux national et européen. Elle permet de créer et mettre à jour des listes de substances chimiques pour lesquelles des actions de réduction, de suivi ou de collecte de données scientifiques ou techniques doivent être menées en priorité. Cette méthode peut être appliquée à n'importe quelle liste de composés. Dans le cas présent, plus de 700 substances émergentes ont été priorisées.

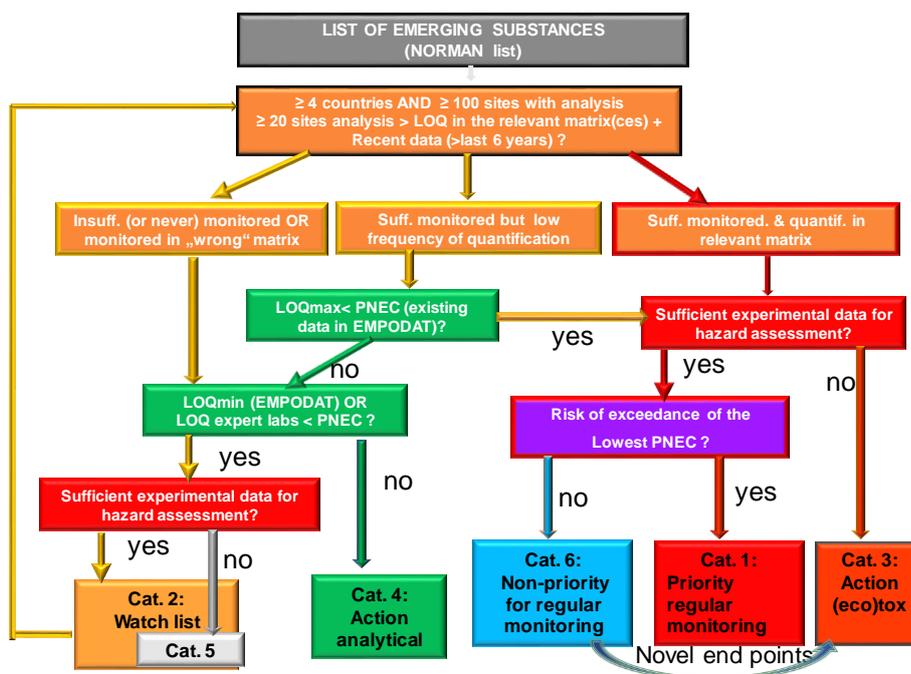


Figure 3.4. Méthodologie de catégorisation des substances émergentes du réseau NORMAN (Dulio et al., 2017)

Le processus de catégorisation est illustré sur la **Figure 3.4**, il permet de trier les substances de façon homogène, en se basant sur le niveau d'information disponible, selon six catégories (**Tableau 3.1**). La première étape consiste à évaluer les substances selon la disponibilité des données d'occurrence et d'exposition. Les indicateurs proposés pour cette évaluation sont : la disponibilité des données de surveillance dans au moins quatre pays et 100 sites et la disponibilité des données d'exposition au-dessus des limites de quantifications (au moins 20 sites > LOQ). En faisant cela, trois groupes sont créés en fonction du niveau d'information d'exposition. Ils sont ensuite divisés en nouveaux groupes basés sur la disponibilité de données d'effet pour la concentration prévisible sans effet (PNEC). Les composés dont les données de PNEC sont insuffisantes sont classés dans la catégorie 3. Les substances pour lesquelles les

données de PNEC sont suffisantes sont regroupées dans les catégories 1 ou 6 selon l'identification du potentiel risque estimé par le ratio du niveau d'exposition ( $MEC_{95}$ : 95ème percentile des toutes les  $MEC_{max}/site$  pour une molécule donnée) et du niveau d'effet (lowest PNEC). Si ce ratio est supérieur à 1 les substances sont classées dans la catégorie 1, et devraient être incluses dans la liste des polluants spécifiques des bassins selon l'annexe VIII de la directive cadre sur l'eau (DCE) et/ou devraient être sur la liste des candidats pour la révision de la liste des substances prioritaires au niveau européen selon l'article 6 de la DCE. Un ratio inférieur à 1 signifie que les substances ne présentent aucune menace envers les écosystèmes (catégorie 6) et pourraient donc être exclues des programmes de surveillance.

Pour les composés dont les données sont insuffisantes pour évaluer le niveau d'exposition, les performances des méthodes analytiques sont vérifiées en considérant les limites de quantification. Dans le cas où les méthodes ne sont pas suffisamment performantes ( $LQ > PNEC$ ), les substances sont classées dans la catégorie 4 et un travail de développement/amélioration est mis en place.

La catégorie 2 regroupe les substances pour lesquelles aucune ou très peu de données de surveillance ne sont disponibles et qui devront être incluses dans de futures campagnes de mesure.

Finalement, la catégorie 5 représente un sous-groupe de la catégorie 2. Elle regroupe les composés qui méritent une surveillance environnementale et/ou une amélioration des méthodes analytiques en raison de données insuffisantes sur les niveaux d'occurrence et les effets écotoxiques.

**Tableau 3.1. Liste des catégories d'action identifiées sur la base de manque d'informations / connaissances et des actions à mettre en œuvre**

Catégorie	Situation actuelle	Actions à mettre en œuvre
<b>Cat. 1</b>	Substances pour lesquelles les niveaux d'exposition et les risques associées sont suffisamment connus	Substances candidates aux programmes de surveillance réguliers, ou plus spécifiquement, au statut de «substances pertinentes à surveiller dans le milieu aquatique» ou de «polluants spécifiques de l'état écologique»
<b>Cat. 2</b>	Substances pour lesquelles les niveaux d'occurrence dans le milieu aquatique ne sont pas suffisamment connus	Campagnes de mesure dédiées à l'acquisition d'information sur les niveaux d'occurrence dans le milieu aquatique
<b>Cat. 3</b>	Substances pour lesquelles manquent les données pour une évaluation rigoureuse des effets écotoxiques	Développement / amélioration de tests d'écotoxicité
<b>Cat. 4</b>	Substances pour lesquelles les performances analytiques ne sont pas compatibles avec les objectifs de protection des écosystèmes	Développement / amélioration des méthodes analytiques plus performantes (capables de mesurer de valeurs de concentration plus faibles dans les milieux aquatiques)
<b>Cat. 5</b>	Substances pour lesquelles manquent à la fois des données sur les niveaux d'occurrence et des données expérimentales sur les effets écotoxiques	Développement à la fois de tests d'écotoxicité et de méthodes analytiques Campagnes de mesure dédiées à l'acquisition d'information sur les niveaux d'occurrence dans le milieu aquatique
<b>Cat. 6</b>	Substances pour lesquelles il n'y a pas des risques identifiés, au vu des résultats des programmes de surveillance et des tests d'écotoxicité	Substances qui pourraient être exclues des listes des programmes de surveillance régulière (ou recherchées avec une fréquence réduite) dans le milieu aquatique

La deuxième étape consiste à hiérarchiser les molécules au sein de chaque catégorie en se basant sur des indicateurs qui vont permettre de les classer par ordre de priorité dans chacune des six catégories.

Le premier indicateur est lié à l'exposition :

- Les fréquences de quantification (nombre de mesures > LOQ)
- Le nombre de pays et /ou sites avec des mesures supérieures aux seuils réglementaires
- Les tendances en termes de concentrations (seulement pour les composés suivis sur une période > 5 ans), exprimées par le 95<sup>ème</sup> percentile de la concentration maximale (MEC<sub>95</sub>) pour chacun des sites Sur un même site les concentrations peuvent diminuer, se stabiliser ou augmenter
- L'observation ou non des substances dans les eaux souterraines
- Les volumes de production/utilisation et le mode d'utilisation des substances

Le deuxième indicateur est lié à la toxicité de la substance et est définie par les critères PBT (persistant, bioaccumulable, toxique), CMR (cancérogène, mutagène et reprotoxique) et perturbateurs endocriniens. Le potentiel de transport aérien sur une longue distance (LRAT)

permet également d'évaluer la toxicité. Il est estimé par l'oxydation atmosphérique (AO,  $t_{1/2}$ ), la constante d'Henry (H) et le coefficient de partage air/eau ( $\log K_{aw}$ ).

Le dernier indicateur permet d'évaluer le risque grâce au critère PNEC (*Predicted No Effect Concentration*, concentration prévisible sans effet) et plus précisément le dépassement et le degré de dépassement de cette valeur.

Un système d'équation est appliqué à ces trois indicateurs pour obtenir un score final permettant de hiérarchiser les molécules. Cette méthode est très intéressante puisque les substances sont triées en fonction du niveau d'informations ce qui permet de ne pas laisser de côté les substances pauvres en données.

▪ [Référentiel méthodologique pour la priorisation des micropolluants aquatiques \(Dulio et al., 2013\)](#)

La méthode utilisée par l'INERIS repose sur le même principe que celle proposée par le réseau NORMAN avec les deux étapes clés de catégorisation et hiérarchisation décrites au paragraphe ci-dessus. Elle a pour objectif de définir un référentiel commun pour les institutions pour l'identification et la mise à jour des listes de substances chimiques pour lesquelles des actions de réduction, de surveillance ou d'acquisition de données scientifiques ou techniques doivent être mises en œuvre. Ce référentiel méthodologique est applicable aux micropolluants aquatiques présents dans les eaux de surface en France et s'inscrit dans le cadre du plan Micropolluants 2010-2013. La première étape de cet exercice de priorisation consiste à définir une liste de départ. Plusieurs listes sont préconisées :

- Les listes réglementaires aux niveaux européen et national, pertinentes pour le territoire français et le milieu aquatique.
- Les listes issues des conventions internationales d'intérêt pour le milieu aquatique
- Les substances identifiées via l'analyse des pressions (pesticides, nitrates etc...) au niveau national
- Les substances listées dans les registres de production/vente des produits phytosanitaires, biocides, médicaments etc...
- Les listes de molécules identifiées à partir des résultats des campagnes exploratoires en France
- Les substances émergentes identifiées par les projets de recherche au niveau national et international

Dans le contexte du Plan Micropolluant pour le milieu aquatique, les substances présentes dans la liste de départ doivent être identifiées comme « micropolluants » pertinents, c'est-à-dire

présentes en faible concentration (de l'ordre du  $\mu\text{g/L}$ ) dans le milieu et susceptibles d'avoir un impact majeur sur les écosystèmes. Pour cette méthode le score final pour la hiérarchisation des molécules se décompose en « score risque = dépassement de la PNEC et degrés de dépassement » et « score propriétés = score usage + score écotoxicité + score toxicité humaine + score « *substances of very high concern, SVHC* ». Les propriétés sont définies par la typologie d'usage, la PNEC, les propriétés CMR, perturbateurs endocriniens et les PBT (molécules persistantes, bioaccumulables et toxiques). Les SVHC sont définies dans l'article 57 de la réglementation (CE) n°1907/2006 et incluent les substances CMR de catégorie 1 et 2, celles PBT et vPvB (très persistantes et très bioaccumulables) et celles qui sont identifiées d'un point de vue scientifique pour causer de sérieux problèmes pour la santé humaine ou l'environnement (par exemple les perturbateurs endocriniens).

- [Outil de priorisation pour les substances chimiques dans les produits de consommation – Institut National Hollandais pour la santé publique et l'environnement \(RIVM\) – \(Woutersen \*et al.\*,2015\)](#)

Les produits de consommation contiennent un nombre important de substances chimiques. Les inspecteurs de l'autorité néerlandaise de sécurité des produits alimentaires et de consommation (NVWA) ont mené un suivi de ces produits de consommation pour s'assurer que leurs compositions respectent les limites en vigueur. L'institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement (RIVM) ont développé un outil pour que les autorités réglementaires puissent déterminer quels groupes de substances ou produits sont importants à surveiller. Les composés à prioriser ont été sélectionnés sur la base de données ECHA (Agence Européenne des produits chimiques), en se limitant à ceux qui sont classés cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques, sensibilisants pour la respiration et la peau (CMR,  $S_{\text{resp}}$ ,  $S_{\text{derm}}$ ) de catégorie 1A, 1B, ou 2. La priorisation est basée sur deux paramètres, le danger et l'exposition :

- Le classement des substances en fonction de leurs propriétés dangereuses repose sur le critère danger qui donne des informations sur le type d'effet (C, M, R,  $S_{\text{derm}}$ ,  $S_{\text{resp}}$ ) qu'une substance peut provoquer comme l'indique la classification CLP (CE 1272/2008) et sur le potentiel d'une substance à provoquer des effets indésirables lié à son niveau dérivé sans effet ou niveau dérivé avec effet minimum (DN/MEL). La DNEL est un niveau d'exposition qui représente « le niveau d'exposition au-dessus duquel les humains ne devraient pas être exposés ». Plusieurs paramètres ont été utilisés pour

définir la DNEL : la toxicité chronique, le niveau d'exposition de la population et les effets systémiques, que ce soit par voie orale, dermique, ou par inhalation

- L'exposition est représentée par le nombre de catégories de produits et/ou articles (objets) dans lesquelles une substance est utilisée et l'exposition relative à la substance résultant de l'utilisation de ces produits/articles

Tous les paramètres sont ensuite combinés pour obtenir le classement des substances. Le résultat de la première application de la méthode a priorisé 773 substances  $CMRS_{resp}S_{derm}$  contenu dans 53 produits de consommation.

- Liste de substances prioritaires – Agence pour l'enregistrement des substances toxiques et des maladies (ATSDR et EPA,2017)

Aux Etats-Unis la loi CERCLA de 1980 (*Comprehensive Environmental Response and Liability Act*), exige que l'Agence pour l'enregistrement des substances toxiques et des maladies (ATSDR) et l'EPA préparent une liste des substances prioritaires dangereuses. Elle comprend les substances qui ont été jugées les plus préoccupantes pour la santé publique des personnes sur ou près des sites listés sur la NPL (*National Priorities List*). Ce sont des sites impactés par des rejets de substances dangereuses, polluantes ou contaminantes à travers les Etats-Unis. La méthode utilisée pour engendrer la liste des substances dangereuses prioritaires est basée sur trois critères dont la combinaison donne un score final. Les trois critères sont :

- La fréquence d'occurrence aux sites NPL : une substance doit être identifiée sur au moins trois sites pour être considérée comme candidate
- La toxicité (toxicité aiguë, chronique, cancérogénicité, toxicité envers les organismes aquatiques)
- L'exposition de l'homme, qui est basée sur la concentration de la substance dans l'environnement près du site et le statut d'exposition de la population

Les listes des substances prioritaires sont publiées régulièrement depuis 1987. Pour l'année 2017, environ 3.400 substances ont été trouvées sur les sites de déchets dangereux selon la base de données de l'ATSDR. Seules les substances trouvées sur trois sites ou plus ont été considérées pour la liste prioritaires ; 857 substances sont dans ce cas. Les 275 substances qui présentent les scores les plus élevés sont classées dans la liste prioritaire des substances dangereuses.

## Conclusion

Le travail bibliographique mené dans cette partie a permis de faire un état des lieux sur les méthodes existantes de façon non exhaustive. Les principales méthodes ont été décrites pour fournir une vision des procédés de priorisation utilisés aux niveaux national, européen et international. Dix méthodes de priorisation ont été exposées et les critères utilisés sont résumés dans le **Tableau 3.2**. D'une façon générale, les méthodes de priorisation ont un objectif commun qui est de prioriser les produits chimiques selon la notion d'évaluation des risques (Guillén et al., 2012). Cette évaluation est basée sur deux paramètres principaux : l'**exposition** et les **effets dangereux** d'une molécule sur l'environnement ou sur l'homme. Ainsi les principales différences que l'on observe dans les méthodologies sont les choix des critères, leurs combinaisons et les processus suivis pour exprimer cette exposition et ces effets. Ces derniers dépendent de la problématique des différentes institutions vis-à-vis des substances chimiques.

Les critères sélectionnés pour caractériser l'**exposition** sont l'occurrence et le devenir dans l'environnement, complétés dans certain cas par des informations sur l'usage des molécules :

- Le devenir dans l'environnement est gouverné par les propriétés physico-chimiques de la molécule, les principales propriétés utilisées dans les différentes méthodes sont : les coefficients de partage, la solubilité, la dégradation (biodégradation, hydrolyse, photolyse), et la volatilisation
- L'occurrence permet d'avoir un aperçu de la distribution d'un composé entre les différents compartiments de l'environnement et se définit par les concentrations mesurées dans l'environnement (MEC) obtenues expérimentalement et les concentrations environnementales prédites (PEC) obtenues par modélisation
- La présence d'un composé dans l'environnement est évaluée par son taux d'émission dans les différents compartiments de l'environnement, la quantité produite et commercialisée (tonnage), et son mode d'utilisation

Les principaux critères sélectionnés pour caractériser les **effets toxiques** sont :

- Les effets PBT. La persistance est définie par le temps de demi-vie, la biodégradation. La bioaccumulation est définie par le log  $K_{ow}$ , la solubilité et le BCF. La toxicité est définie par DL50, NOAEL, LOAEL, NOEC, PNEC pour l'environnement et par les DJA et RfD pour l'homme
- Les effets CMR et perturbateurs endocriniens

L'examen de l'ensemble de ces méthodes a permis d'avoir une vision globale sur l'ensemble des principaux critères utilisés dans les méthodes de priorisation. Il a également mis en évidence l'importance du choix de la liste des composés de départ qui vont être soumis à l'exercice de priorisation. Cet examen a également mis en lumière le manque d'informations qu'il peut

exister pour certaines molécules (notamment les métabolites) et certaines méthodes comme celle utilisées par le réseau NORMAN ont mis en place des stratégies pour pallier ce problème. Il s'agit maintenant de faire une sélection adaptée à la priorisation de quatre familles de pesticides (néonicotinoides, carbamates organophosphorés et phenylpyrazoles) dans les ressources en eau potable.

**Tableau 3.2. Résumé des critères utilisés pour chaque méthode de priorisation**

Organismes	Méthodes	Substances	Critères	Résultats
<b>EPA – Etats Unis</b>	Approche multi-étapes	Contaminants chimiques	Occurrence : concentration, persistance (DT50) et mobilité ( $K_{oc}$ , $\log K_{ow}$ , $K_d$ , $K_H$ ) Effets : RfD, NOAEL, LOAEL, DL50	Liste des contaminants de l'eau potable (CCL)
<b>Union Européenne</b>	EURAM	Substances commerciales existantes (EINECS)	Exposition : émission (tonnage et mode d'utilisation), distribution ( $P^{°vap*}$ , $S^*$ , $H^*$ , $Tf^*$ , $\log K_{ow}$ ) Effets : LC50, NOEC, BCF	Listes des substances prioritaires au niveau de l'Union Européenne
<b>Union Européenne - DCE</b>	COMMPS	Substances organiques	Exposition : concentration Effets : BCF, PNEC, LC50, NOEC, CMR (phrases de risque R)	Listes substances prioritaires dans le domaine de l'eau (annexe X directive 2008/105/CE)
<b>INERIS - France</b>	SIRIS	Pesticides	Exposition : $K_{oc}$ , DT50, solubilité, hydrolyse, superficie traitée et dose à l'hectare	Classement des pesticides susceptibles d'être présents dans le milieu aquatique
<b>Canada</b>	RAIDAR	Substances chimiques	Occurrence : taux d'émission Exposition : $K_{ow}$ , $S$ , $P^{°vap*}$ , $pKa$ , DT50 Effets : DL50 poisson	Priorisation des substances pour lesquelles un examen plus approfondi doit être réalisé
<b>BRGM - France</b>	Méthode BRGM	Micropolluants organiques et leurs métabolites	Potentiel de transfert vers les eaux souterraines : GUS, solubilité, $K_{oc}$ , DT50, $H^*$ Méthode SIRIS Effets : DJA, écotoxicité (algues, daphnies, poissons)	Mise à jour de la liste des micropolluants prioritaires dans les eaux souterraines
<b>NORMAN</b>	Méthode NORMAN	Substances émergentes	Exposition : fréquence quantification (nb de mesure > LOQ), nb de pays/sites quantification > seuil réglementaire, MEC <sub>95</sub> , observation dans ESOU, volume production et utilisation Toxicité : PBT, CMR, PE Risque : PNEC (dépassement, et degrés de dépassement)	Référentiel méthodologique pour la priorisation des substances émergentes dans les milieux aquatiques pour les institutions nationales et européennes
<b>INERIS - France</b>	Méthode INERIS	Micropolluants aquatiques	Risque : PNEC (dépassement, et degrés de dépassement) Effets : CMR, PE, PNEC, PBT Exposition : usage et typologie	Référentiel méthodologique pour la priorisation des micropolluants dans les eaux de surface en France
<b>RIVM - Allemagne</b>	Méthode de l'institut national néerlandais	Substances contenues dans les produits de consommation	Effets : CMR $S_{resp}$ , $S_{derm}$ Danger : DN/MEL (toxicité chronique, exposition, effets systémiques) Exposition : nb, catégorie et utilisation de ces produits	Priorisation des substances chimiques à surveiller dans les produits de consommation
<b>ATSDR/EPA – Etats - Unis</b>	Méthode EPA	Substances toxiques	Occurrence : fréquence de quantification et concentration Effets : Toxicité aigüe, chronique, CMR, toxicité envers les organismes aquatiques	Listes des substances prioritaires dangereuses

\* $P^{°vap}$  : pression vapeur, S : solubilité, Tf : température fusion, H : constante Henry, ESOU : eaux souterraines

### **3.2. Méthode de hiérarchisation mise en place dans ce projet pour la sélection des molécules à analyser**

En se basant sur les recherches bibliographiques décrites dans la partie précédente, nous avons été en mesure de créer notre propre méthodologie de hiérarchisation adaptée aux pesticides et à leurs métabolites. L'objectif de cette méthode est de déterminer une liste de molécules pertinentes à surveiller dans les ressources en eau potable.

La méthode mise en place s'appliquera aux molécules mères de pesticides selon des critères objectifs et pertinents du point de vue de la problématique du projet. Les résultats obtenus seront ensuite extrapolés et les métabolites correspondants aux molécules mères priorisées seront sélectionnés. Cette partie intègre l'article final qui a été publié dans le journal *Environmental Pollution*.

## How to select relevant metabolites based on available data for parent molecules: Case of neonicotinoids, carbamates, phenylpyrazoles and organophosphorus compounds in French water resources

Jodie Melin<sup>a,b,c</sup>, Amélie Guillon<sup>b</sup>, Jérôme Enault<sup>b</sup>, Mar Esperanza<sup>b</sup>, Xavier Dauchy<sup>c</sup>, Stéphane Bouchonnet<sup>a</sup>

<sup>a</sup> LCM, CNRS, École polytechnique, Institut Polytechnique de Paris, Route de Saclay, 91128, Palaiseau, France

<sup>b</sup> SUEZ - CIRSEE, 38 rue du Président Wilson, 78230 Le Pecq, France

<sup>c</sup> ANSES, Laboratory for Hydrology, Water Chemistry Department, 40 rue Lionnois, 54000 Nancy, France

**Corresponding author:** [stephane.bouchonnet@polytechnique.edu](mailto:stephane.bouchonnet@polytechnique.edu)

### Abstract

The presence of pesticide in water resources is a topical issue in France as in many other countries. Resources can be contaminated by current-used pesticides and their metabolites but also by molecules banned 50 years ago. The number of reported studies on the impact of these substances on human health and environment increases every day. Currently, pesticides and their relevant degradation products are subjected to the European regulation for water intended for human consumption. It sets an individual quality limit of 0.1 µg/L, and another of 0.5 µg/L for the sum of their concentrations. The constant improvement of analytical methods allows laboratories to detect pesticides, at lower and lower concentrations but also more and more metabolites. However, regulation does not provide a national indicative metabolites list to be monitored. Each regional health agency offers their own list based on local agricultural practices and quantities of pesticides sold. This article reports a prioritization method allowing to identify new metabolites to be monitored in water resources, along drinking water treatment plants and in treated water; it describes its application in France in order to anticipate possible non-compliance with raw water and treated water and to provide solutions upstream of changes in sanitary control. This methodology has been developed to rank pesticides and to select the corresponding metabolites by combining three main criteria: use (sale and type of use), toxicity, and environmental fate (based on physical and chemical properties). Prioritization method was applied to four families of pesticides: carbamates, organophosphorus compounds,

phenylpyrazoles and neonicotinoids, for which there is a real lack of knowledge as regards the occurrence of their metabolites in metropolitan France. 146 pesticides have been prioritized. The first 50 molecules were considered allowing the identification of 72 metabolites to be monitored in water resources and along drinking water treatment plants.

**Keywords:** pesticides; prioritization; metabolites; water resources; toxicity; environmental fate

## **Introduction**

France is one of the most pesticide-consuming countries in Europe with more than 68.000 tons in 2015 according to the national database of phytosanitary product sales (BNV-D, 2015). Fungicides (46%) and herbicides (41%), are still intensely used in the agricultural sector for the control of pests and weeds or for curative purpose regarding plant diseases (BNV-D, 2016). Phenomena of runoff, leaching and spray drift result in the dispersion of pesticides from the intended target areas and lead to a global contamination of the different environment compartments: air, soil and water (Biodegradation of Pesticides, 2011; Pollutants in Buildings, Water and Living Organisms, 2015). Generally speaking, the environmental fate of these substances (persistence, mobility or degradation both in resources and treatments plants) (Farré et al., 2008; Li et al., 2016) and their toxicity towards human and animals (Burden et al., 2016; Hamadache et al., 2016; Mekonen et al., 2016; Morrissey et al., 2015) are a major concern. On September the 1<sup>st</sup> 2018, neonicotinoids were banned from the French market (Law, 2016, Article 125), after they had been assumed responsible for the decline of honeybees (Goulson, 2013; Bonmatin et al., 2015). Many studies have reported the occurrence of pesticides and their degradation products particularly in surface and ground waters (Gervais et al., 2008; Lapworth et al., 2015; Lopez et al., 2015). These substances have also been detected in raw water, along drinking water treatment plants (DWTPs), where they are not always fully removed by the conventional treatment processes, and in treated water used for human consumption. (Guillon et al., 2018; Klarich et al., 2017). According to the Regulation 1107/2009 (EC, 2009) a metabolite means any degradation products of an active substance, safener or synergist, formed either in organisms (biotic reactions such as biodegradation) or in the environment (abiotic reactions such as hydrolysis, photolysis, oxidation, reduction). Breakdown of an active substance may also occur in treatment plants by hydrolysis, biodegradation in sand filters, or activated carbon filters, degradation by ozonation, photolysis during UV disinfection or oxidation by chlorine during final disinfection (Martínez-Vidal et al., 2009). In 2014, 700 pesticides and metabolites were monitored in French water resources. However, not all these

molecules were found in raw water: only 56% (389 substances) in surface water were quantified and 38% (265 pesticides) in groundwater. (SOeS, 2016). Since, nearly half of these substances are banned today in France; their presence in water is mainly due to their persistence and their mobility in the environment and may also result of illicit uses. One-tenth of these quantified substances were pesticides metabolites that might be more toxic than the parent compounds (Bletsou et al., 2015). For example, oxon metabolites are 10 to 100 times more toxic than organophosphate itself (Sparling and Fellers, 2007). The same conclusion has been reported for three metabolites of fipronil (Qu et al., 2016). The constant improvement of analytical methods allows laboratories to detect more and more metabolites, at lower and lower concentrations (ng/L or pg/L) in water resources, sometimes leading to regulatory non-compliances of these resources.

Pesticides and their metabolites are subjected to several regulations, both at European and national levels: (i) Regulation laying down the marketing of phytosanitary products (Regulation 1107/2009/EC; EC, 2009), (ii) Water framework directive about the protection of water resources (Directive 2000/60/EC; EC, 2000), (iii) Regulation on the drinking water quality (Directive 98/83/EC; EC, 1998). In this last regulation, quality limits in raw waters are set at 2 µg/L for a single substance and 5 µg/L for the sum of their concentrations (Directive 2000/60/EC; EC,2000). For water intended for human consumption, a 0.1 µg/L quality limit is currently applied for single substances and 0.5 µg/L for the sum of pesticides and their “relevant” metabolites (Directive 98/83/EC; EC, 1998). The French drinking water regulation is governed by the public health code (PHC,2007, articles L. 1321-1 à 1321-10 and R. 1321- 1 to 1321-66), in application of European directive 98/83/EC with the same quality limits mentioned above.

The concept of “relevance” in the regulation regarding waters intended for human consumption is not yet defined in European regulations. Until early 2019, France considered all metabolites detected in water intended for human consumption as relevant. In this context, non-compliance management, for a given molecule (relevant metabolite or not), is based on maximum health values (Vmax) that correspond to the maximum concentration of a pesticide or metabolite in drinking water not to be exceeded to prevent harmful effects on human health (AFSSA, 2004). Some countries (Austria, Netherlands, Croatia) rely on Guide Sanco/221/2000 (EC, 2003, rev.10-final -25 February 2003). In this document, metabolites are considered relevant in the context of the Regulation 1107/2009/EC in groundwater if one at least of the following conditions applies: (i) reasons exist to believe that the metabolite intrinsic properties are comparable to those of the parent substance in terms of biological activity, (ii) the metabolite

poses a higher or comparable risk to organisms than the parent substance, (iii) the metabolite has unacceptable toxicological properties. In this DG SANCO guidance document, a sequential assessment scheme in 5 steps is given to determine the relevance of a metabolite. Other countries such as Germany and United Kingdom have developed their own alternative method. In 2015, the French Ministry of Health requested ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety) to define evaluation criterion of relevance of metabolites in water intended for human consumption in order to manage non-compliances at national level. On January the 30<sup>th</sup> 2019, the final evaluation was released ([ANSES, 2019](#)) allowing to evaluate metabolites relevance with a decisional tree based on (i) pesticidal activity, (ii) toxicological criterion (genotoxicity, carcinogenesis, reprotoxicity and endocrine disrupting character) and potential of transformation in DWTP into a dangerous product for human health. This evaluation is applicable to all metabolites, even those with very few toxicological data available and required extensive literature research. In absence of data for the pesticidal activity and genotoxicity of the metabolites, it is considered relevant by default. In absence of data for the other toxicological criterion, toxicity of parent molecule of the metabolites is considered to determine its relevance. Consequently, a metabolite is considered relevant for water intended to human consumption if it could cause (itself or its transformation products) a health risk unacceptable to the consumer and if it has a pesticidal activity similar to the parent molecule; limits values similar to those mentioned in Directive 98/83/EC are then applicable. On the contrary, a metabolite classified as non-relevant by ANSES methodology have a unique limit value sets at 0.9 µg/L. This value was defined according to TTC approach (Threshold of Toxicological Concern; [EFSA and WHO, 2016](#)). The final method was applied to 8 metabolites, 5 of them were classified as non-relevant and methodology will be used to others molecules to complete their evaluation. ANSES approach is intended to help the health authority to manage situations where regulatory quality limits are exceeded but it does not provide a national indicative list of metabolites to be monitored as part of the sanitary control.

No study has been reported in the literature on prioritization methodology dedicated only to metabolites identification and focused only on water resources. This is a very challenging task because many metabolites likely to be present in the environment remain unknown and there is a severe lack of toxicity information on known ones. Furthermore, many analytical standards are not commercially available for metabolites, which makes their quantification impossible with classical analytical processes ([Baran and Bristeau, 2018](#)). However, two major institutes in France have developed micro-pollutants prioritization methods including pesticides, in surface water (INERIS; [Dulio and Andres, 2012](#)) and ground water (BRGM; [Blum et al., 2011](#)).

Numerous prioritization methodologies - also referred as hierarchization methodologies - applied to micropollutants such as pesticides (Dabrowski et al., 2014; Tsaboula et al., 2016; Kuzmanović et al., 2015; Gros et al., 2017) and emerging substances (von der Ohe et al., 2011) in aquatic environment have been reported in the literature; some of them are listed in the supplementary data file S1. Generally, hierarchization approaches have a common objective that is to prioritize chemicals according to the concept of risk assessment (Guillén et al., 2012). The assessments mentioned above are based on two main parameters: exposure and dangerous effects for the environment and/or humans. Thus, the main differences between methodologies arise from the choice of criterion, their combination, and the processes followed to express exposure and effects. These choices are generally guided by the issues a given institution has to deal with regarding chemicals and the type of resources they focus on.

This work aims to identify new metabolites that might be non-compliant in the DW regulation, above the quality limits in raw water or in treated water. A prioritization method was developed and applied to pesticides, with the further aim of selecting metabolites to be taken into consideration on the basis of parent molecule ranking. The final ranking allows to select the corresponding metabolites belonging to four families: carbamates, neonicotinoids, organophosphorus compounds and phenylpyrazoles, to provide a list of molecules to be monitored in water resources and treated water. Hierarchization is based on three main criterion: (i) use of parent molecule, (ii) toxicity, and (iii) environmental fate of parent molecule. These criteria are declined in subcriterion and combined using a scoring system to provide a final ranking of molecules. The final list of pesticides allowed the selection of the corresponding metabolites by data extrapolation. This methodology can be applied on the scale of a territory. The use of pesticides is so different from one European country to the other that this study focuses on the application of this method on the French territory.

## **Methodology**

### *Context and objectives of the prioritization method*

Carbamates, neonicotinoids, organophosphorus compounds and phenylpyrazoles were retained for this study because of the lack of knowledge about the occurrence in water resources, toxicity and treatability of their metabolites in treatment plants in France. Concerning the occurrence, one condition has been retained: lack of information about metabolites concentrations (case of carbamates, for example). To date, data on metabolites are insufficient to permit a relevant

prioritization based on metabolites themselves. The latter are generally less toxic and more polar than the parent molecules but, in some cases, they may be more persistent, more toxic and determined at higher concentrations than the pesticide itself (Bletsou et al., 2015). They may also have different properties (e.g. mobility) that allow them to reach water resources more quickly (Martínez-Vidal et al., 2009). In the present study, metabolites were selected according to data available for parent molecules; the degradation potential of the pesticide was considered and intrinsic toxic properties of metabolites were assumed to be comparable to those of parent molecules. Fig. 3.5 displays the different ecological phenomena taken into account to develop this hierarchization methodology. The occurrence of pesticides and their metabolites in the environment and their fate from application on crops to tap water is influenced by five main parameters:

(i) The quantity of active substances sold and used in France. The assumption is that intensive use of pesticides increases contamination of water resources and exposure of humans. In such a way, Dabrowski et al. removed pesticides used in small quantities (< 1000 kg/an) from their prioritization method (Dabrowski et al., 2014).

(ii) The use on various crops (wine, beetroot, wheat, etc.), which reflects its ubiquity on the French territory and allows a rapid assessment of the degree of use of a given substance.

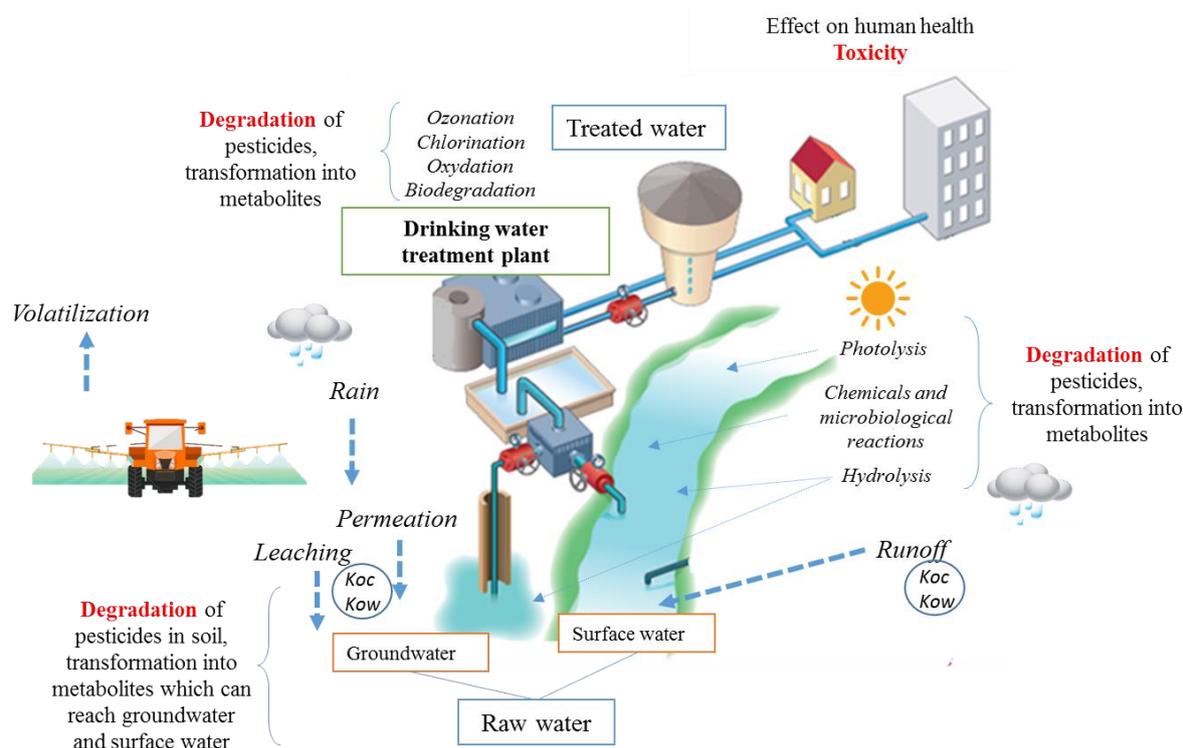
(iii) The stability of the parent compound, giving its potential to be degraded into metabolites, either in the environment (air, soil, water) or along drinking water treatment plants. These transformations can be caused by hydrolysis (reaction with water), photolysis (induced by sunlight), biodegradation, oxidation, reduction, ozonation, chlorination, etc.

(iv) The mobility of molecules that can reach surface water or groundwater through runoff, leaching, or permeation phenomena. This parameter is mainly governed by the weather (in particular rainfall, temperature and wind), the physicochemical properties of the substance and the environment where pesticides are spread.

(v) The efficiency of water treatment plants: substances can be fully, partially or not removed at all from water resources, along drinking water treatment plants and in distributed water.

Toxic effects have to be also considered and are evaluated based on the toxicity of the parent molecules as in the ANSES approach, in particular their short-term and long-term effects and their significant carcinogenic, mutagenic, and/or endocrine disruptor properties. Two

parameters were not considered in this prioritization method: (i) pesticides ecotoxicity for aquatic life, since their impact on human health was the core focus; (ii) data on occurrence of metabolites, since such data are poor (lack of data) because very few are included in monitoring lists.



**Figure 3.5. Fate of pesticides in drinking water resources and drinking water treatment plants**

### **Building of the starting list**

In the literature (such as Pesticides Properties Database (PPDB, 2017)), 218 parent molecules belonging to the four selected families banned or not in the world were reported (130 organophosphorus compounds, 70 carbamates, 9 phenylpyrazoles and 9 neonicotinoids). To build the starting list, a first filter was applied by consulting the 2017 database "E-phy" (ANSES, 2017), which references all the pesticides authorized today or in the past in France. Pesticides that have never received any market authorization for the national territory were excluded, reducing the list to 146 parent molecules (80 organophosphorus compounds, 56 carbamates, 7 neonicotinoids and 3 phenylpyrazoles). Consequently, prioritization methodology was applied to 146 parent molecules. Approximately 280 metabolites of these

compounds were identified using the Pesticides Properties Database (PPDB, 2017). Among these 280 metabolites, only 160 metabolites have a CAS number, moreover, no physico-chemical information is available in the literature for many of them. An analytical standard is commercially available for 139 of them.

### Definition of criteria and scores

Unlike for metabolites, data on parent molecules are widely available, which guarantees a relevant prioritization. A long process of data collection (use, toxicity and fate in the environment) has been conducted using databases, books, websites specialized on pesticides, and lists of priority substances in the field of water from European directives (Table 3.3). Three criteria were selected for prioritization of molecules; they are detailed below.

Table 3.3. Criteria, subcriteria and sources used for substance hierarchization

Criteria	Sub criteria	Sources
USE	Authorization in France	E-phy (ANSES, France)
	Sales data from 2008 to 2016	National database of sales data (BNV-D) (2008-2016)
	Type of use	Phytosanitary index ACTA 1984, 2005, 2008, 2015
TOXICITY	Molecule carcinogenic, mutagenic, reprotoxic (CMR)	Pesticides properties database (University of Hertfordshire, UK)
	ADI (acceptable daily intake mg/kg/d)	Classification of carcinogenic substances by the International Agency for Research on Cancer (IARC)
	LD50 rat (lethal dose, mg/kg)	EC Regulation n°1272/2008
	Endocrine disruptor	Environment Protection Agency, endocrine disruption screening program for the 21 <sup>st</sup> century
ENVIRONMENTAL FATE	Log K <sub>ow</sub>	Pesticides properties database (University of Hertfordshire, UK)
	K <sub>oc</sub> (mL/g)	
	DT50 (days)	Portal of chemical substances (INERIS, France)
	Solubility (mg/L)	
	Hydrolysis (days)	Agritox, pesticides (ANSES, France)
Photolysis (days)		

The choice of each parameter and the way it has been evaluated was broadly based on recommendations from INERIS (*Institut national de l'environnement industriel et des risques*) (Dulio and Andres, 2012) and NORMAN network (NORMAN, Dulio and von der Ohe, 2013). The way a score was attributed depended on the parameter considered. A binary “yes/no” approach was used for four parameters: ED effects, CMR effects, authorization of a molecule, and type of use. In the latter case, for which several “yes” answers were possible, the score was incremented with the number of “yes”. The main difference with aforementioned approaches concerns the scoring of other parameters. Regarding PNEC for instance, previous approaches used to give a grade between 0 and 1, on the basis of the PNEC value when known (PNEC  $\leq$  0,1  $\mu\text{g/l}$ : 1; PNEC  $\leq$  1  $\mu\text{g/l}$ : 0.75; PNEC  $\leq$  10  $\mu\text{g/l}$ : 0.5; PNEC  $\leq$  100  $\mu\text{g/l}$ : 0.25; PNEC  $>$  100  $\mu\text{g/l}$ : 0). A default value of 0.25 was given when PNEC was not available. In the present work, criteria were given a numeric value when possible and the corresponding scores were calculated by dividing each value by the maximum one. This approach has been chosen in order to accentuate the differences between low PNEC molecules and high PNEC molecules in the prioritization process (here again, a default value of 0.25 was given when PNEC was not available). Score trees summarizing how each criterion was determined are displayed in the supplementary data file SD2.

#### ***First criterion: use***

The use criterion was declined in three subcriteria:

(i) Authorization of use in France in 2017. This information is available on the E-PHY website (ANSES, 2017). In 2017, 100 molecules from the starting list were prohibited, 46 were still allowed. A molecule has been given a score of 1 if it is allowed and 0.25 otherwise. A zero score was not attributed to prohibited molecules since these molecules can be quantified in water resources due to their persistence in the environment.

(ii) Average sales BNV-D data from 2008 to 2016. BNV-D is a database created in 2009, following the introduction of fees for diffuse pollution; it references the annual sales data for phytosanitary products declared by distributors (BNV-D, 2016; <http://www.data.eaufrance.fr/>). In France, used quantities range from 1 kg for fipronil to 3,320,347 kg for mancozebe. A score of zero was attributed to molecules banned before 2008 (86 molecules), for which no sales data could be found since sales declarations were not done at that time. A score between 0 and 1 was attributed to remaining molecules according to their average volume of use between 2008 and

2016. If a molecule has been banned during this period only the available data are averaged. The final score is calculated by dividing each values by the maximum value of the sales quantities. Mancozebe, fosetyl and prosulfocarb constitute the top 3 best-selling active substances with a score of 1; 0.6 and 0.5 respectively. Followed by toclofos-methyl and metiram with a score of 0.3 and 0.4. For the remaining molecules, scores are below 0.1. This criterion highlight mainly 5 molecules used in wide quantities compared to the others but it is well completed by the next criterion which reflect the degree of use.

(iii) The type of use in France, which is divided into five main categories according to phytosanitary indexes: field crops, viticulture, arboriculture, gardening and any other use (roads or public open spaces, for example). The first three are agricultural uses and represent 70% of the total consumption in France. Gardening represents the domestic use of pesticides. Four phytosanitary indexes dating from 1984, 2005, 2008, and 2015 (ACTA, [Dubois et al., 1984](#); [Couteux and Lejeune, 2005 and 2008](#); [Baudet and Meunier, 2015](#)) were consulted to cover a broad period and thus take into account the oldest active substances. A molecule used in a single domain was attributed a score of 0.2 while a molecule used in two domains had a score of 0.4 and so on (increments of 0.2), up to a maximum of 1.0 for a compound used in the five categories.

A use criterion score was obtained combining these three subcriteria according to **Eq. 1**; it highlights the most widely sold and therefore the most used pesticides, but also those used on several types of crops that are likely to be found in different resources.

$$\text{use score} = (\text{authorization score} + \text{sales score} + \text{mode of use score})/3 \quad (\text{Eq. 1})$$

- **Second criterion: toxicity**

The toxicity criterion was declined in four subcriteria:

(i) The carcinogenic, mutagenic, reprotoxic (CMR) character of molecules. This information is extracted from the annex VI of regulation EC 1272/2008 on the classification, labeling and packaging of substances and mixtures ([EC, 2008](#)). Another data source provided by the International Agency for Research on Cancer ([WHO, 1965](#)) can be consulted but information found is less broad. 26 molecules classified in categories 1A (CMR effect proven for humans), 1B (presumed), or 2 (CMR effect suspected) are considered in the prioritization methodology. Only five molecules are classified in the group 1B (parathion, benomyl, carbendazim,

thiacloprid and tetrachlorvinphos. A molecule classified CMR 1A, 1B or 2 (proven, presumed or suspected) was given a score of 1, otherwise (no data or no classification in 1A, 1B, 2) 0.25. The choice to give a non-zero score for non-CMR molecules or in the absence of data has been made to avoid oversights of molecules that could be one day C or M or R.

**(ii)** The acceptable daily intake (ADI). ADI refers to the amount of substance that may be ingested daily by the consumer throughout his or her life, with no adverse effect on health (ANSES, 2012). The lower this dose, the more toxic the molecule. Two databases were consulted: Agritox (ANSES, 2012), created in 1986 by INRA (National Institute of Agronomic Research) and the Pesticides Properties Database (PPDB, 2017). For this subcriterion, a score of 0 was given when no data was available (case of 42 substances) waiting for the re-evaluation of literature data to complete data gaps and thus a possible ranking modification. A score between 0 and 1 was assigned to the other molecules. The maximum value of 1 was attributed to the substance with the lowest ADI value (dichlorvos, which has been banned since 2008 in France). By dividing each ADI value by the maximum ADI value and then subtract by 1 a decreasing score is obtained.

**(iii)** The lethal dose 50 (LD50). The LD50 value corresponds to the quantity of an active substance, administered at one time, which causes the death of 50% of a group of test animals. The LD50 is a way of measuring the short-term toxic potential (acute toxicity) of an active substance (ANSES, 2012). Acute toxicity data were found for all molecules in PPDB (PPDB, 2017). Scores between 0 and 1 were attributed, inversely proportional to the LD50 value for rat. A score of 1 was assigned to the molecule with the lowest LD50 value (aldicarb). Intermediate values are obtained using the same calculation method as the one described for the ADI. Molecules that exert the lowest short-term toxic effects are benomyl, fenoxycarb and carbendazim (LD50 of 10,000 mg/kg), they were given a value of 0.

**(iv)** The endocrine disrupting character (ED). In 2012, EPA (Environmental Protection Agency) researchers have developed an Endocrine Disruptor Screening Program (EPA, 2012) to study ED effects. By definition, an endocrine disruptor is a substance or mixture that alters the functions of the endocrine system and thereby induces adverse effects on an intact organism, its offspring or within (sub) populations. By disrupting the endocrine system, these substances can alter different processes such as the production, use and storage of energy and more broadly the regulation of metabolism and development. Some of these substances may also have toxic effects on reproduction and affect fertility or development of the fetus (WHO, 2002). 31

molecules are listed as ED according to the EDSP developed by the EPA. 6 molecules (benomyl, phoxim, carbendazim, fenoxycarb, thiophanate-methyl, thiabendazole and thiacloprid) proven, presumed suspected to be CMR are also considered as endocrine disruptors. A molecule with ED effects was given a score of 1, otherwise (no data) 0.25. Similarly, as the CMR subcriteria, a score different of zero was attributed to molecules with no ED effects or no data released at the moment of the literature review.

The final toxicity score was calculated according to Eq. 2.

$$\text{toxicity score} = (\text{CMR score} + \text{ADI score} + \text{DL50 score} + \text{ED score})/4 \quad (\text{Eq. 2})$$

- **Third criterion: environmental fate**

The environmental fate criterion is declined in six subcriteria for which data were all collected in the pesticides properties database (PPDB, 2017):

(i) The log Kow (octanol-water partition coefficient). It estimates the hydrophilic or lipophilic nature of a substance. It gives an overall estimation of the distribution of a compound in the environment. Low values reflect high affinity for water. Data for log Kow were found for all molecules. A score of 1 was assigned to the lowest value; this score decreases as log Kow increases.

(ii) The organic carbon-water partition coefficient (Koc). It represents the retention potential of a substance on soil organic matter and estimates its mobility. For example, a molecule with a high Koc value will preferentially bind to the solid phase of soil and will reach water resources with greater difficulties. The most mobile molecule is methamidophos, which has been attributed a score of 1. Only 3 molecules for which there was no data available have a score of 0 (benthiavalicarb, propineb, nabam).

(iii) Solubility in water. The mobility of a pesticide is related to its solubility. The higher the solubility, the higher the score. The most water-soluble molecule is oxydemeton-methyl (score of 1). Intermediate score are obtained by dividing each value by the maximum one.

(iv) Half-life in soil ( $DT50_{\text{soil}}$ ). This parameter expresses the potential for degradation of a substance and its rate of degradation in soil. DT50 is the time required for 50% of the mass of the substance to disappear from soil subsequently to transformations. Biological

(biodegradation) and physicochemical processes (hydrolysis, photolysis, etc.) are the main degradation mechanisms. Fosetyl, mancozebe, malathion, azametiphos, benfuracarb, thiophanate-methyl, thiodicarb and fenamiphos degrade very quickly (in less than one day) in soil. The lower values lead to a score of 1; the score decreases as the persistency increases. For example, clothianidin, thiabendazole and isolan degrade very slowly in soil and therefore have a score close to zero. 11 molecules have a zero score because no data were found in the literature.

(v) Photolysis. The action of photolysis is evaluated by the degradation time of 50% of the active substance (DT50) in water under the effect of light. Propineb and clothianidin are the two compounds that degrade the fastest ( $\approx 3$  h) under the influence of light and have therefore a score of 1. 53 molecules have a zero score because no data were found in the literature.

(vi) Hydrolysis. The action of hydrolysis is evaluated by the degradation time of 50% of the active substance in water. Formothion is the compound that hydrolyses the fastest ( $\approx 4$  h) and has a score of 1 while furathiocarb and propham degrade very slowly (10,000 days or more) and have thus a score of 0 and 0.13 respectively. 28 molecules have a zero score because no data were found in the literature.

To summarize, the fate in the environment score defined by **Eq. 3** prioritizes molecules based on their mobility and therefore their potential to reach water resources. It allows the selection of mobile, non-persistent molecules that degrade rapidly and potentially generate the most abundant metabolites. All subcriteria score excepted the solubility were calculated in a same approach by dividing each value by the maximum one and then subtract the result by 1 to attribute the higher score to low value. Molecules with no data have automatically a score of zero.

$$\text{environ. fate score} = (\text{Log } K_{ow} + K_{oc} + \text{DT50} + \text{solubility} + \text{hydrolysis} + \text{photolysis})/6 \quad (\text{Eq. 3})$$

### ***Pesticides prioritization***

Hierarchization of the starting list was carried out thanks to scores ranging from 0 to 1 (number of points attributed to a substance) applied to subcriteria of the three selected categories: use, toxicity and environmental fate. For each substance, the final score was calculated according to

equation **Eq. 4**. It is fully assumed by the authors to give equal weight to each criteria considering that there is no reason to emphasize one parameter in the present work.

$$\text{Final Score} = (\text{use score} + \text{toxicity score} + \text{environmental fate score})/3 \quad (\text{Eq. 4})$$

## Results and discussion

The hierarchization method described above was applied to 146 pesticides from carbamates, organophosphorus, phenylpyrazoles and neonicotinoids families. By combining use, toxicity and environmental fate scores, all these molecules were evaluated and obtained a final score between 0 and 1. As previously mentioned, the strategic choice implemented to satisfy the objectives of this project was to equally weight the 3 criteria given that there was no reason to give more weight to one parameter than to another. A final list of 50 molecules (**Table 3.4**) was considered (4 neonicotinoids, 1 phenylpyrazole, 24 carbamates and 21 organophosphorus compounds). Metabolites corresponding to the prioritized pesticides were then selected. More than 160 metabolites have been reported in the literature for this set of 50 molecules; 8 pesticides among those prioritized have zero metabolites identified. The absence of metabolites does not imply exclusion of the final list because new metabolites may be discovered in a near future. An analytical standard - necessary to develop analytical methods to conduct monitoring programs - is available for only 72 metabolites. This lack of analytical standard led to the removal of 45% of metabolites. As a result, 72 metabolites were identified considering data relative to parent molecules. The final list is given in the supplementary data file SD3.

The 50 compounds reported in **Table 3.4** represent 78% of the total amount of pesticides used at a national scale (total quantity of 11,507,842 kg). Among them, 16 molecules are currently banned from the French market. Monocrotophos is the oldest banned molecule (2003) while the most recent one is carbendazim (2009). In terms of toxicity, 70% of the CMR-classified compounds and 61% of the ED-classified molecules (corresponding to 26 and 31 compounds, respectively) are included in the final top 50. Molecules can have both CMR and ED effects (case of benomyl, carbendazim, phoxim, fenoxycarb, thiabendazole, thiacloprid and thiophanate-methyl) that attest of a high potential of toxicity. Among them, only phoxim is excluded from the top 50 list because it is rarely used and slightly soluble in water. LD50 and ADI were chosen to measure short-term and long-term toxicity; 29% of most acute toxic molecules and 35% of most chronic one are included in final top 50. In terms of environmental

fate, all characteristics such as persistence, mobility and degradation are represented in the final top 50 list. Scores attributed for degradation potential (hydrolysis, photolysis and  $DT50_{\text{soil}}$ ) are usually related to low persistence in the environment, which suggests potential formation of abundant metabolites. These previous criteria were selected in accordance with the initial objective of the present work, more focused on metabolites than on parent molecules. Nevertheless, it must be kept in mind that in some cases fast degradation of the parent molecule can lead to fast mineralization thus reducing metabolite abundance. A pesticide can also be a metabolite of another pesticide as it is the case for methomyl and carbendazim, prioritized at 8<sup>th</sup> and 48<sup>th</sup> ranks, which are metabolites of thiodicarb and benomyl/thiophanate-methyl, respectively. Some other pesticides/metabolites such as methamidophos, omethoate, clothianidin and dichlorvos were not prioritized due to their final ranking as parent molecules but as metabolites. Metabolites appear in common for several parent molecules: 3-aminophenol (formetanate and phenmedipham), carbendazim (benomyl and thiophanate-methyl), phthalic acid (phosmet and carbaryl), methylamine (carbaryl and acetamiprid), 6-chloro-nicotinic acid (acetamiprid and imidacloprid). It is to be remarked in a more general way that special attention should be paid on metabolites with several origins. Most of the time, the metabolite will be prioritized if at least one of the parent molecules has been retained by the prioritization process. However, one could imagine a case where none of the parent pesticides has been retained, for instance because they were individually detected in small amounts so they obtained a very low score regarding use, but the metabolite would deserve to be selected because the high transformation rate of parents into it and/or its specific toxicity make it more concerning. Such a case is not so likely but cannot be fully discarded. It is important to notice that mancozebe, thiram, maneb, ziram and fosetyl exist as strong complexes with various metal ions, often under polymeric forms, which makes them difficult to analyze directly because of their instability in aqueous solution and their limited solubility in most organic solvents ([Kakitani et al., 2017](#)). These compounds are thus rarely included in multi-residue analytical methods and were excluded from our top 50.

Consequently, 72 metabolites were prioritized considering the data relative to parent molecules; they might be monitored in raw water and along drinking water treatments plants. Most of them have never been included in any monitoring program in France. Indeed, in 2016, only 14 metabolites, common with our final list were monitored in raw water and only 6 were quantified at least once (methomyl, carbofuran, hydroxy-carbofuran, carbendazim, omethoate, fipronil sulfide) ([SISE-EAUX, 2016](#)).

**Table 3.4. Final priority ranking of pesticides based on their use, toxicity and environmental fate**

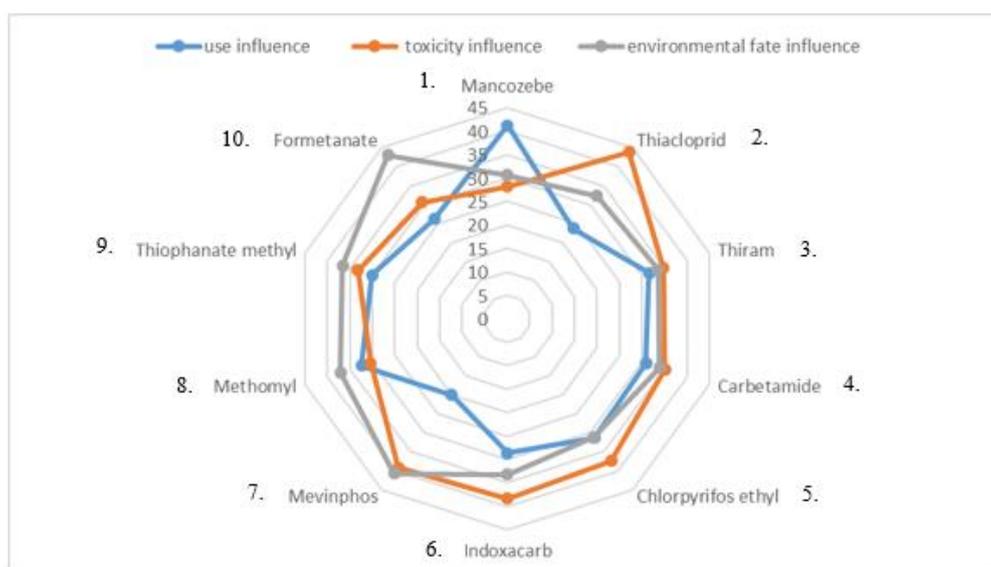
Parent compound	Rank	Final score	Number of metabolites <sup>a</sup>	Parent compound	Rank	Final score	Number of metabolites
Mancozebe <sup>b</sup>	1	0.8090	0	Fenoxycarb	26	0.6387	0
Thiacloprid	2	0.7573	2	Monocrotophos	27	0.6353	0
Thiram <sup>b</sup>	3	0.7362	0	Diazinon	28	0.6332	1
Carbetamide	4	0.7249	1	Etofenprox	29	0.6281	1
Chlorpyrifos-ethyl	5	0.7230	2	Thiabendazole	30	0.6277	2
Indoxacarb	6	0.7013	2	Benomyl	31	0.6267	2
Mevinphos	7	0.6913	0	Chlorpropham	32	0.6261	1
Methomyl	8	0.6842	1	Desmedipham	33	0.6261	1
Thiophanate-methyl	9	0.6825	1	Parathion	34	0.6165	1
Formetanate	10	0.6773	2	Acephate	35	0.6137	1
Acetamiprid	11	0.6772	5	Phosphamidon	36	0.6086	0
Pirimifos-methyl	12	0.6717	0	Oxamyl	37	0.6069	1
Maneb	13	0.6692	0	Phosmet	38	0.6054	5
Thiametoxam	14	0.6688	2	Carbofuran	39	0.6048	3
Malathion	15	0.6688	2	Ethoprophos	40	0.6007	0
Imidacloprid	16	0.6632	4	Phenmedipham	41	0.6002	3
Prosulfocarb	17	0.6579	1	Oxydementon-methyl	42	0.5947	4
Diethofencarb	18	0.6569	1	Triallate	43	0.5945	0
Ziram <sup>b</sup>	19	0.6482	0	Thiodicarb	44	0.5910	1
Carbaryl	20	0.6479	4	Fosetyl <sup>b</sup>	45	0.5881	0
Pirimicarb	21	0.6470	4	Azinphos-methyl	46	0.5881	0
Chlorpyrifos-methyl	22	0.6464	1	Fipronil	47	0.5865	3
Phosalone	23	0.6446	1	Carbendazim	48	0.5854	1
Dimethoate	24	0.6434	1	Methiocarb	49	0.5849	4
Trichlorfon	25	0.6417	3	Fenitrothion	50	0.5843	3

<sup>a</sup> Number of metabolites identified with an analytical standard

<sup>b</sup> Molecules with analytical difficulties

**Fig. 3.6** shows the influence of the three criteria in the top 10 final ranking. The 1<sup>st</sup> rank of mancozeb was clearly influenced by its use score (score of 1); indeed, it is a molecule widespread in many crops: 2,351,509 kg of mancozeb were sold in 2016 in metropolitan

France. The second ranked molecule, thiacloprid, is clearly highly ranked due to its toxicity score (score value of 1) like chlorpyrifos ethyl and indoxacarb. For thiram and carbetamide, the three criteria have equally contributed to the final score. Mevinphos is largely influenced by both toxicity and environmental fate criteria. The three last molecules from top 10 are ranked according to their environmental fate score. In a general way, it can be concluded for these ten molecules that all criteria significantly contribute to the final ranking.



**Figure 3.6.** Relative influences of each criteria on the top 10 compounds of the final list

A Principal Component Analysis (PCA) approach has been carried out to estimate how the use, toxicity and environmental fate criteria influence the final ranking of the 50 prioritized molecules and how each compound relates with others. Basic principles and results of the PCA are discussed in supplementary data file SD4.

**Table 3.5** reports the top 10 list for each criterion used in the prioritization method. Only one pesticide (mevinphos) occurred in the top 10 for both criteria toxicity and environmental fate and is consequently ranked at the 7<sup>th</sup> place of the final list. Four molecules are absent from the top 50 final list: terbufos, phorate, phoxim, and ferbam, which are ranked at the 63, 65, 67, and 88<sup>th</sup> places, respectively. Indeed, these molecules are no longer authorized in France, no data were found on their sales. Furthermore, they present low toxic potential (case of ferbam) or have little persistency in the environment (case of phoxim, phorate and terbufos). It is to be noticed that methamidophos and omethoate, which are not in the top 50 final list of pesticides,

are nonetheless prioritized as metabolites of acephate and dimethoate (24<sup>th</sup> and 35<sup>th</sup>), respectively.

**Table 3.5. Top 10 ranked pesticides for each criterion**

Use score	Molecule	Final rank	Toxicity score	Molecule	Final rank	Environmental fate score	Molecule	Final rank
<b>1.0000</b>	Mancozeb	<b>1</b>	0.9978	Thiacloprid	<b>2</b>	0.8922	Acephate	<b>35</b>
<b>0.8510</b>	Fosetyl	<b>45</b>	0.9497	Phoxim	<b>67</b>	0.8770	Monocrotophos	<b>27</b>
<b>0.7051</b>	Prosulfocarb	<b>17</b>	0.8667	Thiabendazole	<b>30</b>	0.8769	Oxydemeton-methyl	<b>42</b>
<b>0.6989</b>	Thiram	<b>3</b>	0.8124	Terbufos	<b>63</b>	0.8742	Formetanate	<b>10</b>
<b>0.6804</b>	Chlorpyrifos-ethyl	<b>5</b>	0.8124	Parathion	<b>34</b>	0.8449	Mevinphos	<b>7</b>
<b>0.6743</b>	Chlorpyrifos-methyl	<b>22</b>	0.8124	Phorate	<b>65</b>	0.7949	Oxamyl	<b>37</b>
<b>0.6728</b>	Carbetamide	<b>4</b>	0.8123	Mevinphos	<b>7</b>	0.7902	Ferbam	<b>88</b>
<b>0.6689</b>	Thiametoxam	<b>14</b>	0.8123	Phosphamidon	<b>36</b>	0.7816	Methamidophos	<b>77</b>
<b>0.6673</b>	Acetamiprid	<b>11</b>	0.8122	Carbofuran	<b>39</b>	0.7705	Omethoate	<b>61</b>
<b>0.6667</b>	Methomyl	<b>8</b>	0.8121	Monocrotophos	<b>27</b>	0.7685	Manebe	<b>18</b>

Graphical representations of the subcriteria contribution to the final top 10 ranking are given in the supplementary data file [SD5](#). The left-hand radar in [SD5](#) shows the very high influence of sales data for mancozeb, fosetyl and prosulfocarb, the three of them representing 20% of the total sales data on the French market. For the other molecules, sales data score is very low. This subcriterion has an influence only on molecules used in high quantities in order to not penalize molecules banned before 2008 (63%) for which there are data gaps. Nevertheless, the use subcriteria balanced this lack of data and reflect the diversity of use of each molecule. 9 molecules are used in all the fields previously mentioned (agriculture and others) at the exception of prosulfocarb, and all molecules were authorized at the time this methodology was set up. The toxicity radar figure shows significant differences between each subcriterion. All molecules have a high score for ADI and DL50 except phoxim and thiabendazole (for DL50) and ranking was mainly impacted by CMR and ED characters. The environmental fate radar shows lower scores for solubility (except for oxydemeton-methyl) and log Kow.

The limits of this methodology are mainly due to the lack of data for some subcriteria. For example, the use criterion scores range from 0.150 to 1. A very low score was attributed to molecules for which sales data were not available in the BNV-D database (63%), used for only one type of crops, or no longer authorized in France. However, some molecules in this case appear in the final top 50 list (mevinphos, trichlorfon, monocrotophos, parathion ethyl, acephate and phosphamidon) because of their toxicity and environmental fate. Indeed, **SD5** shows the very low influence of the sale subcriterion compared to other subcriteria.

## **Conclusion**

The prioritization methodology presented in this paper is quite simple in its principle; input data for parent molecules are easily collected from online database and can be applied to all products used to protect crops. Nevertheless, there is still missing data for some subcriteria in our methodology, which could have an impact on some molecules for which research remains to be carry out. Scientific watch has to be done as often as possible in order to fill data gaps, update parent molecules starting list with potential new ones available on the market, update metabolites lists, and their standard availability to analyze them. Overall, the molecules ranking shows that the three criteria have a similar influence in the prioritization.

It is an innovative method to select metabolites of pesticides considering the ranking of parent molecules and extrapolating use, toxicity and environmental fate data. As a result, a ranking of metabolites from lowest to highest degree of concern was obtained. This study focused on the case of France but its application can be extended to European scale by considering the uses of pesticides that are specific to each country. It must be kept in mind that prioritization studies reflect the situation at the moment they are carried out and are doomed to become obsolete as the market of phytosanitary products constantly evolves. In the present case, we focused on four families for which toxicity is well recognized; they are still detected in waters but most of them are prohibited in many countries and new pesticides belonging to these chemical classes should not enter the market.

This prioritization method allowed to identify 72 new metabolites that were mostly not monitored in 2016 (case of 80% of metabolites final list) despite their potential toxicity and high of presence in raw and treated water. As part of a research project to assess the occurrence and fate of these substances, an analytical methodology will be developed.

**Appendix A. Supplementary data**

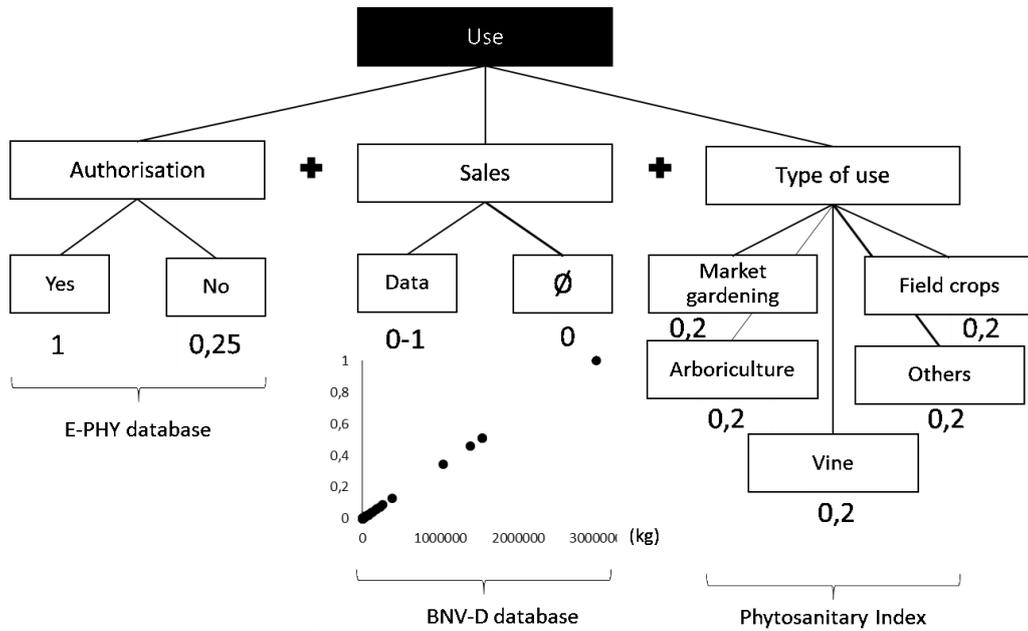
**Supplementary data 3.1. Summary of prioritization methodologies applied to various substances**

Organisms	Methods	Substances	Criterion	Results
EPA – USA	Multi-step approach	Chemicals Contaminants	Occurrence: concentration, persistence (DT50) and mobility ( $K_{oc}$ , $\log K_{ow}$ , $K_d$ , $K_H$ ) Effects: RfD, NOAEL, LOAEL, DL50	Contaminants lists of drinking water (CCL) (EPA., 2009)
European Union	EURAM	Existing Commercial Chemical Substances (EINECS)	Exposure: emission (tonnage and mode of utilization), distribution ( $P^{vap*}$ , $S^*$ , $H^*$ , $Tf^*$ , $\log K_{ow}$ ) Effects: LC50, NOEC, BCF	Lists of priority substances at European Union level (Hansen <i>et al.</i> , 1999)
European Union – DCE	COMMPS	Organics substances	Exposure: concentration Effects: BCF, PNEC, LC50, NOEC, CMR (phrases de risque R)	Lists of priority substances in the field of water (Annex X Directive 2008/105/EC) (Klein W. <i>et al.</i> , 1999)
INERIS – France	SIRIS (Jouany <i>et al.</i> , 1983; Le Gall <i>et al.</i> , 2007a,b)	Pesticides	Exposure: $K_{oc}$ , DT50, solubility, hydrolysis, area treated and dose per hectare	Classification of pesticides likely to be present in the aquatic environment (Vaillant <i>et al.</i> , 1995)
CEMC - Canada	RAIDAR	Chemicals substances	Occurrence: emission rate Exposure: $K_{ow}$ , $S$ , $P^{vap*}$ , $pKa$ , DT50 Effects: DL50 poisson	Prioritization of substances for which further consideration is required (Arnot <i>et al.</i> , 2006)
BRGM – France	BRGM method	Organics micropollutants and their metabolites	Potential for transfer to groundwater: GUS, solubility, $K_{oc}$ , DT50, $H^*$ SIRIS method Effects: DJA, écotoxicity (algae, daphnia, fishes)	Update of the list of priority micropollutants in groundwater (Blum <i>et al.</i> , 2011)
NORMAN	NORMAN Method	Emerging substances	Exposure: quantification frequency (quantification frequency (no. of measurement > LOQ), number of countries / sites quantification > regulatory threshold, $MEC_{95}$ , observation in groundwater, tonnage and use Toxicity: PBT, CMR, PE Risk: PNEC (dépassement, et degrés de dépassement)	Methodological reference system for the prioritization of emerging substances in aquatic environments for national and European institutions (Dulio <i>et al.</i> , 2013)
INERIS – France	INERIS Method	Aquatics micropollutants	Risk: PNEC (dépassement, et degrés de dépassement) Effects: CMR, PE, PNEC, PBT Exposure: use et typology	Methodological reference system for the prioritization of micropollutants in surface water in France (Dulio <i>et al.</i> , 2012)
RIVM - Netherland	Method of Netherlands National institute	Substances contained in consumer products	Effects: CMR $S_{resp}$ , $S_{derm}$ Hazard: DN/MEL (chronic toxicity, exposure, effets systémiques Exposure: nb catégorie et utilisation de ces produits	Prioritization of chemical substances to be monitored in consumer products (Woutersen <i>et al.</i> , 2015)
ATSDR/EPA – USA	EPA Method	Toxics substances	Occurrence: quantification frequency and concentration Effects: acute and chronic toxicity, CMR, toxicity toward aquatics organisms	Lists of priority hazardous substances (ATSDR, 2017)

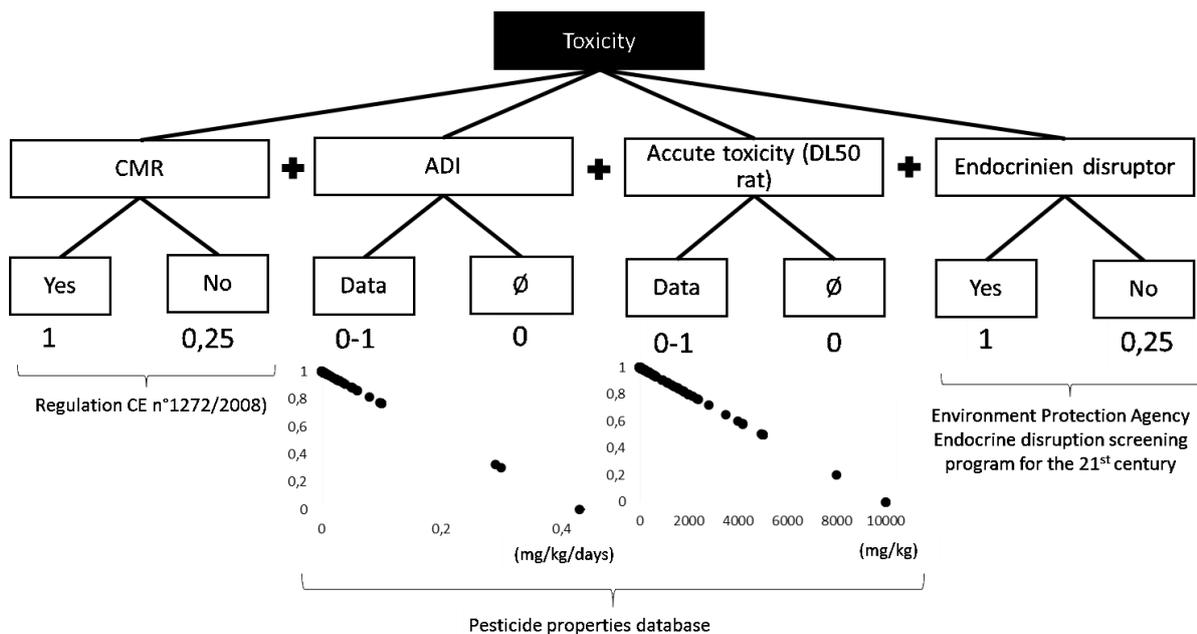
**REFERENCES Supplementary data 3.1.**

- Arnot, J., Mackay, D., 2006. Risk prioritization for a subset of domestic substances list chemicals using the RAIDAR model. Report n°200703.
- ATSDR, 2017. Agency for toxic substances and disease registry (2017). Support document to the substance priority list (candidates for toxicological profiles). [https://www.atsdr.cdc.gov/spl/resources/ATSDR\\_2017\\_SPL\\_Support\\_Document.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/spl/resources/ATSDR_2017_SPL_Support_Document.pdf).
- 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. Rapport, BRGM/RP-59135FR. <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-59135-FR.pdf>
- Dulio, V., Andres, S., 2013. Référentiel méthodologique pour la priorisation des micropolluants des milieux aquatiques. [https://www.aquaref.fr/system/files/2012\\_IIA01\\_point1a\\_INERIS\\_Referentiel\\_m%C3%A9thodo\\_CEP\\_25-03-2013\\_VF.pdf](https://www.aquaref.fr/system/files/2012_IIA01_point1a_INERIS_Referentiel_m%C3%A9thodo_CEP_25-03-2013_VF.pdf)
- Dulio, V., von der Ohe, P., 2013. NORMAN prioritization framework for emerging substances. [https://www.norman-network.net/sites/default/files/files/Publications/NORMAN\\_prioritisation\\_Manual\\_15%20April2013\\_final%20for%20website-f.pdf](https://www.norman-network.net/sites/default/files/files/Publications/NORMAN_prioritisation_Manual_15%20April2013_final%20for%20website-f.pdf).
- EPA, 2009. Final contaminants candidate list 3 Chemicals: Classification of the PCCL to CCL. Report EPA 815-R-09-008.
- Hansen, B.G., Van Haelst, A.G., Van Leeuwen, K., Van Der Zandt, P., 1999. Priority setting for existing chemicals: European Union risk ranking method. *Environ. Toxicol. Chem.*, 18, 772 – 779.
- Jouany, J.M., Vaillant, M., Blarez, B., Cabridenc, R., Ducloux, M., Schmitt, S., 1983. Une méthode qualitative d'appréciation des dossiers en écotoxicologie : cas des substances chimiques. *Sci. Vét. Méd. Comp.*, 85, n°4,5, pp. 3-23.
- Klein, W., Denzer, S., Herrchen, M., Lepper, P., Müller, M., Sehr, R., Storm, A., Volmer, J., 1999. Revides proposal for a list of priority substances in the context of the water framework directive (COMMPS procedure). Final Report Declaration (1999) ref.: 98/788/3040/DEB/E1. [https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pdf/commps\\_report.pdf](https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pdf/commps_report.pdf).
- Le Gall, A. C., Morot, A., Jouglet, P., Chatelier, J.-Y., 2007a. Mise à jour et amélioration de la méthode SIRIS et développement d'un outil informatique pour son application. Rapport de l'étape 1 du projet, Rep. No. DRC-07-73770-04644A. INERIS, Verneuil en Halatte, France. pp. 122.
- Le Gall, A. C., 2007b. Bilan de l'enquête auprès des utilisateurs-testeurs de l'outil SIRIS-Pesticides. Rapport de la deuxième partie de l'étude. Rep. No. DRC-07-84947-14741A. INERIS, Verneuil en Halatte, France. pp. 33.
- Woutersen, M., Smit, K., Burg, W., Bokkers, B., Schuur, G., 2015. Prioritization tool for chemical substances in consumer product. RIVM report 2015-0194. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0194.pdf>

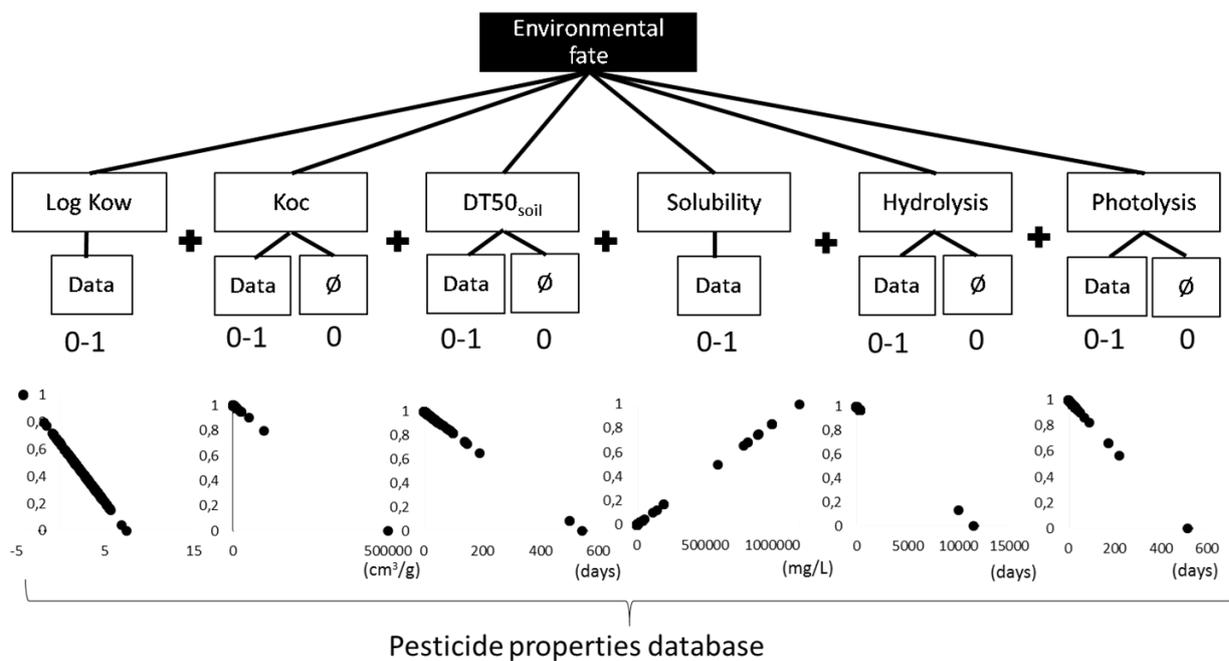
Supplementary data 3.2. Score trees for use, toxicity and environmental fate criteria



Score tree for the use criteria (Ø means no data available)



Score tree for the toxicity criteria



Score tree for the environmental fate criteria (Ø: no data available)

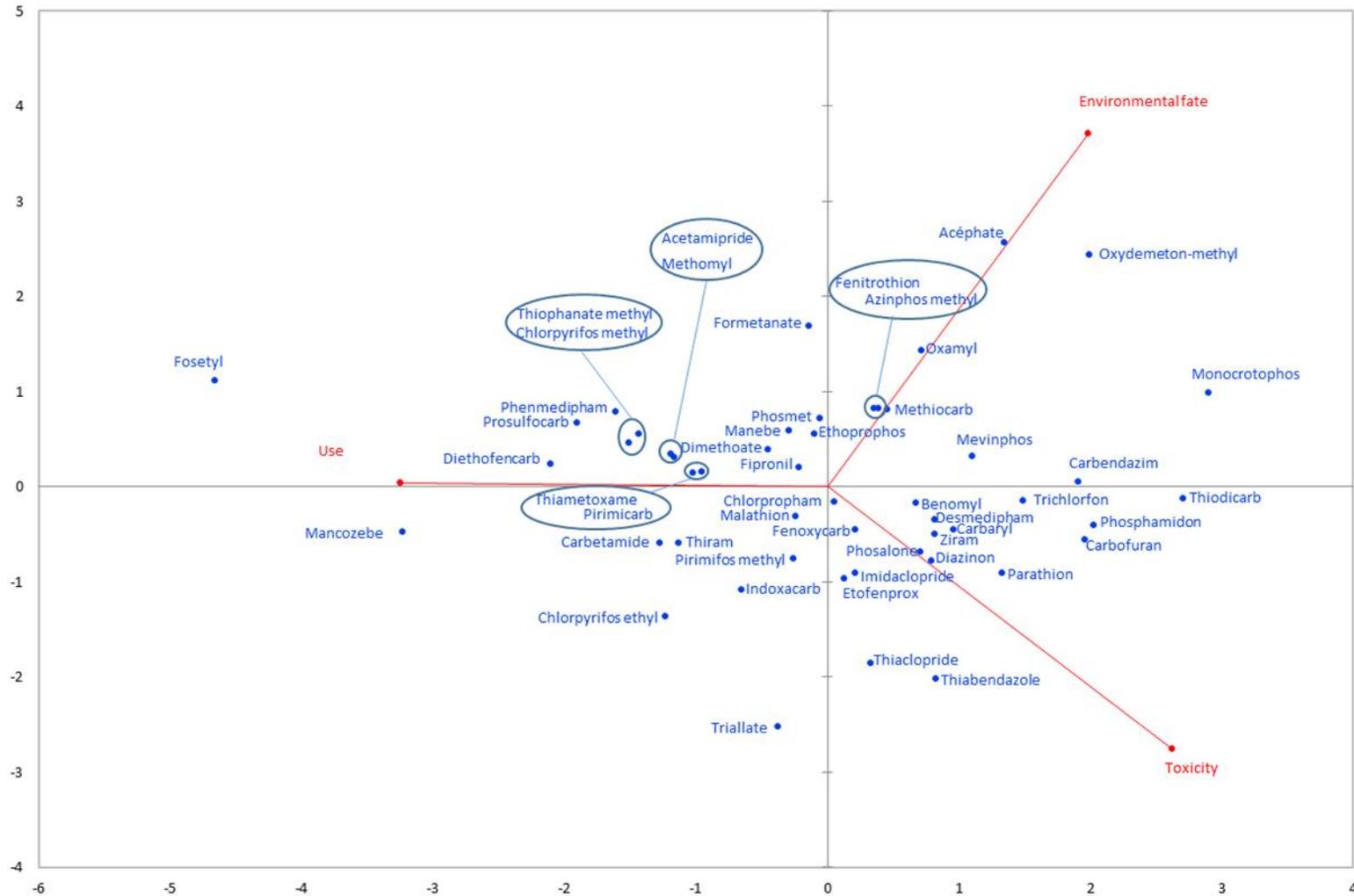
## Supplementary data 3.3. Final list of prioritized metabolites

n° CAS	Metabolite	Parent molecule	Familly
5598-15-2	Chlorpyrifos oxon	Chlorpyrifos ethyl	Organophosphorous compounds
6515-38-4	3,5,6-trichloro-2-pyridinol		
1113-02-6	Omethoate	Dimethoate	
		Pirimifos methyl	
		Phosphamidon	
62-73-7	Dichlorvos	Trichlorfon	
598-38-9	Dichloroethanol		
79-02-7	Dichloroacetaldehyde		
19932-84-4	6-chloro-2(3H)-benzoxazolone	Phosalone	
2814-20-2	Pyrimidinol	Diazinon	
31557-34-3	3,5,6-trichloro-2-methoxypyridine	Chlorpyrifos methyl	
		Monocrotophos	
919-86-8	Demeton-S-methyl	Oxydemeton-methyl	
813-78-5	Dimethyl phosphate		
17040-19-6	Demeton-S-methyl sulfone		
311-45-5	Paraoxon	Parathion	
3739-38-6	3-phenoxybenzoic acid	Etofenprox	
1190-28-9	malathion dicarboxylic acid	Malathion	
121-75-5	Malaoxon		
		Mevinphos	
		Ethoprophos	
10265-92-6	Methamidophos	Acéphate	
118-29-6	N-hydroxymethylphthalimide	Phosmet	
85-41-6	Phtalimide		
88-97-1	Phthalamic acid		
88-99-3	Phthalic acid		
85-44-9	Phtalic anhydride		
3735-33-9	Phosmet oxon		
			Azinphos-methyl
2581-34-2	3-methyl-4-nitrophenol	Fenitrothion	
2255-17-16	Fenitrooxon		
5367-32-8	3-methyl-4-nitroanisoie		

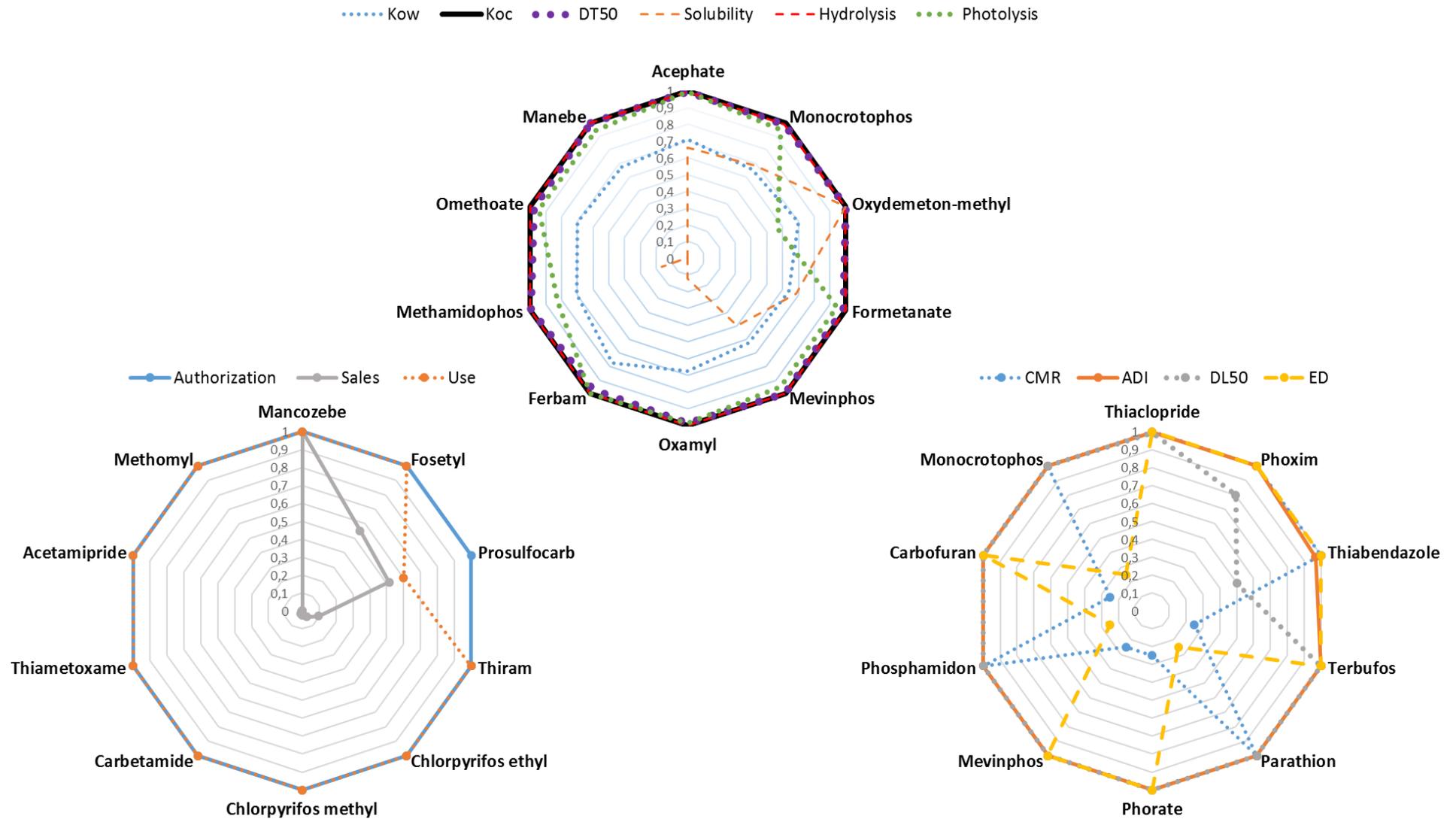
n° CAS	Metabolite	Parent molecule	Family
62-53-3	Aniline	Carbetamide	Carbamates
5805-52-7	Benzimidazole-2-carboxamide	Thiabendazole	
2849-93-6	Benzimidazole-2-carboxylic acid		
177905-10-1	IN-KB687	Indoxacarb	
82971-90-2	IN-MK638	Methomyl	
13749-94-5	Methomyl oxime		
591-27-5	3-aminophenol	Formetanate	
24891-35-8	3-hydroxyformanilide		
10605-21-7	Carbendazim	Thiophanate-methyl	
		Prosulfocarb	
		Triallate	
40778-16-3	Pirimicarb desamido	Pirimicarb	
78195-30-9	Pirimicarb desamido desmethyl		
30614-22-3	Pirimicarb desmethyl		
27218-04-8	Pirimicarb desmethyl formamido		
90-15-3	1 naphthol	Carbaryl	
88-99-3	Phtalic acid		
74-89-5	Methylamine		
130-15-4	1,4-naphthoquinone		
		Fenoxycarb	
7159-96-8	Ethyl 3-hydroxycarbamate	Desmedipham	
10605-21-7	Carbendazim	Benomyl	
96-31-1	N,N-dibutylurea		
108-42-9	3-chloroaniline	Chlorpropham	
1563-38-8	Carbofuran-7-phenol	Carbofuran	
16709-30-1	3-ketocarbofuran		
16655-82-6	3-hydroxycarbofuran		
30558-43-1	Oxamyl oxime	Oxamyl	
591-27-5	3-aminophenol	Phenmedipham	
108-44-1	3-aminotoluene		
13683-89-1	Methyl-3-hydroxylphenylcarbamate		
2178-25-1	Methiocarb sulfone	Methiocarb	
14763-62-3	Methiocarb sulfone phenol		
2635--10-1	Methiocarb sulfoxide		
16752-77-5	Methomyl	Thiodicarb	
1746-77-6	Isopropylcarbamate	Diethofencarb	
934-32-7	2-aminobenzimidazole	Carbendazim	

n° CAS	Metabolite	Parent molecule	Family
205650-65-3	Fipronil desulfinyl MB 46513	<b>Fipronil</b>	<b>Phenylpyrazoles</b>
120067-83-6	Fipronil sulfide MB 45950		
120068-36-2	Fipronil sulfone MB 46136		
205650-69-7	Fipronil amide RPA 200766		
5326-23-8	6-chloronicotinic acid	<b>Acetamipride</b>	<b>Neonicotinoid</b>
74-89-5	Methylamine		
120739-62-0	N-methyl (6-chloro-3-pyridyl)methylamine		
190604-92-3	Acetamipride-N-desmethyl		
4245-76-5	N-methyl-N-nitroguanidine (MNG)	<b>Clothianidine</b>	
634192-72-6	Clothianidine urea		
115086-54-9	Imidaclopride olefin	<b>Imidaclopride</b>	
127202-53-3	Imidaclopride desnitro		
120868-66-8	Imidaclopride urea		
5326-23-8	6-chloronicotinic acid	<b>Thiaclopride</b>	
676228-91-4	Thiacloprid amide		
210880-92-5	Clothianidin	<b>Thiamethoxame</b>	
902493-06-5	Thiametoxam urea		

**Supplementary data 3.4. Influence of the use, toxicity and environmental fate criteria on ranking for the 50 prioritized molecules - the PCA approach**



Supplementary data 3.5. Influence of subcriteria in the top 10 ranking of compounds: 1) Use, 2) Toxicity, 3) Environmental fate



## Références bibliographiques

1. AFSSA, 2004. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n° 2004-SA-0069.
2. ANSES, 2012. Agritox: Database on physical and chemical properties, toxicity, ecotoxicity, fate in the environment of plant protection active substances. <http://www.agritox.anses.fr/>
3. ANSES, 2017. Website E-phy. The catalog of plant protection product. <https://ephy.anses.fr/>. (Accessed November 2017).
4. ANSES, 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. Available online at: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2015SA0252.pdf>.
5. Baudet, A., Meunier, J., 2015. Phytosanitary index, ACTA, 51st edition.
6. Baran, N., Bristeau, S., 2018. Besoins analytiques sur les métabolites de pesticides : liste des substances issues des dossiers d'homologation et capacités actuelles des laboratoires. Rapport final AQUAREF BRGM/RP-68112-FR, pp.51. [https://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref\\_2017\\_F1a\\_VF2\\_complet.pdf](https://www.aquaref.fr/system/files/Aquaref_2017_F1a_VF2_complet.pdf).
7. Biodegradation of Pesticides - Pesticides in the Modern World. M. Stoytcheva Ed., Intech, Croacia, 2011, pp 407-438.
8. Bletsou, A.A., Jeon, J., Hollender, J., Archontaki, E., Thomaidis, N.S., 2015. Targeted and non-targeted liquid chromatography-mass spectrometric workflows for identification of transformation products of emerging pollutants in the aquatic environment TrAC - Trends Anal. Chem., 66, 32-44.
9. 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. Rapport BRGM/RP-59135FR. <http://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-59135-FR.pdf>.
10. BNV-D, 2015, 2016. National database of phytosanitary product sales (BNV-D). <http://www.data.eaufrance.fr/jdd/bd45f801-45f7-4f8c-b128-a1af3ea2aa3e>
11. Bonmatin, J.M., Giorio, C., Girolami, V., Goulson, D., Kreuzweiser, D.P., Krupke, C., Liess, M., Long, E., Marzaro, M., Mitchell, E.A., Noome, D.A., Simon-Delso, N., Tapparo, A., 2015. Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. Environ. Sci. Pollut. Res, 22, 35-67.

12. Burden, N., Maynard, S.K., Weltje, L., Wheeler, J.R., 2016. The utility of QSARs in predicting acute fish toxicity of pesticide metabolites: A retrospective validation approach. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 80, 241-246.
13. Couteux, A., Lejeune, V., 2005, 2008. Phytosanitary index, ACTA 41<sup>th</sup> and 44<sup>th</sup> edition.
14. Dabrowski, J.M., Shadung, J.M., Wepener, V., 2014. Prioritizing agricultural pesticides used in South Africa based on their environmental mobility and potential human health effects. *Environ. Int.*, 62, 31-40.
15. Dubois, G., 1984. Phytosanitary index, ACTA 20th edition.
16. Dulio, V., Andres, S., 2012. Référentiel méthodologique pour la priorisation des micropolluants des milieux aquatiques. [https://www.aquaref.fr/system/files/2012\\_IIA01\\_point1a\\_INERIS\\_Referentiel\\_m%C3%A9thodo\\_CEP\\_25-03-2013\\_VF.pdf](https://www.aquaref.fr/system/files/2012_IIA01_point1a_INERIS_Referentiel_m%C3%A9thodo_CEP_25-03-2013_VF.pdf)
17. Dulio, V., von der Ohe, P., 2013. NORMAN prioritization framework for emerging substances. [https://www.normannetwork.net/sites/default/files/files/Publications/NORMAN\\_prioritisation\\_Manual\\_15%20April2013\\_final%20for%20website-f.pdf](https://www.normannetwork.net/sites/default/files/files/Publications/NORMAN_prioritisation_Manual_15%20April2013_final%20for%20website-f.pdf)
18. EFSA and WHO, 2016. European Food Safety Authority and World Health Organization (EFSA and WHO). Review Threshold of toxicological concern (TTC) and development of new TTC decision tree. [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate\\_publications/files/1006e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/1006e.pdf).
19. EPA, 2012. Environmental Protection Agency (EPA) Endocrine Disruptor - Screening Program <https://www.epa.gov/endocrine-disruption>.
20. EC, 1998. European Commission (EU) Council directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. *Off. J. Eur. Communities* (1998), Article L330, pp.32-54.
21. EC, 2000. European Commission (EU) directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the council of 23 October 2000 establishing a framework for community action in the field of water policy. *Off. J. Eur. Communities* (2000), Article L327.
22. EC, 2003. European Commission (EU) 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.
23. EC, 2008. European Commission (EU) Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European parliament and of the council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.

24. EC, 2009. European Commission (EU) Regulation (EC) No. 1107/2009 of the European parliament and of the council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC (2009).
25. Farré, M. la., Pérez, S., Kantiani, L., Barceló, D., 2008. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC - Trends Anal. Chem.*, 27, 991-1007.
26. Gervais, G., Brosillon, S., Laplanche, A., Helen, C., 2008. Ultra-pressure liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry for multiresidue determination of pesticides in water. *J. Chromatogr. A*, 1202, 163-172.
27. Goulson, D., 2013. An overview of the environmental risks posed by neonicotinoid insecticides. *J. Appl. Ecol.*, 50, 977-987.
28. Gros, M., Blum, K.M., Jernstedt, H., Renman, G., Rodriguez-Mozaz, S., Haglund, P., Andersson, P.L., Wiberg, K., Ahrens, L., 2017. Screening and prioritization of micropollutants in wastewaters from on-site sewage treatment facilities. *J. Hazard. Mater.*, 328, 37-45.
29. Guillén, D., Ginebreda, A., Farré, M., Darbra, R.M., Petrovic, M., Gros, M., Barceló, D., 2012. Prioritization of chemicals in the aquatic environment based on risk assessment: Analytical, modeling and regulatory perspective. *Sci. Total Environ.*, 440, 236-252.
30. Guillon, A., Videloup, C., Leroux, C., Bertin, H., Philibert, M., Baudin, I., Bruchet, A., Esperanza, M., 2018. Occurrence and fate of 27 triazines and metabolites within French drinking water treatment plants. *Water Sci. Technol., Water Supply* ws2018091.
31. Hamadache, M., Benkortbi, O., Hanini, S., Amrane, A., Khaouane, L., Si Moussa, C., 2016. A Quantitative Structure Activity Relationship for acute oral toxicity of pesticides on rats: Validation, domain of application and prediction. *J. Hazard. Mater.*, 303, 28-40.
32. Kakitani, A., Yoshioka, T., Nagatomi, Y., Harayama, K., 2017. A rapid and sensitive analysis of dithiocarbamate fungicides using modified QuEChERS method and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Pestic. Sci.*, 42, 145-150.
33. Klarich, K.L., Pflug, N.C., DeWald, E.M., Hladik, M.L., Kolpin, D.W., Cwiertny, D.M., LeFevre, G.H., 2017. Occurrence of Neonicotinoid Insecticides in Finished Drinking Water and Fate during Drinking Water Treatment. *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 4, 168-173.
34. Kuzmanović, M., Ginebreda, A., Petrović, M., Barceló, D., 2015. Risk assessment based prioritization of 200 organic micropollutants in 4 Iberian rivers. *Sci. Total Environ.*, 503-504, 289-299.

35. Lapworth, D.J., Baran, N., Stuart, M.E., Manamsa K., Talbot, J., 2015. Persistent and emerging micro-organic contaminants in Chalk groundwater of England and France. *Environ. Pollut.*, 203, 214-225.
36. Law, 2016. Law n°2016-1087 of August 8th, 2016 for the reconquest of the biodiversity. Article 125. [https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/8/8/DEV1400720L/jo/article\\_125](https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/8/8/DEV1400720L/jo/article_125).
37. Li, W., Wu, R., Duan, J., Saint, C.P., 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.
38. Lopez, B., Ollivier, P., Togola A., Baran, N., Ghestem, J.P., 2015. Screening of French groundwater for regulated and emerging contaminants. *Sci. Total Environ.*, 518-519, 562-573.
39. Martínez Vidal, J.L., Plaza-Bolaños, P., Romero-González, R., Garrido Frenich, A., 2009. Determination of pesticide transformation products: A review of extraction and detection methods. *J. Chromatogr. A*, 1216, 6767-6788.
40. Mekonen, S., Argaw, R., Simaneseew, A., Houbraken, M., Senaeve, D., Ambelu, A., Spanoghe, P., 2016. Pesticide residues in drinking water and associated risk to consumers in Ethiopia. *Chemosphere*, 162, 252-260.
41. Morrissey, C.A., Mineau, P., Devries, J.H., Sanchez-Bayo, F., Liess, M., Cavallaro, M.C., Liber, K., 2015. Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates: A review. *Environ. Int.*, 74, 291-303.
42. *Pollutants in Buildings, Water and Living Organisms*, E. Lichtfouse, J. Schwarzbauer and D. Robert Eds, Springer International Publishing, Switzerland, 2015, pp 85-121.
43. SOes, 2016. Observation and Statistics Service (SOes). <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/essentiel/s/pesticides-eaux.html>.
44. PPDB, 2017. University of Hertfordshire (PPDB), The Pesticides Properties Database (PPDB) developed by the Agriculture and Environment Research Unit (AERU), 2006-2017. <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/>. (accessed November 2017).
45. PHC, 2007. French Public health code. Articles L. 1321-1 à 1321-10 et R. 1321- 1 to 1321-66.
46. Qu, H., Ma, R., xue, Liu, D. hui., Gao, J., Wang, F., Zhou, Z. qiang., Wang, P., 2016. Environmental behavior of the chiral insecticide fipronil: Enantioselective toxicity, distribution and transformation in aquatic ecosystem. *Water Res.*, 105, 138-146.
47. SISE-EAUX, 2016. The information system of the Ministry of Health and its services in the region and department dedicated to the organized storage of health information on water. <http://www.sandre.eaufrance.fr/jeu-de-donnees/paramètres-sise-eau>.

48. Sparling, D.W., and Fellers, G., 2007. Comparative toxicity of chlorpyrifos, diazinon, malathion and their oxon derivatives to larval *Rana boylii*. *Environ. Pollut.*, 147, 535-539.
49. Tsaboula, A., Papadakis, E.-N., Vryzas, Z., Kotopoulou, A., Kintzikoglou, K., Papadopoulou-Mourkidou, E., 2016. Environmental and human risk hierarchy of pesticides: A prioritization method, based on monitoring, hazard assessment and environmental fate. *Environ. Int.*, 91, 78-93.
50. von der Ohe, P.C., Dulio, V., Slobodnik, J., De Deckere, E., Kühne, R., Ebert, R.U., Ginebreda, A., De Cooman, W., Schüürmann, G., Brack, W., 2011. A new risk assessment approach for the prioritization of 500 classical and emerging organic microcontaminants as potential river basin specific pollutants under the European Water Framework Directive. *Sci. Total Environ.*, 409, 2064-2077.
51. WHO, 1965. International Agency for Research on Cancer Available online at: <https://www.iarc.fr/fr/>.
52. WHO, 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. [https://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](https://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/).

# *Chapitre 4 : Etat de l'art des techniques analytiques utilisées pour l'analyse de pesticides*

---

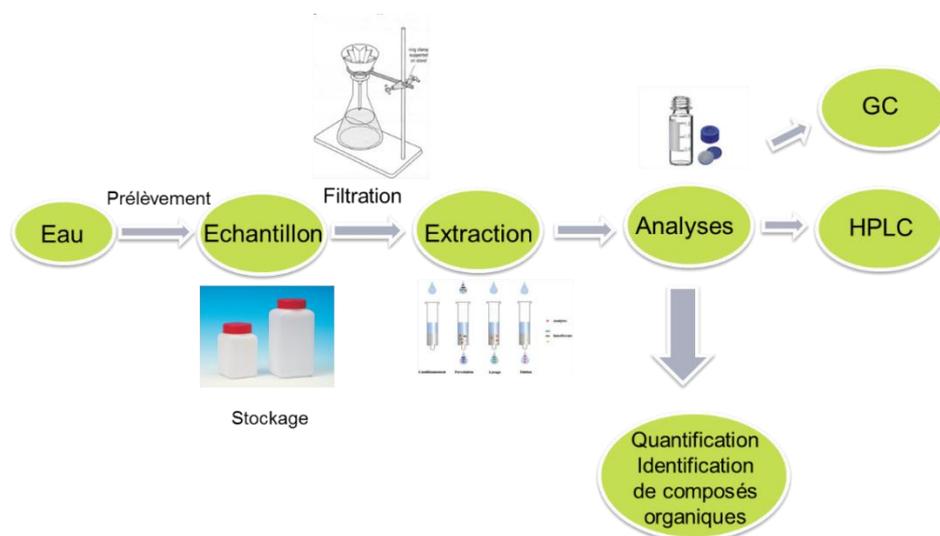
<b>4.1. Echantillonnage et conservation</b>	166
<b>4.2. Procédures de préparation d'échantillon</b>	169
4.2.1. Procédés de préparation d'échantillon destinés à l'injection directe	170
4.2.2. Extraction sur phase solide hors ligne	170
4.2.3. Extraction sur phase solide en ligne	175
<b>4.3. Techniques analytiques</b>	180
4.3.1. Approches utilisant le couplage LC-MS	180
4.3.2. Approches utilisant le couplage GC-MS	183
4.3.3. Comparatif des analyseurs utilisés en spectrométrie de masse	188
<i>Annexes</i>	193
<i>Références bibliographiques</i>	218

---

L'analyse des pesticides et de leurs métabolites est une activité qui nécessite l'utilisation de techniques très performantes, permettant de rechercher des traces de centaines de substances ou de métabolites aux propriétés très différentes, à des concentrations de plus en plus basses dans des échantillons d'eau contenant un grand nombre d'autres composés organiques. Le développement de nouveaux moyens analytiques performants et le fort intérêt que suscitent les métabolites nécessitent la mise en place de nouvelles méthodes.

Du prélèvement sur le terrain à l'analyse en laboratoire, plusieurs étapes sont nécessaires pour obtenir les résultats les plus fiables possibles (**Figure 4.1**) :

- échantillonnage
- transport, stockage et conservation de l'échantillon
- extraction des substances contenues dans l'eau
- analyses des extraits par méthodes séparatives couplées à des techniques d'identification ou de détection
- identification et quantification des substances détectées



**Figure 4.1. Etapes du prélèvement à l'analyse des échantillons d'eau**

Une étude bibliographique sur les techniques existantes permettant l'analyse de pesticides et de leurs métabolites dans divers compartiments aqueux (rivières, lacs, eau potable, eau souterraine etc....) a été réalisée sur une période allant de 2010 à 2019. Ce chapitre détaille les méthodes de prélèvement, les procédures d'extraction et les techniques d'analyse les plus rapportées dans la littérature. Ces trois étapes clés sont résumées dans trois tableaux. Ce travail a pour objectif de passer en revue toutes les « tendances analytiques » des dix dernières années

afin d'avoir un point de départ pour le développement de la méthode d'analyse des quatre familles de pesticides sélectionnées dans ce projet de thèse. Les méthodes décrites ne sont pas toutes dédiées uniquement à l'analyse de pesticides, elles incluent dans certains cas d'autres composés organiques comme les produits pharmaceutiques, les hormones et les drogues mais toujours dans des matrices aqueuses et avec toujours au moins un composé commun avec ceux relatifs à ce projet de thèse.

#### 4.1. Echantillonnage et conservation

Des règles strictes de prélèvement, conditionnement, conservation, et transport sont à respecter afin de limiter toute dégradation de l'échantillon. Les lieux de prélèvement, la fréquence et les heures, les périodes d'échantillonnage prenant en compte des facteurs environnementaux (précipitations, température, ensoleillement) et le conditionnement des échantillons sont à définir préalablement à la mise en place d'une stratégie de surveillance. L'**Annexe 4.1** détaille des conditions de prélèvement (volume prélevé, type de prélèvement et flaconnage utilisé) et de conditionnement des échantillons (température, etc.) répertoriés dans la littérature.

##### ▪ Modes d'échantillonnage

Il existe trois principaux modes d'échantillonnage : ponctuel, moyenné et passif.

**L'échantillonnage ponctuel** consiste à prélever un volume d'échantillon à un endroit et à un instant donné. Ce mode de prélèvement est le plus simple à mettre en œuvre. Cependant, les résultats de quantification obtenus à un instant  $t$  ne sont pas toujours représentatifs du niveau de contamination des ressources en eau car la période de prélèvement influe de façon non négligeable sur les concentrations des substances présentes dans l'échantillon (Samson-Robert *et al.*, 2014). Les facteurs influençant le plus les résultats sont par exemple les fortes périodes de pluie, la température, l'ensoleillement et, notamment pour les pesticides, les périodes de traitement des parcelles agricoles (Amalric *et al.*, 2012).

**L'échantillonnage moyenné** permet de s'affranchir des problèmes de représentativité de la mesure mentionnés ci-dessus. On réalise plusieurs prélèvements à un endroit donné et à des moments différents (ex : prélèvement d'eau toutes les heures pendant 24 h à la sortie d'une station de traitement) ou à un même moment mais à des endroits différents (ex : différentes profondeurs pour une même masse d'eau ou en différentes zone d'un même champs agricole). L'échantillon

moyen peut-être ensuite soit recomposé à la fin de la période de prélèvement en mélangeant des aliquotes prélevées dans plusieurs flacons, soit obtenu directement dans le cas où les prélèvements ont été effectués sur une période donnée dans un seul et même flacon. Cet échantillonnage peut se faire manuellement ou à l'aide d'un préleveur automatique.

**L'échantillonnage passif**, contrairement à l'échantillonnage ponctuel, est déployé sur une période de temps de quelques jours à plusieurs semaines dans le milieu souhaité. L'échantillonneur est constitué d'une phase spécifique sur laquelle les molécules présentes dans l'eau et présentant une affinité suffisante pour le matériau utilisé vont s'adsorber. C'est un outil intégratif qui permet de détecter et quantifier des traces. Il permet d'améliorer la représentativité de l'échantillonnage (mais uniquement pour les molécules ayant une affinité avec la phase réceptrice) en fournissant une information sur une période donnée et non sur un instant  $t$  et de réduire le nombre d'échantillons. Ce mode d'échantillonnage nécessite une étape de calibration préalable afin de déterminer pour chaque molécule les constantes cinétiques (taux d'échantillonnage, et constante d'équilibre) nécessaires pour retranscrire la quantité de pesticides accumulés sur la phase réceptrice (ng/outil) en une concentration dans le milieu (ng/L). Lorsque la période de suivi arrive à terme, l'échantillonneur est envoyé au laboratoire où il subit une phase d'extraction puis d'analyse pour pouvoir quantifier les composés. Ces outils ont été développés pour représenter au mieux l'exposition réelle dans le milieu pour l'évaluation des risques. Les échantillonneurs passifs adaptés à l'analyse des pesticides dans les milieux aqueux sont : (i) les POCIS (*Polar Organic Compound Integrative Sampler*), (ii) les CHEMCATCHER et les (iii) SPMD (*Semi Permeable Membrane Dispersion*). Ce sont des dispositifs faciles à déployer et à récupérer sur le terrain et qui présentent l'avantage d'avoir un fort taux de prélèvement mais qui peuvent être affectés par des turbulences et le biofilm. Pour mettre en place ces échantillonneurs passifs, il faut avoir une idée très précise du flux d'eau qui traverse le système, ce qui est problématique en milieu stagnant ou à régime hydraulique très variable. L'adsorbant doit être choisi en fonction des composés recherchés et peu présenter des limites en termes de nombre de composés retenus.

Dans la littérature, seulement 51% des auteurs précisent quel type de prélèvement est employé. Les échantillonnage ponctuel et moyenné sont les deux modes les plus utilisés. Dans certains travaux, ces deux modes sont utilisés simultanément. L'échantillonnage passif POCIS est moins utilisé, seulement dans 7 publications sur environ 60 articles, mais son utilisation tend à se répandre. De nouvelles phases spécifiques pouvant retenir des composés aux polarités variées se développent car il est actuellement difficile de suivre des composés très polaires de type glyphosate et pesticides ioniques avec les POCIS (Miège *et al.*, 2015).

- **Flaconnage**

Des réactions d'adsorption, hydrolyse, photolyse, volatilisation et/ou biodégradation peuvent affecter l'échantillon au cours du prélèvement et pendant la mise en flacon. La nature du flacon, sa propreté, le temps et les conditions de transport doivent être bien définies pour éviter toute détérioration.

Sur les 62 références bibliographiques étudiées, 46 précisent la nature du flacon utilisé pour le prélèvement d'échantillons provenant principalement d'eau de surface (rivières, lacs), eau souterraine et entrée et sortie de stations de traitement des eaux usées. Le plastique (polypropylène, polyéthylène), le verre, l'aluminium et le polystyrène sont les quatre matériaux référencés (**Annexe 4.1**). La majorité des échantillons sont prélevés dans des contenants en verre et plus précisément des bouteilles en verre ambré pour éviter la dégradation des composés par les rayons UV. Dans certains cas, les flacons sont préalablement rincés, avec de l'eau ultrapure ou d'autres solvants (Rubirola *et al.*, 2017) ou avec l'échantillon lui-même ; cette opération peut être répétée plusieurs fois. Aucune publication ne détaille si des tests de conservation dans différents types de flacons ont été effectués.

- **Conservation**

Deux principaux modes de conservation sont cités dans la littérature. Les échantillons avant analyse peuvent être conservés soit au réfrigérateur à une température de 4 °C, soit au congélateur à une température de -20 °C, de préférence à l'abri de la lumière. Dans l'étude menée par Rubirola *et al.* (2017), de l'acide ascorbique a été ajouté à des échantillons d'eau potable. L'acide ascorbique est un agent de déchloration utilisé pour la déchloration d'eau potable. En effet, la présence de chlore dans les échantillons d'eau peut modifier la structure chimique de certaines molécules cibles. Dans l'étude de Nurmi *et al.* (2011) portant sur des échantillons d'eaux usées, le pH est ajusté à 2, de l'acide ascorbique et de l'azote de sodium sont ajoutés pour éviter l'altération des composés par oxydation ou par d'éventuelles dégradations microbiologiques. Le **Tableau 4.1** présente les différents modes de conditionnement des échantillons pour l'analyse des carbamates et des organophosphorés selon la norme (NF EN ISO) 5667-3 de juin 2004.

**Tableau 4.1. Flaconnage, mode et temps de conservation utilisés pour les analyses de pesticides de la famille des carbamates et organophosphorés (norme 5667-3, 2004).**

Substances	Nature du flaconnage	Technique de conservation	Durée de conservation
Carbamates	Verre	Réfrigérer entre 1 et 5 °C	14 jours
	Plastique*	Congeler à -20 °C	1 mois
Organophosphorés	Verre avec septum ou couvercle en PTFE	Réfrigérer entre 1 et 5 °C	1 - 7 jours

\*Polyéthylène (PE), polytétrafluoroéthylène (PTFE), polychlorure de vinyle (PVC), ou polyéthylène téréphtalate (PET)

Dans le cadre de ce projet de thèse, les prélèvements ont été effectués de façon ponctuelle. Le choix du flaconnage, du mode et de la durée de conservation a été déterminé à la suite des tests décrits au chapitre 5, partie 5.3.

## 4.2. Procédures de préparation d'échantillon

La préparation d'échantillon est une étape fondamentale pour isoler et concentrer les pesticides que l'on souhaite analyser ; elle n'est cependant pas toujours employée. La méthode la plus utilisée pour l'extraction des pesticides dans l'eau est l'extraction sur phase solide (*SPE pour Solid Phase Extraction*) hors ligne. De nouvelles méthodes s'orientent vers l'extraction sur phase solide en ligne (Postigo *et al.*, 2010; Wode *et al.*, 2012; Camino-Sánchez *et al.*, 2013; Palma *et al.*, 2014; Hernández *et al.*, 2015; Cotton *et al.*, 2016; Rubirola *et al.*, 2017). Couplée à la chromatographie liquide, elle requiert une plus petite quantité d'échantillon et consomme moins de solvants. L'injection directe de l'échantillon en chromatographie liquide - sans aucune étape d'extraction - est de plus en plus pratiquée en raison de l'accroissement de la sensibilité des détecteurs. Quelques méthodes d'extraction liquide/liquide (LLE) et d'extraction sur barreau aimanté (SBSE pour *Stir Bar Solid Extraction*) peuvent également s'appliquer aux pesticides analysés par chromatographie gazeuse. L'**Annexe 4.2** résume l'ensemble des procédures trouvées dans la littérature pour l'extraction des pesticides et notamment de ceux retenus pour cette étude.

Les conditions et les paramètres des deux principales techniques d'extraction SPE - hors ligne et en ligne - sont étudiés dans les parties ci-dessous. L'injection directe est également présentée.

#### 4.2.1. Procédés de préparation d'échantillons destinés à l'injection directe

L'amélioration des techniques de détection par spectrométrie de masse, notamment la haute résolution, permet dans certains cas de s'affranchir de l'étape de préparation d'échantillon et de travailler en injection directe dans le système chromatographique. Dans ce cas, les échantillons sont généralement préalablement filtrés ou centrifugés. Comparée aux méthodes d'extraction SPE, l'injection directe présente l'avantage de réduire les coûts (pas de cartouche ni de solvant), de gagner du temps et d'éliminer les possibles pertes de certains analytes par SPE. Elle ne permet cependant pas toujours d'atteindre des niveaux de quantification suffisamment bas, de l'ordre du  $\mu\text{g/L}$  ou  $\text{ng/L}$ . Par ailleurs, l'injection directe contribue à l'encrassement du système chromatographique et de la source du spectromètre de masse, ce qui oblige à augmenter la fréquence des séquences de rinçage et de nettoyage du système.

Campos-manas *et al.* (2017) ont choisi de développer une méthode pour l'analyse de pesticides et de contaminants émergents dans les eaux usées traitées en utilisant l'injection directe couplée à l'UHPLC-MS/MS. Les limites de quantifications sont inférieures à  $100 \text{ ng/L}$  pour 92% des composés. A titre d'exemple, pour des composés communs à notre étude, comme l'acétamipride, l'imidaclopride, le chlorpyrifos, le pirimicarb, le carbendazim et le thiabendazole, les LOQ sont comprises entre  $10$  et  $20 \text{ ng/L}$ . En revanche, le dichlorvos et diméthoate présentent des LOQ supérieures de respectivement  $200$  et  $100 \text{ ng/L}$ . Une étude portant sur l'analyse par injection directe de 150 métabolites de pesticides (dont 15 communs aux métabolites sélectionnés dans ce projet de thèse) dans les eaux de surfaces et souterraines, a montré son efficacité avec des LOQ bien inférieures au seuil réglementaire de  $0,1 \mu\text{g/L}$  pour 144 analytes (Reemtsma *et al.*, 2013). Loos *et al.*, 2010, ont utilisé à la fois la SPE hors ligne et l'injection directe pour l'analyse de polluants organiques dans des eaux souterraines (Loos *et al.*, 2010). Les composés polaires et apolaires ont été extraits par SPE hors ligne sur une cartouche de type Oasis HLB. En revanche, pour les composés très polaires, notamment 3 métabolites (N,N'-diméthylsulfamide, chloridazon-desphenyl et chloridazon méthyl desphenyl), la méthode SPE n'a pu être appliquée, les échantillons ont donc été injectés directement. Les limites de détection obtenues en injection directe ( $\text{LD} = 50 \text{ ng/L}$ ) étaient beaucoup plus élevées que celles obtenues par SPE (comprises entre  $0,1 \text{ ng/L}$  et  $1 \text{ ng/L}$ ).

#### 4.2.2. Extraction sur phase solide hors ligne

Le principe de la SPE repose sur les différences d'affinité des composés d'intérêt entre la phase liquide et un adsorbant contenu dans une cartouche. Elle permet de les séparer des autres

éléments de l'échantillon. Cette affinité est gouvernée par des mécanismes de rétention basés sur les différences d'interactions moléculaires entre les composés d'intérêt, le site actif de l'adsorbant et la phase éluante. C'est une méthode qui se décline en quatre étapes : le conditionnement, la percolation de l'échantillon, le lavage et l'élution. Dans certaines méthodes, l'étape de lavage peut être suivie d'une étape de séchage. A la fin de l'élution des composés d'intérêt, une dernière étape de concentration par évaporation est effectuée avant analyse par chromatographie liquide ou gazeuse. 71% des publications trouvées dans la littérature utilisent ce mode de préparation d'échantillons.

- Phases stationnaires utilisées pour l'extraction des pesticides

L'un des premiers paramètres à choisir en SPE est l'adsorbant. Les propriétés physico-chimiques des composés à analyser ainsi que la nature de l'échantillon permettent de choisir la phase solide. La quantité et la granulométrie de l'adsorbant sont également à définir.

Différentes cartouches utilisées pour l'extraction de pesticides ont été répertoriées dans la littérature et sont présentées dans l'**Annexe 4.2**. La phase la plus utilisée est la phase Oasis HLB, 34 publications sur 52 (64%) l'utilisent pour l'extraction et la pré-concentration de leurs échantillons. C'est un support hydrophile-lipophile de phase inverse qui peut être utilisé pour une large gamme de composés aux polarités variées (Rousis *et al.*, 2017).

D'autres cartouches de phase inverses polymériques sont également utilisées, par exemple Strata-X (Campo *et al.*, 2013), Lichrolut EN (Papadakis *et al.*, 2015), Bond Elut Env (McManus *et al.*, 2017), Poly-sery HLB (Chen *et al.*, 2019 et Yi *et al.*, 2019). La cartouche Strata-X présente de nombreuses similarités avec la cartouche HLB car il s'agit également un copolymère avec une partie lipophile et une partie hydrophile. Le groupement polaire est identique (N-vinylpyrrolidone) mais la partie lipophile est légèrement différente.

Des cartouches avec une simple phase C18 (SepPack C18 et Stata C18) sont rapportées dans plusieurs publications, notamment pour l'extraction des NNis, de quelques carbamates (comme le carbendazim, le carbaryl, le carbofuran, le methiocarb et ses métabolites) et d'Ops (comme le chlorpyrifos, le malathion, le diméthoate, le diazinon et le pyrimiphos) (Sanchez-Bayo *et al.*, 2014, Sanchez *et al.*, 2019, Almeida *et al.*, 2019, De souza *et al.*, 2019, Houbraken *et al.*, 2017 et Mekonen *et al.*, 2018).

Des « préparations maison » peuvent également être utilisées en combinant différentes phases d'adsorbants comme dans les travaux de Ruff *et al.* (2015) portant sur l'analyse de micropolluants polaires dans des eaux de surface dont 5 composés communs avec notre étude (chloridazon, pirimicarb, carbetamide, chloridazon methyl desphenyl et carbendazim). Nurmi *et al.* (2011)

utilisent deux cartouches successives, l'Oasis MCX and la Strata-X à un pH acide de 3. Leurs résultats montrent en effet que le choix d'une seule cartouche conduit à la perte de nombreux composés. La phase Strata-X retient les composés qui ont des groupements -COOH et phenol alors que l'Oasis MCX retient les composés chargés positivement - comme les amines - par des interactions ioniques.

Seulement 6 publications incluent dans leur discussion l'évaluation de différentes cartouches SPE. Dujakovic *et al.* (2010) comparent 2 cartouches, l'Oasis HLB et la Supelclean ENVI 18, pour l'extraction de pesticides dans des échantillons d'eau de surface et souterraine. Les meilleurs taux d'extraction ont été obtenus avec l'Oasis HLB pour tous les composés de l'étude et notamment les pesticides suivants : monocrotophos, diméthoate, malathion, imidacloprid, acetamiprid, carbofuran, carbaryl et carbendazim.

Dans l'étude de Lissalde *et al.* (2011), quatre cartouches ont été évaluées (Oasis HLB 500 mg ; 150 mg et 60 mg et Chromabond HR-X 60 mg) pour de l'eau potable. D'une façon générale, les taux de récupération diminuent légèrement lorsque les quantités d'adsorbants augmentent. Parmi les 33 composés étudiés, le chlorpyrifos-ethyl présente de faibles taux de récupération (33,6% avec une cartouche de 500 mg et 22,8% avec une cartouche de 150 mg) dû à son importante affinité avec les phases de type inverse. Cependant, sur la cartouche Oasis HLB de 60 mg, les résultats obtenus sont meilleurs avec 75% de récupération sans augmenter le volume d'élution. Pour le reste des composés, des taux de récupération supérieurs à 50% sont obtenus à l'exception du carbendazim qui semble se dégrader dans l'eau du robinet en présence de chlore (Makihata *et al.*, 2003). Lissalde *et al.* (2011) démontrent qu'en utilisant un cartouche Oasis MAX, il n'y a plus de suppression de signal pour le carbendazim mais de faibles taux de récupération sont obtenus. Ce type de cartouche n'est pas idéal pour l'extraction des carbamates. Les cartouches Chromabond HR-X et Oasis HLB de 60 mg offrent les meilleurs résultats, notamment pour les molécules suivantes : 3-hydroxycarbofuran, carbofuran, carbaryl, carbofuran, chlorpyrifos, diméthoate, pirimicarb, et methomyl.

Herrero-Hernandez *et al.* (2013) ont testé cinq cartouches (Oasis HLB, Lichrolut EN, Strata X, SepPak plus C18, et SampliQ carbon cartridge) pour l'extraction de 57 pesticides dans des eaux de surface et souterraines dont 9 font partie des quatre familles sélectionnées pour ce projet de thèse (acephate, imidacloprid, chloridazon, diméthoate, carbendazim, carbofuran, carbaryl, pirimicarb). Les meilleurs taux de récupération ont été obtenus avec l'Oasis HLB (> 70%) pour 58% des composés (il n'est pas précisé pour quels composés ces résultats ont été obtenus). Des conclusions similaires ont été observées dans la publication de Diaz *et al.* (2013), où 2 cartouches, l'Oasis HLB et l'Oasis MCX ont été testées pour extraire 120 polluants organiques (y compris

des pesticides : acetamiprid, azinphos methyl, carbaryl, carbofuran, dimethoate, imidacloprid, malathion, methomyl, methiocarb, Pirimicarb, pirimiphos methyl, thiabendazole) dans trois différentes matrices : eaux de surface et souterraine et effluents d'eaux usées. Rousis *et al.* (2017) ont montré des taux de récupération de 75 à 115% sur l'Oasis HLB et des résultats inférieurs pour les trois autres types de cartouches testées (Oasis WAX, MAX et MCX) dans des eaux de surface, et à l'entrée et en sortie des stations de traitement d'eaux usées. Le chlorpyrifos-methyl est le composé le mieux extrait sur l'Oasis HLB et le chlorpyrifos-ethyl est le moins bien extrait (résultats similaires dans la publication de Lissalde *et al.* (2011)). Le malathion dicarboxylic acid, métabolite du malathion, est extrait seulement sur la cartouche WAX (120%). Ce composé a été exclu de leur étude pour éviter l'utilisation de deux cartouches différentes et n'a jamais été détecté lors des analyses préliminaires réalisés sur les échantillons d'eau usées avec la cartouche WAX.

Enfin, dans l'étude réalisée par Leonco *et al.* (2017), plusieurs supports SPE ont été comparés : Oasis HLB, WAX, MCX, WCX et MAX ainsi que des supports hybrides, cartouches en série Oasis HLB + MCX et cartouches multicouche Oasis HLB + mélange constitué de Strata-X-CW + Strata-X-AW+ Isolute ENV+. L'Oasis HLB (à pH 3) et la cartouche multicouche (à pH 6,7) sont les supports qui ont donné les meilleurs résultats d'extraction pour la large gamme de composés étudiés (acetamipride, clothianidine, dimethoate, fipronil, pirimiphos, triallate trichlorfon...) dans des eaux de source et de rivières. Cependant, l'Oasis HLB montre des limites pour l'extraction des composés très polaires et n'est pas adapté pour les composés ioniques.

Dans la littérature, des cartouches de 6 mL ou 3 mL sont utilisées, contenant une quantité d'adsorbant de 60, 200 ou 500 mg avec une granulométrie de 30  $\mu\text{m}$  ou 60  $\mu\text{m}$ . Ces informations ne sont pas indiquées de façon systématique dans les publications alors que la granulométrie des adsorbants peut significativement impacter sur les rendements d'extraction de certains pesticides (Lissalde *et al.*, 2011).

- **Méthodes de conditionnement**

Quel que soit la cartouche sélectionnée, la phase stationnaire doit être conditionnée avant utilisation ; le conditionnement consiste à rendre opérationnelles les fonctions chimiques qui constituent la phase stationnaire. Dans le cas d'une phase C18, par exemple, l'élution d'un solvant hydrophobe va permettre de déployer les chaînes hydrocarbonées, les rendant ainsi plus accessibles pour induire des liaisons de type Van Der Waals avec les molécules à adsorber. Les solvants organiques les plus utilisés pour cette étape sont le méthanol, l'acétonitrile, l'acétone et le dichlorométhane (DCM), en mélange ou percolés successivement. L'élution de la phase

organique est généralement suivie d'une élution d'eau. Dans une majorité des publications, la cartouche est conditionnée en percolant successivement du méthanol et de l'eau. L'utilisation d'un mélange (50/50 ; v/v) MeOH/DCM suivi d'une élution d'eau est le deuxième mode de conditionnement le plus décrit dans la littérature, ce qui est logique au vu des phases stationnaires les plus utilisées (voir ci-dessus).

### ▪ Volume et pH de l'échantillon

Lors du dépôt d'échantillon les paramètres à optimiser sont le volume d'échantillon déposé, la vitesse de percolation et le pH. Le volume d'échantillon optimal est celui qui assure d'avoir un facteur d'enrichissement élevé, nécessaire lorsque l'on travaille sur des traces de composés d'intérêt. Un volume trop élevé peut entraîner la perte de composés non adsorbés sur la phase stationnaire. Herrero-Hernandez *et al.* (2013) ont testé des volumes de dépôt de 50 à 1000 mL. Le volume n'a pas eu d'influence sur les composés suivants : acephate, imidacloprid, chloridazon, diméthoate, carbendazim, carbofuran, carbaryl, pirimicarb. Pour certains composés néanmoins, un volume supérieur à 250 mL semble avoir un effet négatif. Dujakovic *et al.* (2010) ont également réalisé des tests portant sur le volume de dépôt (100, 250, 500, 1000 mL). Le volume qui donne les meilleurs résultats est 250 mL avec des taux d'extraction de 90 à 130%. Les vitesses de percolation de l'échantillon sont rarement détaillées dans les publications mais on peut observer une tendance pour un débit de 10 mL/min. Aucune publication ne détaille des tests de vitesse de dépôt d'échantillon. Le pH de l'échantillon peut avoir un effet sur l'adsorption des composés sur la cartouche. Leonco *et al.* (2018) ont démontré que travailler à pH acide (pH 3), notamment avec l'Oasis HLB, permet d'extraire des composés polaires portant un groupement acide.

### ▪ Solvants d'élution

Le solvant d'élution doit permettre l'élution des composés d'intérêt sans décrochage de composés interférents retenus sur la phase adsorbante de la cartouche. Les solvants les plus utilisés pour les pesticides sont le méthanol, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane, l'acétone et l'hexane. Le méthanol est le solvant le plus employé pour l'extraction des pesticides. Il est toujours associé à un autre solvant et peut-être complété par l'ajout d'acide (acide formique, acide chlorhydrique), de base (diéthylamine) et/ou de sels (acétate d'ammonium). En ajoutant un acide ou une base au solvant d'élution, la forme sous laquelle se trouvent les molécules retenues dans la cartouche est modifiée (protonées ou non, par exemple) au contact du solvant. La

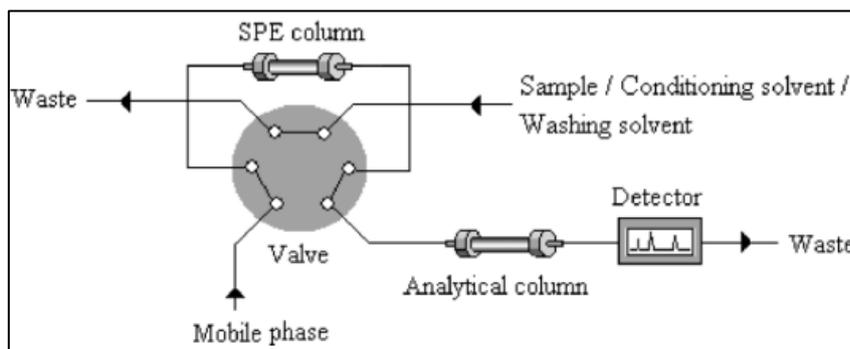
modification de la forme des molécules permet de les décrocher de la phase et/ou de les éluer de façon plus sélective par rapport aux interférents.

Quatre solvants et mélanges de solvants ont été testés dans les travaux de Dujakovic *et al.* (2010) : méthanol, méthanol/dichlorométhane, méthanol/ACN et méthanol/acétate d'éthyl. Le but de cette étude était de développer une méthode d'analyse pour 14 pesticides (organophosphorés, néonicotinoïdes, carbamates, triazines, benzimidazoles et phenylurées) dans des eaux de surface et souterraines. L'association MeOH/ACN montre ses limites pour certains composés dont le carbendazim qui montrent de faibles taux de récupération. L'acétate d'éthyle est déconseillé également pour certains composés dont le malathion. La phase d'extraction avec lequel les meilleurs résultats ont été obtenus est le mélange MeOH/dichlorométhane (1/1). Dans cette publication, le pH de la phase éluante a également été évalué : 2, 4, 5, 6. Un pH de 6 permet d'obtenir des résultats répétables pour l'ensemble des composés (RSD < 13%).

90% des 57 composés présents dans l'étude de Herrero-Hernandez (décrite succinctement dans la partie « phase stationnaire »), ont été récupérés avec un taux supérieur à 65%, avec une phase éluante composée de 4 mL d'acétonitrile et 4 mL d'acétone. L'élution ne doit être trop rapide ; la vitesse d'élution dépend de la dimension de la colonne ou de la cartouche et de la quantité de l'adsorbant (environ 1 mL/min).

#### 4.2.3. Extraction sur phase solide en ligne

La technique de SPE en ligne permet de coupler la pré-concentration avec la chromatographie en phase liquide (**Figure 4.2**). Les composés sont chargés sur la cartouche puis piégés sur la phase adsorbante avant d'être directement élués par la phase mobile en mode « *back flush* ». C'est une technique de plus en plus employée pour l'analyse de traces de contaminants (notamment des pesticides et de leurs métabolites) dans de nombreuses matrices aqueuses (Huntscha *et al.*, 2012; Hurtado-Sánchez *et al.*, 2013; Köck-Schulmeyer *et al.*, 2014; Palma *et al.*, 2014; Postigo and Barceló, 2015; Wode *et al.*, 2015; Cotton *et al.*, 2016; Shoemaker, 2016; Rubirola *et al.*, 2017; Leonco., 2018; Montiel-Leon *et al.*, 2018).



**Figure 4.2.** SPE en ligne couplée à la chromatographie liquide

La SPE en ligne présente l'avantage d'être automatisable et de réduire les nombreuses étapes de préparation d'échantillon effectuées en SPE classique ; la cartouche est de plus réutilisable. La SPE en ligne a également pour avantage d'utiliser un volume d'échantillon plus faible qu'en mode hors ligne ; ceci facilite le stockage des échantillons et le transport lors des campagnes d'échantillonnage (Rubirola *et al.*, 2017).

- **Cartouches de pré-concentration utilisées pour extraire les pesticides**

Plusieurs types de cartouches sont commercialement disponibles pour la SPE en ligne, similaires ou différentes de celles couramment utilisées en SPE hors ligne. Parmi les 12 publications portant sur ce sujet dans la littérature, l'utilisation de cartouches avec une phase inverse de type co-polymérique PLRP (Hurtado-Sánchez *et al.*, 2013), Oasis HLB (Togola *et al.*, 2014), C18 (Hysphere C18, Hypersil gold C18) (Rubirola *et al.*, 2017 et Wode *et al.*, 2012) est la plus rapportée. Les phases co-polymériques permettent d'extraire des pesticides neutres, moyennement polaires et apolaires. Pour les pesticides polaires et acides, la cartouche Hysphere (highly cross-linked styrene-divinylbenzene copolymer) est la plus employée (Kuster *et al.*, 2009). Pour les analyses multi-résidus, la cartouche offrant le meilleur compromis entre performance et analyse de composés aux propriétés variées est l'Oasis HLB (Leonco *et al.* 2018; Togola *et al.* 2014; Cotton *et al.* 2016) qui est toutefois peu efficace pour la rétention des composés très hydrophiles, généralement ioniques (Leonco *et al.*, 2018).

Des phases ioniques de type WAX et WCX (échangeuses d'anions ou de cations) sont également utilisées dans des cartouches multicouches, en combinaison avec des phases adsorbantes de type phase inverse (Oasis HLB) (Huntscha *et al.*, 2012). Ces deux phases permettent de mieux retenir les composés fortement ionisés de type acide fort ou base forte. L'usage de ces cartouches n'est pas pratique puisqu'il requiert plusieurs éluions, une première avec une solution basique ou acide pour décrocher les composés (bases ou acides ionisés) et une

deuxième avec une solution 100% organique pour récupérer les composés neutres. En effet, en SPE en ligne, l'élution est majoritairement réalisée avec le gradient d'élution chromatographique, il est donc difficile de mettre en œuvre une élution en plusieurs étapes.

Dans leur étude sur 24 substances prioritaires dans des eaux de surface et effluents d'eaux usées, Rubirola *et al.* (2017) ont testé 6 colonnes de SPE en ligne de type Hysphere (10 x 2 mm) pour extraire des composés avec des fonctions chimiques très différentes (pesticides, phénols, estrogènes, composés pharmaceutiques et filtres UV). Parmi les pesticides figurent 5 néonicotinoïdes ainsi que le methiocarb, le triallate et le chlorpyrifos. Quatre phases à base de silice, avec différences polarités, ont été testées :

- Une phase stationnaire cyanopropyl (HySphere CN-SE)
- Une phase ethyl (HySphere C2- SE)
- Une phase C8 (HySphere C8 EC-SE)
- Une phase C18 (HySphere C18 HD)

Deux cartouches aux phases polymériques ont également été testées : une cartouche de type polydivinyl-benzene (HySphere Resin GP) et une polystyrene-divinylbenzene (HySphere Resin GP SH).

La cartouche C18 HD a permis d'obtenir des taux de récupération supérieurs à 85% pour l'ensemble des composés dopés à 1 µg/L dans de l'eau de qualité HPLC. En utilisant les autres cartouches, des élargissements de pics ont été observés (cartouches de type polymériques), ainsi que de mauvais taux de récupération pour les composés polaires (notamment clothianidine et thiametoxame) avec la cartouche CN-SE. Les autres cartouches sont plus efficaces pour extraire des composés moins polaires tels que le chlorpyrifos et le triallate (C18 > C8 > C2). En revanche, les cartouches polymériques de type HySphere Resin GP (pour les composés acides) et PLRP (triazine, malathion, diazinon, dimethoate) ont montré de bons résultats pour des eaux souterraines (Postigo *et al.*, 2010; Köck-Schulmeyer *et al.*, 2014) et de surface (Palma *et al.*, 2014).

Leonco *et al.* (2018) ont comparé les performances de trois cartouches commerciales et de deux cartouches réalisées à façon de 2 x 20 mm pour développer une méthode de SPE en ligne pour l'analyse d'une large gamme de composés dont 36 pesticides dans l'eau de surface :

- Oasis HLB (3 x 20 mm) (Waters): 45 mg de phase SPE
- Oasis HLB spark (Waters) (2 x 10 mm): 10 mg de phase SPE
- PLRP (4,6 x 12 mm) (Agilent) : 10 mg de phase SPE
- Oasis HLB : ~20 mg de phase SPE

- Multicouche : ~20 mg de phase SPE

L'Oasis HLB (3 x 20 mm) a permis d'extraire tous les composés à l'exception du trichlorfon et du bromoxynil. Cependant des pics larges ont été obtenus pour 70% des molécules (cas en particulier de l'acetamipride) en raison de la grande quantité de phase et du volume important de la cartouche (diffusion des composés). En diminuant la quantité de phase (Oasis HLB spark 10 mg) les pics chromatographiques étaient mieux résolus mais les intensités des signaux moins importantes qu'avec l'Oasis HLB 45 mg. La cartouche PLRP permet d'obtenir des pics mieux résolus mais les résultats obtenus en termes de performance sont similaires ceux de l'Oasis HLB 45 mg.

- pH de l'échantillon

Le pH de l'échantillon joue un rôle sur la rétention des composés et sur la forme des pics chromatographiques. Leonco *et al.* (2017) ont ajusté le pH de leur échantillon d'eau de surface à 2 et 3. A pH acide, certains composés se retrouvent sous leur forme neutre favorisant les interactions avec la cartouche Oasis HLB. A pH non ajusté, le trichlorfon n'est pas extrait, en revanche à pH 3, le composé est retenu par la cartouche. Aucune différence n'a été constatée entre les deux pH acides testés. Lors du chargement de la cartouche, l'échantillon est dilué par l'eau de chargement et son pH est donc proche de celui de cette dernière. Il est donc possible d'ajuster le pH de l'eau de chargement pour ne pas à avoir à ajuster celui de chaque échantillon individuellement. Dans l'étude de Togola *et al.* (2014), le pH a été ajusté à 7, 3,4 et 2. Aucun impact n'a été observé pour les composés neutres comme des azotés et la strobine mais une augmentation de signal a été constatée pour des composés de type urées, sulfonyluréé et hydroxybenzonnitriles.

- Volume d'injection

Le volume d'injection est un des paramètres qui influe sur le taux de récupération des analytes. Généralement, plus ce volume est important et meilleure est la détection des composés. Hurtado-Sanchez *et al.* (2013) ont développé une méthode de SPE en ligne couplée à de l'UHPLC-MS/MS pour l'analyse de 37 herbicides dans des eaux de surface. Différents volumes d'injection ont été testés, allant de 500 à 1800  $\mu\text{L}$ . A partir de 1500  $\mu\text{L}$ , la majorité de ces composés étaient mieux extraits. Au-delà des 1500  $\mu\text{L}$ , les résultats obtenus étaient constants.

Quatre volumes de dépôt d'échantillon ont été testés 1 ; 2,5 ; 5 et 10 mL dans l'étude de Rubirola *et al.* (2017). Aucun changement n'a été observé sauf pour la clothianidine et le thiametoxame

pour lesquels les taux de récupération sont moins bons lorsque l'on augmente le volume. Les auteurs ont finalement retenu un volume de 10 mL, partant du principe que plus la quantité d'analyte introduite est importante, meilleure sera la limite de quantification de la méthode. De faibles volumes ont été préconisés pour le lavage.

- **Débit de chargement de la cartouche et solvants de rinçage**

Plusieurs solutions de chargement peuvent être utilisées en fonction des propriétés acides, basiques ou neutres des composés. Hurtado-sanchez *et al.* (2013) utilisent de l'eau avec 5 mM d'acétate d'ammonium et 0,01% d'acide formique pour des composés de la famille des triazines et chloroacétamides et un phenylpyrazole, le chloridazon, dans l'eau de surface. 5 débits de chargement ont été testés (1,5, 2,0, 2,5, 3,0 and 3,5 mL/min). Avec un débit de 1,5 mL/min, les pics chromatographiques obtenus sont larges et déformés ; à partir de 2 mL/min, ils sont bien résolus. Pour une question de consommation de solvant, un débit de 2 mL/min a été sélectionné dans leur étude. Deux volumes de rinçage ont été testés : 1 et 1,5 mL. C'est le 2<sup>ème</sup> volume qui a été sélectionné, considérant qu'il est préférable de rincer son système en excès que trop peu pour éliminer les interférents potentiels de la matrice.

### **Conclusions relatives à la méthodologie**

Deux modes de préparation d'échantillons sont couramment utilisés pour l'analyse de pesticides dans des matrices aqueuses : la SPE hors ligne et la SPE en ligne. Ces deux méthodes requièrent une optimisation pour chacune des étapes clés. Le développement d'une méthode d'extraction hors ligne nécessite l'optimisation d'un plus grand nombre de paramètres qu'en SPE en ligne. Dans les deux cas, la cartouche Oasis HLB est la plus utilisée pour des analyses multi-résidus dédiées à des composés aux propriétés physico-chimiques variées. Cependant, elle ne permet pas l'extraction efficace de composés très polaires qui ne sont généralement pas retenus. L'utilisation de cartouches en série ou de cartouches multi-phases peut permettre d'extraire un plus grand nombre de composés mais leur préparation délicate peut engendrer des résultats plus répétables. Une quantité d'adsorbant faible semble être à privilégier pour l'extraction des pesticides. La modification du pH (pH acide) que ce soit lors de l'élution en SPE hors ligne ou lors du chargement de l'échantillon (ou de l'échantillon lui-même) en SPE en ligne peut permettre d'obtenir de meilleurs résultats pour certains pesticides en modifiant leur forme (d'ionisée à neutre).

Une LC-MS/MS équipée d'un système de préparation en ligne a été utilisée dans le cadre de ce projet de thèse. Au vu des études recensées dans la littérature, la cartouche Oasis HLB a été sélectionnée et différentes conditions de pH et de volume d'injection ont été testées.

### 4.3. Techniques analytiques

L'analyse des pesticides et de leurs métabolites présents à l'état de trace dans les ressources en eau nécessite une expertise et le développement de méthodes sensibles et spécifiques. En effet, l'analyse de certains composés reste un challenge du fait de la diversité des propriétés physico-chimiques et des très faibles concentrations environnementales. 80 revues, articles scientifiques ou publications ont été étudiées afin de dresser un bilan sur les tendances analytiques pour l'analyse des pesticides dans les eaux. Les différentes techniques employées sont les suivantes : LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS, GC-MS/MS et les paramètres définis pour chacune de ces techniques sont résumées dans l'Annexe 4.2 pour la chromatographie liquide et le Tableau 4.4 pour la chromatographie gazeuse.

#### 4.3.1. Approches utilisant le couplage LC-MS

La chromatographie en phase liquide permet la séparation des composés en fonction de leur affinité relative pour la phase mobile et la phase stationnaire. Le choix de la colonne et ses caractéristiques ainsi que des solvants constituant la phase mobile sont importants pour obtenir des résultats de qualité, se traduisant par une bonne séparation et détection des composés d'intérêt. Le Tableau 4.2 présente les différents paramètres à optimiser lors d'un développement de méthode par chromatographie en phase liquide.

**Tableau 4.2. Paramètres clés à optimiser en chromatographie en phase liquide**

Paramètres à optimiser	
Phase mobile	Phase stationnaire
Choix des solvants (MeOH, ACN, eau etc...)	Composition de la phase (phase inverse ou normale)
Ajout d'additif (sels, acides, bases)	Diamètre et longueur et de la colonne
Débit (de 100 µL/min à 1mL/min)	Tailles des particules
Mode isocratique ou gradient	Température (25 à 50 °C)

- Choix de la phase stationnaire de la colonne chromatographique

Les colonnes employées pour la séparation des pesticides et de leurs métabolites sont en générale très similaires d'une étude à l'autre, avec des phases greffées C<sub>18</sub> ou C<sub>8</sub> de type phase inverse. La phase C<sub>8</sub> est notamment employée pour l'analyse des pesticides de la famille des néonicotinoïdes (Xie *et al.*, 2011 et Main *et al.*, 2014) et également lors de l'analyse du fipronil et de ses métabolites (McMahen *et al.*, 2016). Herrero-Hernandez *et al.* (2013) utilisent une phase avec une chimie différente, de type PFP2 (pentafluorophenyl) pour l'analyse de 58 pesticides dans des eaux de surface et souterraines. Néanmoins, dans 90% des publications présentées en **Annexe 4.3**, c'est la phase C<sub>18</sub> qui est la plus employée, avec la colonne BEH C<sub>18</sub> (Rousis *et al.*, 2017 ; Pitarch *et al.*, 2016), suivie de la HSS T3 (Mekonen *et al.*, 2016 ; Togola *et al.*, 2013), de la Zorbax eclipse XDB C<sub>18</sub> (Klarich, 2017 ; Campo-Manas, 2017), de la Luna C<sub>18</sub> (Ccanccapa *et al.*, 2016 ; Belenguer *et al.*, 2014 ; Campo *et al.*, 2013) et de la Kinetex C<sub>18</sub> (Farre *et al.*, 2014 ; Rubirola *et al.*, 2017 ; Lucini *et al.*, 2015). Trois autres colonnes de type C<sub>18</sub> ont également été recensées dans la littérature dans quatre publications : La Purospher Star RP C<sub>18</sub> (Kock-Schulmeyer *et al.*, 2014), l'Hypersil Gold (Loos *et al.*, 2013) et la Poroshell 120 ED-C<sub>18</sub> (Hurtato-Sanchez *et al.*, Masia *et al.*, 2013). Ces colonnes, de types phases inverses, sont idéales pour l'analyse de composés aux polarités variées, elles permettent la rétention de composés polaires et apolaires et présentent l'avantage d'être compatibles avec une phase mobile composée à 100% d'eau qui facilite la rétention des composés polaires (Pérez-Hernandez *et al.*, 2017). Selon Nurmi *et al.* (2011), la BEH C<sub>18</sub> constitue un bon choix de départ pour le développement d'une méthode multi-résidus car elle résiste aux hautes pressions et aux pH compris entre 1 et 12. Toutes ces phases inverses présentent de légères différences (type, taille, diamètre et surface des particules) qui vont leur conférer des pouvoirs de séparation et des performances uniques. La **Figure 4.3** présente la classification des colonnes de phase inverse en fonction de leur pouvoir de séparation (*shape selectivity*) et de leur facteur de rétention (*polar surface activity*) (Lesellier *et al.*, 2016). Chaque point de la carte bidimensionnelle correspond à une colonne, sa taille dépend de l'hydrophobicité des phases. Les 9 colonnes comparées dans la carte ci-dessous sont réparties différemment et appartiennent à des groupes différents (groupe 1 : HSS T3, groupe 8 : Kinetex C<sub>18</sub>, groupe 9 : Zorbax, Luna, Hypersil, Poroshel, BEH C<sub>18</sub> et groupe 11 : Purosphere), ce qui signifie qu'elles ont des sélectivités différentes et permettent d'obtenir des éluions de composés dissimilaires. L'idée principale est que les colonnes incluses dans un groupe fournissent un ordre d'éluion proche pour la plupart des analytes d'un échantillon, ce qui signifie que leur sélectivité chromatographique doit être proche. Cependant, dans chaque groupe, en fonction de la taille du point, l'hydrophobicité de la phase peut être très différente. Pour notre étude multi-composés, il

est donc intéressant de sélectionner plusieurs colonnes appartenant à des groupes différents afin de comparer leurs performances.

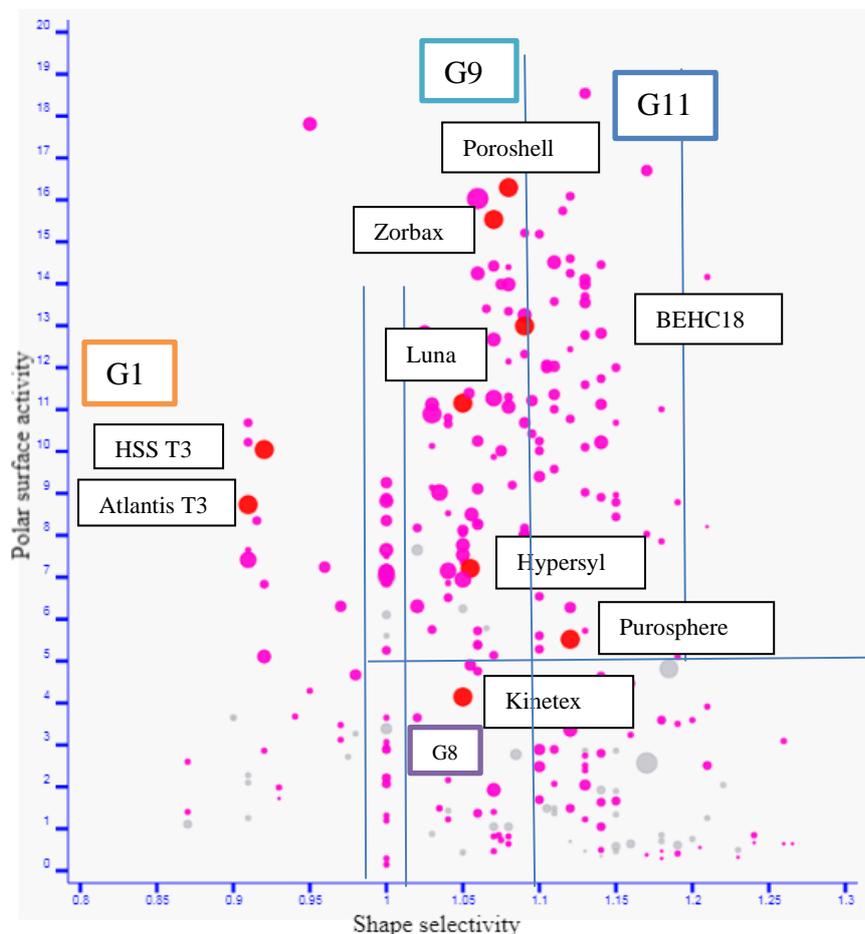


Figure 4.3. Classification des colonnes de phase inverse selon le test des caroténoïdes (Lesellier et al., 2016)

- Choix de la phase mobile

Le choix de la phase mobile est un paramètre très important pour l'obtention d'une bonne résolution et d'un bon signal. Pour l'analyse de pesticides et métabolites dans des matrices aqueuses, la phase mobile est composée d'eau et d'un solvant organique. Le méthanol et l'acétonitrile sont les deux solvants organiques les plus souvent utilisés. Des additifs de type acide ou sel peuvent être ajoutés dans la phase eau et/ou le solvant organique, comme par exemple de 0,01% à 0,1% d'acide acétique ou d'acide formique pour améliorer la séparation et l'ionisation des composés. On peut également ajouter de l'acétate d'ammonium, ou du formate d'ammonium. Des méthodes utilisent seulement un mélange ACN/eau sans additif (Postigo et al., 2010 ; Kock-

Schulmeyer *et al.*, 2014 et Palma *et al.*, 2014) qui peut s'avérer être un bon compromis pour des analyses multi-composés qui présentent des propriétés physico-chimiques variées. Certaines études emploient des phases mobiles différentes en fonction du caractère positif ou négatif du mode d'ionisation (Rubirola *et al.*, 2017 ; Nurmi *et al.*, 2011).

Quelques publications présentent les résultats d'essais menés avec différentes phases mobiles. Rubirola *et al.* (2017) ont testé un mélange eau/ACN pour le mode positif avec différents additifs. L'ajout d'acétate d'ammonium diminue la réponse pour la famille des néonicotinoïdes alors que l'ajout de formate d'ammonium ou d'acide formique augmente la sensibilité d'un facteur 5 ; ce dernier additif a été conservé à 0,1%. Pour les modes positif et négatif, les meilleures réponses ont été obtenues avec du méthanol, notamment pour trois composés sélectionnés pour cette étude (méthiocarb, clothianidne et le chlorpyrifos). L'acétonitrile a donc été remplacé par du méthanol pour la séparation et la détection des composés.

Dans l'étude de Montiel-Leon *et al.* (2018), différentes phases mobiles ont été testées pour l'analyse des néonicotinoïdes et du fipronil dans des eaux de surface et l'eau potable : eau/MeOH ; eau/ACN ; eau/MeOH+5 mM formate d'ammonium. La phase contenant le formate d'ammonium a donné les meilleurs résultats en termes d'intensité de signal et de forme de pic sauf pour l'imidacloprid desnitro. Le mélange eau/ACN a donc été employé pour obtenir une bonne forme de pic pour l'imidacloprid desnitro tout en conservant une bonne détection pour l'ensemble des composés.

### 4.3.2. Approches utilisant le couplage GC-MS

La chromatographie en phase gazeuse permet de séparer un mélange de molécules volatiles et semi-volatiles en fonction de leur affinité pour la phase stationnaire et de leur point d'ébullition. Le mélange à analyser est vaporisé puis entraîné vers la colonne chromatographique par un gaz inerte où la séparation a lieu. Les principaux paramètres à optimiser sont la nature de la phase stationnaire, le gradient de température et le mode d'injection des composés (**Tableau 4.3**). Le nombre de publications sur l'analyse des pesticides par GC-MS dans l'environnement aquatique est assez faible (seulement 15), elles sont présentées dans le **Tableau 4.4**. La moitié des méthodes recensées ont été développées en 2018 et 2019, notamment une méthode de GC 2D (Glinski *et al.*, 2018) et des méthodes couplées avec la spectrométrie de masse à haute résolution (Della-Florra *et al.*, 2019). De nombreux pesticides communs à notre étude, majoritairement des organophosphorés, sont analysables par chromatographie en phase gazeuse, comme par exemple la parathion, le malathion le chlorpyrifos, le methamidophos et l'acephate.

Tableau 4.4. Paramètres clés à optimiser en GC

Paramètres à optimiser		
Phase mobile	Phase stationnaire	Injecteur
Choix du gaz (principalement hélium)	Composition de la phase Diamètre et longueur de la colonne	Température de
Débit du gaz	Température du four (programme de T °C)	l'injecteur

- Choix de la phase mobile et de la phase stationnaire

En GC, les composés sont entraînés vers la colonne par une phase mobile gazeuse. Contrairement à la LC, le choix de la phase mobile en GC est limité (hélium, azote, argon, hydrogène). Le gaz principalement utilisé dans les publications présentées dans le **Tableau 4.4** pour l'analyse des pesticides est l'hélium, à des débits compris entre 1 et 2 mL/min.

D'après la littérature, les colonnes les plus communément utilisées pour la séparation des composés sont de types apolaires, contenant 5% de phenyl methyl siloxane avec des dimensions de 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm. Les composés sont donc séparés en fonction de leur affinité pour la phase stationnaire, mais également par l'utilisation d'un programme de température (gradient). L'optimisation de ce dernier permet d'améliorer la séparation des composés, la forme des pics chromatographiques et ainsi d'augmenter la sensibilité.

### Conclusions relatives à la méthodologie

Les chromatographies en phase liquide et gazeuse sont les deux principales méthodes analytiques utilisées pour la séparation des pesticides. Pour les composés apolaires de nature hydrophobe et semi-volatiles, la chromatographie en phase gazeuse est la principale technique analytique utilisée. Les composés polaires et semi-polaires sont peu volatils et sont généralement analysés par chromatographie en phase liquide. De nombreux pesticides peuvent être analysés par les deux techniques comme par exemple quelques organophosphorés (omethoate, parathion, chlorpyrifos, etc.), quelques carbamates (pirimicarb, carbofuran et carbaryl) et le fipronil. Pour les analyses multi-résidus, la combinaison de la LC et de la GC permet l'analyse de composés aux polarités variées. La chromatographie liquide a été privilégiée dans ce projet de thèse.

Les colonnes à phase inverse sont les plus couramment employées en LC pour les études multi-résidus, particulièrement les colonnes de type C18. La phase mobile joue un rôle très important pour l'ionisation des composés. Les principales phases mobiles utilisées sont composées d'eau et de méthanol ou d'acétonitrile, avec ajout d'acide formique, d'acide acétique, d'acétate ou formate d'ammonium. Ce sont des compositions de phases mobiles très classiques, utilisables sur une large gamme de composés et pas seulement des pesticides. L'utilisation d'une colonne C18 est

limitée pour l'analyse des certains composés polaires car elle n'offre pas une rétention efficace. L'emploi d'une colonne de type C18 avec une composition de phase légèrement modifiée, par exemple l'HSS T3, permet d'étendre la gamme de rétention des molécules hydrophiles.

Tableau 4.4. Méthodes d'analyse de pesticides en chromatographie gazeuse

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, T inj, débit	Gaz	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
34 pesticides (parathion, chlorpyrifos, diazinon, methamidophos, malathion, pirimiphos, dimethoate, ethoprophos...)	Eau de surface	GC-ECD/PFPD	VF-1701ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)	270 °C 1 mL/min	Azote	/	ECD/PFPD	Affum <i>et al.</i> , 2018
139 molécules apolaires (azinphos methyl, fipronil, parathion ethyl, malathion, pirimicarb, dimethoate...)	Eau usée	GC-MS/MS	Factor four VF-5ms (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm)	1 mL/min	Hélium	EI	QqQ, SRM	Barco-Bonilla <i>et al.</i> , 2010
65 polluants organiques	Eau potable	GC-MS/MS	HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)	Ø	Hélium	EI	QqQ, SRM	Camino-Sanchez <i>et al.</i> , 2013
5 carbamates (carbofuran, pirimicarb, carbaryl methiocarb propoxur)	Eau potable	GC-MS/MS	Thermo TR-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)	Ø	Hélium	EI	QqQ, MRM	Cavaliere <i>et al.</i> , 2012
30 pesticides (methamidophos, dichlorvos, acephate, omethotae, dimethoate, parathion, malathion, fenitrothion, chlorpyrifos, phosalone...)	Eau de surface	GC-MS	HP-5ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)	1 µL 1,2 mL/min	Hélium	EI	Q, SIM	Chen <i>et al.</i> , 2018 Rocha <i>et al.</i> , 2012
Malathion, Parathion ethyl, Fenitrothion	Eau de source ou de rivière	GC-MS/MS	Rxi-XLb (Restek) (60 m x 0,25 mm x 0,25 µm)	1,2 mL/min	Hélium	Ø	QqQ	Clisson <i>et al.</i> , 2015
/	Eau de surface	GC-MS	ZB-5ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)	5 µL 1 mL/min	Hélium	/	/	Climent <i>et al.</i> , 2019 Herrero-Hernandez <i>et al.</i> , 2012
174 pesticides (chlorpyrifos, dimethoate, fenitrothion, fipronil, malathion, omethoate, phosmet, parathion...)	Eau de surface	GC-HRMS	DB-5ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)	1 µL, 280 °C	Hélium	APCI	QTOF	Della-Florra <i>et al.</i> , 2019 Hernandez <i>et al.</i> , 2015
	Eau de surface	GCxGC-TOF/MS	Rtx-CLPesticides II (30 m x 0,25 µm ; 0,32 µm)	4 µL	Hélium		QTOF	Glinski <i>et al.</i> , 2018

*Chapitre 4 : Etat de l'art des techniques analytiques*

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, T inj, débit	Gaz	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
			Rxi-17SiIMS (2 m x 0,15µm ; 0,15 µm)					
169 pesticides	Eau de surface	GC-MS/MS	TR-5ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)	2 µL, 220 °C	Hélium	EI	QqLIT	<b>Papadakis <i>et al.</i>, 2015</b>
425 pesticides	Eau souterraine et de surface	GC-MS/MS	DB-5ms (30 m x 0,25 mm x 0,25µm)	1 µL 2 mL/min	Hélium	EI/APCI	QTOF	<b>Pitarch <i>et al.</i>, 2016</b>
57 contaminants organiques	Eau usée	GC-MS/MS	Factor Four VF-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25µm)		Hélium	EI	MRM	<b>Robles-Molina <i>et al.</i>, 2013</b>
20 pesticides (carbofuran, carbaryl, pirimicarb et OPs)	Eau de surface	GC-MS	HP-5ms (30 m x 0,32 mm, 0,25 µm)	2 µL, 250°C 2 mL/min	Azote	/	/	<b>Sanchez <i>et al.</i>, 2019</b>
124 pesticides (dichlorvos, ethoprophos, parathion, fenitrothion, malathion, pirimiphos, phosalone, azinphos, chlorpyrifos...)	Eau potable	GC-MS	DB-5ms (30 m x 0,25 mm, 0,25 µm)	250 °C 1,5 mL/min	Hélium	EI	Simple Q	<b>Schwantz <i>et al.</i>, 2019</b>
Fipronil	Eau de surface	GC-ECD	Rxi-5ms (gerstel) et SGE PX350-25 (30 m x 0,25 mm)	T injecteur 225 °C T détecteur 300 °C 1 mL/min	Hélium	/	ECD	<b>Wu <i>et al.</i>, 2015</b>

### 4.3.3. Comparatif des analyseurs utilisés en spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une méthode appliquée à la détermination structurale des composés organiques. Elle permet d'accéder à la masse moléculaire d'une substance et apporte des informations structurales par le biais de l'étude des fragments moléculaires engendrés. Son principe réside dans la séparation en phase gazeuse de molécules chargées (ions) en fonction de leur rapport masse/charge ( $m/z$ ). Un spectromètre de masse (**Figure 4.4**) peut se schématiser de la façon suivante :



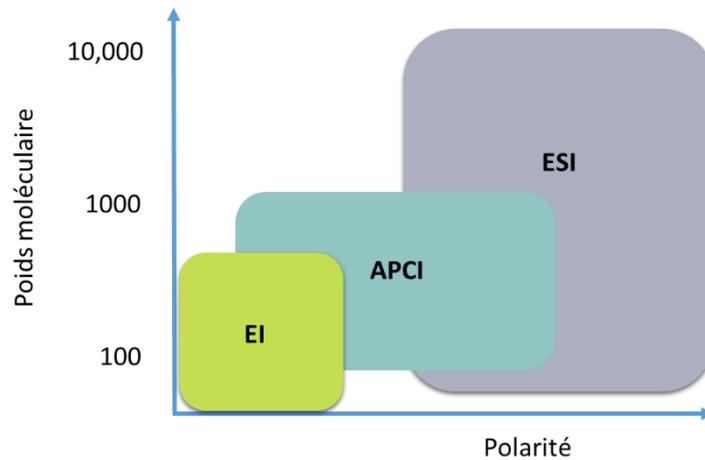
**Figure 4.4.** Schéma des différents éléments d'un spectromètre de masse

#### ▪ Source d'ionisation

Trois principales sources d'ionisation se distinguent pour l'analyse de pesticides :

- l'électronébulisation ou « *electrospray* » (ESI) (molécules moyennement polaires et polaires)
- l'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI)
- l'ionisation électronique (EI) (source utilisée en chromatographie en phase gazeuse)

En règle générale, le choix de la source d'ionisation dépend de la polarité des composés à analyser (**Figure 4.5**). Les modes d'ionisation privilégiés en chromatographie en phase liquide et en chromatographie en phase gazeuse sont respectivement l'electrospray et l'impact électronique.



**Figure 4.5.** Capacité d'ionisation des trois principales sources utilisées en spectrométrie de masse

- **Analyseurs utilisés en spectrométrie de masse**

Cinq analyseurs sont couramment utilisés en spectrométrie de masse : le simple quadropole (Q), le triple quadropole QqQ, la trappe à ions (IT), l'analyseur à temps de vol (TOF) et l'orbitrap. Ils sont caractérisés par leur précision, leur résolution, la gamme de rapports  $m/z$  balayée, la possibilité ou non de faire des analyses MS/MS et la vitesse de balayage. Parmi ces analyseurs il faut distinguer les analyseurs à basse résolution et ceux à haute résolution. Le **Tableau 4.5** présente les différentes caractéristiques de chaque analyseur, plus le nombre de (+) est grand, plus les performances associées sont élevées. Pour la réalisation d'analyses ciblées, le QqQ est la meilleure option car il assure sensibilité et sélectivité. Le Qq-IT, lorsque le troisième quadripôle peut fonctionner en mode piégeage d'ions, peut offrir également une bonne sensibilité. Les trappes ioniques (IT) sont moins utilisées pour les analyses quantitatives, mais présentent de nombreux avantages par rapport au QqQ : systèmes plus compacts, moins onéreux, capables de piéger et d'accumuler les ions pour augmenter le rapport signal/bruit d'une mesure et capacité de faire des analyses en mode  $MS^n$ . Cette dernière caractéristique est particulièrement intéressante pour l'identification de produits de transformation. Les instruments à pièges à ions présentent une bonne sensibilité mais les QqQ sont généralement 10 à 20 fois plus sensibles en mode SRM (*Single reaction monitoring*). Le principal inconvénient de ces deux types d'analyseurs est le fait qu'ils mesurent les rapports  $m/z$  en basse résolution, ce qui peut poser des problèmes de spécificité et de sélectivité pour les analyses en milieux complexes où les risques d'interférences sont statistiquement élevés.

Les analyseurs à haute résolution de type TOF et Orbitrap sont de plus en plus employés depuis ces dernières années ; ils fournissent une résolution élevée et une grande précision de masse (erreurs de masse inférieures à 2 mDa ou 5 ppm pour les QTOF). Ce sont des systèmes qui sont sensibles en mode full scan, donc performants pour l'analyse non-ciblée, et qui fournissent par ailleurs des limites de quantification équivalentes à celles obtenues avec les QqQ. L'Orbitrap et le QTOF sont notamment utilisés pour l'élucidation structurale de molécules inconnues et en particulier de produits de transformation.

Le triple quadripôle (QqQ) est l'instrument le plus utilisé pour l'analyse de pesticides dans l'eau, plus de 45% des méthodologies recensées dans notre étude bibliographique emploient ce système (**Annexe 4.3**) ; le QTOF arrive en deuxième position.

**Tableau 4.5 : Comparaison des caractéristiques de différents analyseurs utilisés en spectrométrie de masse (d'après Farré et al., 2012) (QqQ : triple quadripole, IT : trappe à ions, QqLIT : quadripôle couplé à une trappe à ion linéaire, QqTOF : quadripôle couplé à un temps de vol)**

	QqQ	IT	QqLIT	QTOF	Orbitrap
<b>Gamme de masse</b>	++	+++	++/+++	+++	++++
<b>Résolution</b>	+	++	++	++/+++	+++
<b>Précision de masse</b>	+	+	+	++++	++++
<b>Vitesse de balayage</b>	+/++++	+/++	++/++++	+++	+/++
<b>Coût</b>	++/+++	++	+++	+++	++++/++++
<b>Avantages</b>	Très sélectif et sensible en mode SRM	Plutôt sensible en full scan Moyennement sensible en mode SIR MS multi-étapes Format compact	Très sensible et sélectif en mode SRM Plutôt sensible en full scan MS <sup>3</sup> possible Plus grande capacité de stockage d'ions que QIT	Très sensible en mode full scan	Plutôt sensible en mode full scan MS multi-étapes
<b>Inconvénients</b>	Peu sensible en full scan	Capacité limitée pour le stockage d'ion	Faible précision en masse	Moins sensible que QqQ pour la quantification	Peu compatible avec l'UPLC en haute résolution

### **Conclusions générales relatives à la méthodologie**

Les publications sur le développement de méthodes d'analyses appliquées aux pesticides sont nombreuses. La revue d'environ 80 publications comprenant une ou plusieurs molécules d'intérêt communes au projet de thèse a permis de relever pour chacune les modes de prélèvement, de préparation d'échantillon, de séparation et de détection les plus couramment employés.

En termes de prélèvement, les trois modes d'échantillonnage ponctuel, moyenné et passif sont utilisés. L'échantillonnage ponctuel a été mis en œuvre dans le présent projet ; ce choix n'a pas été basé sur des critères de performances mais sur le principe de réalité. Il était en effet impossible de demander aux différents préleveurs d'utiliser des échantillonneurs moyens sur l'ensemble des nombreux sites à analyser. Les échantillons doivent être prélevés dans des flacons en verre brun ou de type Nalgen et des tests de stabilité doivent être menés (décrits au chapitre suivant). A réception des échantillons, une étape de filtration immédiate suivie de congélation semble être le processus de conservation le plus adéquat.

La pré-concentration des échantillons est généralement réalisée par extraction sur phase solide, hors ligne ou en ligne avec la chromatographie liquide. Dans la littérature, l'utilisation d'une phase de type Oasis HLB est très majoritaire pour l'analyse de composés aux polarités variées ; elle présente néanmoins des limites pour des composés très polaires. Dans une première approche, la SPE en ligne sera évaluée dans cette thèse pour l'extraction de l'ensemble des composés. Une série de paramètres tels que décrits précédemment (volume de chargement, débit de chargement, etc.) seront testés, afin de choisir des conditions expérimentales adaptées.

La méthode de séparation la plus employée pour l'analyse de pesticides est la chromatographie liquide. La tendance observée est l'utilisation de colonnes de type C18 avec des pouvoirs de séparation et facteur de rétention différents. Ces dissemblances permettent notamment d'accroître la rétention de certains composés très polaires qui ne sont pas retenus sur certaines phases inverses. La BEH C18 et la HSS T3 ont été sélectionnées pour l'analyse de nos composés. Les phases mobiles employées sont très « classiques » et

une étude des différentes compositions est à effectuer pour obtenir les meilleurs résultats en termes de sensibilité et forme de pic chromatographique.

La spectrométrie de masse est la technique de référence pour l'analyse de pesticides. Pour des screening ciblés, l'utilisation d'un triple quadripôle (QqQ) est observée dans la moitié des publications étudiées. Il s'agit d'un analyseur basse résolution mais qui permet d'obtenir des résultats très satisfaisants pour les analyses ciblées.

# **ANNEXES CHAPITRE 4**

**Annexe 4.1. Conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons d'eau relevées dans la littérature. Les composés indiqués entre parenthèses appartiennent à la liste de ceux retenus pour ce projet de thèse**

Famille de molécules	Matrice	Prélèvement			Conditionnement				Références bibliographiques
		Quantité	Type de prélèvement	Matériel	Conservation	Centrifugation	Filtration	Autre	
12 pesticides (carbendazim et imidaclopride)	Eau de surface et eau souterraine	1 L	/	bouteille verre ambrée	4°C	/	0,22 µm	/	Almeida <i>et al.</i> , 2019
41 pesticides (chloroacétamide, carbamate, néonicotinoïde, organophosphorés, triazine)	Eau de surface	2,5 L	ponctuel et automatique 24 h/débit	bouteille verre	4°C	/	oui	/	Belenguer <i>et al.</i> , 2014
50 pesticides (carbamates, Ops et imidaclopride)	entrée et sortie STEP	/	automatique 24 h/débit	/	/	/	1 µm puis 0,45 µm	/	Campo <i>et al.</i> , 2013
88 produits pharmaceutiques, et 27 pesticides (acetamipride, carbendazim, chlorpyrifos, dichlorvos, diméthoate, imidaclopride, pirimicarb, thiabendazole)	sortie STEP	/	ponctuel	bouteille verre ambré	4°C (24h)	/	0,45 µm	/	Campos-Mañas <i>et al.</i> , 2017
>400 pesticides (Ops, carbamates, Nnis et phenylpyrazoles)	Eau de surface	1 L	ponctuel	bouteille verre ambré borosilicate	/	/	oui	Transport entre 2 et 9°C Echantillon acidifié à pH 3 avec ac.formic	Casado <i>et al.</i> , 2019
50 pesticides (3-hydroxycarbofuran, methiocarb, imidaclopride, Ops)	Eau de surface	2 L	ponctuel	bouteille verre ambré pré-rincée (eau ultra pure)	4°C	/	1 µm puis 0,45 µm	analyse dans les 5 jours	Ccancapa <i>et al.</i> , 2016
30 pesticides (methamidophos, dichlorvos, acephate, omethotae, diméthoate, parathion, malathion, fenitrothion, chlorpyrifos, phosalone)	Eau de surface	1 L	ponctuel	/	4°C	/	0,45 µm	/	Chen <i>et al.</i> , 2018
341 pesticides (néonicotinoïdes, carbamates, Ops)	Eau potable	50 mL	/	tube aluminium	4°C	/	0,2 µm	analyse dans les 3 jours	Cotton <i>et al.</i> , 2016

Famille de molécules	Matrice	Prélèvement			Conditionnement				Références bibliographiques
		Quantité	Type de prélèvement	Matériel	Conservation	Centrifugation	Filtration	Autre	
34 pesticides et métabolites (diazinon, chlorpyrifos, acephate, azinphos-methyl, imidaclopride, <i>methamidophos</i> , <i>chlorpyrifos oxon</i> , <i>diazoxon</i> , <i>pyrimidinol</i> )	Eau de surface	/	pontuel	bouteille verre ambrée	4°C Puis -20°C	/	0,45 µm	/	Climent <i>et al.</i> , 2019
29 pesticides (carbaryl, carbofuran, chlorpyrifos, diazinon, imidaclopride, malathion)	Eau de surface	1 L	/	bouteille polypropylène	-20 °C, noir	/	0,45 µm	analyse sous 1 semaine	De Gerónimo <i>et al.</i> , 2014
14 pesticides (carbendazim, carbofuran, chlorpyrifos, imidacloprid, malathion)			ponctuel	bouteille polyéthylène	4 °C	/	0,22 µm	/	De Souza <i>et al.</i> , 2019
150 pesticides (mycotoxines, drogues médicaments hormones, filtres U.V, pesticides (carbamates, Ops, NNis)	Eau souterraine et de surface sortie STEP	/	/	bouteille polyéthylène	-18 °C, noir	oui	/	/	Diaz <i>et al.</i> , 2013
14 pesticides (monocrotofos, diméthoate, malathion, imidaclopride, acetamipride, carbofuran, carbaryl)	Eau de surface et souterraine	1 L	/	bouteille plastique	4 °C	/	/	/	Dujaković <i>et al.</i> , 2010
13 pesticides (imidaclopride et fipronil)	Eau de surface et eau traitée	1L	ponctuel	bouteille verre ambrée	4 °C	/	/	Ajout de thiosulfate de sodium pour déchlorer eau traitée	Elfikrie <i>et al.</i> , 2020
54 pesticides (azinphos, carbendazim, carbofuran, carbofuran-3-hydroxy, chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, fenitrothion, imidacloprid, malathion, methiocarb, ométhoate, parathion, thaibendazole)	Eau usée	/	/	bouteille verre ambré	4 °C, noir	/	/	/	Farré <i>et al.</i> , 2014
19 pesticides (diméthoate, imidaclopride, indoxacarb)	Eau de surface	/	Passif (Chemcatcher)	/	/	/	/	/	Fernandez <i>et al.</i> , 2014
20 pesticides (chlorpyrifos, carbendazim, thiabendazole et 3,5,6-trichloropyridinol)	Eau de surface et souterraine	1 L	ponctuel	Bouteille polyéthylène	4 °C	/	/	/	Fonseca <i>et al.</i> , 2019

Famille de molécules	Matrice	Prélèvement			Conditionnement				Références bibliographiques
		Quantité	Type de prélèvement	Matériel	Conservation	Centrifugation	Filtration	Autre	
300 pesticides	Eau de rivières sortie STEP	200 mL 400 mL	automatique (0,5 L/3 h)	bouteille verre ambré pré-rincée	48 h	/	0,7 µm	/	Gómez <i>et al.</i> , 2010
41 pesticides (carbetamide, carbofuran, imidacloprid, methiocarb, thiametoxam)	sortie STEP	/	Passif (POCIS)	/	4 °C puis -20 °C	/	/	/	Gonzalez-Rey <i>et al.</i> , 2015
160 pesticides (chlorpropham, chlorpyrifos, fenitrothion, fipronil, malathion, mevinphos, parathion, norflurazon, phosalone, phosmet, pirimiphos, triallate)	Eau de surface	1L	Ponctuel (tous les mois)	bouteille verre ambré pré-rincée	4 °C	/	0,45 µm	/	Glinski <i>et al.</i> , 2018
46 pesticides (3-hydroxycarbofuran, carbaryl, carbofuran, diméthoate, imidacloprid, methomyl, norflurazon, norflurazon desmethyl, pirimicarb, thiodicarb)	Eau de surface	/	Passif (POCIS)	/	/	/	/	/	Guibal <i>et al.</i> , 2015
78 pesticides, métabolites et produits de transformations	Eau de surface et souterraine sortie STEP	/	/	bouteille polyéthylène	-18 °C, noir	Oui	/	/	Hernández <i>et al.</i> , 2015
58 pesticides (acephate, imidaclopride, chloridazon, diméthoate, carbendazim, carbofuran, carbaryl, pirimicarb, diazinon, chlorpyrifos)	Eau souterraine et de surface	2 L	ponctuel	bouteille verre ambré	4 °C, noir	/	0,45 µm	Analyse dans les 2 semaines maximum	Herrero-Hernández <i>et al.</i> , 2013
Herbicides et Insecticides (chloridazon, diméthoate, pirimicarb, imidacloprid, chlorpyrifos, carbaryl)	Eau de surface	2 L	/	bouteille verre brun	/	/	oui	/	Herrero-Hernández <i>et al.</i> , 2017
Néonicotinoïdes	Eau de surface	1 L	/	bouteille verre ambré	4 °C	/	0,7 mm	analyse dans les 7 jours	Hladik <i>et al.</i> , 2014
33 pesticides (carbendazim, chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, imidacloprid, malathion, methiocarb, methiocarb sulfone et sulfoxide, pirimiphos, thiacloprid)	Eau de surface et souterraine	/	/	bouteille NISKIN	-21 °C	/	/	/	Houbraken <i>et al.</i> , 2017

Famille de molécules	Matrice	Prélèvement			Conditionnement				Références bibliographiques
		Quantité	Type de prélèvement	Matériel	Conservation	Centrifugation	Filtration	Autre	
43 pesticides polaires et métabolites, produits pharmaceutiques, biocides (chloridazon, carbendazim)	Eau souterraine Eau de surface	250 mL	ponctuel automatique 4h/débit	bouteille verre bouteille PE	-20 °C	/	0,7 µm	pH ajusté à 7 (80 µL, tampon citrate 0.5 M)	Huntscha <i>et al.</i> , 2012
37 pesticides (chloridazon)	Eau de surface (irrigation et rivières)	/	/	/	4 °C, noir (24 h)	/	0,22 µm	/	Hurtado-Sánchez <i>et al.</i> , 2013
Pesticides polaires	Eau de surface	1 L	Passif (POCIS)	/	/	/	0,7 µm	/	Ibrahim <i>et al.</i> , 2013
Néonicotinoïdes	Eau potable	/	ponctuel	/	/	/	/	/	Klarich <i>et al.</i> , 2017
22 pesticides (triazine, phenylurée, organophosphorés, chloroacétamides) (diazinon, diméthoate, fenitrothion, malathion)	Eau souterraines	/	/	bouteille verre ambré	4 °C puis -20 °C, noir	/	0,45 µm	/	Köck-Schulmeyer <i>et al.</i> , 2014
54 produits chimiques polaires produits pharmaceutiques, produits de soin, drogues, PFASs (carbaryl, diazinon)	sortie STEP	1 L	ponctuel automatique 24h/débit	bouteille HDPE	4 °C	/	/	/	Loos <i>et al.</i> , 2013
Néonicotinoïdes	Eau de surface	1 L	Ponctuel	Bouteille polypropylène	4 °C			Extrait 3h après l'échantillonnage	Mahai <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoïdes	Zone humide	1 L	ponctuel	bouteille verre ambré pré-rincée (hexane : acetone)	4 °C, noir	/	/	/	Main <i>et al.</i> , 2014
42 pesticides (azinphos, carbofuran, carbofuran-3-hydroxy, chlorpyrifos, diazinon, fenitrothion, malathion, methiocarb, ométhoate, diméthoate, parathion,)	Eau de rivière Entrée STEP	1 L	moyen 24h/débit	bouteille polypropylène	4,5 °C (48 h)	/	/	/	Masiá <i>et al.</i> , 2014

Famille de molécules	Matrice	Prélèvement			Conditionnement				Références bibliographiques
		Quantité	Type de prélèvement	Matériel	Conservation	Centrifugation	Filtration	Autre	
43 Pesticides et produits de dégradations (azinphos, carbofuran, carbofuran-3-hydroxy, chlorpyrifos, diazon, fenitrothion, malathion, methiocarb, omethoate, dimethoate, parathion,)	Eau de surface entrée et sortie STEP	2,5 L	automatique 24h/débit	bouteille verre ambré bouteille polyethylene	-20 °C	/	1 µm puis 0,45 µm	/	Masiá <i>et al.</i> , 2013
Fipronil et métabolites	Eau de surface sortie STEP	1 L	/	bouteille HDPE	température ambiante, noir (24 h)	/	/	/	McMahen <i>et al.</i> , 2016
18 pesticides et métabolites (3,5,6-trichloropyridinol métabolite du chlorpyrifos)	Eau souterraine	500 mL	/	bouteill verre ambrée	1 à 4 °C	/	/	/	McManus <i>et al.</i> , 2017
5 pesticides (diazinon, malathion, pirimiphos methyl)	Eau potable	/	ponctuel	/	4 °C	/	/	/	Mekonen <i>et al.</i> , 2016
Fipronil et métabolites	Eau de surface	2 L	/	bouteill verre brun	/	/	0,7 µm	/	Michel <i>et al.</i> , 2016
322 micropolluants polaire et semi polaire (129 pesticides et 49 métabolites)	Eau de surface	/	Passif (Chemcatcher) et automatique 24h/débit	/	-20 °C	/	/	/	Moschet <i>et al.</i> , 2015
68 pesticides (dimethoate, mevinphos, pirimicarb, thiametoxam)	sortie STEP	2,5 L	ponctuel	bouteille verre ambré	4 °C	/	1,2 µm puis 0,7 µm	pH ajusté à 2 (HCl 37%) 50 mg Acide ascorbique et 1g azoture de sodium	Nurmi <i>et al.</i> , 2011
30 pesticides (imidaclopride, acetamipride, clothianidine, thiametoxam, 5-hydroxy-imidacloprid)	Eau de surface	400 mL	Passif (POCIS)	/	4 °C	/	/	/	Metcalfé <i>et al.</i> , 2019

Famille de molécules	Matrice	Prélèvement			Conditionnement				Références bibliographiques
		Quantité	Type de prélèvement	Matériel	Conservation	Centrifugation	Filtration	Autre	
25 pesticides (triazine, chloroacétamide, organophosphorées, thiocarbamates)	Eau de surface	1 L	/	bouteille PET ambré	4 °C puis -20 °C, noir	/	/	/	Palma <i>et al.</i> , 2014
169 pesticides (carbendazim, carbaryl, carbofuran, chlorpyrifos, dichlorvos, diméthoate, fipronil, imidacloprid, methomyl, pirimiphos, thiametoxam)	Eau de surface	1 L	pontuel	bouteille verre ambré	4 °C	/	oui (papier filtre)	analyse dans les 2 jours	Papadakis <i>et al.</i> , 2015
543 pesticides (produits pharmaceutiques, drogues, filtres UV, PAHs, PCBs) (carbendazim, carbaryl, carbofuran, imidacloprid, pirimicarb, thiabendazole)	Eau souterraine et de surface	/	composé	bouteille PET	-18 °C, noir	/	/	/	Pitarch <i>et al.</i> , 2016
22 pesticides (fenitrothion, diméthoate, malathion, diazinon)	Eau souterraine	/	composé	bouteille PET ambré	-20 °C, noir	/	/	/	Postigo <i>et al.</i> , 2015
34 pesticides (carbaryl, carbendazim, carbofuran, imidacloprid, norflurazon, norflurazon desmethyl, pirimicarb)	Eau de surface	/	Passif (POCIS)	/	/	/	/	/	Poulier <i>et al.</i> , 2014
150 métabolites de pesticides (3-hydroxycarbofuran, carbofuran, 3-ketocarbofuran, carbofuran-7-phenol, desphenyl chloridazon, methyl desphenyl chloridazon, EHPC, desmethyl dichlorvos, ométhoate, métabolites fipronil, methiocarb sulfoxide, demeton-S-methyl)	Eau de surface et souterraine	/	/	/	7 °C	/	0,45 µm	/	Reemtsma <i>et al.</i> , 2013
279 pesticides (produits pharmaceutiques, drogues) (Ops, carbamates, phenylpyrazoles, NNis)	Eau de surface sortie STEP	1 L	/	bouteille verre ambré	4 °C (48 h)	/	1 µm 0,45 µm	/	Robles-Molina <i>et al.</i> , 2014
450 pesticides (Carbamates, Ops, NNis)	Eau de surface entrée et sortie STEP	500 mL	punctuel et automatique	bouteille polystyrène	4 °C (48 h) -20 °C	/	1,6 µm puis 0,45 µm	pas de filtration eau de surface	Rousis <i>et al.</i> , 2017
9 pesticides (hormone, produit pharmaceutique) methiocarb, imidacloprid, thiametoxam, thiacloprid, clothianidine, acetamiprid, triallate)	Eau de surface sortie STEP Eau potable	/	punctuel	bouteille verre ambré pré-rincée (eau ultra pure et ACN)	4 °C	/	0,22 µm	Ajout acide ascorbique (échantillon eau potable)	Rubirola <i>et al.</i> , 2017

Famille de molécules	Matrice	Prélèvement			Conditionnement				Références bibliographiques
		Quantité	Type de prélèvement	Matériel	Conservation	Centrifugation	Filtration	Autre	
302 micropolluants polaires (carbetamide, chloridazon, méthylphénylchloridazon, pirimicarb, carbendazim)	Eau de surface	1 L	automatique 24 h/débit	bouteille verre	4 °C, noir	/	0,7 µm	/	Ruff <i>et al.</i> , 2015
20 pesticides (carbaryl, carbofuran et Ops)	Eau de souterraine	1 L	ponctuel	Bouteille verre ambrée	4 °C	/	oui	Analyse dans les 48 h	Sanchez <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoïdes	Eau de surface	1 L	ponctuel	/	4 °C	/	1,6 µm	/	Sánchez-Bayo and Hyne, 2014
Néonicotinoïdes	Eau de surface	100 mL	/	bouteille HDPE ambré	-20 °C, noir	/	/	/	Schaafsma <i>et al.</i> , 2015
8 pesticides (monocrotophos et imidaclopride)	Eau souterraine	/	/	/	/	Oui	/	/	Sinha <i>et al.</i> , 2011
Néonicotinoïdes	Eau de surface	1L	ponctuel	Bouteille verre ambrée	4 °C	/	/	/	Stojanovic <i>et al.</i> , 2017
35 pesticides (carbofuran, methamidophos, acephate, dimethoate)	Eau de surface	/	ponctuel	Bouteille verre ambrée	4 °C	/	0,45 µm	/	Sun <i>et al.</i> , 2018
227 pesticides (111 parents et 116 produits de dégradation)	Eau de surface	/	Passif (POCIS)	/	/	/	/	/	Van Metre <i>et al.</i> , 2017
40 pesticides et métabolites (produits industriels, produits pharmaceutiques) (carbamates, Ops, phenylpyrazoles, NNis)	Eau potable Eau de surface sortie STEP	100 mL	moyen 24 h/débit	bouteille verre	5 °C	/	0,2 µm	analyse dans les 7 jours	Wode <i>et al.</i> , 2012
Fipronil	Eau de surface	1 L	ponctuel	/	4 °C (24 h)	/	/	/	Wu <i>et al.</i> , 2015
Néonicotinoïdes	Eau de surface	1L	ponctuel	Bouteille propylene	4 °C	/	/	/	Yi <i>et al.</i> , 2019

**Annexe 4.2. Synthèse des différentes conditions et techniques d'extraction appliquées à l'analyse de pesticides dans les milieux aqueux**

1) Conditionnement, 2) Percolation échantillon 3) Lavage 4) Séchage 5) Elution

Pesticides	Matrice	Volum e	Tech niqu e	Cartouche	Solvants	Conditions particulières	Références bibliograph iques
12 pesticides (carbendazim et imidaclopride)	Eau de surface et souterraine	250 mL	SPE	Sep Pak C18 (500 mg)	1) 4mL MeOH+ 4mL eau 3) 2mL eau 4) Séchage et conservation à (-12°C) 5) 2mL MeOH + dilution 10 fois dans eau	L'élu tion a lieu juste avant l'analyse	<b>Almeida et al., 2019</b>
41 pesticides (chloroacétamide, carbamates, néonicotinoides, organophosphorés, triazines)	Eau de surface	200 mL	SPE	Oasis HLB	1) 5 mL MeOH/DCM (50:50) + 10 mL eau 2) 10 mL/min 4) séchage 10 min 5) 10 mL MeOH/DCM (50/50)	Extrait évaporé à sec et repris avec 1mL MeOH et filtré 0.45 µm PTFE	<b>Belenguer et al.,2014</b>
65 polluants organiques (mevinphos, diazinon, chlorpyrifos, fenitrothion, pirimiphos, malathion, parathion, phosalone)	Eau potable	200 mL	SBS E	Twister PDMS (gerstel) (0.5 mm x 10 mm ou 0.5 mm x 20 mm)	Barreau agité 24h, puis rincé avec de l'eau mQ pour éliminer les traces de sel, et séché	Ajout de 10g NaCl à l'échantillon	<b>Camino-Sanchez., 2012</b>
50 pesticides (carbamates, Ops et imidaclopride)	Entrée et sortie STEP	250 mL	SPE	Strata-X (200mg/6 mL)	1) 5 mL MeOH/DCM (50:50) + 10 mL eau 4) séchage 5) 10 mL MeOH/DCM (50/50)	Extrait évaporé à sec et repris avec 1mL MeOH	<b>Campo et al.,2013</b>
88 produits pharmaceutiques, 27 pesticides (acetamipride, carbendazim, chlorpyrifos, dichlorvos, dimethoate,imidaclopride,pirimicarb, thiabendazole)	Sortie STEP	/	injection directe	/	Ajout ACN pour obtenir les proportions du gradient de départ ACN/eau (10:90)	Filtration 0.45 µm PTFE Echantillon dilué avant inj 1:10 (v/v)	<b>Campos-Manas et al.,2017</b>
>400 pesticides (Ops, carbamates, Nnis et phenylpyrazoles)		200 mL	SPE	Oasis HLB	1) 10 mL MeOH + 10 mL eau 2) 5mL/min 4) séchage 5) 10 mL MeOH	Conditionnement pH eau ajusté à 3 avec de l'acide formic Extrait évaporé et repris dans 1mL MeOH	<b>Casado et al., 2019</b>
50 pesticides (3-hydroxycarbofuran, methiocarb, imidaclopride, Ops)	Eau de surface	200 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg/6 mL)	1) 5 mL MeOH/DCM (50:50) + 10 mL eau 2) 10 mL/min 4) séchage 10 min 5) 10 mL MeOH/DCM (50/50) (1mL/min)	Extrait évaporé à sec et repris avec 1mL MeOH et filtré 0.45 µm PTFE	<b>Ccancappa et al.,2016</b>
30 pesticides (methamidophos, dichlorvos, acephate, omethotae, dimethoate, parathion, malathion, fenitrothion, chlorpyrifos, phosalone)	Eau de surface	500m L	SPE	Poly-Sery HLB 200 mg/6 mL)	1) 5mL acete ethyl + 5mL MeOH+ 5mL eau (1-2mL/min) 2)5mL/min 4) séchage 1h	Ajout de 1g de sodium de sulfate anhydre pour enlever eau Extrait évaporé jusqu'à 1mL et repirs dans acetate ethyl	<b>Chen et al., 2018 (Rocha et al., 2012)</b>

Pesticides	Matrice	Volume	Technique	Cartouche	Solvants	Conditions particulières	Références bibliographiques
					5) 6ml acetate ethyl 1mL/min		
34 pesticides et métabolites (diazinon, chlorpyrifos, acephate, azinphos-methyl, imidaclopride, <i>methamidophos</i> , <i>chlorpyrifos oxon</i> , <i>diazoxon</i> , <i>pyrimidinol</i> )	Eau de surface	500 mL	SPE	Oasis HLB	1) 5mL acetone+ 5mL ACN + 10mL eau 4) séchage 5min 5) 4mL acetone + 4mL ACN	Extrait évaporé puis repris dans 500 µL MeOH/eau 50/50	Climent <i>et al.</i> , 2019
Malathion, parathion ethyl, fenitrothion	Eau de source ou de rivières	100 mL	SBS E	Twister PDMS (gerstel) (2 cm x 0.5 mm)	Barreau agité 18h	Echantillon filtré avant extraction 0.7 µm, barreau aimanté conditionné à 300 °C pendant 3h	Clisson <i>et al.</i> , 2015
341 pesticides (néonicotinoïdes, carbamates, Ops)	Eau potable	5 mL	SPE en ligne	Oasis HLB	/	/	Cotton <i>et al.</i> , 2016
29 pesticides (carbaryl, carbofuran, chlorpyrifos diazinon, dimethoate, imidacloprid, malathion)	Eau de surface	120 mL	SPE	Oasis HLB (60 mg)	1) 1 mL MeOH + 5 mL eau 3) 3 mL eau 4) séchage 20 min 5) 4 mL MeOH	Ajout 60 mL d'eau ultrapure pour diluer échantillon Extrait évaporé à sec et repris avec 0.6 mL MeOH/eau (50 50)	De Geronimo <i>et al.</i> , 2014
14 pesticides (carbendazim, carbofuran, chlorpyrifos, imidacloprid, malathion)	Eau de surface et potable	250 mL	SPE	C18 Sep-pak (500 mg)	1) 3 mL MeOH + 3 mL eau 2) 2mL/min 3) 2mL eau 4) séchage 20 min 5) 3mL MeOH+3mL ACN	Après le séchage de 20 min l'échantillon est conservé à -4°C Extrait évaporé puis repris dans 1mL Eau/MeOH 70/30	De Souza <i>et al.</i> , 2019
150 pesticides + (mycotoxines, drogues médicaments hormones, métabolites, filtres U.V) (carbamates, Ops, NNis)	Eau souterraine et de surface sortie STEP	100 mL	SPE	Oasis HLB (60 mg)	1) 3mL MeOH + 3 mL eau 4) séchage 5 min 5) 5mL MeOH	Extrait évaporé à sec et repris dans 1 mL MeOH/eau (90:10)	Diaz <i>et al.</i> , 2013
14 pesticides (organosphorés, néonicotinoïdes, triazine, phenylurea)	Eau de surface et souterraine	250 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg/6 mL)	1) 5 mL MeOH/DCM (50 50) + 10 mL eau 2) pH 6, 1mL/min 4) séchage 10 min 5) 10 mL MeOH/DCM (50/50)	pH ajusté à 6, extrait évaporé à sec et repris avec 1mL MeOH et filtré 0.45 µm PTFE	Dujakovic <i>et al.</i> , 2010
13 pesticides (imidaclopride et fipronil)	Eau de surface	60 mL	SPE	Oasis HLB (60 mg/3 mL)	1) 5 mL MeOH + 5mL eau 3) 3mL eau 4) Séchage 20 min 5) 4mL MeOH	Extrait filtré avant SPE (0,45µm nylon) Echantillon dilué dans 60mL eau ultra pure pour diminuer la matière organique	Elfikrie <i>et al.</i> , 2020

Pesticides	Matrice	Volume	Technique	Cartouche	Solvants	Conditions particulières	Références bibliographiques
						Extrait évaporé et repris avec 0,6mL MeOH/Eau 50/50	
54 pesticides (azinphos, carbendazim, carbofuran, carbofuran-3-hydroxy, chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, fenitrothion, imidacloprid, malathion, methiocarb, ométhoate, parathion, thaibendazole)	Eau usée	250 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg/6 mL)	1) 5 mL MeOH/DCM (50:50) + 10 mL eau 2) 10 mL/min 4) séchage 20 min 5) 10 mL MeOH/DCM (50/50) (1mL/min)	Extrait évaporé à sec et repris avec 250 µL MeOH	Farré <i>et al.</i> , 2014
101 pesticides & métabolites (NNis, Ops, carbamates)	Eau de surface	100 mL	SPE	Oasis HLB	MeOH/Eau/Acétate d'éthyl	/	Ferrer <i>et al.</i> , 2007
20 pesticides (chlorpyrifos, carbendazim, thiabendazole et 3,5,6-trichloropyridinol)	Eau de surface et souterraine	500 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg/6 mL)	1) 5 mL MeOH + 5mL eau 4) Séchage 20 min 5) 5mL MeOH	Evaporé à sec et repris dans 0,5mL MeOH : eau (10/90)	Fonseca <i>et al.</i> , 2019
160 pesticides (chlorpropham, chlorpyrifos, fenitrothion, fipronil, malathion, mevinphos, parathion, norflurazon, phosalone, phosmet, pirimiphos, triallate)	Eau de surface	1L	SPE	Oasis HLB (200 mg/6 mL)	2) 10mL/min 4) séchage 45min 5) 6mL MeOH+ 6mL DCM	Extrait évaporé puis repris dans 1mL acetate ethyl	Gliniski <i>et al.</i> , 2018
300 pesticides	Eau de rivières Sortie STEP	400 mL 200 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg/6 mL)	1) 6 mL MeOH + 5mL eau pH 8 (NH <sub>4</sub> OH 20%) 1mL/min 2) pH ajusté à 8, 10 mL/min 3) 5 mL eau 4) séchage 5 min 5) 2 x 4 mL MeOH à 1 mL/min	Extrait évaporé presque à sec et repris dans 1 mL MeOH/eau (90:10) puis filtré (0.45µm PTFE)	Gomez <i>et al.</i> , 2010
78 pesticides, métabolites et produits de transformations	Eau de surface et souterraine sortie STEP	250 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg)	1) 5 mL MeOH + 5 mL eau 4) séchage 30 min 5) 10 mL MeOH	Extrait évaporé à sec et repris avec 0.5 mL MeOH/eau (10:90)	Hernandez <i>et al.</i> , 2015
58 pesticides (acephate, imidaclopride, chloridazon, diméthoate, carbendazim, carbofuran, carbaryl, pirimicarb, diazinon, chlorpyrifos)	Eau souterraine et de surface	500 mL	SPE	Oasis HLB (60 mg)	1) 5 mL acetone + 5 mL ACN + 5 mL eau 2) 7 mL/min 4) séchage 5 min 5) 4 mL ACN + 4 mL acetone	Extrait évaporé à sec et repris dans 0.5 mL MeOH/eau (50:50)	Herrero-Hernandez <i>et al.</i> , 2013
Néonicotinoïdes	Eau de surface		SPE	Oasis HLB (500 mg/6mL)	5) 10 mL DCM/Acetone (50 :50)	Extrait évaporé	Hladik <i>et al.</i> , 2014
33 pesticides (carbendazim, chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, imidacloprid, malathion, methiocarb, methiocarb sulfone et sulfoxide, pirimifos, thiacloprid)	Eau de surface et souterraine	1 L	SPE	SepPack C18	1) MeOH/Eau 5) 5 mL ACN + 5 mL eau	/	Houbraken <i>et al.</i> , 2017

Pesticides	Matrice	Volume	Technique	Cartouche	Solvants	Conditions particulières	Références bibliographiques
43 pesticides polaires, et métabolites, produits pharmaceutiques, biocides (chloridazon, carbendazim)	Eau souterraine et de surface	20 mL	SPE en ligne	10 mg Oasis HLB 10 mg Strata-XAW, Strata XCW, Isolute ENV+ 1/1/1.5	Chargement 2 mL/min Elution MeOH + 0.1% ac.formic, 30 µL/min pendant 7 min puis ajout 15 µL 5mM acétate ammonium	Cartouche maison	Huntsha <i>et al.</i> , 2012
37 pesticides (chloridazon)	Eau de surface (irrigation et rivières)	1.5 mL	SPE en ligne	PLRP-s (10 x 2 mm)	Chargement : 5 mM acetate ammonium et 0.01% ac.formic, 2mL/min	/	Hurtado-Sanchez <i>et al.</i> , 2013
37 pesticides (chloridazon)	Eau de surface (irrigation et rivières)	250 mL	SPE	Oasis HLB (500 mg/6 mL)	1) 3 mL acétate d'éthyl + 3mL MeOH + 3 mL eau 2) 10 mL/min 4) séchage 3h 5) 5mL MeOH + 5 mL acétate éthyl	pH ajusté à 3 (2 mol/L HCl), puis ajout 2.55 g NaCl et 1% MeOH avant SPE Extrait évaporé et repris dans 2 mL MeOH/0.01 % ac.formic(v/v)/5mM acétate ammonium(50:50, v/v))	Hurtado-Sanchez <i>et al.</i> , 2013
Néonicotinoïdes	Eau potable	1 L	SPE	Oasis HLB	DCM/Acetone/Eau	/	Klarich <i>et al.</i> , 2017
22 pesticides (triazine, phenylurée, organophosphorés, chloroacétamides) (diazinon, dimethoate, fenitrothion, malathion)	Eau souterraines	5 mL	SPE en ligne	HySphere GP (NI) PLRP-s (PI)	Lavage 1 mL eau Elution phase mobile	/	Kock-Schulmeyer <i>et al.</i> , 2014
58 polluants (acetamipride, clothianidine, dimethoate, fipronil, pirimiphos, triallate, trichlorfon)	Eau surface Eau minérale	750 µL	SPE en ligne	Oasis HLB Cartouche multicouche (Oasis HLB 10 mg + 10 mg Strata-X-AW/Strata-X-CW/Isolute Env + (1/1/1.5)	Chargement 1mL/min Elution avec le gradient A :Eau+10mM formate d'ammonium B : MeOH	pH 3 : Oasis HLB (HCOOH) pH 6,7 Cartouche multicouche (NH <sub>4</sub> OH)	Leonco <i>et al.</i> , 2017
33 pesticides (3-hydroxycarbofuran, carbofuran, carbaryl, carbendazim, chlorpyrifos, dimethoate, pirimicarb, methomyl)	Eau douce	100 mL	SPE	Chromabond HR-X	1) 5 mL MeOH + 5 mL eau 2) 50 mL 3) 5 mL eau avec 5% MeOH 4) 15 min 5) 6mL MeOH + 6mL MeOH/acetate ethyl 75/25	pH ajusté à 7 Extrait évaporé à sec et repris dans 1mL phase mobile initiale	Lissalde <i>et al.</i> , 2011
Pesticides, produits pharmaceutiques, produits de soin, drogues, PFASs (carbaryl, diazinon)	sortie STEP	400 mL	SPE	Oasis HLB	1) 5 mL MeOH + 5 mL eau, 5mL/min 2) 5mL/min 3) 2 mL eau, 3mL/min 4) séchage 30 min 5) 6 mL MeOH, 3mL/min	Extrait évaporé jusqu'à 500 µL	Loos <i>et al.</i> , 2013

Pesticides	Matrice	Volume	Technique	Cartouche	Solvants	Conditions particulières	Références bibliographiques
Néonicotinoïdes	Zone humide	500 mL	SPE	Oasis HLB	1) 10 mL MeOH + 10 mL eau	/	Main <i>et al.</i> , 2014
15 pesticides (chlorpyrifos, fenitrothion, norflurazon)	Eau de surface	20 mL	SBS E	Twister (20 mm x 1 mm) PDMS (gerstel)	Barreau conditionné 24 h à 50°C	/	Margoum <i>et al.</i> , 2013
42 pesticides (azinphos, carbofuran, carbofuran-3-hydroxy, chlorpyrifos, diazon, fenitrothion, malathion, methiocarb, omethoate, dimethoate, parathion.)	Eau de rivière	200 mL	SPE	Oasis HLB (60 mg)	1) 5 mL MeOH/DCM (50:50) + 10 mL eau 2) 1 mL/min 4) séchage 10 min 5) 10 mL DCM/MeOH (50 50)	Extrait évaporé à sec et repris dans 1 mL MeOH puis filtré (0.45µm PTFE)	Masia 2014
43 pesticides (azinphos, carbofuran, carbofuran-3-hydroxy, chlorpyrifos, diazon, fenitrothion, malathion, methiocarb, omethoate, dimethoate, parathion.)	Eau de surface entrée et sortie STEP	200 mL	SPE	Oasis HLB (60 mg)	1) 5 mL MeOH/DCM (50/50) + 10 mL eau 2) 10 mL/min 4) séchage 10 min 5) 10 mL MeOH/DCM (50/50)	Extrait évaporé à sec et repris avec 1mL MeOH	Masia <i>et al.</i> ,2013a
43 pesticides (azinphos, carbofuran, carbofuran-3-hydroxy, chlorpyrifos, diazon, fenitrothion, malathion, methiocarb, omethoate, dimethoate, parathion.)	Eau de rivières	200 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg/6mL)	1) 5 mL MeOH/DCM (50:50) + 10 mL eau 2) 10 mL/min 4) séchage 10 min 5) 10 mL MeOH/DCM (50/50) (1mL/min)	Extrait évaporé à sec et repris avec 1mL MeOH et filtré 0.45 µm PTFE	Masia <i>et al.</i> ,2013b
Fipronil et métabolites	Eau de surface sortie STEP	500 mL	SPE	Oasis HLB plus (60 mg/3 ml)	4) séchage 1 min 5) 5 mL ACN, 1 mL /min	Extrait évaporé jusqu'à 1 mL, et repris dans ACN/eau 2mM acétate ammonium (25:75)	Mc Mahen <i>et al.</i> ,2016
18 pesticides et métabolites (3,5,6-trichloropyridinol métabolite du chlorpyrifos)	Eau souterraine	500 mL	SPE	Bond Elut Env (200 mg/ 6 mL)	5) 7 mL acetone	ajout ac.formic 95%	McManus <i>et al.</i> , 2017
5 pesticides (diazinon, malathion, pirimiphos methyl)	Eau potable	1 L	SPE	SepPack C18	1) 1 mL MeOH + 1 mL eau 5) 10 mL n-hexane	Ajout 6 g Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> pour éliminer l'eau après élution. Extrait évaporé à sec et repris dans 10 mL ACN	Mekonen <i>et al.</i> , 2016
30 pesticides (imidaclopride, acetamipride, clothianidine, thiametoxam, 5-hydroxy-imidacloprid)	Eau de surface	100m L	SPE	Oasis HLB (200 mg/6mL)	5) 6mL MeOH/Acetone (60 :40)	Filtration avant SPE (1,0 µm) pH ajusté à 4 avec H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Metcalfe <i>et al.</i> , 2019
Fipronil et métabolites	Eau de surface	200 mL	SPE	Strata-X (200 mg/ 3 mL)	1) MeOH/ACN/eau 5) 2 x 3 mL MeOH/ACN (70:30)	Ajout tampon : 1.25mM ac.acétic 2.5mM acétate ammonium	Michel <i>et al.</i> , 2016
Néonicotinoïdes et fipronil	Eau de surface et eau potable	2mL	SPE en ligne	Hypersep Retain PEP (20mm x 2,1mm, 40-60 µm)	Chargement 1,5mL/min	/	Montiel-Leon <i>et al.</i> , 2018

Pesticides	Matrice	Volume	Technique	Cartouche	Solvants	Conditions particulières	Références bibliographiques
68 pesticides (diméthoate, mevinphos, pirimicarb, thiametoxam)	sortie STEP	200 mL	SPE	Oasis MCX (150 mg/6 mL) et Strata-X (200 mg/ 6 mL)	1) 4 mL MeOH + 4 mL eau acidifiée pH 2 (HCl) 3) 4 mL MeOH/eau (5 :95) 5) 2 x 4 mL MeOH+ 5% NH <sub>3</sub>	Extrait évaporé à sec et repris dans 400 µL MeOH/eau (5:95) puis filtré (0.2µm Phenex-RC)	Nurmi <i>et al.</i> , 2011
25 pesticides (triazine, chloroacétamide, organophosphorées, thiocarbamates)	Eau de surface	5 mL	SPE en ligne	Hypersphere resin GP (-) PLRP-s (+)	Lavage 1 mL eau Elution avec phase mobile	/	Palma <i>et al.</i> , 2014
169 pesticides (carbendazim, carbaryl, carbofuran, chlorpyrifos, dichlorvos, diméthoate, fipronil, imidacloprid, methomyl, pirimiphos, thiametoxam)	Eau de surface	500 mL	SPE	Lichrolut EN (200 mg)	1) 5 mL MeOH + 5 mL eau 5) 5 mL 10 % MeOH dans Ethyl acetate + 6 mL hexane	Extrait évaporé à sec et repris dans 500 µL phase mobile. pH échantillon eau ajusté à 3 (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	Papadakis <i>et al.</i> , 2015
543 pesticides (produits pharmaceutiques, drogues, filtres UV, PAHs, PCBs) (carbendazim, carbaryl, carbofuran, imidacloprid, pirimicarb, thiabendazole)	Eau souterraine et de surface	250 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg)	1) 5 mL MeOH + 5 mL phase mobile 5) 10 mL MeOH	Extrait évaporé à sec et repris dans 0.5 mL MeOH/eau (10:90)	Pitarch <i>et al.</i> , 2016
22 pesticides (fenitrothion, diméthoate, malathion, diazinon)	Eau souterraine	5 mL	SPE en ligne	PLRPs 15-25µm (PI) Hysphere Resin GP 10-12µm (acide, NI)	Conditionnement : 1 mL ACN et 1 mL eau, 5 mL/min Chargement : 1 mL/mn Lavage 1 mL eau, 5 mL /min Elution avec phase mobile	/	Postigo <i>et al.</i> , 2010
96 pesticides (Néonicotinoïdes, carbamates, Ops)	Eau de surface	750µL	Injection directe	C18 (30mm x 2,1mm ; 10µm)	Chargement 1mL/min Eau+0,1%acid formic	/	Quintana <i>et al.</i> , 2019
150 pesticides métabolites (3-hydroxycarbofuran, carbofuran, 3-ketocarbofuran, carbofuran-7-phenol, desphenyl chloridazon, methyl desphenyl chloridazon, EHPC, desmethyl dichlorvos, ométhoate, métabolites fipronil, methiocarb sulfoxyde, demeton-S-methyl)	Eau de surface et souterraine	100 µL	Injection directe	/	/	Pas d'étape d'extraction/concentration	Reemtsma <i>et al.</i> , 2013
279 pesticides (produits pharmaceutiques, drogues) (Ops, carbamates, phenylpyrazoles, NNis)	Eau de surface sortie STEP	200 mL	SPE	Oasis HLB (200 mg)	1) 4 mL MeOH + 8 mL eau 5) 2 x 4 mL MeOH	Extrait évaporé à sec et repris dans 1 mL MeOH/eau (20:80)	Robles-Molina <i>et al.</i> , 2014
450 pesticides (Carbamates, Ops, NNis)	Eau de surface entrée et sortie STEP	100 mL	SPE	Oasis HLB (60 mg/ 3mL)	1) 6 mL MeOH + 6 mL eau 2) 15 min 5) 6 mL MeOH	Extrait évaporé à sec et repris dans 1 mL d'une solution d'eau + 10% MeOH	Rousis <i>et al.</i> , 2017
9 pesticides (hormone, produit pharmaceutique) methiocarb, imidacloprid, thiametoxam, thiacloprid, clothianidine, acetamiprid, triallate)	Eau de surface sortie STEP Eau potable	10 mL	SPE en ligne	Hysphere C18 HD	Conditionnement : 6 mL MeOH + 4 mL eau, 10 mL/min Chargement : 2 mL/min Lavage : 1.5 mL eau	/	Rubirola <i>et al.</i> , 2017

Pesticides	Matrice	Volume	Technique	Cartouche	Solvants	Conditions particulières	Références bibliographiques
					Elution : phase mobile		
302 micropolluants polaires (carbetamide, chloridazon, methyldephenylchloridazon, pirimicarb, carbendazim)	Eau de surface	1 L	SPE	Préparation maison OASIS HLB/Isolute ENV+ Strata XCW/Strata XAW	1) 5 mL MeOH + 10 mL eau 5) 6 mL acétate d'éthyl/MeOH/0,5% NH <sub>3</sub> Acétate d'éthyl/MeOH/1,7% ac.formic	Extrait évaporé jusqu'à 100 µL et repris dans 900 µL eau puis filtré	Ruff <i>et al.</i> , 2015
Néonicotinoïdes	Flaque d'eau	500 mL	SPE	Sep-Pak C18 (1 g/6mL)	1) 6mL MeOH + 6 mL eau 4)Séchage 5) 2 mL HCl/diethylamine dans MeOH	/	Samson-Robert <i>et al.</i> , 2014
20 pesticides (carbaryl, carbofuran et Ops)	Eau de surface	/	SPE	Strata C18	1) 6mL MeOH + 6 mL eau 5) 2 mL hexane + 4mL DCM	Extrait évaporé et repris dans 0,25 mL hexane	Sanche <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoïdes	Eau de surface	250 mL	SPE	Sep-Pak plus C18	1) 5 mL MeOH + 5 mL eau 5) 3 mM ACN/MeOH (2:1 v/v)	Extrait évaporé et repris dans 1mL ACN/eau (20:80)	Sanchez-Bayo <i>et al.</i> , 2014
A compléter			Injection directe				Sandstrom <i>et al.</i> , 2016
7 pesticides et produits de dégradation (3-hydroxycarbofuran)	Eau potable	2 ou 5 mL	SPE en ligne	Oasis HLB (2,1*30, 20µm)	Débit de chargement : 2mL/min Chargement : Eau + 20mM acetate d'ammonium (pH neutre) ou Eau + 0,5% ac. Formique (pH acide) Elution : Phase mobile 0,4 mL/min	/	(Shoemaker, 2016)
8 pesticides (monocrotophos et imidaclopride)	/	/	LLE	/	3 mL ACN	Extrait centrifugé 8 min	Sinha <i>et al.</i> , 2011
24 pesticides (acetamidrid, clothianidine, thiametoxame)	Eau de surface et souterraine	100 µL	Injection directe	/	/	Echantillon filtré 0,20µm	Sjerps <i>et al.</i> , 2019
124 pesticides (carbamates, Ops, NNis, phenylpyrazoles)					1)4 mL MeOH + 4mL eau 2)10 mL 1mL/min 4)Séchage N2 5) 6 mL acétate d'éthyl	Extrait évaporé et repris dans de l'acétate d'éthyl pour GC et phase mobile pour LC	Schwanz <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoïdes	Eau de surface	/	SPE	Oasis HLB	5) 5mL DCM + 5mL MeOH	Echantillon filtré sur 1µm fibre verre	Stojanovic <i>et al.</i> , 2017

Pesticides	Matrice	Volume	Technique	Cartouche	Solvants	Conditions particulières	Références bibliographiques
18 pesticides et métabolites (prosulfocarb)	/	500 µL	SPE en ligne	Oasis HLB (2,1*30, 25µm)	Débit de chargement : 2mL/min Chargement : 1min Elution : Phase mobile 0,4 ml/min	pH échantillon ajusté à 3,4 avec de l'acide acétique	<b>Togola et al., 2014</b>
Néonicotinoïdes	Eau potable		SPE	Bakerbond spe SDB-1 et Bond Elute Plexa	1) 5 mL MeOH + 5 mL eau 5) 5mL MeOH	Extrait évaporé et repris dans 1 mLACN/eau 50/50	<b>Vukovic et al., 2019</b>
Néonicotinoïdes	Eau de surface, eau traitée, eau potable	1L	SPE	Oasis HLB (500mg/6mL)	1) 5mL ACN+ 5mL Eau 5) 6mL ACN	Extrait évaporé et repris dans 1 mLACN/eau 50/50	<b>Wan et al., 2019</b>
40 pesticides & métabolites (produits industriels, produits pharmaceutiques) (carbamates, Ops, phenylpyrazoles, NNis)	Eau potable Eau de surface Sortie STEP	1 mL	SPE en ligne	Hypersil Gold C18 (20 x 2.1 mm, 12µm)	Elution avec phase mobile à 0.6 mL/min	/	<b>Wode et al., 2012</b>
Fipronil	Eau de surface	/	LLE	/	MeCl et 4,4'-dibromoctafluorobiphenyl	/	<b>Wu et al., 2015</b>
Néonicotinoïdes			SPE	Oasis HLB	1) 5mL MeOH + 5 mL eau 4) séchage 3 min 5) 2 x 5 mL MeOH	Extrait évaporé et repris dans 2 mL de phase mobile, filtré (0.22 µm PTFE)	<b>Xie et al., 2011</b>
Néonicotinoïdes	Eau de surface	500 mL	SPE	Poly-Sery HLB (500mg/6mL)	5) 5mL MeOH + 5 mL eau	Extrait évaporé et repris dans 0,5 mL d'ACN	<b>Yi et al., 2019</b> <b>Zhang et al., 2019</b>

**Annexe 4.3. Méthodes d'analyse en chromatographie liquide pour les pesticides**

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
12 pesticides (carbendazim et imidaclopride)	Eau de surface et souterraine	UPLC-MS/MS	BEH C18 (50mm x 2,1mm, 1,7µm)	1 µL, 40°C, 0,450 mL	A: Eau+0,1% ac. formic B: MeOH+0,1% ac. Formic	ESI	QqQ	Almeida <i>et al.</i> , 2019
41 pesticides (chloroacétamide, carbamates, néonicotinoïdes, organophosphorés, triazines)	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Luna 18 (150mm x 2mm, 3µm)	5 µL, 30°C, 0,4 mL/min	A: MeOH+10mM ac. formic B: eau+10mM ac. Formic	ESI	QqQ	Belenguer <i>et al.</i> , 2014
50 pesticides (carbamates, Ops et imidaclopride)	entrée et sortie STEP	HPLCLC-MS/MS	Luna 18 (150mm x 2,1mm, 3µm)	5 µL, 30°C, 0,4 mL/min	A: eau+10mM formate d'ammonium B: MeOH+10mM formate d'ammonium	ESI	QqQ, SRM	Campo <i>et al.</i> , 2013
27 Pesticides (acetamipride, carbendazim, chlorpyrifos, dichlorvos, diméthoate, imidaclopride, pirimicarb, thiabendazole)	sortie STEP	UHPLC-MS/MS	Zorbax Eclipse XDB C18 (50mm x 4,6mm, 1,8µm)	10µL, 0,5mL/min	A: eau+0,1% ac. formic B: ACN	ESI	QqLIT	Campos-Manas <i>et al.</i> , 2017
>400 pesticides (Ops, carbamates, Nnis et phenylpyrazoles)	Eau de surface	LC-HRMS	Accucore aQ C18 (100mm x 2,1mm, 2,6µm)	1 µL, 25°C, 0,3 mL/min	A : Eau+2%MeOH+0,1% ac.formic+5mMformate d'ammonium B : MeOH+2%Eau+0,1% ac.formic+5mMformate d'ammonium	HESI	Orbitrap	Casado <i>et al.</i> , 2019
50 pesticides(3-hydroxycarbofuran, methiocarb, imidaclopride, Ops)	Eau de surface	LC-MS/MS	Luna C18 (150mm x 2,1mm, 3µm)	5 µL, 30°C; 0,4 mL/min	A: eau+10mM formate d'ammonium B: MeOH+10mM formate d'ammonium	ESI	QqQ	Ccancepa <i>et al.</i> , 2016
34 pesticides et métabolites (diazinon, chlorpyrifos, acephate, azinphos-methyl, imidaclopride, methamidophos, chlorpyrifos oxon, diazoxon, pyrimidinol)	Eau de surface	LC-MS	Luna PFP2 (150mm x 4,60mm, 3 µm)	20 µL; 0,3 mL/min	A: MeOH B : Eau+5mM formate d'ammonium pH 5	ESI	Q	Climent <i>et al.</i> , 2019 Cf Herrero-Hernandez <i>et al.</i> , 2013
341 pesticides (néonicotinoïdes, carbamates, Ops)	Eau potable	UHPLC-HRMS	HSS T3 (150mm x 2,1mm, 1,8µm)	0,5 mL/min	A: eau+0,08% ac. formic B: MeOH+0,08% ac. formic	HESI	Orbitrap	Cotton <i>et al.</i> , 2016

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
29 pesticides(carbaryl, carbofuran, chlorpyrifos diazinon, dimethoate, imidacloprid, malathion)	Eau de surface	UHPLC-MS/MS	BEH C18 (100mm x 2,1mm, 1,7µm)	20 µL; 35°C; 0,3 mL/min	A: Eau+3,6mM acetate d'ammonium +5,22mM ac. Formic B: ACN+3,6mM acetate ammonium	ESI+	QqQ	<b>De Geronimo et al.,2014</b>
14 pesticides (carbendazim, carbofuran, chlorpyrifos, imidacloprid, malathion)	Eau de surface et eau potable	HPLC-MS/MS	Zorbax SB-C18 (30mm x 2,1mm ; 3,5µm)	10µL, 0,3mL/min	A: Eau+0,01% ac. Formic B: MeOH+0,01% ac. Formic	ESI	QqQ	<b>De Souza et al., 2019</b>
150 contaminants organiques+ (mycotoxines, drogues médicaments hormones, métabolites, filtres U.V) (carbamates, Ops, NNis)	Eau souterraine et de surface sortie STEP	UHPLC-MS/MS	BEH C18 (100mm x 2,1mm, 1,7µm)	50 µL ; 60°C ; 300 µL/min	A: Eau+0,01% ac. Formic B: MeOH+0,01% ac. Formic	ESI	QTOF	<b>Diaz et al.,2013</b>
14 pesticides	Eau de surface et souterraine	HPLC-MS/MS	Zorbax Eclipse XDB C18 (75mm x 4,6mm, 3,5µm)	10 µL ; 0,5 mL/min	A: Eau B: MeOH C: 10% acide acetic	ESI	QqLIT	<b>Dujakovic et al.,2010</b>
13 pesticides (imidaclopride et fipronil)	Eau de surface et eau traitée	UHPLC-MS/MS	Zorbax Eclipse plus C18 (50mm x 2,1mm, 1,8µm)	2 µL, 40°C, 0,5 mL/min	A: Eau+0,1% ac. formic+5mM formate ammonium B: MeOH+5,6mM ac. formic+5mM formate ammonium	ESI+/-	MRM	<b>Elfikrie et al., 2020</b>
54 pesticides	Eau usée	UHPLC-MS/MS	Kinetex XB-C18 (50mm x 2,1mm, 1,7µm)	5 µL, 30°C, 0,3 mL/min	A: Eau+0,1% ac. formic B: MeOH+0,1% ac. Formic	HESI	Orbitrap	<b>Farré et al.,2014</b>
48 pesticides et 19 métabolites	Eau potable Eau usée	HPLC-MS/MS	C8 (150 mm x 4.6 mm, 5µm)	5 µL, 0.6 mL/min, 25°C	A : Eau+0.1% ac.formic B : ACN	ESI	QqQ, SRM	<b>Fenoll et al.,2011</b>
19 pesticides (dimethoate, imidaclopride, indoxacarb)	Eau de surface	UPLC-HRMS	Hypersil GOID (50mm x 2,1mm ; 1,9µm)	0,2 mL/min	A: Eau+0,1% ac. formic+4mM formate ammonium B: MeOH+0,1% ac. formic +5mM formate ammonium	ESI	Orbitrap	<b>Fernandez et al., 2014</b>
101 pesticides et métabolites	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Zorbax XDB C8 (150mm x 4,6mm, 5µm)	50 µL, 25°C, 0,6 mL/min	A: ACN B: Eau+0,1% ac formic	ESI	QTOF	<b>Ferrer et al.,2007</b>

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
20 pesticides (chlorpyrifos, carbendazim, thiabendazole et 3,5,6-trichloropyridinol)	Eau de surface et souterraine	UPLC-HRMS	CORTECS C18 (100 mm x 2,1mm, 2,7µm)	20 µL, 0,3 mL/min	A: Eau+0,01% ac.formic B: MeOH+0,01% ac.formic		QTOF	Fonseca <i>et al.</i> , 2019
300 pesticides	Eau de rivières sortie STEP	UHPLC-MS/MS	XDB-C18 (50mm x 4,6mm, 1,8µm)	20 µL, 0,6 mL/min	A: ACN+0,1% ac. Formic+5%eau B: Eau+0,1% ac. Formic (pH 3,5)	ESI	QTOF	Gomes <i>et al.</i> , 2010
41 pesticides	sortie STEP	LC-MS/MS	Kinetex C18	0,5 mL/min	A: MeOH B: Eau+0,1% ac.formic+5mM acetate ammonium	ESI	QqQ, MRM	Gonzalez-Rey <i>et al.</i> ,2015
44 pesticides (3-hydroxycarbofuran, carbaryl, carbofuran, dimethoate, imidacloprid, methomyl, norflurazon, norflurazon desmethyl, pirimicarb, thiodicarb)	Eau de surface	UHPLC-HRMS	Zorbax Eclipse Plus (150 mm x 2,1mm, 1,8µm)	5 µL, 30°C	A : Eau+0,1% ac.formic+5mMammonium formate B : MeOH+0,1%ac.formic +5mMammonium	ESI	QTOF	Guibal <i>et al.</i> , 2015
78 pesticides, métabolites et produits de transformations	Eau de surface et souterraine sortie STEP	UHPLC-MS/MS	BEH C18 (100 mm x 2,1mm, 1,7µm)	50 µL, 40°C, 300 µL/min	A: Eau+0,01% ac.formic B: MeOH+0,01% ac.formic	ESI	QTOF	Hernandez <i>et al.</i> ,2015 Della-Flora <i>et al.</i> , 2019
58 pesticides	Eau souterraine et de surface	HPLC-MS/MS	Luna PFP2 (150mm x 4,60mm, 3 µm)	20 µL; 0,3 mL/min	A: MeOH B : Eau+5mM formate d'ammonium pH 5	ESI	Q	Herrero-Hernandez <i>et al.</i> ,2013
33 (Herbicides et insecticides)	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Luna PFP2 (150mm x 4,60mm, 3 µm)	20 µL; 0,3 mL/min	A: MeOH B : Eau+5mM formate d'ammonium pH 6	ESI	Q	Herrero-Hernandez <i>et al.</i> ,2017
Néonicotinoïdes	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Zorbax Eclipse XDB C18 (150mm x 2,1mm, 3,5µm)	0,6 mL/min	A: Eau+5mM ac.formic B: ACN	ESI	QqQ, MRM	Hladik <i>et al.</i> ,2014 Hladik <i>et al.</i> , 2018
33 pesticides	Eau de surface et souterraine	UHPLC-MS/MS	HSS T8 (1,8µm)	10 µL, 40°C, 0,4 mL/min	A: Eau+10mM acétate d'ammonium B: ACN+0,1% ac. Formic	ESI	QqQ, MRM	Houbraken <i>et al.</i> ,2017
43 pesticides polaires	Eau souterraine Eau de surface	HPLC-MS/MS	Atlantis T3 (150mm x 3mm, 3µm)	30°C, 0,3 mL/min	A: Eau+5mM acétate ammonium B: MeOH+0,1% ac. Formic	ESI	QqQ	Huntsha <i>et al.</i> ,2012

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
37 pesticides chloridazon	Eau de surface (irrigation et rivières)	HPLC-MS/MS	Poroshell 120 EC-C18 (50mm x 4,6mm, 2,7µm)	5µL, 30°C, 0,35mL/min	A: Eau+5mM acétate d'ammonium+0,01% ac. formic B: ACN	ESI	QqQ	Hurtado-Sanchez <i>et al.</i> ,2013
300 pesticides et 1100 produits de dégradation	Eau souterraine	HPLC-HRMS	Atlantis T3 (150mm x 3mm; 3µm)	100 µL, 0,3 mL/min	A: Eau+0,1% ac. Formic B: MeOH+0,1% ac. Formic	ESI	Orbitrap	Kiefer <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoïdes	Eau potable	HPLC-MS/MS	Zorbax Eclipse XDB C18 (150mm x 2,1mm, 3,5µm)	0,6 mL/min	A: Eau+5mM ac.formic B: ACN	∅	QqQ, MRM	Klarich <i>et al.</i> ,2017
22 pesticides	Eau souterraines	HPLC-MS/MS	Purospher STAR RP 18 (125mm x 2mm,5µm)	/	A: ACN B: Eau	ESI	QqQ, SRM	Kock-Schulmeyer <i>et al.</i> ,2014
54 produits chimiques polaires	sortie STEP	HPLC-MS/MS	Hypersil Gold (100mm x 2,1mm, 3µm)	5 µL, 0,25 mL/min	A: Eau+0,1% ac.acetic B: ACN	ESI	QqQ, MRM	Loos <i>et al.</i> , 2013
18 Herbicides	Eau de surface	UHPLC-MS/MS	Zorbax Eclipse plus C18 (50 mmx 2.1 mm, 1.8µm)	20 µL, 40°C, 200 µL/min	A: Eau+0,1% ac. Formic B: ACN+0,1% ac. Formic	ESI+/-	QTOF, « SCAN MS »	Lucini <i>et al.</i> , 2015
Néonicotinoïdes	Eau de surface	UPLC-MS/MS	HSST3 (100mm x 2,1mm, 1,8µm)	5 µL, 30°C, 0,25 mL/min	A: Eau + 0,005% ac;Formic B: ACN	ESI	XEVO TQS	Mahai <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoïdes	Zone humide	HPLC-MS/MS	XterraMS C8 (100 mm x 2,1mm, 3,5µm)	20 µL, 30°C	A: Eau+0,1% ac. Formic B: ACN+eau (9:1) +0,1%ac. Formic	ESI+	QqQ, MRM	Main <i>et al.</i> ,2014
13 pesticides	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Atlantis T3 (100 mm x 2.1 mm, 3µm)	20 µL, 30°C, 400 µL/min	A: Eau+0,1% ac. Formic B: ACN+0,1%ac. Formic	ESI	QqQ, MRM	Margoum <i>et al.</i> , 2015
42 pesticides	Eau de rivière Entrée STEP	HPLC-MS/MS	Poroshell 12D EC-C18 (50mm x 30mm, 2,7 µm)	5 µL ; 0,4 mL/min	A: Eau+10mM formate d'ammonium B: MeOH+10mM formate d'ammonium	ESI+/-	QTOF, IDA	Masia <i>et al.</i> , 2014
43 Pesticides et produits de dégradations	Eau de surface entrée et sortie STEP	HPLC-MS/MS	Luna C18 (150mm x 2,1mm, 3µm)	5µL; 30°C; 0,4 mL/min	A: Eau+10mM formate d'ammonium B: MeOH+10mM formate d'ammonium	ESI	QqQ, SRM	Masia <i>et al.</i> ,2013a

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
50 pesticides	Eau de surface entrée et sortie de STEP	UHPLC-MS/MS	BEH C18 (100 mm x 2,1mm, 1,7µm)	40°C; 0,3 mL/min	A: Eau+0,01% ac. Formic B: MeOH+0,01% ac. formic	ESI	QTOF, SRM	Masia <i>et al.</i> , 2013b
Fipronil	Eau de surface sortie STEP	HPLC-MS/MS	Eclipse plus C8 (50mm x 2,1mm, 3,5µm)	30°C; 0,2 mL/min	A: Eau+MeOH (95:5 v/v)+0,4mM formate ammonium B: MeOH+eau (95:5 v/v)+0,4mM formate ammonium	ESI-	QTOF	Mc Mahen <i>et al.</i> , 2016
18 pesticides et métabolites	Eau souterraine	UHPLC-MS/MS	BEH C18 (2.1 mm x 100 mm, 1.7 µm)	20 µL, 60°C, 0.6 mL/min	A: Eau+0,01% ac. Formic B: ACN+0,01% ac. formic	ESI	QqQ,SRM	McManus <i>et al.</i> , 2017
5 pesticides	Eau potable	UHPLC-MS/MS	HSS T3 (1,8µm)	5 µL; 40°C; 0,4mL/min		ESI	QqQ, MRM	Mekonen <i>et al.</i> , 2016
30 pesticides (imidaclopride, acetamipride, clothianidine, thiametoxam, 5-hydroxy-imidacloprid)	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Geneis Reverse phase C18 (150mm x 2,1 mm ; 4µm)		A : Eau+ 5mM acétate ammonium B : ACN+0,1% ac. acetic	ESI	QTrap	Metcalfe <i>et al.</i> , 2019
Fipronil et métabolites	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Kinetex C18 (100mm x 2,1mm, 2,6µm)	28°C, 0,220 mL/min	A: Eau+5,6mM ac.acetic+5mM acetate ammonium B: MeOH+5,6mM ac.acetic+5mM acetate ammonium	ESI-	QqLIT, MRM	Michel <i>et al.</i> , 2016
322 micropolluants polaire et semi polaire (129 pesticides et 49 métabolites)	Eau de surface	UPLC-HRMS	Xbridge C18	-	A: Eau+0,1% ac. formic B: MeOH+0,1% ac. formic	ESI+/-	Orbitrap	Moschet <i>et al.</i> , 2015
Néonicotinoïdes et fipronil	Eau de surface et eau potable	UPLC-MS/MS	Hypersil Gold C18 (50mm x 2,1mm ; 1,9µm)	30°C, 0,350 µL/min	A : Eau + 0, 1% ac.formic B : MeOH + 0,1% Ac.formic	HESI	QqQ	Montiel-Leon <i>et al.</i> , 2018

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
68 pesticides	sortie STEP	UHPLC-MS/MS	BEH C18 (100 mm x 2,1mm, 1,7µm)	5 µL, 35°C; 0,45 mL/min	A: Eau+5mM bicarbonate d'ammonium (pH 9,5) B: MeOH (mode positif) A: Eau+0,05% ac. Acétic (mode négatif) B: MeOH+0,05% ac. acétic	ESI+/-	QTOF	Nurmi <i>et al.</i> ,2011
25 pesticides	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Purospher STAR-RP 18 (125mm x 2mm, 5µm)		A: ACN B: Eau	ESI	QqQ, SRM	Palma <i>et al.</i> ,2014
169 pesticides	Eau de surface	HPLC-MS/MS	C18 Hypurity (50mm x 2,1mm, 3µm)	20 µL, 40°C	A: Eau+MeOH (9:1)+5mM acétate ammonium B: Eau+MeOH (1:9)	ESI	QqQ	Papadakis <i>et al.</i> ,2015
484 polluants émergents (27 Néonicotinoïdes, phenylpyrazoles, carbamates et Ops )	Eau de surface	LC-HRMS	Kinetex C18 EVO (50mm x 2,1mm; 2,6µm) avec pre-colonne (5 x 2,1mm)	100 µL, 40°C	A : Eau + 0, 1% ac.formic B : MeOH + 0,1% Ac.formic	ESI	Orbitrap	Peng <i>et al.</i> , 2019
543 pesticides	Eau souterraine et de surface	UHPLC-MS/MS	BEH C18 (50 mm x 2,1mm, 1,7µm)	1 µL, 0,3 mL/min	A: Eau+0,01% NH <sub>3</sub> B: MeOH+0,01% NH <sub>3</sub>	ESI	QqQ	Pitarch <i>et al.</i> ,2016
543 pesticides	Eau souterraine et de surface	UHPLC-MS/MS	HSS T3 (100mm x 2.1mm, 1.8µm)	20 µL, 300 µL/min	A : Eau+ 0.1mM acétate ammonium B : MeOH+0.1mM acétate ammonium	ESI	QTOF	Pitarch <i>et al.</i> ,2016
22 pesticides	Eau souterraine	HPLC-MS/MS	Purosphere Star RP-18 end capped (125*2mm, 5µm)	0,3 mL/min	A: ACN B: Eau	ESI	QqLIT, SRM	Postigo <i>et al.</i> ,2010
33 pesticides (3-hydroxycarbofuran, carbofuran, carbaryl, carbendazim, chlorpyrifos, dimethoate, pirimicarb, methomyl)	Eau douce	HPLC-MS/MS	Gemini-NX-C18 (100mm x 2mm ; 3µm)	0,4 mL/min	A : Eau+5mM acetate d'ammonium B : ACN	ESI	QqQ	Poulier <i>et al.</i> , 2014 Lissalde <i>et al.</i> , 2011

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
96 pesticides (NNis, Carbamates, Ops)	Eau de surface et eau traitée	UHPLC-MS/MS	C18 (100mm x 2,1mm x 2µm)	40°C, 0,4 mL/min	A : Eau+0,1% ac.formic B : ACN + 0,1%ac.formic	HESI	QqQ EVOQ Elite, SRM	Quintana <i>et al.</i> , 2019
150 métabolites de pesticides	Eau de surface et souterraine	HPLC-MS/MS	Synergy FusionRP 100A (50mm x 2 mm, 2,5µm)	100 µL; 30°C; 250 µL/min	A: Eau+MeOH (9:1)+0,2 % ac.acetic B: Eau/MeOH (1:9)+0,2% ac.acetic	ESI	QqLIT, MRM	Reemtsma <i>et al.</i> , 2013
279 pesticides	Eau de surface sortie STEP	UHPLC-MS/MS	Zorbax Eclipse plus C18 (50mm x 4,6mm, 1,8µm)	20µL; 0,5mL/min	A: Eau+0,1% ac. Formic B: ACN+0,1% ac. Formic	ESI	QTOF	Robles-Molina <i>et al.</i> , 2014
450 pesticides	Eau de surface entrée et sortie STEP	UHPLC-MS/MS	BEH C18 (100 mm x 2,1mm, 1,7µm)	20 µL; 40°C; 300 µL/min	A : Eau+0.1% acide acétique B : ACN	ESI+/-	QTOF	Rousis <i>et al.</i> , 2017
9 pesticides	Eau de surface sortie STEP Eau potable	HPLC-MS/MS	Kinetex Evo C18 (100mm x 2,1mm, 2,6µm)	20 µL; 30°C; 0,2 mL/min	A: MeOH+0,1% ac.formic (mode positif) A: MeOH+0,05% NH <sub>4</sub> OH (mode négatif)	ESI	QqLIT	Rubirola <i>et al.</i> , 2017
302 micropolluants polaires	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Xbridge C18 (50mm x 2,1mm, 3,5µm)	200 µL/min	A: Eau+0,1% ac. formic B: MeOH+0,1% ac. Formic	ESI	Orbitrap, full scan	Ruff <i>et al.</i> , 2015
Néonicotinoïdes	Flaque d'eau	HPLC-MS/MS	Halo C18 (50mm x 4.6mm, 2.7µm)	/	/	ESI+	QTOF	Samson-Robert <i>et al.</i> , 2014
Néonicotinoïdes	Eau de surface	UHPLC-UV	BEH C18 (50mm x 2,1mm, 1,7µm) Zorbax SB C18 (150mm x 4,6mm, 5µm)	10 µL; 0,2 mL/min 50 µL; 1mL/min	A: ACN+Eau (15:85 v/v) A: ACN+Eau (25:85 v/v)	/	/	Sanchez-Bayo <i>et al.</i> , 2014
113 pesticides et 116 produits de dégradation	Eau de surface	UHPLC-MS/MS	Zorbax Eclipse Plus C18 (100mm x 3mm ; 1,8µm)	100 µL, 0,6 mL/min, 50°C ou 60°C mode ESI -	A : Eau+0,05%ac.formic+10,4mM formate d'ammonium B : MeOH A : Eau+0,2%ac.acetic B : ACN	ESI+/-	QqQ	Sandstrom <i>et al.</i> , 2016 Van Metre <i>et al.</i> , 2017
Néonicotinoïdes	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Gemini C18 (150mm)	50 µL; 1 mL/min	A: Eau+5mM ac.formic B: MeOH+5mM ac.formic	ESI	QqQ	Schaafsma <i>et al.</i> , 2015

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
7 pesticides	Eau potable	UPLC-MS/MS	HSS T3 (2,1*50mm, 1,8µm)	2 ou 5 mL, 30°C, 0,4 mL/min	A : Eau+20mM acetate ammonium B : ACN A' : Eau+0,5% ac.formic B' : ACN+0,5% ac. Formic	ESI +	Xevo TQ	Shoemaker <i>et al.</i> , 2016
8 pesticides	Eau souterraine	HPLC-MS/MS	Phenomenex C18 reversed phase (50mm x 4,68mm, 5µm)	10 µL; 20°C; 0,5mL/min	A: ACN+0,1% ac.formic+eau	ESI	QqLIT	Sinha <i>et al.</i> ,2011
24 pesticides (acetamipride, clothianidine,thiametoxam)	Eau de surface et souterraine	UPLC-MS/MS	Hypersil GOLD (100 mm x 2,1 x 1,9 µm)	100 µL, 25°C, 0,3 mL/min	A: Eau+0,05% ac. acetic B : ACN+0,05% ac. acetic	HESI +	QqQ	Sjerps <i>et al.</i> , 2019
39 pesticides (fipronil, oxamyl, thiametoxam, carbendazim, methomyl, imidacloprid, thiophanate-methyl, carbofuran, pirimicarb, chlothianidine, carbaryl, methiocarb)	Eau potable	HPLC-MS/MS	Zorbax Extend C18 (100 mm x 2,1 x 1,8 µm)	10 µL, 0,3 mL/min	A : Eau+0,1 ac.formic B :ACN	ESI +	QqQ MRM	Schwartz <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoides	Eau de surface	UPLC-HRMS	Eclipse Plus C18 (150mmx 2,1mm x1,8µm)	0,4 mL/min	A : 95%ACN+0,1%ac. Formic B :Eau+0,1% ac.formic	ESI +	QTOF	Stojanovic <i>et al.</i> , 2017
18 pesticides et métabolites	/	HPLC-MS/MS	HSST3 (2,1 * 150mm, 1,7µm)	500 µL, 0,4 ml/min	A: Eau+0,05% ac. Formic B : ACN+0,05% ac.formic	ESI	Quattro Premier XE TQ	Togola <i>et al.</i> , 2013
134 pesticides	Eau de surface et eau potable	UPLC-HRMS	BEH C18 (100 mm x 2,1mm, 1,7µm) ESI- HSST3 (100mm x 2,1mm, 1,8µm) ES+	5 µL, 0,5 mL/min	A : Eau+0,01% ac.formic+5mM ammonium formate B : ACN+0,01%ac.formic A : Eau+0,01% ammonium hydroxide+5mM ammonium acetate B : ACN+0,01% ammonium hydroxyde	ESI+/-	QTOF	Tröger <i>et al.</i> , 2018

Pesticides	Matrice	Technique	Colonne	Volume injection, température, débit	Solvants	Ionisation	Analyseurs et mode de détection	Références bibliographiques
Néonicotinoïdes	Eau potable	HPLC-MS/MS	Zorbax XDB C18 (50mm x 4,6mm ;1,8µm)	5 µL, 30°C,0,4 mL/min	A: Eau+1%MeOH+0,1% ac. Formic B: MeOH+0,1% ac. Formic	ESI	QqQ	Vukovis <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoïdes	Eau de surface, eau traitée et eau potable	UPLC-MS/MS	HSST3 (100mm x 2,1mm, 1,8µm)	30°C	A: Eau + 0,0005% ac;Formic B: ACN+ 0,0005% ac;Formic	ESI	XEVO TQS	Wan <i>et al.</i> , 2019
40 pesticides et métabolites	Eau potable Eau de surface sortie STEP	HPLC-MS/MS	C18 Core-selle Accucore RP-MS (50mm x 2,1mm, 2,6µm)	1 mL, 30°C, 1 mL/min puis 0,6 mL/min	A: Eau+1%MeOH+0,1% ac. Formic B: MeOH+0,1% ac. Formic	HESI	Orbitrap	Wode <i>et al.</i> ,2012
Néonicotinoïdes		HPLC-MS/MS	ZORBAX Eclipse XDB-C8 (150mm x 4,6mm, 5µm)	30°C; 0,4 mL/min	A: Eau+0,1% ac. Formic B: ACN	/	QqQ, MRM	Xie <i>et al.</i> ,2011
Néonicotinoïdes	Eau de surface	HPLC-MS/MS	Eclipse plus C18 (100mm x 2,1mm, 1,8µm)	2µL, 40°C, 0,3 mL/min	A: Eau+0,1% ac. Formic B: ACN	ESI	Qtrap	Xiong <i>et al.</i> , 2019
Néonicotinoïdes	Eau de surface	UPLC-MS/MS	Hypersil GOLD C18 (100mmx 2,1mm ;1,9µm)	3µL, 40°C, 0,3 mL/min	A: Eau+0,1% ac. Formic B: ACN	ESI	QqQ	Yi <i>et al.</i> , 2019 Zhang <i>et al.</i> , 2019

## Références bibliographiques

- Affum, A. O., Acquaaah, S. O., Osaе, S. D., & Kwaansa-Ansah, E. E., 2018. Distribution and risk assessment of banned and other current-use pesticides in surface and groundwaters consumed in an agricultural catchment dominated by cocoa crops in the Ankobra Basin, Ghana. *Science of the Total Environment*, 633, 630–640.
- Almeida, M. B., Madeira, T. B., Watanabe, L. S., Meletti, P. C., & Nixdorf, S. L., 2019. Pesticide Determination in Water Samples from a Rural Area by Multi-Target Method Applying Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 30(8), 1657–1666.
- Barco-Bonilla, N., Romero-Gonzalez, R., Plaza-Bolamos, P., Garrido Frenich, A., & Martinez Vidal, J. L., 2010. Analysis and study of the distribution of polar and non-polar pesticides in wastewater effluents from modern and conventional treatments. *Journal of Chromatography A*, 1217(50), 7817–7825.
- Belenguer, V., Martinez-Capel, F., Masiá, A., & Picó, Y., 2014. Patterns of presence and concentration of pesticides in fish and waters of the júcar river (eastern Spain). *Journal of Hazardous Materials*, 265, 271–279.
- Cahill, M. G. et al. (2012) ‘A critical evaluation of liquid chromatography with hybrid linear ion trap-Orbitrap mass spectrometry for the determination of acidic contaminants in wastewater effluents’, *Journal of Chromatography A*. Elsevier B.V., 1270, pp. 88–95.
- Camino-Sánchez, F. J., Zafra-Gómez, A., Ruiz-García, J., & Vílchez, J. L., 2013. Screening and Quantification of 65 Organic Pollutants in Drinking Water by Stir Bar Sorptive Extraction-Gas Chromatography-Triple Quadrupole Mass Spectrometry. *Food Analytical Methods*, 6(3), 854–867.
- Campo, J., Masiá, A., Blasco, C., & Picó, Y., 2013. Occurrence and removal efficiency of pesticides in sewage treatment plants of four Mediterranean River Basins. *Journal of Hazardous Materials*, 263, 146–157.
- Campos-Mañas, M. C., Plaza-Bolaños, P., Sánchez-Pérez, J. A., Malato, S., & Agüera, A., 2017. Fast determination of pesticides and other contaminants of emerging concern in treated wastewater using direct injection coupled to highly sensitive ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1507, 84–94.
- Cavaliere, B., Monteleone, M., Naccarato, A., Sindona, G., & Tagarelli, A., 2012. A solid-phase microextraction-gas chromatographic approach combined with triple quadrupole mass spectrometry for the assay of carbamate pesticides in water samples. *Journal of Chromatography A*, 1257, 149–157.
- Casado, J., Brigden, K., Santillo, D., & Johnston, P., 2019. Screening of pesticides and veterinary drugs in small streams in the European Union by liquid chromatography high resolution mass spectrometry. *Science of the Total Environment*, 670, 1204–1225.
- Ccanccapa, A., Masiá, A., Navarro-Ortega, A., Picó, Y., & Barceló, D., 2016. Pesticides in the Ebro River basin: Occurrence and risk assessment. *Environmental Pollution*, 211, 414–424.

- Chen, Y., Yu, K., Hassan, M., Xu, C., Zhang, B., Gin, K. Y. H., & He, Y., 2018. Occurrence, distribution and risk assessment of pesticides in a river-reservoir system. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 166, 320–327.
- Climent, M. J., Herrero-Hernández, E., Sánchez-Martín, M. J., Rodríguez-Cruz, M. S., Pedreros, P., & Urrutia, R., 2019. Residues of pesticides and some metabolites in dissolved and particulate phase in surface stream water of Cachapoal River basin, central Chile. *Environmental Pollution*, 251, 90–101.
- Clisson, C., 2015. Evaluation de l'extraction sur barreau absorbant (SBSE) pour la mesure de pesticides à des niveaux traces dans les eaux brutes pour la surveillance des milieux aquatiques.
- Cotton, J., Leroux, F., Broudin, S., Poirel, M., Corman, B., Junot, C., & Ducruix, C., 2016. Development and validation of a multiresidue method for the analysis of more than 500 pesticides and drugs in water based on on-line and liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry. *Water Research*, 104, 20–27.
- Della-Flora, A., Wielens Becker, R., Frederigi Benassi, S., Theodoro Toci, A., Cordeiro, G. A., Ibáñez, M., Portolés, T., Hernández, F., Boroski, M., & Sirtori, C., 2019. Comprehensive investigation of pesticides in Brazilian surface water by high resolution mass spectrometry screening and gas chromatography–mass spectrometry quantitative analysis. *Science of the Total Environment*, 669, 248–257.
- De Gerónimo, E., Aparicio, V. C., Bárbaro, S., Portocarrero, R., Jaime, S., & Costa, J. L., 2014. Presence of pesticides in surface water from four sub-basins in Argentina. *Chemosphere*, 107, 423–431.
- De Souza, R. M., Seibert, D., Quesada, H. B., de Jesus Bassetti, F., Fagundes-Klen, M. R., & Bergamasco, R., 2020. Occurrence, impacts and general aspects of pesticides in surface water: A review. *Process Safety and Environmental Protection*, 135, 22–37.
- Decision 495/2015/EU of 20 March 2015 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council, *Off. J. Eur. Union* 78 (2015) 40–42.
- Diaz, R., Ibáñez, M., Sancho, J. V., & Hernández, F., 2013. Qualitative validation of a liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry screening method for organic pollutants in waters. *Journal of Chromatography A*, 1276, 47–57.
- Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy, *Off. J. Eur. Union* 226 (2013) 1–17.
- Dujaković, N., Grujić, S., Radišić, M., Vasiljević, T., & Laušević, M., 2010. Determination of pesticides in surface and ground waters by liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 678(1), 63–72.
- Elfikrie, N., Ho, Y. Bin, Zaidon, S. Z., Juahir, H., & Tan, E. S. S., 2020. Occurrence of pesticides in surface water, pesticides removal efficiency in drinking water treatment plant and potential health risk to consumers in Tenggi River Basin, Malaysia. *Science of the Total Environment*, 712.

- Farré, M., Picó, Y., & Barceló, D., 2014. Application of ultra-high-pressure liquid chromatography linear ion-trap orbitrap to qualitative and quantitative assessment of pesticide residues. *Journal of Chromatography A*, 1328, 66–79.
- Ferrer, I. and Thurman, E. M., 2007 ‘Multi-residue method for the analysis of 101 pesticides and their degradates in food and water samples by liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry’, *Journal of Chromatography A*, 1175(1), pp. 24–37.
- Fonseca, E., Renau-Pruñonosa, A., Ibáñez, M., Gracia-Lor, E., Estrela, T., Jiménez, S., Pérez-Martín, M. Á., González, F., Hernández, F., & Morell, I., 2019. Investigation of pesticides and their transformation products in the Júcar River Hydrographical Basin (Spain) by wide-scope high-resolution mass spectrometry screening. *Environmental Research*, 177, 108570
- Gervais, G. et al., 2008 ‘Ultra-pressure liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry for multiresidue determination of pesticides in water’, *Journal of Chromatography A*, 1202(2), pp. 163–172.
- Glinski, D. A., Purucker, S. T., Van Meter, R. J., Black, M. C., & Henderson, W. M., 2018. Analysis of pesticides in surface water, stemflow, and throughfall in an agricultural area in South Georgia, USA. *Chemosphere*, 209, 496–507.
- Gómez, M. J., Gómez-Ramos, M. M., Malato, O., Mezcua, M., & Fernández-Alba, A. R., 2010. Rapid automated screening, identification and quantification of organic micro-contaminants and their main transformation products in wastewater and river waters using liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry with an accurate-mass. *Journal of Chromatography A*, 1217(45), 7038–7054.
- Gonzalez-Rey, M., Tapie, N., Le Menach, K., Dévier, M. H., Budzinski, H., & Bebianno, M. J. 2015. Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. *Marine Pollution Bulletin*, 96(1–2), 384–400.
- Hernández, F., Ibáñez, M., Portolés, T., Cervera, M. I., Sancho, J. V., & López, F. J., 2015. Advancing towards universal screening for organic pollutants in waters. *Journal of Hazardous Materials*, 282, 86–95.
- Herrero-Hernández, E., Andrades, M. S., Álvarez-Martín, A., Pose-Juan, E., Rodríguez-Cruz, M. S., & Sánchez-Martín, M. J., 2013. Occurrence of pesticides and some of their degradation products in waters in a Spanish wine region. *Journal of Hydrology*, 486, 234–245.
- Herrero-Hernández, Eliseo, Rodríguez-Cruz, M. S., Pose-Juan, E., Sánchez-González, S., Andrades, M. S., & Sánchez-Martín, M. J., 2017. Seasonal distribution of herbicide and insecticide residues in the water resources of the vineyard region of La Rioja (Spain). *Science of the Total Environment*, 609, 161–171.
- Hladik, M. L., Kolpin, D. W., & Kuivila, K. M., 2014. Widespread occurrence of neonicotinoid insecticides in streams in a high corn and soybean producing region, USA. *Environmental Pollution*, 193, 189–196.
- Hladik, M. L., Main, A. R., & Goulson, D., 2018. Environmental Risks and Challenges Associated with Neonicotinoid Insecticides. *Environmental Science and Technology*, 52(6), 3329–3335.

- Houbraken, M., Habimana, V., Senaeve, D., López-Dávila, E., & Spanoghe, P., 2017. Multi-residue determination and ecological risk assessment of pesticides in the lakes of Rwanda. *Science of the Total Environment*, 576, 888–894.
- Huntscha, S., Singer, H. P., Mc Ardell, C. S., Frank, C. E., & Hollender, J., 2012. Multiresidue analysis of 88 polar organic micropollutants in ground, surface and wastewater using online mixed-bed multilayer solid-phase extraction coupled to high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1268, 74–83.
- Hurtado-Sánchez, M. C., Romero-González, R., Rodríguez-Cáceres, M. I., Durán-Merás, I., & Frenich, A. G., 2013. Rapid and sensitive on-line solid phase extraction-ultra high-performance liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry analysis of pesticides in surface waters. *Journal of Chromatography A*, 1305, 193–202.
- Ibrahim, I., Togola, A., & Gonzalez, C., 2013. In-situ calibration of POCIS for the sampling of polar pesticides and metabolites in surface water. *Talanta*, 116, 495–500.
- Kiefer, K., Müller, A., Singer, H., & Hollender, J., 2019. New relevant pesticide transformation products in groundwater detected using target and suspect screening for agricultural and urban micropollutants with LC-HRMS. *Water Research*, 165, 114972.
- Klarich, K. L., Pflug, N. C., DeWald, E. M., Hladik, M. L., Kolpin, D. W., Cwiertny, D. M., & LeFevre, G. H., 2017. Occurrence of Neonicotinoid Insecticides in Finished Drinking Water and Fate during Drinking Water Treatment. *Environmental Science and Technology Letters*, 4(5), 168–173.
- Köck-Schulmeyer, M., Ginebreda, A., Postigo, C., Garrido, T., Fraile, J., López de Alda, M., & Barceló, D., 2014. Four-year advanced monitoring program of polar pesticides in groundwater of Catalonia (NE-Spain). *Science of the Total Environment*, 470–471, 1087–1098.
- Leonco, S., & Développement, S. L., 2018. Développement méthodologique pour l'analyse d'une large gamme de composés dans le milieu aquatique To cite this version : HAL Id : tel-01755716 docteur de l'université de bordeaux I Ecole Doctorale des Sciences Chimiques.
- Leselier, E., 2016. A Simple and Interactive Column Classification for Reversed-Phase Liquid Chromatography: The Carotenoid Test, Part 1: Studied Properties, Probes, and Fundamentals. *LC-GC Europe*. Oct2016, Vol. 29 Issue 10, p581-588. 8p.
- Lissalde, S., Mazzella, N., Fauvelle, V, Delmas, F., Mazellier, P., Legube, B., 2011. Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry method for thirty-three pesticides in natural water and comparison of performance between classical solid phase extraction and passive sampling approaches. *J Chromatogr A*. 1218(11):1492-502.
- Loos, R., Carvalho, R., António, D. C., Comero, S., Locoro, G., Tavazzi, S., Paracchini, B., Ghiani, M., Lettieri, T., Blaha, L., Jarosova, B., Voorspoels, S., Servaes, K., Haglund, P., Fick, J., Lindberg, R. H., Schwesig, D., & Gawlik, B. M., 2013. EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Water Research*, 47(17), 6475–6487.
- Loos, R., Locoro, G., Comero, S., Contini, S., Schwesig, D., Werres, F., Balsaa, P., Gans, O., Weiss, S., Blaha, L., Bolchi, M., & Gawlik, B. M., 2010. Pan-European survey on the

occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. *Water Research*, 44(14), 4115–4126.

Loos, R. et al., 2013 ‘EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents’, *Water Research*, 47(17), pp. 6475–6487.

Lucini, L. et al., 2015 ‘QqQ and Q-TOF liquid chromatography mass spectrometry direct aqueous analysis of herbicides and their metabolites in water’, *International Journal of Mass Spectrometry*. Elsevier B.V., 392, pp. 16–22.

Mahai, G., Wan, Y., Xia, W., Yang, S., He, Z., & Xu, S., 2019. Neonicotinoid insecticides in surface water from the central Yangtze River, China. *Chemosphere*, 229, 452–460.

Main, A. R., Headley, J. V., Peru, K. M., Michel, N. L., Cessna, A. J., & Morrissey, C. A., 2014. Widespread use and frequent detection of neonicotinoid insecticides in wetlands of Canada’s prairie pothole region. *PLoS ONE*, 9(3).

Margoum, C., Guillemain, C., Yang, X., & Coquery, M., 2013. Stir bar sorptive extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of pesticides in water samples: Method validation and measurement uncertainty. *Talanta*, 116, 1–7

Masiá, A., Ibáñez, M., Blasco, C., Sancho, J. V., Picó, Y., & Hernández, F., 2013. Combined use of liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry and liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry in systematic screening of pesticides and other contaminants in water samples. *Analytica Chimica Acta*, 761, 117–127.

Masiá, Ana, Campo, J., Blasco, C., & Picó, Y., 2014. Ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry to identify contaminants in water: An insight on environmental forensics. *Journal of Chromatography A*, 1345, 86–97.

Metcalfe, C. D., Helm, P., Paterson, G., Kaltenecker, G., Murray, C., Nowierski, M., & Sultana, T., 2019. Pesticides related to land use in watersheds of the Great Lakes basin. *Science of the Total Environment*, 648, 681–692.

McMahen, R. L., Strynar, M. J., McMillan, L., DeRose, E., & Lindstrom, A. B., 2016. Comparison of fipronil sources in North Carolina surface water and identification of a novel fipronil transformation product in recycled wastewater. *Science of the Total Environment*, 569–570, 880–887.

McManus, S. L., Coxon, C. E., Mellander, P. E., Danaher, M., & Richards, K. G., 2017. Hydrogeological characteristics influencing the occurrence of pesticides and pesticide metabolites in groundwater across the Republic of Ireland. *Science of the Total Environment*, 601–602, 594–602.

Mekonen, S., Argaw, R., Simanesew, A., Houbraken, M., Senaeve, D., Ambelu, A., & Spanoghe, P., 2016. Pesticide residues in drinking water and associated risk to consumers in Ethiopia. *Chemosphere*, 162, 252–260.

Michel, N., Freese, M., Brinkmann, M., Pohlmann, J. D., Hollert, H., Kammann, U., Haarich, M., Theobald, N., Gerwinski, W., Rotard, W., & Hanel, R., 2016. Fipronil and two of its

- transformation products in water and European eel from the river Elbe. *Science of the Total Environment*, 568, 171–179.
- Montiel-León, J. M., Duy, S. V., Munoz, G., Amyot, M., & Sauvé, S., 2018. Evaluation of on-line concentration coupled to liquid chromatography tandem mass spectrometry for the quantification of neonicotinoids and fipronil in surface water and tap water. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410(11), 2765–2779.
- Moschet, C., Vermeirssen, E. L. M., Singer, H., Stamm, C., & Hollender, J., 2015. Evaluation of in-situ calibration of chemcatcher passive samplers for 322 micropollutants in agricultural and urban affected rivers. *Water Research*, 71, 306–317.
- Nurmi, J., & Pellinen, J., 2011. Multiresidue method for the analysis of emerging contaminants in wastewater by ultra performance liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(38), 6712–6719.
- Palma, P., Köck-Schulmeyer, M., Alvarenga, P., Ledo, L., Barbosa, I. R., López de Alda, M., & Barceló, D., 2014. Risk assessment of pesticides detected in surface water of the Alqueva reservoir (Guadiana basin, southern of Portugal). *Science of the Total Environment*, 488–489(1), 208–219.
- Papadakis, Emmanouel N., Vryzas, Z., Kotopoulou, A., Kintzikoglou, K., Makris, K. C., & Papadopoulou-Mourkidou, E., 2015. A pesticide monitoring survey in rivers and lakes of northern Greece and its human and ecotoxicological risk assessment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 116, 1–9.
- Papadakis, Emmanouil Nikolaos, Tسابoula, A., Kotopoulou, A., Kintzikoglou, K., Vryzas, Z., & Papadopoulou-Mourkidou, E., 2015. Pesticides in the surface waters of Lake Vistonis Basin, Greece: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 536, 793–802.
- Peng, Y., Fang, W., Krauss, M., Brack, W., Wang, Z., Li, F., & Zhang, X., 2018. Screening hundreds of emerging organic pollutants (EOPs) in surface water from the Yangtze River Delta (YRD): Occurrence, distribution, ecological risk. *Environmental Pollution*, 241, 484–493.
- Pitarch, E., Cervera, M. I., Portolés, T., Ibáñez, M., Barreda, M., Renau-Pruñonosa, A., Morell, I., López, F., Albarrán, F., & Hernández, F., 2016. Comprehensive monitoring of organic micro-pollutants in surface and groundwater in the surrounding of a solid-waste treatment plant of Castellón, Spain. *Science of the Total Environment*, 548–549, 211–220.
- Postigo, C., & Barceló, D., 2015. Synthetic organic compounds and their transformation products in groundwater: Occurrence, fate and mitigation. *Science of the Total Environment*, 503–504, 32–47.
- Postigo, C., López de Alda, M. J., Barceló, D., Ginebreda, A., Garrido, T., & Fraile, J., 2010. Analysis and occurrence of selected medium to highly polar pesticides in groundwater of Catalonia (NE Spain): An approach based on on-line solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry detection. *Journal of Hydrology*, 383(1–2), 83–92.
- Poulier, G., Lissalde, S., Charriau, A., Buzier, R., Delmas, F., Gery, K., Moreira, A., Guibaud, G., & Mazzella, N., 2014. Can POCIS be used in Water Framework Directive (2000/60/EC)

monitoring networks? A study focusing on pesticides in a French agricultural watershed. *Science of the Total Environment*, 497–498(2014), 282–292.

Qu, H. et al., 2016 ‘Environmental behavior of the chiral insecticide fipronil: Enantioselective toxicity, distribution and transformation in aquatic ecosystem’, *Water Research*. Elsevier Ltd, 105, pp. 138–146.

Quintana, J., de la Cal, A., & Boleda, M. R., 2019. Monitoring the complex occurrence of pesticides in the Llobregat basin, natural and drinking waters in Barcelona metropolitan area (Catalonia, NE Spain) by a validated multi-residue online analytical method. *Science of the Total Environment*, 692, 952–965.

Reemtsma, T., Alder, L., & Banasiak, U., 2013. A multimethod for the determination of 150 pesticide metabolites in surface water and groundwater using direct injection liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1271(1), 95–104.

Robles-Molina, J., Gilbert-López, B., García-Reyes, J. F., & Molina-Díaz, A., 2014. Monitoring of selected priority and emerging contaminants in the Guadalquivir River and other related surface waters in the province of Jaén, South East Spain. *Science of the Total Environment*, 479–480(1), 247–257.

Rousis, N. I., Bade, R., Bijlsma, L., Zuccato, E., Sancho, J. V., Hernandez, F., & Castiglioni, S., 2017. Monitoring a large number of pesticides and transformation products in water samples from Spain and Italy. *Environmental Research*, 156(January), 31–38.

Rubirola, A., Boleda, M. R., & Galceran, M. T., 2017. Multiresidue analysis of 24 Water Framework Directive priority substances by on-line solid phase extraction-liquid chromatography tandem mass spectrometry in environmental waters. *Journal of Chromatography A*, 1493, 64–75.

Ruff, M., Mueller, M. S., Loos, M., & Singer, H. P., 2015. Quantitative target and systematic non-target analysis of polar organic micro-pollutants along the river Rhine using high-resolution mass-spectrometry - Identification of unknown sources and compounds. *Water Research*, 87, 145–154.

Samson-Robert, O., Labrie, G., Chagnon, M., & Fournier, V., 2014. Neonicotinoid-contaminated puddles of water represent a risk of intoxication for honeybees. *PLoS ONE*, 9(12), 1–17.

Sánchez, V. G., Gutiérrez, C. A., Gomez, D. S., Loewy, M., & Guiñazú, N., 2019. Pesticide residues monitoring in underground drinking water, Neuquén province, northern Patagonia, Argentina. *Revista Internacional de Contaminacion Ambiental*, 35(3), 641–649.

Sánchez-Bayo, F., & Hyne, R. V., 2014. Detection and analysis of neonicotinoids in river waters - Development of a passive sampler for three commonly used insecticides. *Chemosphere*, 99, 143–151.

Sandstorm, W. M., Kanagy, K. L., Anderson, A. C., Kanagy, J. C., 2015. Determination of Pesticides and Pesticide Degradates in Filtered Water by Direct Aqueous-Injection Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Chapitre 11*.

- Schaafsma, A., Limay-Rios, V., Baute, T., Smith, J., & Xue, Y., 2015. Neonicotinoid insecticide residues in surface water and soil associated with commercial maize (corn) fields in Southwestern Ontario. *PLoS ONE*, 10(2), 1–21.
- Schwanz, T. G., Carpilovsky, C. K., Weis, G. C. C., & Costabeber, I. H., 2019. Validation of a multi-residue method and estimation of measurement uncertainty of pesticides in drinking water using gas chromatography–mass spectrometry and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1585, 10–18.
- Shoemaker, J. A., 2016. Development and Multi-laboratory Verification of US EPA Method 543 for the Analysis of Drinking Water Contaminants by Online Solid Phase Extraction-LC–MS-MS. *Journal of Chromatographic Science*, 54(9), 1532–1539.
- Sinha, S. N., Vasudev, K., Rao, V. V., & Odetokun, M., 2011. Quantification of organophosphate insecticides in drinking water in urban areas using lyophilization and high-performance liquid chromatography- electrospray ionization-mass spectrometry techniques. *International Journal of Mass Spectrometry*, 300(1), 12–20.
- Sjerps, R. M. A., Kooij, P. J. F., van Loon, A., & Van Wezel, A. P., 2019. Occurrence of pesticides in Dutch drinking water sources. *Chemosphere*, 235, 510–518.
- Sun, S., Chen, Y., Lin, Y., & An, D., 2018. Occurrence, spatial distribution, and seasonal variation of emerging trace organic pollutants in source water for Shanghai, China. *Science of the Total Environment*, 639, 1–7.
- Tröger, R., Klöckner, P., Ahrens, L., & Wiberg, K., 2018. Micropollutants in drinking water from source to tap - Method development and application of a multiresidue screening method. *Science of the Total Environment*, 627, 1404–1432.
- Van Metre, P. C., Alvarez, D. A., Mahler, B. J., Nowell, L., Sandstrom, M., & Moran, P., 2017. Complex mixtures of Pesticides in Midwest U.S. streams indicated by POCIS time-integrating samplers. *Environmental Pollution*, 220, 431–440.
- Vukovic, G., Bursic, V., Puvača, N., Stojanović, T., Konstantinovic, B., Petrovic, A., Marinković, D., 2019. Solid-phase extraction of neonicotinoids residue from water: comparison between extraction cartridges. *Environmental engineering*. 6. 84-89. 10.37023/ee.6.2.6.
- Wan, Y., Wang, Y., Xia, W., He, Z., & Xu, S., 2019. Neonicotinoids in raw, finished, and tap water from Wuhan, Central China: Assessment of human exposure potential. *Science of the Total Environment*, 675, 513–519
- Wode, F., Reilich, C., van Baar, P., Dünnbier, U., Jekel, M., & Reemtsma, T., 2012. Multiresidue analytical method for the simultaneous determination of 72 micropollutants in aqueous samples with ultra-high-performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1270, 118–126.
- Wode, F., van Baar, P., Dünnbier, U., Hecht, F., Taute, T., Jekel, M., & Reemtsma, T., 2015. Search for over 2000 current and legacy micropollutants on a wastewater infiltration site with a UPLC-high resolution MS target screening method. *Water Research*, 69, 274–283.

Wu, J., Lu, J., Lu, H., Lin, Y., & Chris Wilson, P., 2015. Occurrence and ecological risks from fipronil in aquatic environments located within residential landscapes. *Science of the Total Environment*, 518–519, 139–147.

Xie, W., Han, C., Qian, Y., Ding, H., Chen, X., & Xi, J., 2011. Determination of neonicotinoid pesticides residues in agricultural samples by solid-phase extraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(28), 4426–4433.

Xiong, J., Wang, Z., Ma, X., Li, H., & You, J., 2019. Occurrence and risk of neonicotinoid insecticides in surface water in a rapidly developing region: Application of polar organic chemical integrative samplers. *Science of the Total Environment*, 648, 1305–1312.

Yi, X., Zhang, C., Liu, H., Wu, R., Tian, D., Ruan, J., Zhang, T., Huang, M., & Ying, G., 2019. Occurrence and distribution of neonicotinoid insecticides in surface water and sediment of the Guangzhou section of the Pearl River, South China. *Environmental Pollution*, 251, 892–900.

Zhang, C., Tian, D., Yi, X. H., Zhang, T., Ruan, J., Wu, R., Chen, C., Huang, M., & Ying, G. G., 2019. Occurrence, distribution and seasonal variation of five neonicotinoid insecticides in surface water and sediment of the Pearl Rivers, South China. *Chemosphere*, 217, 437–446.

# *Chapitre 5 : Résultats relatifs au développement et à la validation des méthodes analytiques*

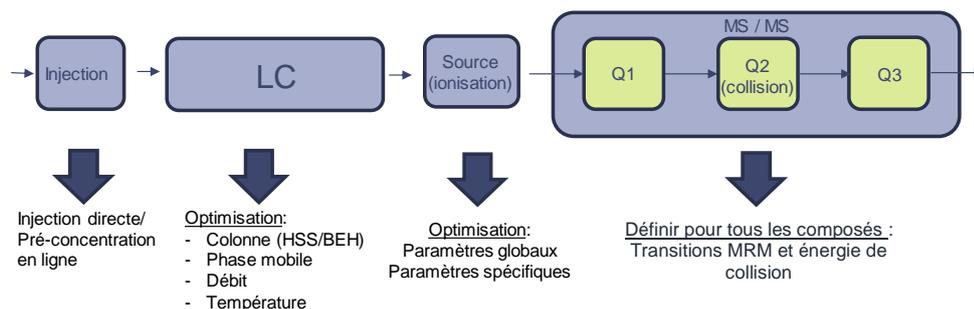
---

<b>5.1. Développement de méthodes LC-MS/MS pour l'analyse des 121 pesticides et métabolites dans les ressources en eau potable et filières de potabilisation</b>	229
5.1.1. Optimisation des conditions de détection et d'ionisation	229
5.1.2. Optimisation des conditions chromatographiques	236
<b>5.2. Développement des méthodes d'extraction sur phase solide en ligne</b>	245
5.2.1. Effet du pH de l'échantillon sur l'extraction des composés	246
5.2.2. Optimisation du volume d'injection	249
5.2.3. Optimisation du débit, du temps de chargement de l'échantillon et du rinçage de la cartouche	250
5.2.4. Modification du début de gradient	252
<b>5.3. Etude de la stabilité et de la conservation des échantillons</b>	254
5.3.1. Influence de l'acidification sur la stabilité des composés	255
5.3.2. Influence du flaconnage sur la stabilité de l'échantillon	260
5.3.3. Durée et température de conservation des échantillons	263
5.3.4. Effet des agents de déchloration sur la stabilité de l'échantillon	272
<b>5.4. Bilan des conditions finales retenues pour l'analyse des pesticides et métabolites</b>	278
<b>5.5. Validation des méthodes analytiques</b>	284
5.5.1. Evaluation des effets matrices	285
5.5.2. Etude de la fonction d'étalonnage	289
5.5.3. Etude de l'exactitude	291
5.5.4. Détermination des limites de quantification et de détection	293
5.5.5. Etude de l'effet mémoire	295
<i>Annexes</i>	299

---

La méthode de hiérarchisation développée au chapitre 3 a permis de sélectionner 49 pesticides et 72 métabolites, soit un total de 121 molécules (voir **Annexe 5.1**). Il a été décidé d'utiliser la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, avec préconcentration en ligne (SPE-LC-MS/MS), pour analyser les composés priorités dans les eaux brutes et au long des filières de production d'eau potable.

Les méthodologies mises en place pour l'extraction en ligne, la séparation et la détection des composés sont décrites aux parties 5.1. et 5.2. Il s'agit, à chaque étape du développement, de déterminer des conditions qui garantissent la sensibilité et la spécificité de la méthode analytique pour l'ensemble des composés (**Figure 5.1**). La première étape du développement consiste à optimiser les paramètres d'ionisation et de détection par spectrométrie de masse. La deuxième étape concerne l'optimisation de la séparation chromatographique, en particulier la détermination de la phase stationnaire et des phases mobiles. L'optimisation de la préconcentration en ligne constitue la dernière étape. Ce développement de méthode s'est appuyé sur les conclusions rapportées au chapitre 4 concernant les techniques actuellement utilisées pour l'analyse des néonicotinoïdes, carbamates, organophosphorés et phenylpyrazoles. La diversité des propriétés physico-chimiques et le nombre important de molécules retenues ont impliqué des compromis pour limiter le nombre d'analyses nécessaires à la couverture de l'ensemble des molécules d'intérêt.



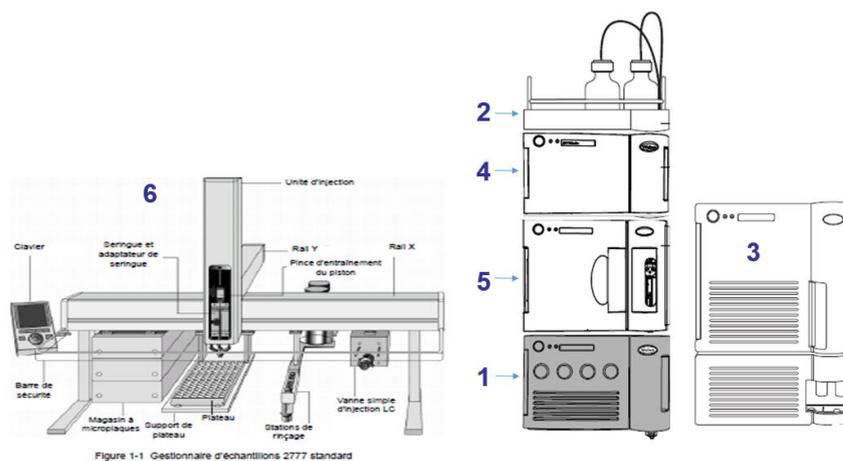
**Figure 5.1. Paramètres à optimiser pour chaque élément de la méthode analytique**

La validation des méthodes développées avait pour objectif d'évaluer les performances analytiques telles que la linéarité, l'exactitude, les limites de détection et de quantification, les effets matrices, et les effets mémoires pour chaque composé (partie 5.5.). La dernière partie de ce chapitre décrit les études menées sur la stabilité et la conservation des échantillons.

## 5.1. Développement de méthodes LC-MS/MS pour l'analyse des 121 pesticides et métabolites retenus dans les ressources en eau potable et filières de potabilisation

La **Figure 5.2** illustre le système SPE-LC-MS/MS utilisé pour le développement de la méthode d'analyse des 121 composés ; il est constitué des éléments suivants :

- Un gestionnaire des solvants pour le gradient et les rinçages : *Binary Solvent Manager* (BSM) (1)
- Un support des bouteilles de solvants. (2)
- Le spectromètre de masse équipé d'une source d'électronébulisation (ESI) : *TQ Detector Acquity*. (3)
- Un gestionnaire de colonnes, d'une capacité de 4 colonnes, permettant de chauffer et maintenir les colonnes à température constante : *Acquity Column Manager* (4)
- Un passeur d'échantillons (dans le cas d'une utilisation avec préparation « *off line* ») : *Sample Manager*. (5)
- Un passeur/robot CombiPal (dans le cas d'une préparation « *on line* ») permettant d'injecter les échantillons dans la cartouche de pré-concentration : *2777 Sample Manager* (6)



**Figure 5.2.** Appareillage de SPE-LC-MS/MS utilisé pour cette étude

### 5.1.1. Optimisation des conditions de détection et d'ionisation

#### 5.1.1.1. Conditions de détection en mode MRM (*Multiple Reaction Monitoring*)

L'optimisation des paramètres de détection a nécessité d'infuser individuellement les composés directement dans la source du spectromètre de masse, sans séparation chromatographique préalable. Cette étape a permis de déterminer le mode d'ionisation approprié (positif ou négatif), et d'identifier les ions fils issus de la fragmentation de chaque ion pseudomoléculaire.

Elle a permis de réaliser « en direct » une première optimisation des tensions de cône et capillaire, de l'énergie de collision et du débit du gaz de désolvatation. Les solutions infusées ont été préparées à une concentration de 1 mg/L dans de l'acétonitrile ou du méthanol, selon la solubilité de l'analyte, contenant 0,1% d'acide formique. Deux modes d'introduction directe de l'échantillon sont disponibles sur l'appareillage utilisé :

1) **un mode d'infusion « normal »** où la solution est directement introduite dans le spectromètre de masse ;

2) **un mode dit « combiné »**, qui permet de combiner le flux de la phase mobile (0,05 mL/min) avec celui de l'infusion (10 µL/min).

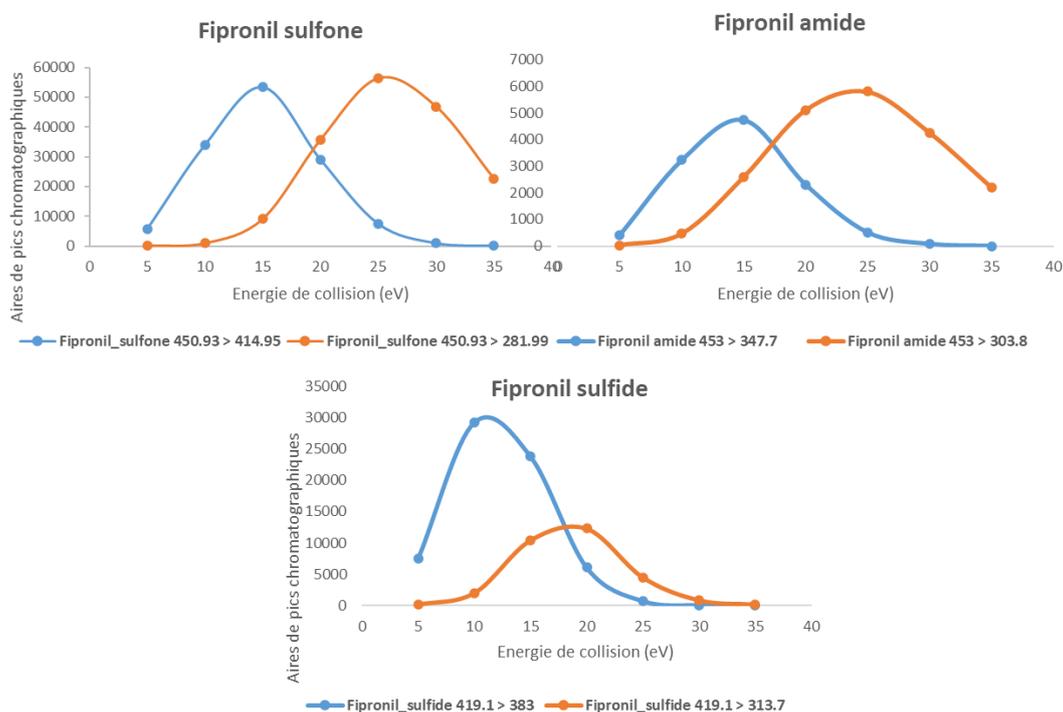
Ce second mode a été retenu pour cette étude car il permet de tester facilement différentes phases mobiles pour évaluer celle qui fournit le meilleur rendement d'ionisation pour chacun des composés.

De nombreuses combinaisons de phases mobiles sont possibles lorsque l'on travaille en mode combiné. Quatre sont à disposition sur l'UPLC-MS/MS. Les phases mobiles qui ont été utilisées pour l'infusion des pesticides et métabolites étaient : un mélange simple ACN/Eau (50/50, v/v), et trois autres avec des additifs ACN/Eau + 0,1% d'acide formique (50/50, v/v), MeOH/Eau + 0,1% d'acide formique (50/50, v/v), et ACN/Eau + 1 mM d'acétate d'ammonium (50/50, v/v). Chaque composé a été infusé en mode négatif et en mode positif, avec détection des ions en balayage ou « *full scan* ». Les températures de source et de désolvatation ont été respectivement fixées à 120 °C et 500 °C. Lorsque un ion pseudo moléculaire,  $[M+H]^+$ ,  $[M-H]^-$  ou adduit, était détecté, les tensions de cône et de capillaire ainsi que le débit de gaz de désolvatation ont été « pré-optimisés » pour obtenir le signal le plus intense possible.

Ces tests ont permis de répartir les composés en 3 groupes :

- 11 composés ionisés uniquement en mode négatif (dont le fipronil et ses métabolites qui sont mieux détectés en présence de formate d'ammonium).
- 105 composés ionisés en mode positif dont 2 avec adduit  $[M+NH_4]^+$  (oxamyl et etofenprox). Parmi ces composés, certains peuvent également être détectés en mode négatif mais les signaux obtenus sont moins intenses.
- 5 composés non détectés : 3,5,6-trichloro-2-méthoxy-pyridine, dichloroacétaldehyde, dichloroethanol, le NN-dibutyl urea et benomyl.

L'étape suivante consiste à fragmenter l'ion parent pour identifier les ions fils, choisir une transition de quantification (la plus intense) et une transition de qualification (la 2<sup>de</sup> en intensité). Pour chaque transition, l'énergie de collision a été optimisée une première fois par incréments de 5 V avant d'être optimisée à nouveau dans les conditions de phases mobiles retenues pour les méthodes finales. Les valeurs ont été testées sur une gamme de 5 à 40 V. La **Figure 5.3** illustre les aires obtenues pour les deux transitions de 3 métabolites du fipronil (en ESI<sup>-</sup>). Il a été décidé de ne pas optimiser les énergies de collision avec une précision supérieure à 5 V dans la mesure où l'incertitude imputable à la variabilité matricielle rend inutile une telle optimisation. Dans l'ensemble, les résultats des tests menés sur les énergies de collision dans les conditions finales n'ont pas montré de différence significative avec les valeurs obtenues en infusion.



**Figure 5.3.** Influence de l'énergie de collision sur les intensités de 2 transitions pour 3 métabolites du fipronil

Un tableau donné en **Annexe 5.2** présente les ions  $[M+H]^+$ ,  $[M+NH_4]^+$  ou  $[M-H]^-$  sélectionnés, les tensions de cônes et les énergies de collision optimisées ainsi que les ions fils détectés pour chacun des composés.

## 5.1.1.2. Optimisation des paramètres de la source d'électronébulisation

Les paramètres de source influant sur l'ionisation et la désolvatation des composés qui ont été optimisés sont les suivants : la tension appliquée au capillaire, le débit de désolvatation, la température de la source et celle du gaz de désolvatation. Les tests ont été réalisés sur colonne C18 en mode d'injection directe, pour chaque famille de composés, à une concentration de 100 µg/L. Pour les composés ionisés en mode positif, la phase mobile employée était composée d'eau + 0,01% acide formique + 1 mM de formate d'ammonium (A) et MeOH + 0,01% acide formique + 1 mM de formate d'ammonium (B) et pour le mode négatif : (A) eau + 1 mM formate (B) MeOH + 1 mM formate. Les valeurs testées sont présentées dans le **Tableau 5.1**.

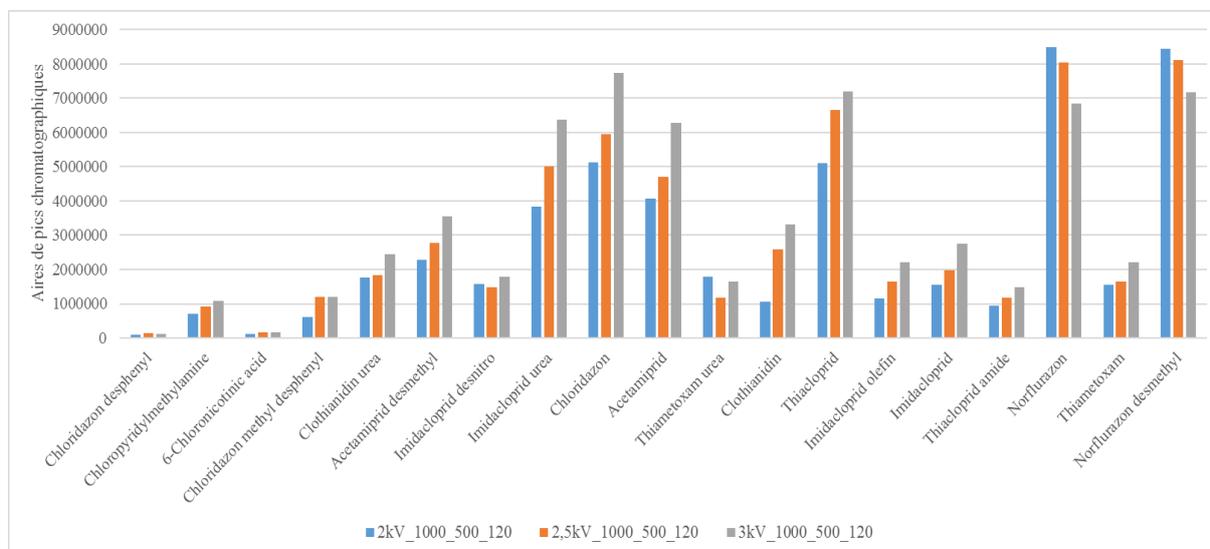
**Tableau 5.1. Valeurs testées pour l'optimisation des paramètres de désolvatation et de détection**

Paramètres	Tension capillaire (kV)	Débit de désolvatation (L/h)	Température de désolvatation (°C)	Température de la source (°C)
Optimisation de la tension capillaire	2	1000	500	120
	2,5			
	3			
Optimisation du débit de désolvatation	3 (néonicotinoïdes et Méthode ESI-) 2 (carbamates et OPs)	1000	500	120
		800		
		600		
Optimisation de la T°C de désolvatation	3 (néonicotinoïdes et Méthode ESI-) 2 (carbamates et OPs)	800	500	120
			400	
			300	
Optimisation de la T°C de la source	3 (néonicotinoïdes et Méthode ESI-) 2 (carbamates et OPs)	800	500	120
				150

Pour déterminer les conditions optimales, les aires des pics chromatographiques ont été intégrées et comparées pour chaque composé. Sont présentés ci-après les résultats obtenus pour les néonicotinoïdes et les phénylpyrazoles détectés en mode positif. Les résultats obtenus pour les carbamates, les organophosphorés et les composés analysés par la méthode négative sont donnés en **Annexe 5.3**.

### ▪ Optimisation de la tension capillaire

Les résultats obtenus pour la famille des néonicotinoïdes et des phénylpyrazoles pour le paramètre « tension capillaire » sont présentés **Figure 5.4**.

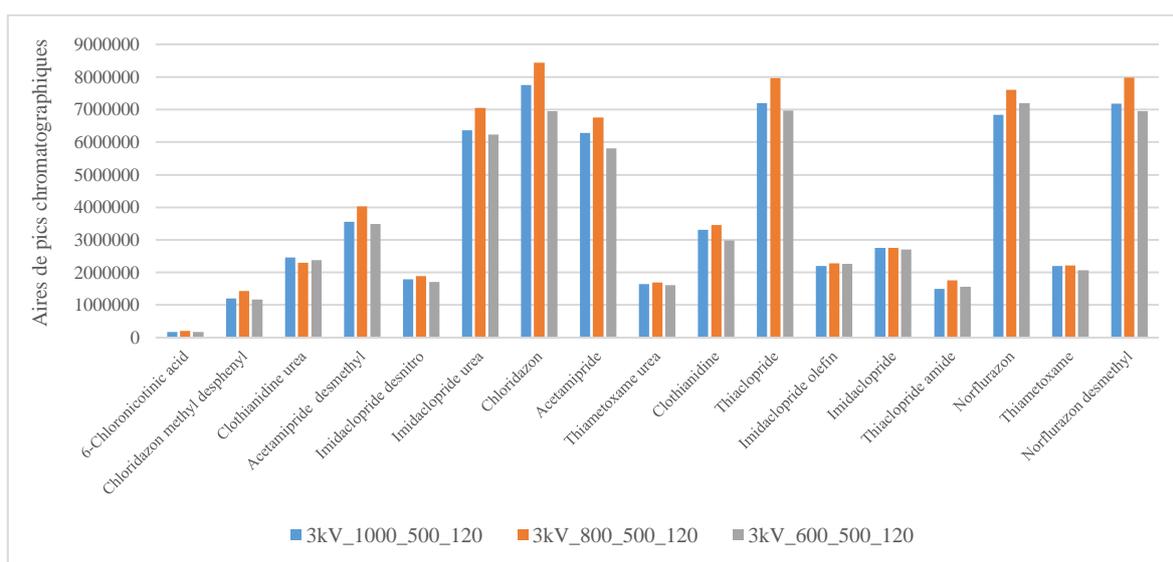


**Figure 5.4.** Aires des pics chromatographiques en fonction de la tension capillaire (2, 2,5 et 3 kV) de la source pour les néonicotinoïdes et les phénylpyrazoles étudiés

La **Figure 5.4** montre que plus on augmente la tension capillaire, plus l'aire du pic chromatographique mesurée est importante (augmentation de 13% à 48% en augmentant le voltage de 2 à 3 kV) à l'exception des cas du norflurazon et du norflurazon desmethyl pour lesquels l'effet est inverse. Pour les autres familles de molécules détectées en mode positif (organophosphorés et carbamates), les résultats sont plus dispersés et aucune tendance n'est mise en évidence (**Annexe 5.3**) : 43% des molécules sont mieux détectées avec une tension de 3 kV, 13% avec une tension de 2,5 kV et 44% avec 2 kV. Pour les composés de la méthode négative, le fipronil et ses métabolites sont mieux détectés à une tension de 2,5 kV alors que l'acide 3-phenoxybenzoic et le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, dont les réponses chromatographiques sont globalement plus faibles, sont mieux détectés à des tensions de 3 kV et 3,5 kV. Cependant, l'utilisation d'une tension de 3,5 kV peut provoquer la formation d'un arc électrique dans la source. Les tensions capillaires finalement retenues sont de 2,5 kV en mode positif et de 3 kV en mode négatif.

### ▪ Optimisation du débit de désolvatation

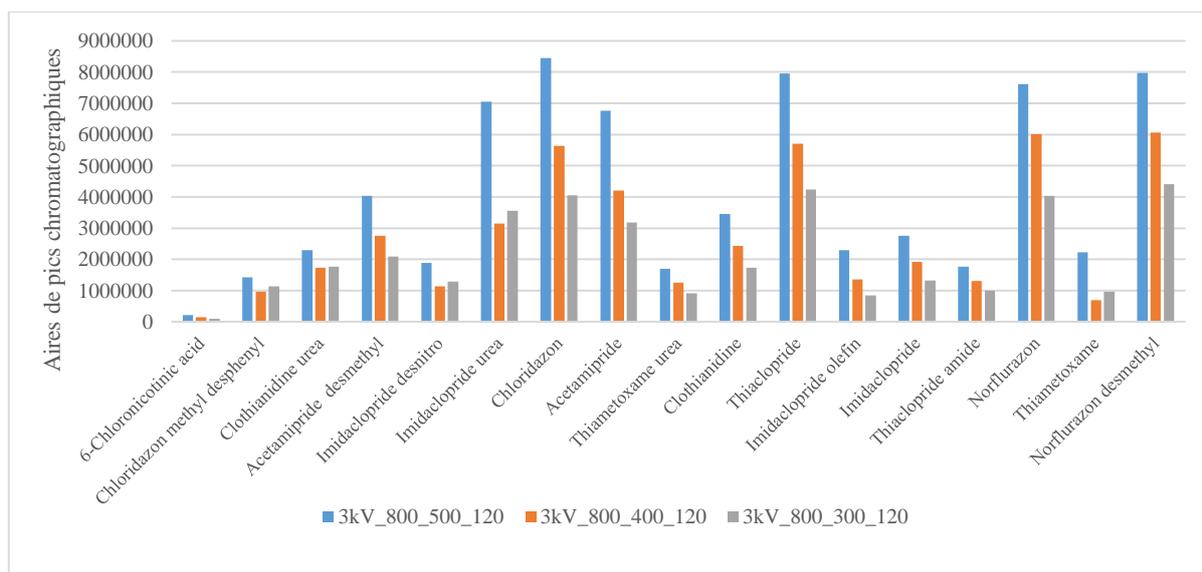
La majorité des molécules détectées en mode positif montrent de meilleurs signaux à des débits de gaz de désolvatation de 800 L/h et 1000 L/h (40% et 47% respectivement). Les intensités obtenues pour les composés de la méthode négative sont également supérieures à ces 2 débits. Pour les néonicotinoïdes (**Figure 5.5**), les aires des pics chromatographiques sont plus intenses avec un débit de 800 L/h. Néanmoins pour une majorité de molécules un débit de désolvatation de 1000 L/h a permis d'obtenir les meilleurs résultats ou similaires, c'est donc la valeur finale retenue.



**Figure 5.5.** Aires de pics chromatographiques mesurées avec des débits de désolvatation de 1000, 800 et 600 L/h pour les néonicotinoïdes et phénylpyrazoles

### ▪ Optimisation des températures du gaz de désolvatation et de la source

Pour la majorité des composés étudiés, le signal chromatographique augmente avec la température de désolvatation, à l'exception de quatre composés pour lesquels les signaux les plus intenses sont observés à 300 °C (nitroanisole, amino-toluène, aniline et demeton-S-méthyl). La **Figure 5.6** illustre l'impact de ce paramètre sur les néonicotinoïdes. À l'inverse, la température de source la plus faible (120 °C) a permis d'obtenir les meilleurs résultats pour l'ensemble des molécules (néonicotinoïdes, phénylpyrazoles, organophosphorés et carbamates) avec des signaux augmentés de 30% à 56%, à l'exception de 7 composés (aniline, 3-chloroaniline, phenmedipham, desmedipham, pirimicarb desamino, methiocarb sulfone, methiocarb sulfone phenol).



**Figure 5.6. Influence de la température de désolvation (500, 400 et 300 °C) sur les aires de pics chromatographiques des néonicotinoïdes et phénylpyrazoles**

A l'issue de ces tests, les meilleures conditions d'ionisation ont été déterminées pour chacun des composés. La programmation du spectromètre de masse ne permettant pas de changer ces valeurs au cours de l'analyse, il a été cherché des compromis sur ces valeurs : des conditions ont été établies pour permettre la meilleure détection, en particulier pour les molécules présentant les signaux les plus faibles et/ou pour lesquelles l'impact des paramètres sur le signal était majeur. Les conditions retenues pour chaque méthode sont présentées dans le **Tableau 5.2**.

**Tableau 5.2. Conditions de détection et d'ionisation finales**

Paramètres	Tension capillaire (kV)	Débit de désolvation (L/h)	Température de désolvation (°C)	Température de la source (°C)
<b>Molécules ionisées en mode positif</b>	2,5	1000	500	120
<b>Molécules ionisées en mode négatif</b>	3	1000	500	120

### 5.1.2. Optimisation des conditions chromatographiques

L'optimisation de la séparation par chromatographie liquide nécessite de tester la colonne chromatographique et sa température, la nature de la phase mobile (avec ajout ou non d'additifs) et le gradient de composition.

#### ▪ *Choix des colonnes chromatographiques*

A l'issue de l'état de l'art réalisé sur les techniques analytiques utilisées pour l'analyse des pesticides étudiés dans ce projet de recherche (chapitre 4), deux colonnes chromatographiques ont été sélectionnées. Il s'agit des colonnes BEH C18 et HSS T3 de la marque Waters® (St-Quentin-en-Yvelines, France), de dimensions similaires (100 x 2,1 mm), et avec des granulométries de respectivement 1,7 µm et 1,8 µm. La BEH C18 est très utilisée pour la séparation de pesticides mais son efficacité est limitée pour les molécules les plus polaires. Au contraire, la HSS T3 présente une composition légèrement modifiée offrant une rétention plus efficace pour les composés les plus polaires. Ainsi, le fipronil sulfone est mieux retenu sur la HSS T3 que sur la C18.

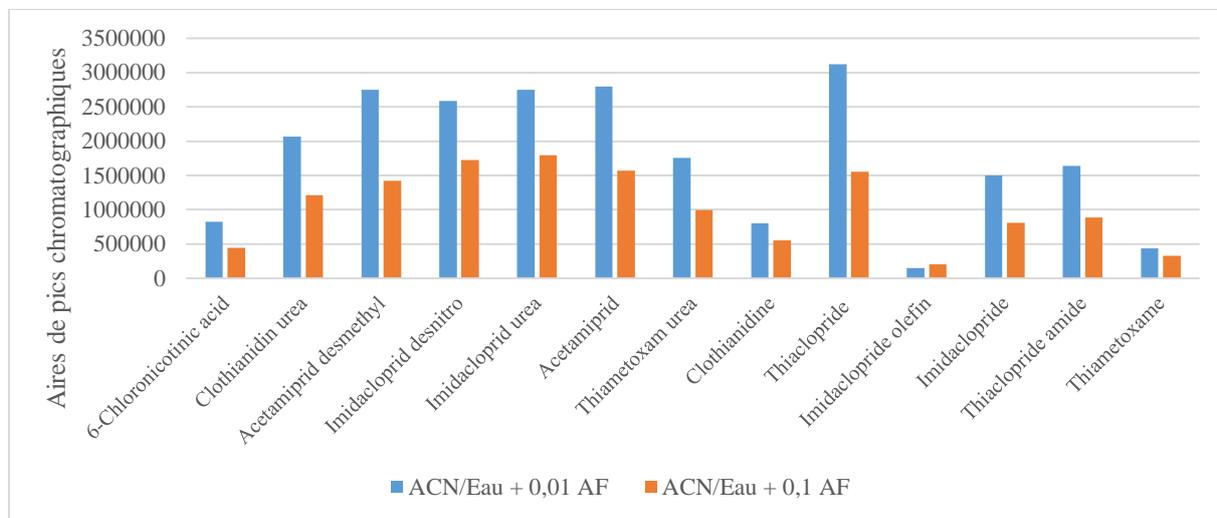
#### ▪ *Choix des phases mobiles*

Plusieurs phases mobiles ont été testées sur chacune des colonnes chromatographiques retenues. Les composés, regroupés par famille et par mode d'ionisation, ont été introduits à une concentration de 100 µg/L (injection directe de 50 µL). Le gradient utilisé était le suivant : 100% de phase mobile A de 0 à 2 min, gradient jusqu'à 100% de B de 2 à 8 min, avec maintien jusqu'à 11 min, puis retour à 100% de A à 12 min et stabilisation pendant 2 min (débit de 0,3 mL/min). Les différentes compositions de phases mobiles testées pour les molécules ionisées en mode positif étaient les suivantes :

- A : Eau + 0,1% acide formique ; B : ACN + 0,1% acide formique
- A : Eau + 0,01% acide formique ; B : ACN + 0,01% acide formique
- A : Eau + 0,01% acide formique ; B : MeOH + 0,01% acide formique
- A : Eau + 0,01% acide formique + 1 mM formate d'ammonium ; B : ACN + 0,01% acide formique + 1 mM formate d'ammonium
- A : Eau + 0,01% acide formique + 1 mM formate d'ammonium ; B : MeOH + 0,01% acide formique + 1 mM formate d'ammonium

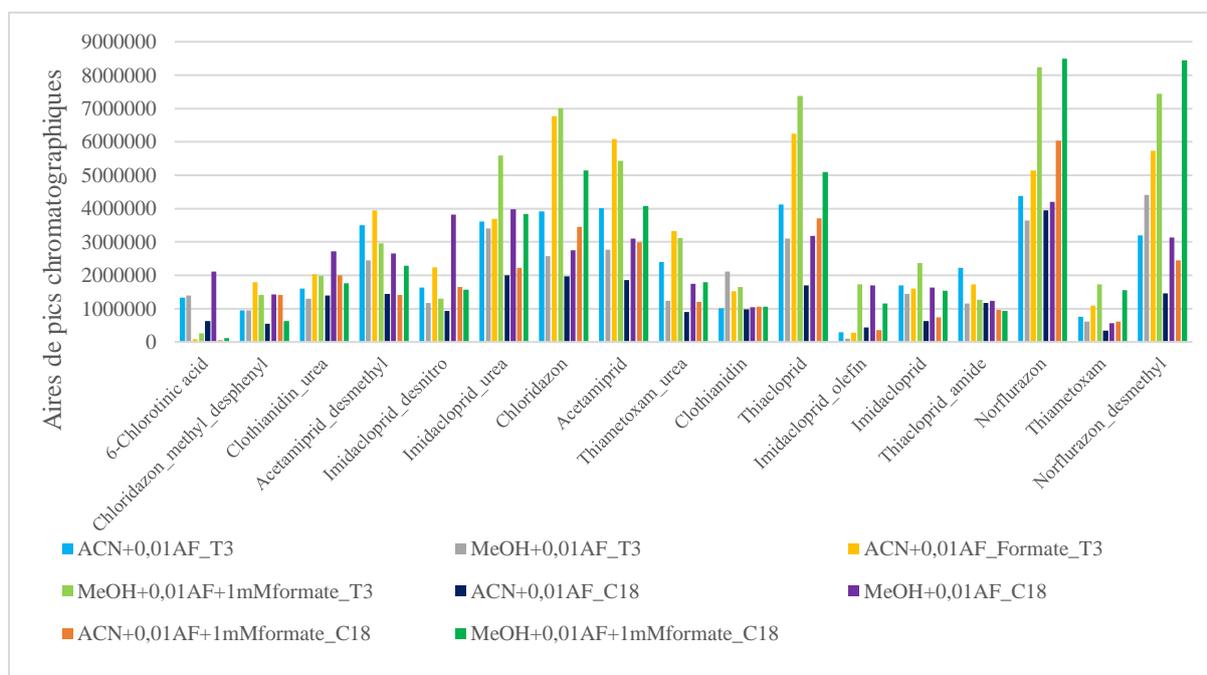
Des compositions de phases mobiles sans additif n'ont pas été testées, les méthodes analytiques recensées au chapitre 4 ayant montré une utilisation systématique d'additifs pour les composés de notre étude. Deux principaux additifs (acide formique et formate d'ammonium) ont été testés

pour évaluer l'impact des changements de pH sur la rétention des composés et sur leur ionisation dans la source du spectromètre de masse. Des premiers tests menés sur l'influence du pourcentage d'acide formique (0,1% et 0,01%) sur la détection des composés montrent que l'utilisation d'une plus faible concentration donne les meilleurs résultats, comme l'illustre la **Figure 5.7** pour le cas des néonicotinoïdes.



**Figure 5.7.** Influence du pourcentage d'acide formique sur la détection des néonicotinoïdes

Les tests suivants ont donc été effectués avec un pourcentage de 0,01% d'acide formique. Pour chaque composé, les aires de pics mesurées ont été comparées pour 4 combinaisons testées sur chacune des colonnes. La **Figure 5.8** compare les signaux mesurés en fonction de la phase mobile et de la colonne utilisées dans le cas de la détection des néonicotinoïdes. Dans l'ensemble, ces derniers sont très bien détectés sur la colonne HSS T3 avec une phase mobile composée de MeOH + 0,01% d'acide formique et 1 mM de formate d'ammonium. L'imidaclopride desnitro, l'acide 6-chloronicotinic et la clothianidine urea sont, quant à eux, mieux détectés avec la phase mobile MeOH + 0,01% d'acide formique sur la colonne C18.



**Figure 5.8. Signaux mesurés pour les néonicotinoïdes et phénylpyrazoles pour les phases mobiles et colonnes testées**

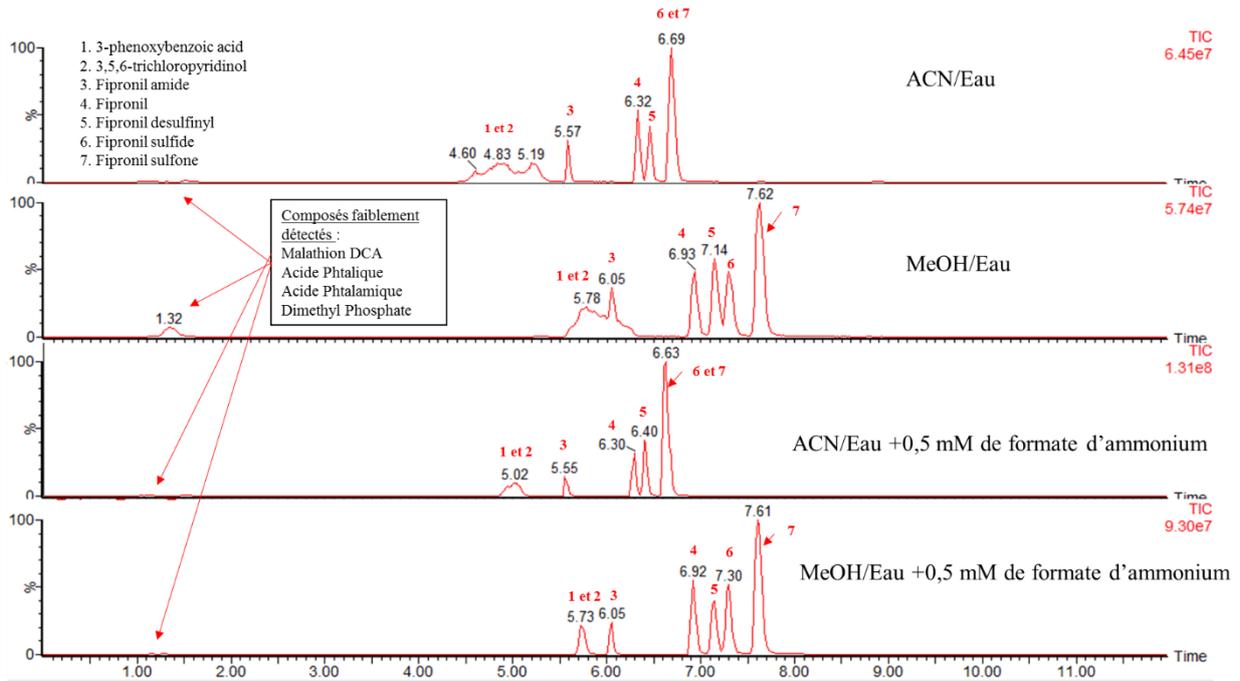
Pour la majorité des composés organophosphorés (78%), les signaux les plus intenses sont obtenus avec la phase mobile MeOH + 0,01% AF + 1 mM de formate d'ammonium, principalement sur la colonne HSST3 mais avec également de bonnes intensités sur la C18 (**Annexe 5.4**). En revanche, certains composés comme l'acide phtalique, la chlorobenzoxalone, le nitroanisole, le nitrophenol et le fenitrothion sont mieux détectés sans formate d'ammonium. L'acephate et son métabolite, le methamidophos, ne sont détectés avec une forme de pic gaussienne qu'en présence d'ACN sur la colonne HSS T3. La majorité des carbamates (73%) sont mieux détectés avec la phase mobile MeOH + 0,01% AF + 1 mM de formate d'ammonium avec des signaux similaires pour les deux colonnes (**Annexe 5.5**). Les autres composés (10 molécules) sont mieux détectés sans formate d'ammonium, avec une phase mobile composée de MeOH + 0,01% AF avec des résultats légèrement meilleurs pour la C18. Au regard de ces premières constatations, le méthanol est apparu comme le solvant à privilégier et deux phases mobiles se sont avérées nécessaires : avec et sans formate d'ammonium. Pour la méthode utilisant la phase mobile MeOH + 0,01% AF + 1mM de formate d'ammonium, 75% des composés sont mieux détectés sur la colonne HSST3 contre seulement 51% sur la C18. Pour les composés nécessitant une phase sans sel, les composés sont mieux détectés sur la colonne C18. Les conditions finales ont été choisies pour permettre la meilleure détection des molécules, en particulier de celles présentant les signaux les plus faibles. Les composés ont été répartis entre les deux méthodes, de façon homogène afin de limiter le nombre de transitions. A ce stade

du développement, 11 molécules ont été écartées : 6 ne sont pas retenues par les colonnes sélectionnées et éluent dans le temps mort (amino-phenol, isopropyl carbamate, méthylamine, métylnitroguanidine, chloropyridylméthylamine et chloridazon desphenyl) et 5 n'ont pas été détectées (chlorpyrifos oxon, methiocarb sulfone, hydroxyphthalimide, 1,4 naphthoquinone et phtalic anhydre).

Les différentes compositions de phases mobiles testées pour les 12 molécules ionisées en mode négatif étaient les suivantes :

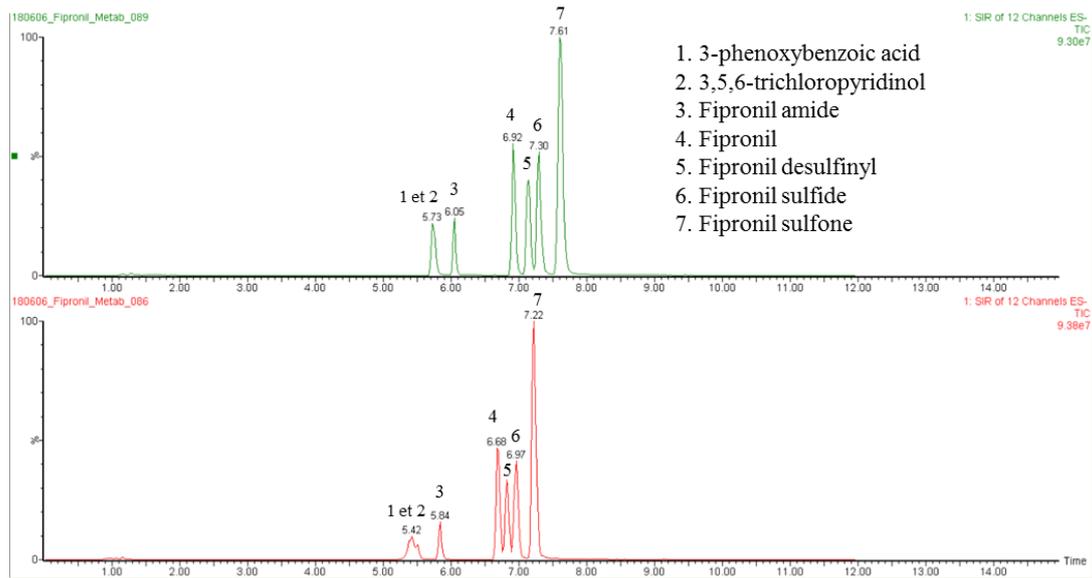
- A : Eau ; B : ACN
- A : Eau ; B : MeOH
- A : Eau + 0,5 mM formate d'ammonium ; B : ACN + 0,5 mM formate d'ammonium
- A : Eau + 0,5 mM formate d'ammonium ; B : MeOH + 0,5 mM formate d'ammonium
- A : Eau + 1 mM formate d'ammonium ; B : MeOH + 1 mM formate d'ammonium

L'ajout d'acide formique n'a pas été testé ici puisqu'une diminution des signaux en conditions acides avait été constatée lors de l'infusion des molécules. La séparation chromatographique obtenue sur la colonne HSST3 est illustrée **Figure 5.9**. En présence d'acétonitrile, la séparation obtenue pour le fipronil sulfone et le fipronil sulfide n'est pas satisfaisante (coélution à 6,69 min). En revanche cette séparation est visible avec le méthanol. On remarque également des pics très étalés pour l'acide 3-phenoxybenzoic et le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol. L'ajout de formate d'ammonium permet d'obtenir des pics chromatographiques mieux résolus, notamment avec le méthanol. A noter que 4 composés, le malathion dicarboxylic acid (MDCA), le dimethyl phosphate, l'acide phtalique et l'acide phtalamique présentent des signaux très faibles sur les 2 types de colonnes et dans toutes les conditions de phases mobiles testées.



**Figure 5.9.** Chromatogrammes obtenus pour les composés ionisés en mode négatif en fonction des différentes phases mobiles testées sur la colonne HSST3

La **Figure 5.10** présente les chromatogrammes (échelles normalisées) obtenus pour les 2 colonnes HSST3 et BEH C18 dans les meilleures conditions MeOH + 0,5 mM formate d'ammonium. Pour l'ensemble des composés, les signaux les plus intenses sont obtenus sur la colonne HSST3. Par exemple, on observe des différences entre les aires des pics chromatographiques entre les deux colonnes comprises entre 5% (fipronil sulfone) et 25% (fipronil amide). Le deux premiers composés coéluent totalement alors qu'un début de séparation est observé avec la colonne C18.



**Figure 5.10. Comparaison des séparations obtenues sur les colonnes HSST3 (haut) et C18 (bas) en mode négatif avec la phase mobile (échelle normalisée) : MeOH/Eau + 0,5 mM formate d’ammonium**

Des concentrations en additif de à 0,5 mM et 1 mM ont été testées avec des résultats similaires ; la plus faible a été retenue pour limiter l’apport de sel dans le système.

Les conditions finales retenues pour les 3 méthodes (101 molécules) sont les suivantes :

- Méthode n°1 (ESI +) / colonne C18 - A : Eau + 0,01% AF ; B : MeOH + 0,01% AF – 47 composés. Elle sera appelée Méthode **C18<sup>+</sup>**
  - Méthode n°2 (ESI +) / colonne T3 – A : Eau + 1 mM formate d’ammonium ; B : MeOH + 1 mM formate d’ammonium - 47 composés. Elle sera appelée Méthode **T3<sup>+</sup>**
  - Méthode n°3 (ESI -) / colonne T3 - A : Eau + 0,5 mM formate d’ammonium ; B : MeOH + 0,5 mM formate d’ammonium – 7 composés. Elle sera appelée Méthode **T3<sup>-</sup>**
- *Optimisation du gradient d’élution et choix de la température de la colonne*

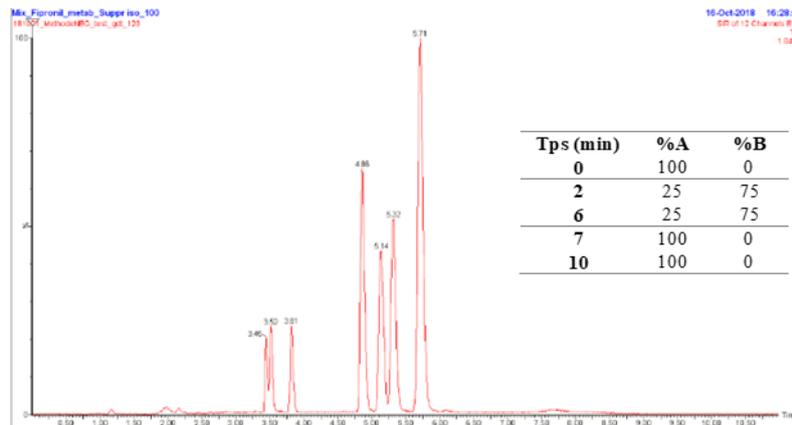
Les gradients d’élution des trois méthodes d’analyse ont été optimisés en mode d’injection directe. La première constatation est que la séparation obtenue avec les gradients standards utilisés pour l’optimisation des précédents paramètres est correcte pour les 3 méthodes d’analyse. Des tests ont néanmoins été réalisés afin de réduire les temps d’analyse :

**Test 1** : Suppression de l'isocratique de 2 min en début de chromatogramme

**Test 2** : Réduction de la durée de l'isocratique à 1 min ou moins

**Test 3** : Début du gradient avec des compositions initiales en eau de 100%, 98%, 95% ou 90%, en conservant la pente de gradient.

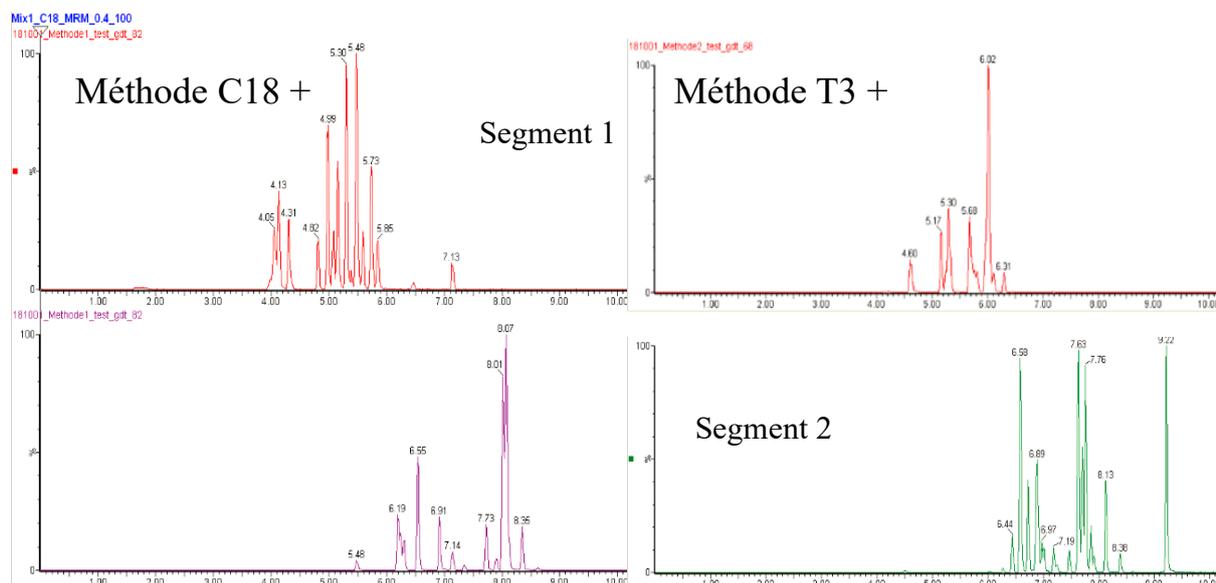
Pour la méthode T3<sup>-</sup>, plusieurs gradients ont été testés, à des débits de 0,3 mL/min, avec des compositions initiales en eau de 100, 98 et 95%, avec et sans mode d'élution isocratique. Les comparaisons des chromatogrammes montrent que la suppression des 2 min en mode d'élution isocratique permet de gagner du temps sur l'analyse sans perte de sensibilité et sans déformation des pics chromatographiques. Le chromatogramme obtenu avec le gradient d'élution sélectionné est présenté **Figure 5.11**, une séparation satisfaisante des composés est obtenue en 6 min, pour une durée totale d'analyse de 10 min.



**Figure 5.11. Chromatogramme des composés de la méthode T3<sup>-</sup> avec le gradient retenu**

La modification du gradient a permis de mieux détecter le malathion dicarboxilic acide et le dimethyl phosphate, à des temps de rétention de respectivement 2,15 et 1,17 min.

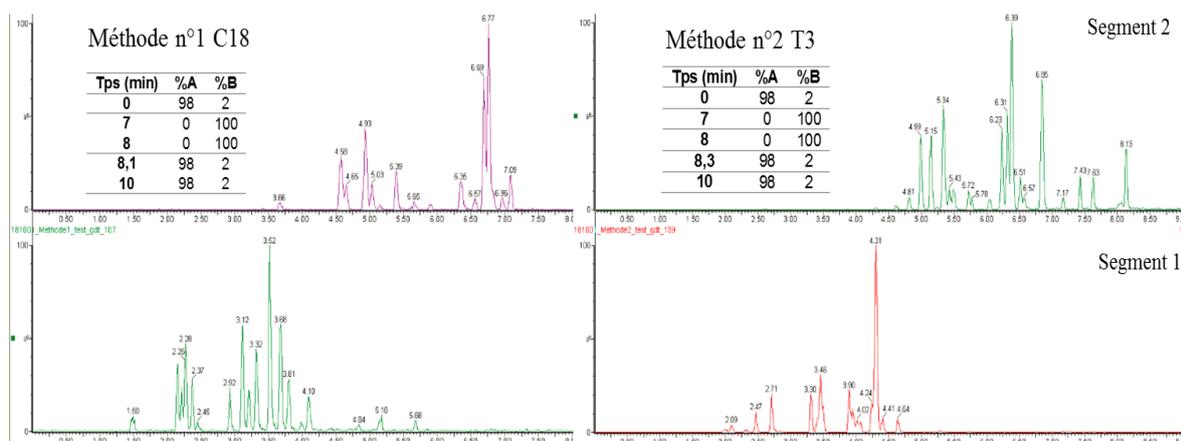
Pour les deux méthodes T3<sup>+</sup> et C18<sup>+</sup>, plusieurs gradients ont également été testés à des débits de 0,4 mL/min, avec différents pourcentages initiaux en eau (100, 98 et 95%) avec et sans élution isocratique en début de méthode. 1 composé a été ajouté à la méthode C18<sup>+</sup> : le methiocarb sulfone phenol (détecté lors des tests effectués sur les gradients alors qu'il ne l'était pas auparavant) et 3 composés ont été ajoutés à la méthode T3<sup>+</sup> : chlorpyrifos oxon, chloridazon desphenyl et chloropyridyl methylamine pour les mêmes raisons.



**Figure 5.12.** Séparation des composés des méthodes positives avec le gradient initial (segment 1 : première moitié des composés dont les temps de rétention sont les plus faibles ; segment 2 : deuxième moitié des composés dont les temps de rétention sont les plus élevés)

Les comparaisons des chromatogrammes **Figure 5.12** montrent que la suppression des 2 min en mode d'élution isocratique en début de méthode permet de gagner du temps sur l'analyse sans perte de sensibilité et sans déformation des pics chromatographiques. Les modifications des pourcentages des compositions initiales induisent très peu de différences. Des tests supplémentaires ont été effectués en réduisant la pente du gradient d'élution lors du changement de composition de 100% en A à 100% en B. Initialement cette pente durait 6 min. Des durées de 7 et 8 min ont été testées. Les résultats montrent une meilleure séparation avec une pente de 7 min (temps d'analyse correct et pics chromatographiques bien définis).

Les gradients d'élution retenus ainsi que le chromatogramme obtenu sont présentés (**Figure 5.13**). Les 48 composés de la méthode C18<sup>+</sup> sont élués en 7 min et les 50 composés de la méthode T3<sup>+</sup> sont élués en 8 min pour une durée totale d'analyse de 10 min. A ce stade du développement, 14 molécules ont été écartées depuis le début du développement analytique.



**Figure 5.13. Séparation chromatographique obtenue en injection directe pour les méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup> (segment 1 : première moitié des composés dont les temps de rétention sont les plus faibles ; segment 2 : deuxième moitié des composés dont les temps de rétention sont les plus élevés)**

D'autres tests ont été réalisés à la suite des premiers essais de SPE en ligne, la préconcentration en ligne impliquant un palier isocratique durant le chargement de la cartouche afin de ne pas perdre de composés. Les tests réalisés sont détaillés dans la partie 5.2.

Plusieurs températures de colonne ont également été testées : 30, 40 et 50 °C. Aucune différence significative n'a été observée. A un débit de 0,4 mL/min, la pression du système est très élevée ; une température de 40 °C a été retenue pour diminuer la pression au regard de la viscosité du méthanol.

- *Estimation des limites de détection en mode d'injection directe*

Après optimisation des paramètres chromatographiques (phase mobile, colonne, gradient) et des paramètres de spectrométrie masse (tension de nébulisation, température de source, débit du gaz de désolvatation, tension de cône, énergies de collision, bornes des segments MRM) pour les 3 méthodes d'analyse, des gammes d'étalonnage ont été préparées dans différentes matrices afin d'estimer les limites de détection (LD) de chaque composé en injection directe. Les points de la gamme sont les suivants : 0,001 ; 0,002 ; 0,005 ; 0,01 ; 0,02 ; 0,05 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 5 et 10 µg/L. Trois matrices ont été testées : eau milliQ, eau du robinet et eau de Seine, avec un volume d'injection de 10 µL. La détermination des LD a été réalisée en tenant compte de plusieurs paramètres : le rapport S/N, la cohérence entre concentration théorique et concentration recalculée, les coefficients de corrélation linéaire  $r^2$  et les rapports entre les abondances des ions des transitions de quantification et qualification.

Ces premiers tests ont permis de constater des effets matrices pour 7 composés de la méthode C18<sup>+</sup> et 7 composés de la méthode T3<sup>+</sup>. Les rendements entre concentration détectée et concentration théorique obtenus dans l'eau du robinet et l'eau de Seine pour la méthode C18<sup>+</sup> sont les suivants : desmedipham (66 et 52%), phenmedipham (63 et 38%), methiocarb sulfone (18 et 12%), methiocarb sulfoxide (76 et 67%) et 1-naphthol (56%), carbaryl (62%) et chlorpyrifos ethyl (69%) (seulement dans l'eau de Seine). Pour la méthode T3<sup>+</sup> : azinphos-methyl (14 et 3%), phosmet (14 et 2%), phosmet oxon (12 et 1%), carbofuran keto (12 et 1%), carbofuran phenol (12 et 8%), et thiophanate-methyl (9%). A la plus haute concentration, le chloridazon desphenyl et l'imidacloprid olefin sont très faiblement détectés (aire < 1000) pour la méthode T3<sup>+</sup>. Des constatations similaires ont été observées pour la méthode C18, notamment pour le nitroanisole, le nitrophenol et le benzimidazole carboxamide. Concernant la méthode T3<sup>-</sup>, 2 composés, le dimethyl phosphate et le malation diacid, ne sont pas détectés à faible concentration. Pour le dimethyl phosphate, il est possible de le détecter jusqu'à 5 µg/L ; le malathion dicarboxylic acide est très faiblement détecté à 10 µg/L.

**Tableau 5.2. Bilan des limites de détection dans l'eau de Seine pour les 3 méthodes développées**

C18 <sup>+</sup>	LD (µg/L)	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,5	1	2	ND
	Nombre de composés	0	1	5	0	8	14	8	5	2	5
T3 <sup>+</sup>	LD (µg/L)	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,5	1	2	ND
	Nombre de composés	1	5	6	14	10	4	1	0	0	9
T3 <sup>-</sup>	LD (µg/L)	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,5	1	2	ND
	Nombre de composés	0	0	0	2	0	1	3	1	0	2

Le **Tableau 5.2** montre que les LD ne sont pas toutes satisfaisantes, l'utilisation de la SPE en ligne devrait permettre une diminution des LD jusqu'à des valeurs compatibles avec des mesures environnementales.

## 5.2. Développement des méthodes d'extraction sur phase solide en ligne

La dernière étape du développement, après optimisation de la détection par spectrométrie de masse et de la séparation chromatographique, est l'optimisation de la préconcentration en ligne. Ce processus d'extraction comporte deux étapes clés : le chargement et l'élution (**Figure 5.14**). L'échantillon est prélevé à l'aide d'une seringue de 2 mL (volume maximal prélevé 1800 µL) puis chargé sur la cartouche SPE grâce à la pompe. L'étape suivante, l'élution, est réalisée en

mode « *backflush* » c'est-à-dire dans le sens inverse du chargement. Les composés sont élués vers la colonne chromatographique par le gradient de composition défini au préalable pour chacune des trois méthodes d'analyses.

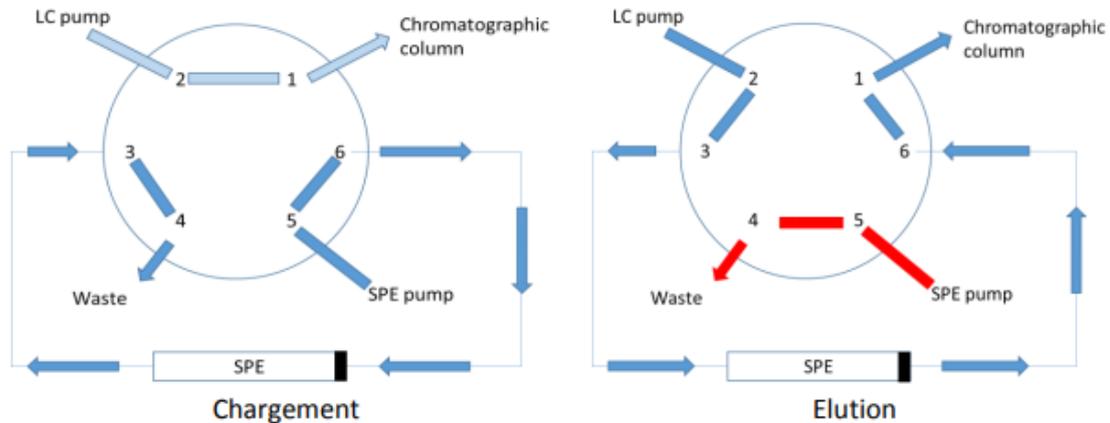


Figure 5.14. Schéma de principe de la SPE en ligne

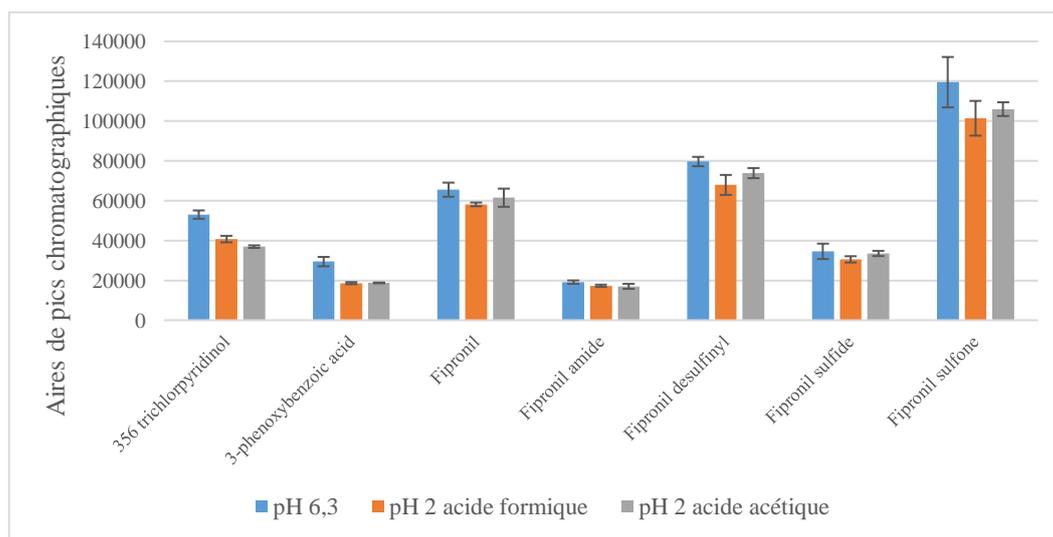
Différents paramètres sont à définir sur le logiciel qui pilote la SPE en ligne comme par exemple le volume d'injection, le débit et la durée du chargement ainsi que les rinçages de la cartouche et son reconditionnement entre chaque analyse. Le logiciel ne permet pas de gérer le débit de la pompe de chargement, qui est programmé manuellement.

Les paramètres qui ont été testés sont le pH de l'échantillon, le volume d'injection, le débit et le temps de chargement, et le volume de rinçage. La cartouche SPE qui a été utilisée pour les 3 méthodes est une Oasis HLB Waters® (Saint-Quentin-en-Yvelines, France) (2,1 x 10 mm ; 25 µm) avec une quantité de phase de 25 mg. L'étude bibliographique réalisée au chapitre 4 a montré que ce support est couramment utilisé pour des analyses multi-résidus (Leonco *et al.*, 2018 ; Cotton *et al.*, 2016 ; Togola *et al.*, 2014).

### 5.2.1. Effet du pH de l'échantillon sur l'extraction des composés

Pour améliorer la rétention et la forme des pics chromatographiques, le pH des échantillons a été ajusté à l'aide d'acide formique ou acétique (pH acide) ou d'ammonium (pH basique). Le choix des différents pH a été réalisé en fonction des pKa des composés. En effet, les composés qui sont sous forme ionique peuvent être moins bien retenus sur la cartouche Oasis HLB. Pour

la méthode T3<sup>-</sup>, quatre composés : le dimethyl phosphate, le malathion dicarboxilique acide, l'acide 3-phenoxybenzoic et le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol se trouvent sous forme ionique O<sup>-</sup> au moment du chargement sur la cartouche, au pH de 6,3. Des tests à pH 2 ont été réalisés en comparant les acides acétique et formique afin que les composés susmentionnés se trouvent sous leur forme neutre. La **Figure 5.15** présente les résultats obtenus pour les composés de la méthode T3<sup>-</sup> (conditions : volume d'injection : 1800 µL, débit : 2 ml/min, temps de chargement : 2 min). Pour les sept composés, les meilleurs résultats (intensité des aires) sont obtenus à pH 6,3 ; aucune différence de forme de pics n'a été constatée.



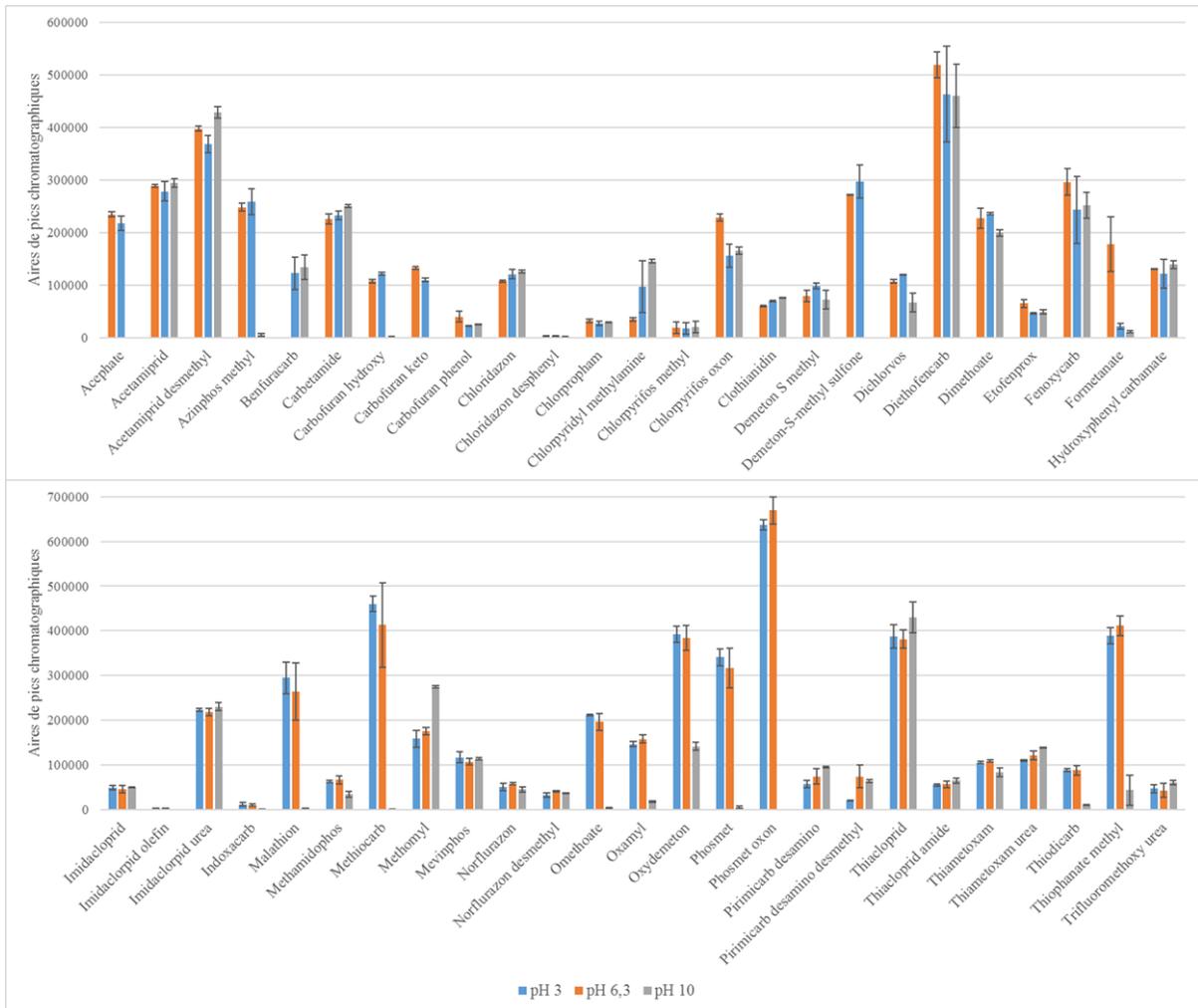
**Figure 5.15. Influence du pH sur la détection des composés de la méthode T3<sup>-</sup>**

L'acidification de l'échantillon n'a pas donné de résultats concluants pour le dimethyl phosphate et le malathion dicarboxilic acide (MDCA). Ces composés, pourtant sous forme neutre en conditions acides, ne sont pas retenus par la cartouche SPE. Dans l'étude de Rousis et al. (2016), le MDCA a été extrait sur une cartouche de type WAX. En effet, les composés de type acide fort, fortement ionisés, sont mieux retenus sur un support échangeur d'anion faible. Il s'agit du support Oasis HLB sur lequel est greffée une fonction amine secondaire qui s'ionise à pH acide et permet l'accroche de l'acide fort lors du chargement. Cependant, le MDCA et le dimethyl phosphate ont dû être écartés du projet pour éviter l'utilisation de deux cartouches différentes et une augmentation du nombre de méthodes analytiques incompatible avec le cahier des charges.

Pour les méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup>, trois pH ont été testés : pH 2 (uniquement pour la méthode C18<sup>+</sup>), pH 3 (pour les 2 méthodes) et pH 10 (uniquement pour la méthode T3<sup>+</sup>) à un débit de 2

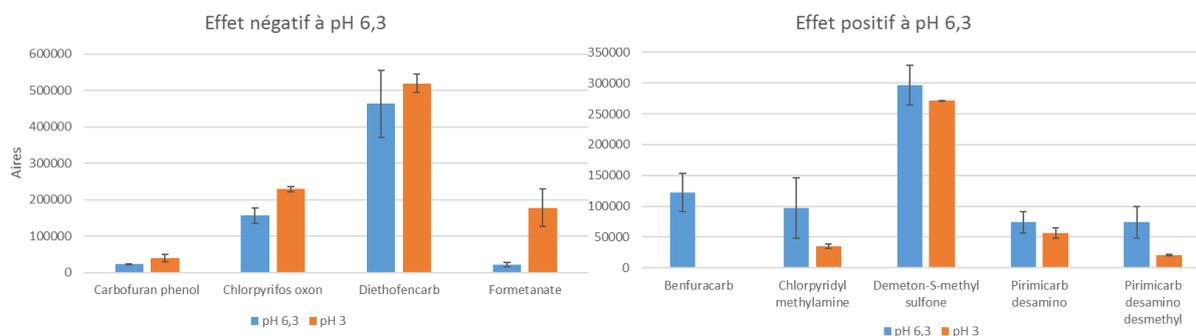
mL/min pendant 1 min (rinçage : 0 mL,  $V_{inj}$  : 1800  $\mu$ L). Un étalon à 0,5  $\mu$ g/L préparé dans une solution d'eau milliQ acidifiée ou alcalinisée est injecté en duplicat. Tous les composés inclus dans la méthode T3<sup>+</sup> sont sous forme neutre au pH de l'eau milliQ (pH 6,3 eau de chargement) à l'exception du formétanate (forme NH<sup>+</sup>, pKa : 8,9), du thiodicarb (forme N<sup>-</sup>, pka : 5), de l'imidacloprid olefin (forme N<sup>-</sup>, pka : 4,58 < neutre < 5,43) et du N-méthyl(6-chloro-3-pyridyl)méthylamine (forme NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, pka : 8,66). Pour la méthode C18<sup>+</sup>, tous les composés sont sous forme neutre à l'exception de l'imidacloprid desnitro (forme NH<sup>+</sup> pka : 10,95), l'acide carboxylique benzimidazole (forme O<sup>-</sup>, pka : 3,64) et l'acide 6-chloronicotinic (forme O<sup>-</sup>, pka : 3,73).

La **Figure 5.16** illustre les effets de la modification du pH sur les aires des pics chromatographique pour la méthode T3<sup>+</sup>.



**Figure 5.16.** Influence du pH sur l'intensité des signaux des composés de la méthode T3<sup>+</sup>

En milieu acidifié à pH 3, quatre molécules sont moins bien détectées (2 métabolites du pirimicarb, le demeton-S-methyl et le N-methyl(6-chloro-3-pyridyl)méthylamine) ou pas détectées du tout (cas du benfuracarb). En revanche, pour quatre autres composés, des signaux plus intenses sont obtenus à pH acide, notamment pour le formetanate avec une aire 8 fois plus intense qu'à pH 6,3 (**Figure 5.17**).



**Figure 5.17.** Comparaison des réponses chromatographiques obtenues (aires de pics) pour les composés de la méthode T3<sup>+</sup> à pH 3 et à pH 6,3

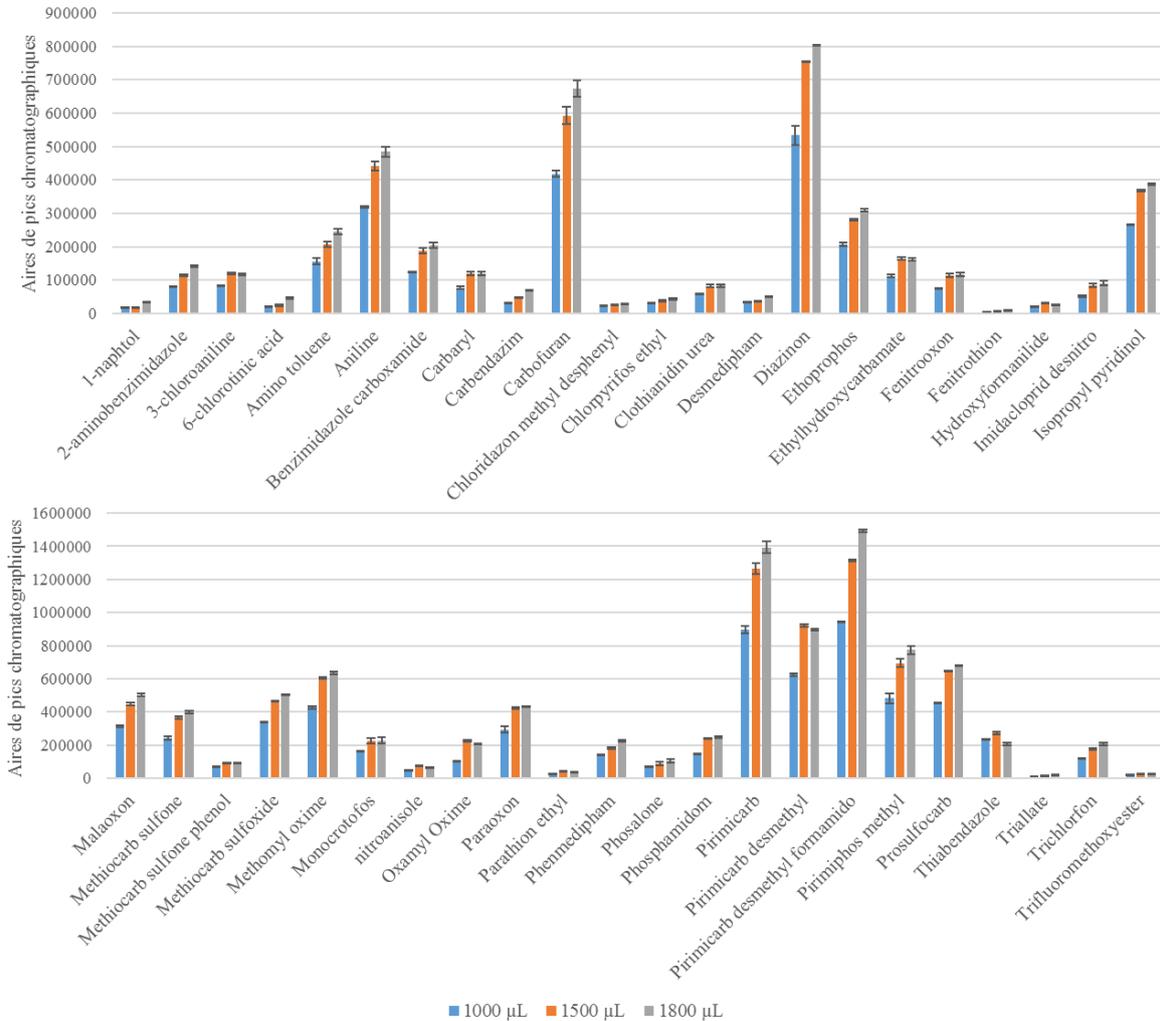
Pour la méthode C18<sup>+</sup>, la répétabilité des analyses s'est avérée très affectée à pH 2. Pour la majorité des composés, un effet négatif de l'acidification de l'échantillon a été constaté.

En milieu basique, cinq composés ne sont plus détectés : l'acephate, le carbofuran keto, l'imidacloprid olefin, le phosmet oxon et le demeton-S-methyl sulfone. 13 autres composés ont un signal diminué, au minimum d'un facteur 2. En revanche, le N-methyl(6-chloro-3-pyridyl)méthylamine et le methomyl sont tous deux mieux détectés (signaux 50 et 60% plus intenses). Pour les trois méthodes analytiques, la suite des tests a donc été effectuée à un pH de 6,3.

### 5.2.2. Optimisation du volume d'injection

La seringue d'injection du système SPE de 2 mL à une capacité maximale de prélèvement de 1,8 mL. Cinq volumes d'injection ont été testés : 500, 800, 1000, 1500 et 1800  $\mu\text{L}$ , à un débit de chargement de 2 mL/min et avec un temps de chargement de 3 min pour la méthode T3<sup>-</sup>. Pour les composés ionisés en mode positif, un autre protocole expérimental a été mis en place afin que le volume de rinçage soit fixe pour faire varier le moins de paramètres en même temps. Trois volumes ont été testés 1 mL, 1,5 mL et 1,8 mL, avec des temps de chargement respectifs de 2, 1,75 et 1,5 min.

Pour l'ensemble des composés, plus on augmente le volume d'injection, plus les intensités des pics chromatographiques augmentent, comme illustré **Figure 5.18** dans le cas de la méthode C18<sup>+</sup>. Il a donc été décidé de travailler avec un volume de 1800 µL pour les trois méthodes.



**Figure 5.18.** Influence du volume d'injection sur la détection des composés de la méthode C18<sup>+</sup>

### 5.2.3. Optimisation du débit, du temps de chargement de l'échantillon et du rinçage de la cartouche

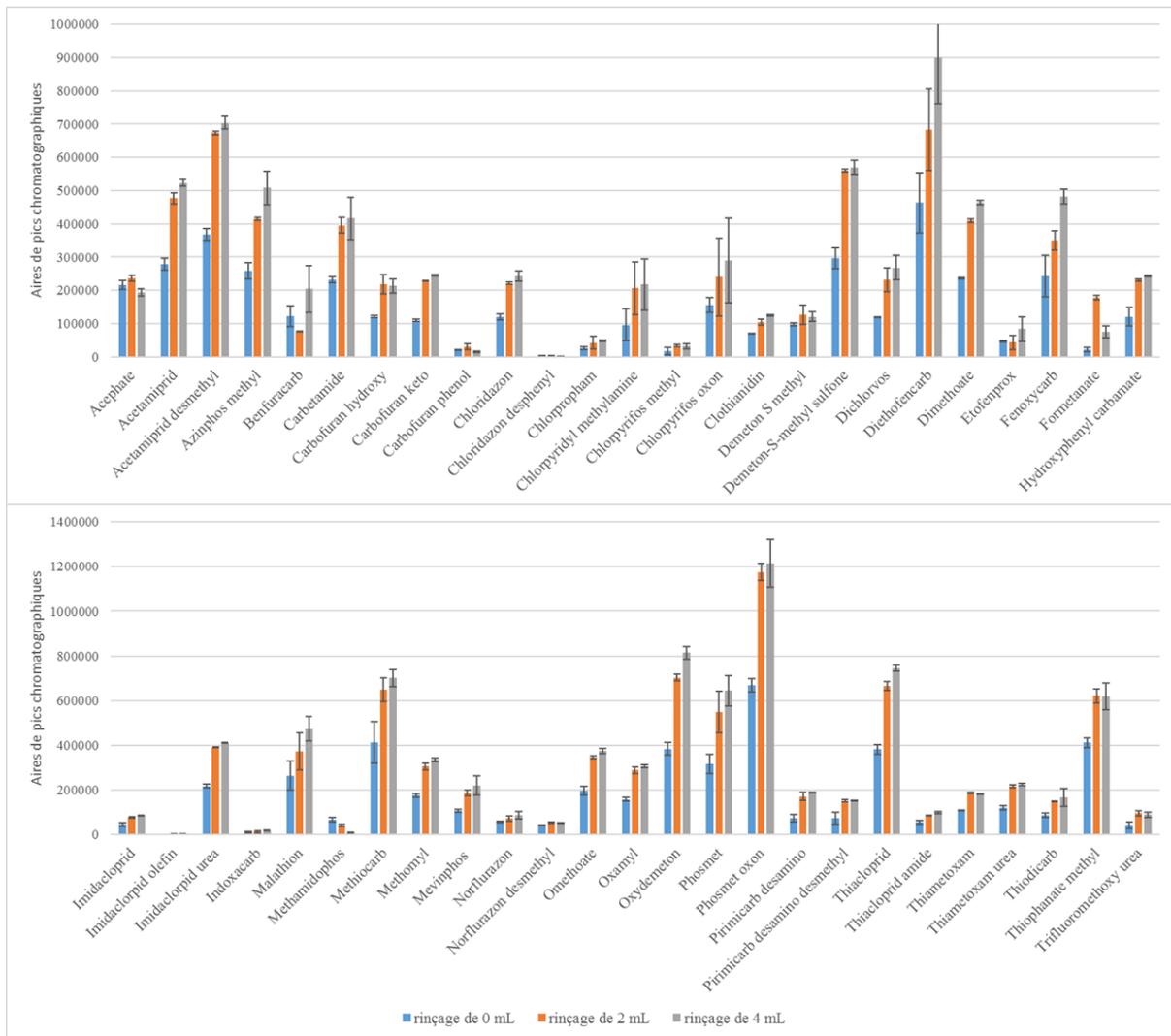
L'échantillon est élué vers la cartouche SPE à un débit donné par un solvant dit « de chargement » pendant un temps donné. Dans cette étude, l'eau milliQ a dû être remplacée par de l'eau « qualité HPLC » (suspicion de contamination par des composés communs à notre étude) suite à des problèmes de rémanence dans le système chromatographique. Lorsque l'on

parle de rinçage, il s'agit du volume supplémentaire d'eau de chargement qui passe à travers la cartouche SPE et qui peut potentiellement avoir un effet sur l'adsorption des composés. Par exemple à un débit de 2 mL/min, avec un temps de chargement de 3 min, un volume total de 6 mL va traverser la cartouche SPE (2 mL d'échantillon poussés vers la cartouche SPE par 4 mL d'eau de chargement). Les différentes conditions testées pour optimiser les paramètres de débit, temps de chargement et de rinçage sont présentées dans le **Tableau 5.3**.

**Tableau 5.3. Paramètres testés pour l'optimisation de la SPE**

		Débit	Temps (min)	$V_{inj}$ ( $\mu$ L)	Rinçage (mL)
<b>test n°1</b>	Impact du flush (rinçage)	2 mL/min	1	1800	0
			2		2
			3		4
<b>test n°2</b>	Impact du débit	2 mL/min	1		0
		1 mL/min	2		0

Les impacts du rinçage et du temps de chargement sont corrélés. En effet, à débit et volume constants, une augmentation du temps de chargement entraîne une augmentation du volume de rinçage. Il a été constaté que plus le volume de rinçage est important (avec par conséquent un temps de chargement plus long), meilleurs sont les signaux obtenus (**Figure 5.19**). Dans les conditions où il n'y a aucun rinçage, on observe une perte de plus de 50% en signal pour 45 composés. Des volumes de rinçage de 2 et 4 mL produisent des résultats similaires (différences < 20%) pour les composés ionisés en mode positif. En revanche, pour les composés de la T3, un temps de chargement de 3 min (soit 4 mL de rinçage) permet d'obtenir des signaux plus intenses (augmentation de 30%), notamment pour le fipronil et ses métabolites, ou similaires pour l'acide 3-phenoxybenzoic et le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol.



**Figure 5.19.** Effet du volume de rinçage (0, 2, 4 mL) et du temps de chargement (1, 2, 3 min) sur la réponse chromatographique des composés de la méthode T3<sup>+</sup>

Le test n° 2 (**Tableau 5.3**) avait pour but d'évaluer l'effet du débit de chargement de l'échantillon. Deux débits ont été testés : 1 mL/min et 2 mL/min. Des débits supérieurs n'ont pu être testés car la pompe ne parvenait pas à stabiliser de tels débits (diminution progressive au fur et à mesure des injections). Le débit n'ayant pas d'influence sur les signaux des différents composés, une valeur intermédiaire de 2 mL/min a été retenue.

#### 5.2.4. Modification du début de gradient

Le gradient d'éluion doit prendre en compte le délai de chargement de l'échantillon. En effet, durant cette étape de 2 min pour les deux méthodes en mode positif et de 3 min pour la méthode en mode négatif, la composition de la phase mobile doit être stable puisque l'éluion ne débute

qu'après ce temps de chargement. Débuter le gradient pendant le chargement entraîne un risque de ne pas détecter certains composés qui seraient décrochés de la cartouche et envoyés vers la poubelle. Le début du gradient d'élution a été modifié de 0 à 2 min pour essayer d'affiner les pics chromatographiques en testant 3 pourcentages de début de compositions de phase mobile (% A / % B) : 98/2 ; 90/10 ; et 80/20. Pour rappel les phases mobiles sont les suivantes : Méthode C18<sup>+</sup> A : Eau + 0,01% AF ; B : MeOH + 0,01% AF, Méthode T3<sup>+</sup> A : Eau + 1 mM formate d'ammonium ; B : MeOH + 1 mM formate d'ammonium et Méthode T3<sup>-</sup> A : Eau + 0,5 mM formate d'ammonium ; B : MeOH + 0,5 mM formate d'ammonium. Les temps de rétention, les largeurs et hauteurs et aires des pics chromatographiques ont été comparés. La condition retenue pour les méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup> est 80/20. Pour la méthode T3<sup>+</sup>, 4 composés sont influencés de façon négative par cette composition ; il s'agit du benfurcarb, du chlorpyrifos-ethyl, du norflurazon et de l'indoxacarb avec des diminutions de respectivement 37, 40, 25 et 42%. Trois composés, le methomyl, l'oxamyl et l'imidacloprid olefin, sont mieux détectés avec des augmentations de respectivement 44, 33 et 36%. Pour la méthode C18<sup>+</sup>, 8 composés sont mieux détectés avec un début de composition de 80/20 : le fenitrothion, le desmedipham (signaux multipliés respectivement par 2 et 3) ainsi que le 1-naphtol, le methiocarb sulfone, le nitrophenol, le nitroanisole, le phosalone et le chlorpyrifos-methyl). Pour 7 composés, des réductions de signal de 18% à 32% (benzimidazole carboxylic acid) ont été constatées.

Les conditions finales retenues pour l'ensemble des paramètres de SPE sont présentées dans le **Tableau 5.4**.

**Tableau 5.4. Conditions des méthodes d'extraction sur phase solide en ligne finales**

Paramètres	Colonne de préconcentration	Volume d'injection (µL)	Débit (mL/min)	Temps de Chargement (min)	Rinçage (flush) (mL)
Méthode T3 <sup>+</sup> et C18 <sup>+</sup>	Oasis HLB Waters® (2,1 x 10 mm ; 25 µm)	1800	2	2	2
Méthode T3 <sup>-</sup>			2	3	4

En SPE en ligne, tous les composés des méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup> sont extraits de la cartouche Oasis HLB mais avec des réponses très faibles pour certains d'entre eux. Sept composés de la méthode T3<sup>+</sup> sont dans ce cas : le carbofuran phenol, l'imidacloprid olefin, le chloridazon

desphenyl, le methamidophos, l'acephate, l'azinphos-methyl et l'etofenprox. Pour la méthode C18<sup>+</sup>, 6 composés présentent des signaux très faibles : l'acide benzimidazole carboxylique, l'acide 6-chloronicotinic, le chlorobenzoxalone, l'hydroxyformanilide, le nitrophenol et le phtalimide. Pour la méthode T3<sup>-</sup>, les résultats montrent des LOQ satisfaisantes pour le fipronil et ses métabolites (également de bons facteurs de reconcentration). Cependant, le dimethyl phosphate et le malathion dicarboxylique acid ne sont plus détectés avec la SPE en ligne alors qu'ils étaient très faiblement détectés en injection directe.

A ce stade du développement, 15 nouvelles molécules ont été écartées soit 29 molécules au total ; 92 molécules ont été conservées dans le cadre de ce projet :

- 41 composés méthode C18<sup>+</sup>
- 44 composés méthode T3<sup>+</sup>
- 7 composés méthode T3<sup>-</sup>

### 5.3. Etude de la stabilité et de la conservation des échantillons

Plusieurs tests ont été menés pour évaluer (i) la stabilité au cours du temps, (ii) l'impact du flaconnage utilisé pour le prélèvement des échantillons, (iii) l'impact de la durée et de la température de conservation et (iv) l'impact potentiel du chlore et de l'étape de déchloration dans différentes matrices. Le protocole mis en place est illustré **Figure 5.20**.

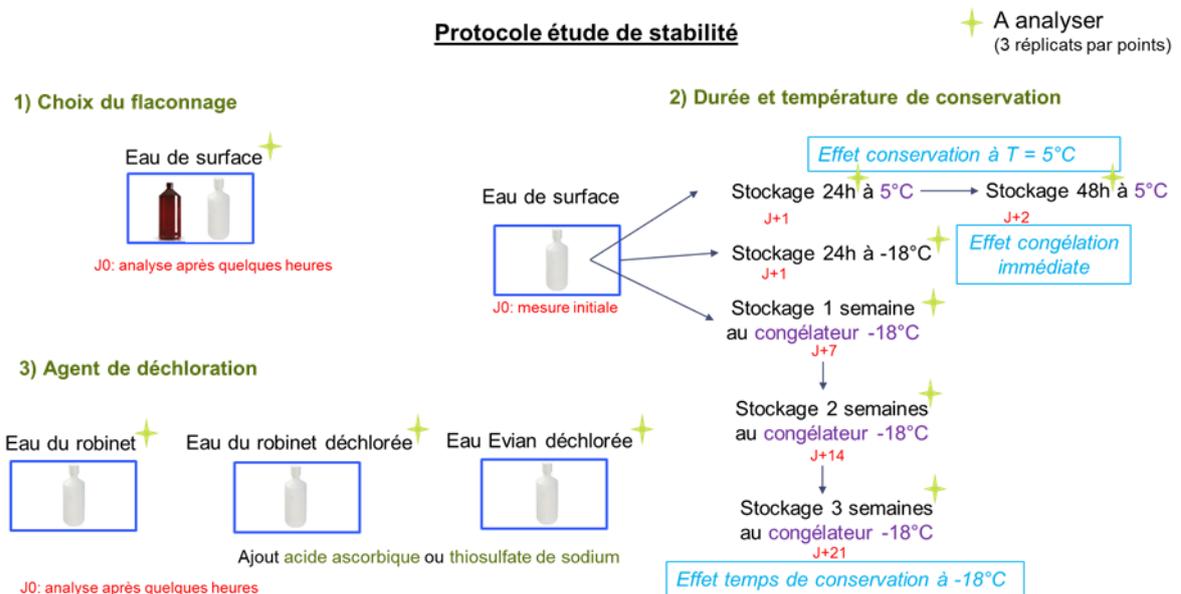
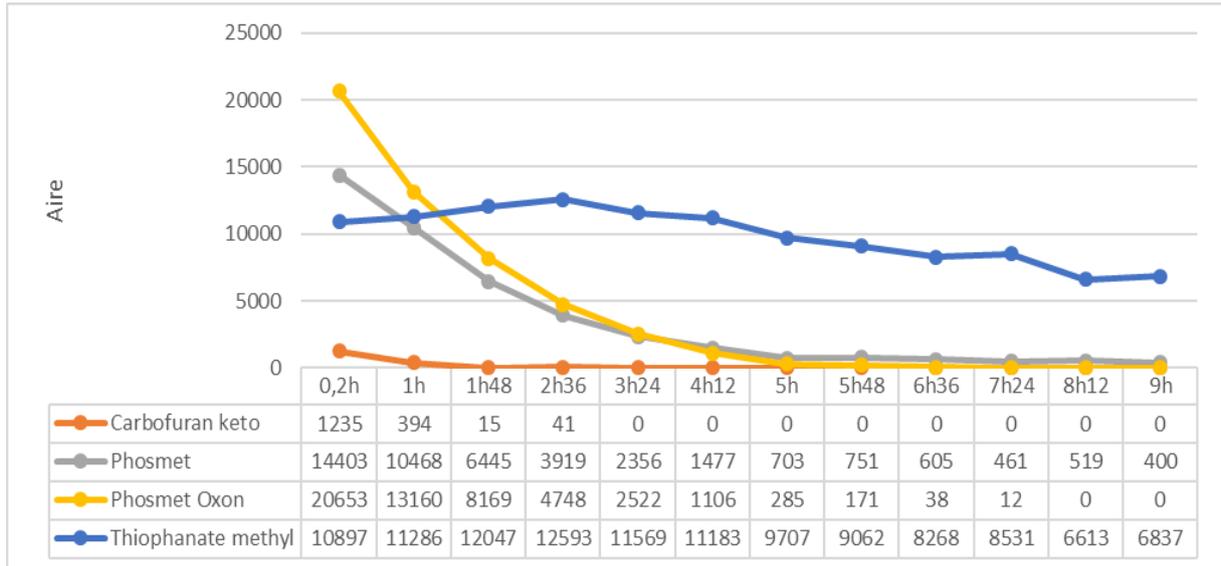


Figure 5.20. Protocole d'étude de stabilité des pesticides et de leurs métabolites

5.3.1. Influence de l'acidification sur la stabilité des composés

Au fur et à mesure du développement analytique, nous avons constaté des diminutions de signaux au cours du temps pour des composés des méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup>. Le protocole de rinçage mis en place pour supprimer la rémanence de certains composés dans le système chromatographique a eu pour conséquence d'allonger la durée des séquences analytiques. Le système d'injection avec préconcentration en ligne ne permettant pas de réfrigérer les échantillons, le temps passé par ces derniers à température ambiante est plus long.

Pour étudier ces problèmes de stabilité, nous avons injecté pendant 10 h une série d'étalons (composés de la méthode T3<sup>+</sup>) à la concentration de 2 µg/L, en mode d'injection directe. La séquence d'injection était la suivante : 1 étalon préparé dans l'eau d'Evian ; 1 blanc Eau d'Evian ; 1 étalon préparé dans l'eau HPLC ; 1 blanc Eau HPLC. Nous avons ainsi comparé l'influence de l'eau d'Evian et de l'eau qualité HPLC sur les signaux mesurés et la stabilité. Ces tests ont montré que 4 composés sur 50 se dégradent au cours du temps (3-ketocarbofuran, phosmet, phosmet oxon et thiophanate-methyl), uniquement lorsqu'ils sont préparés dans l'eau d'Evian (**Figure 5.21**).

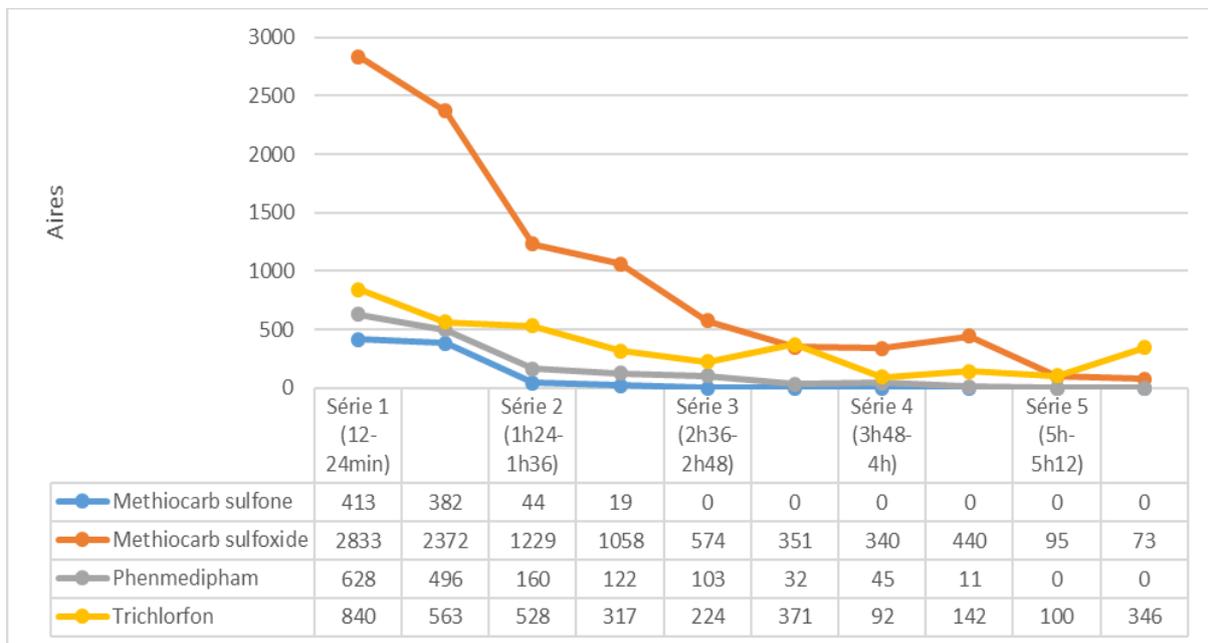


**Figure 5.21. Dégradation des composés de la méthode T3<sup>+</sup> dans l'eau d'Evian (aires de pics chromatographiques en fonction du temps)**

Le 3-ketocarbofuran se dégrade très rapidement : on observe une diminution de 68% du signal après 1 h, une perte quasi-totale après 3 h. Selon le retour d'expérience de l'ANSES, ce composé

nécessite d'être stabilisé par ajout d'acide formique. Pour le phosmet et son métabolite, le phosmet oxon, la dégradation est moins rapide. Les signaux diminuent d'environ 30% après 1 h et ont quasiment disparu après 9 h. Ce phénomène peut s'expliquer par une dégradation rapide du phosmet par hydrolyse ( $DT50_{hydrolyse} = 7,8$  h à pH 7). On peut alors émettre l'hypothèse que son métabolite, possédant une structure chimique proche, se dégrade également rapidement. La dégradation du thiophanate-methyl est plus lente. A l'issue des 9 h d'analyse, la perte de signal est de 37%. Aucune dégradation n'a été constatée lorsque les étalons sont préparés dans de l'eau HPLC. Les signaux détectés sont similaires entre les 2 eaux sauf pour l'oxamyl pour lequel une diminution de 30% est observée dans l'eau d'Evian.

Pour la méthode C18<sup>+</sup>, une série d'étalons préparés à la concentration de 1 µg/L dans de l'eau d'Evian ou de l'eau « qualité HPLC » a été injectée sur une durée de 6 h. La séquence analytique était la suivante : 2 étalons dans l'eau d'Evian ; 1 blanc eau d'Evian ; 2 étalons dans l'eau HPLC ; 1 blanc eau HPLC.



**Figure 5.22. Etude de la dégradation des composés de la méthode C18<sup>+</sup> dans l'eau d'Evian (aires de pics chromatographiques en fonction du temps)**

Quatre composés, le methiocarb sulfoxide, le methiocarb sulfone, le phenmedipham et le trichlorfon, se dégradent en solution dans l'eau d'Evian (**Figure 5.22**). Le phenmedipham et le trichlorfon sont des composés sensibles au pH : plus le pH est acide et plus ces derniers sont stables ( $DT50$  phenmedipham à 25 °C : 259 jours à pH 4, 47 jours à pH 5, 12 h à pH 7, 7 minutes à pH 9 ;  $DT50$  trichlorfon : 117 jours à pH 5, 1,6 jours à pH 7, 31 minutes à pH 9). Le

pH de l'eau qualité HPLC est de 6,6, tandis que celui de l'eau d'Evian est de 7,2. Cette différence de seulement 0,6 unité ainsi que la présence de sels dans l'eau Evian semble avoir un impact sur le phenmedipham et le trichlorfon qui ne se sont pas dégradés dans l'eau HPLC après 5 h. La comparaison des premières injections dans les différentes matrices montre dès le début des pertes de signal de 30% et 22% dans l'eau d'Evian. Pour les autres composés, aucune dégradation n'a été constatée et les signaux sont similaires dans les deux matrices.

Ces premiers résultats ont montré que 8 molécules se dégradent, sensibles à l'augmentation du pH. Par conséquent, pour diminuer la vitesse d'hydrolyse, des tests d'acidification des échantillons avec de l'acide formique ont été réalisés. Il s'agissait premièrement de vérifier que les composés sensibles sont stabilisés à pH acide et, deuxièmement, de vérifier que l'acidification ne perturbe pas ou peu les signaux mesurés pour les autres composés. Pendant 8 h, un étalon à 100 ng/L préparé dans l'eau d'Evian acidifiée à 0,1% a été injecté en SPE en ligne pour les méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup>. Entre chaque étalon, un blanc de rinçage au méthanol suivi d'un blanc d'eau d'Evian ont été injectés. Les résultats obtenus sont présentés **Tableau 5.5**.

**Tableau 5.5.** Effet de l'acidification sur les signaux des méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup> (effet défavorable en rouge, favorable en vert)

	Aire Et 100 ng/L Evian (Référence)	Aire Et 100 ng/L Evian + 0,1% AF	Facteur gain/perte signal
<b>Effet positif de l'ajout d'acide sur 7 composés de la méthode T3<sup>+</sup></b>			
Formetanate	1219	65288	54
Carbofuran-7-phenol	5422	58414	11
Azinphos methyl	520	4384	8
Acephate	11069	46700	4
Imidaclopride	8561	16249	2
Chlorpyrifos ethyl	3987	6838	2
Imidaclorpid urea	52750	82316	2
<b>Effet négatif de l'ajout d'acide sur 4 composés de la méthode T3<sup>+</sup></b>			
Pirimicarb desamino desmethyl	26546	12496	2
Indoxacarb	15421	3515	4
Chlorpyridyl methylamine	37357	3184	11
Benfuracarb	129403	Disparition	Disparition

Effet positif de l'ajout d'acide sur 7 composés de la méthode C18 <sup>+</sup>			
Chloridazon methyl desphenyl	1218	3852	3
Fenitrothion	1120	3286	3
Oxamyl Oxime	11108	22433	2
Chorobenzoxalone	427	859	2
Carbaryl	9230	17224	2
Pirimiphos methyl	235587	360473	1,5
Monocrotofos	34193	52067	1,5

Les aires de pics mesurées avec les étalons acidifiés ont été comparées à celles obtenues avec les solutions de référence non acidifiées. Dans l'ensemble, les réponses obtenues sont meilleures (7 composés pour la méthode T3<sup>+</sup> et 7 composés pour la méthode C18<sup>+</sup>) ou identiques en présence d'acide. Cependant, une diminution des signaux est observée pour 4 composés de la méthode T3<sup>+</sup> : le pirimicarb desamino desmethyl, l'indoxacarb, le chlorpyridylmethylamine et le benfuracarb. Ce dernier n'est plus détecté en présence d'acide. Les résultats observés sont en cohérence avec les tests de pH réalisés en SPE en ligne. L'ajout d'acide a permis de stabiliser le 3-ketocarbofuran, le phosmet et le phosmet oxon présents dans la méthode T3<sup>+</sup>. Pour le thiophanate-methyl, une perte de 40% du signal est observée quelque soit le pH avec ou sans acide. L'acidification a permis d'améliorer le signal du carbofuran-7-phenol d'un facteur 11 et celui du formetanate d'un facteur 54. Concernant, les composés sensibles de la méthode C18<sup>+</sup>, le phenmedipham et le trichlorfon, montrent une diminution de signal de respectivement 59% et 49% après 8 h en présence d'acide. Pour les 2 métabolites du methiocarb, la diminution est de l'ordre de 20%.

En conclusion, l'acide aide à stabiliser les composés sensibles pour la méthode T3<sup>+</sup>. Il permet une dégradation plus lente pour ceux de la méthode C18<sup>+</sup> ainsi que pour le thiophanate-methyl. Il exerce un effet positif ou pas d'effet sur la détection de la majorité des autres composés. Cependant, nous avons constaté que l'acidification provoque une dégradation au cours de temps de 14 composés, analysés dans les méthodes T3<sup>+</sup> et C18<sup>+</sup>, qui n'avait pas été constatée à pH 7, pouvant induire une perte de la moitié du signal (**Figure 5.23**).

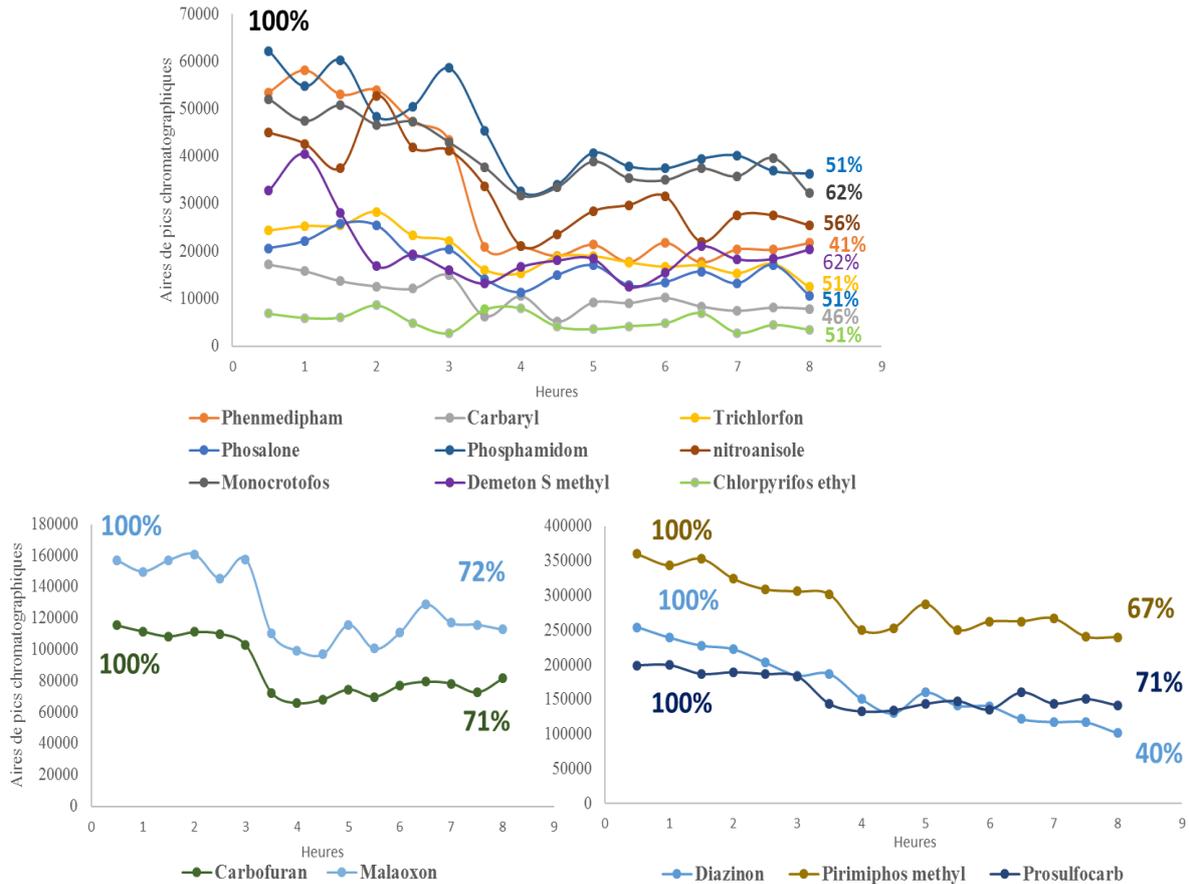


Figure 5.23. Cinétique d'hydrolyse des composés des méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup> sur 8 h à pH acide

Il a donc été décidé de revoir les deux méthodes d'analyse et de réaliser un transfert de composés de l'une à l'autre, en fonction de leur sensibilité au pH. Ainsi, la méthode T3<sup>+</sup> utilise une phase mobile acidifiée et pas la méthode C18<sup>+</sup>. 14 molécules ont été transférées vers la méthode T3<sup>+</sup> et 6 molécules vers la méthode C18<sup>+</sup>. Cette nouvelle distribution a été réalisée en tenant compte de la réponse des composés dans les nouvelles conditions de phases mobiles. Les listes finales des composés présents dans chacune des méthodes sont présentées dans le **Tableau 5.6**.

Tableau 5.6. Listes finales des composés des méthodes T3<sup>+</sup> et C18<sup>+</sup>

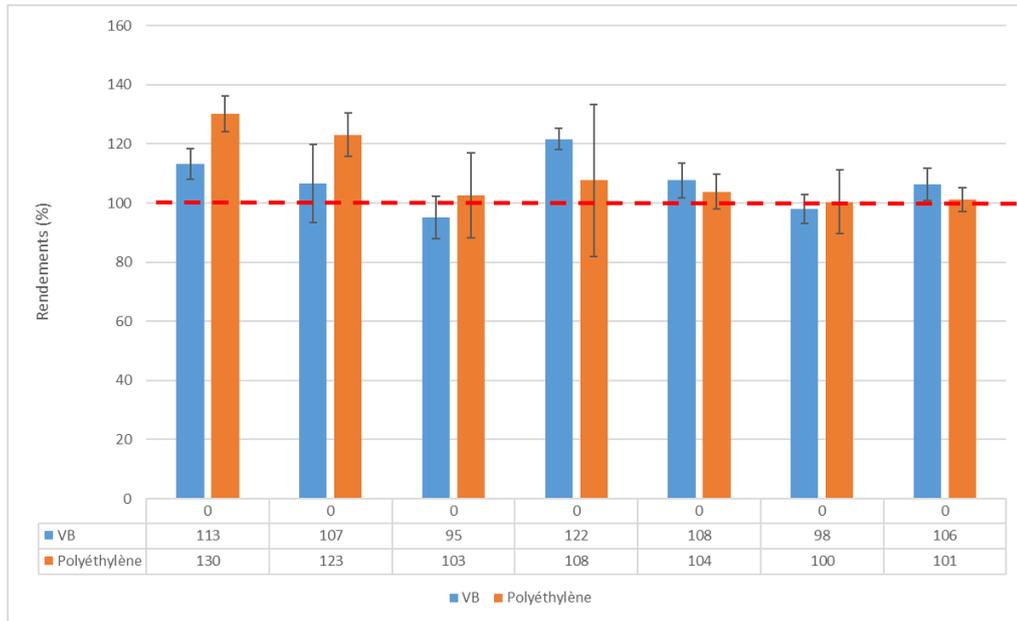
Composés de la méthode T3 <sup>+</sup>	1-naphthol	Dimethoate	Pirimicarb desamino
	Acetamiprid	Ethyl hydroxy carbamate	Pirimicarb desamino desmethyl
	Acetamiprid desmethyl	Fenoxycarb	Pirimicarb desmethyl formamido
	Benfuracarb	Hydroxyphenyl carbamate	Prosulfocarb
	Carbaryl	Imidacloprid	Thiabendazole
	Carbetamide	Imidacloprid urea	Thiacloprid
	Carbofuran	Indoxacarb	Thiacloprid amide
	Carbofuran hydroxy	Malaoxon	Thiametoxam
	Chloridazon	Malathion	Thiametoxam urea
	Chloridazon methyl desphenyl	Methiocarb	Thiodicarb
	Chlorpropham	Methomyl	Triallate
	Chlorpyridyl methylamine	Mevinphos cis/trans	Trifluoromethoxy urea
	Chlorpyrifos ethyl	Monocrotofos	
	Chlorpyrifos oxon	Norflurazon	
	Clothianidin	Norflurazon desmethyl	
	Demeton S methyl	Omethoate	
	Demeton-S-methyl sulfone	Oxamyl	
	Diazinon	Oxydemeton	
	Dichlorvos	Phosalone	
Diethofencarb	Phosphamidon		
Composés de la méthode C18 <sup>+</sup>	2-aminobenzimidazole	Formetanate	Parathion ethyl
	Benzimidazole carboxamide	Imidacloprid desnitro	Phenmedipham
	Carbendazim	Isopropyl pyridinol	Phosmet
	Carbofuran keto	Methiocarb sulfone	Phosmet oxon
	Chlorpyrifos methyl	Methiocarb sulfone phenol	Pirimicarb
	Clothianidin urea	Methiocarb sulfoxide	Pirimicarb desmethyl
	Desmedipham	Methomyl oxime	Pirimiphos methyl
	Ethoprophos	Nitroanisole	Thiophanate methyl
	Fenitrooxon	Oxamyl Oxime	Trichlorfon
	Fenitrothion	Paraoxon	Trifluoromethoxyester

### 5.3.2. Influence du flaconnage sur la stabilité des échantillons

Deux types de flaconnage ont été sélectionnés pour les études de stabilité : (i) bouteilles en verre brun et (ii) flacons en polyéthylène à haute densité (PEHD). Les tests ont été réalisés dans une eau surface filtrée (filtre en fibre de verre de type GF/F), l'eau de Seine. Chaque flacon a été dopé à une concentration de 100 ng/L. Les analyses ont été réalisées en triplicat le jour même du dopage après quelques heures de temps de contact. L'objectif était d'observer de possibles phénomènes d'adsorption (généralement très rapides : de l'ordre de

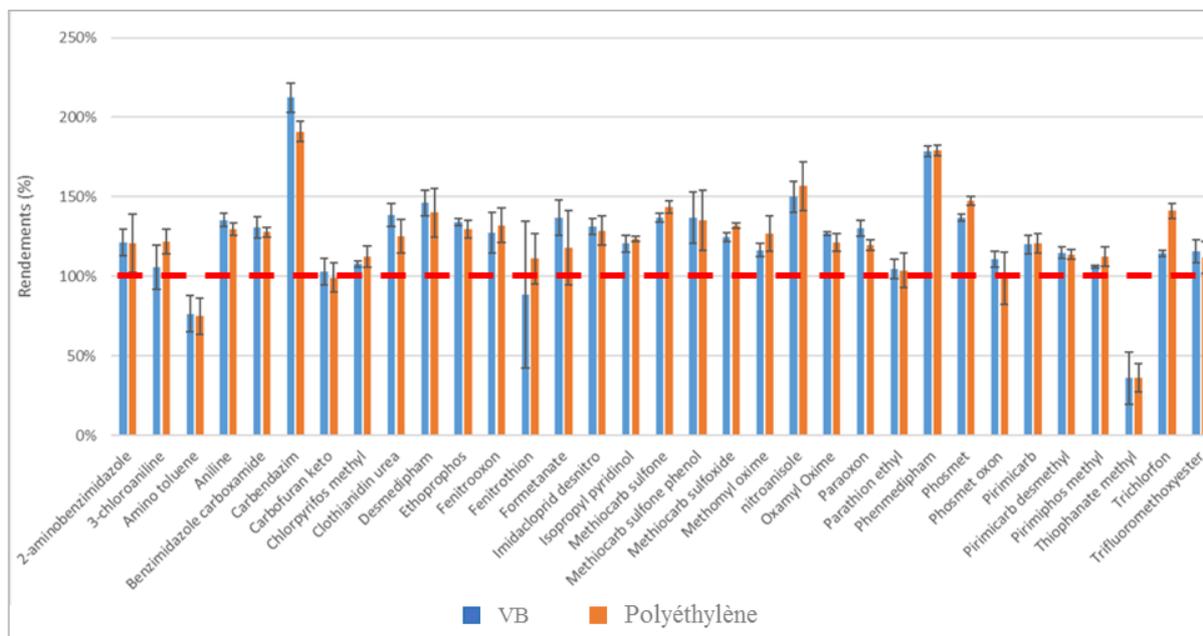
quelques minutes à quelques heures) sur les matériaux choisis, pouvant entraîner la pertes de composés.

Pour les 7 composés de la méthode T3<sup>-</sup>, on remarque qu'il n'y a aucune différence significative entre les résultats obtenus avec chacun des deux flaconnages, les molécules sont détectées autour de la concentrations attendue de 100 ng/L (**Figure 5.24**).



**Figure 5.24.** Comparaison des rendements de récupération des composés de la méthode T3<sup>-</sup> après stockage dans des récipients en verre brun (VB) et en polyéthylène (n = 3)

Pour l'ensemble des composés de la méthode C18<sup>+</sup>, les signaux sont également similaires avec les deux types de flaconnage utilisés (**Figure 5.25**). On remarque cependant que des rendements de récupération importants sont obtenus pour 15 composés de cette méthode après quelque heures de temps de contact pour les deux types de flaconnage. Les plus hauts rendements étant obtenus pour le phenmedipham (180%), le nitroanisole (150%), le desmedipham (140%) et le carbendazim (environ 200%). Pour ce dernier, ce résultat peut être corrélé avec la diminution du signal du thiophanate-methyl et donc une possible dégradation en métabolite, le carbendazim étant l'un des métabolite du thiophanate-methyl.



**Figure 5.25. Comparaison des rendements de récupération des composés de la méthode C18+ après stockage dans des récipients en verre brun (VB) et en polyéthylène (n = 3)**

Les résultats obtenus pour les composés de la méthode T3<sup>+</sup> sont présentés **Figure 5.26**. Un effet négatif du flaconnage de type polyéthylène (PEHD) semble mis en évidence pour cinq molécules : le benfuracarb (69%), le chlorpyrifos-ethyl (15%), l'indoxacarb (48%), le prosulfocarb (45%), et le triallate (69%). Cependant, les échantillons dopés dans le flaconnage PEHD ont été analysés en dernier et sont donc restés plus longtemps à température ambiante. Or, les tests menés à température ambiante (décrits dans la partie suivante) ont montré que ces composés sont sensibles à la température, dans des proportions qui suffisent à expliquer les phénomènes observés ici. En conséquence, on peut conclure qu'il n'y a pas d'effet du flaconnage.

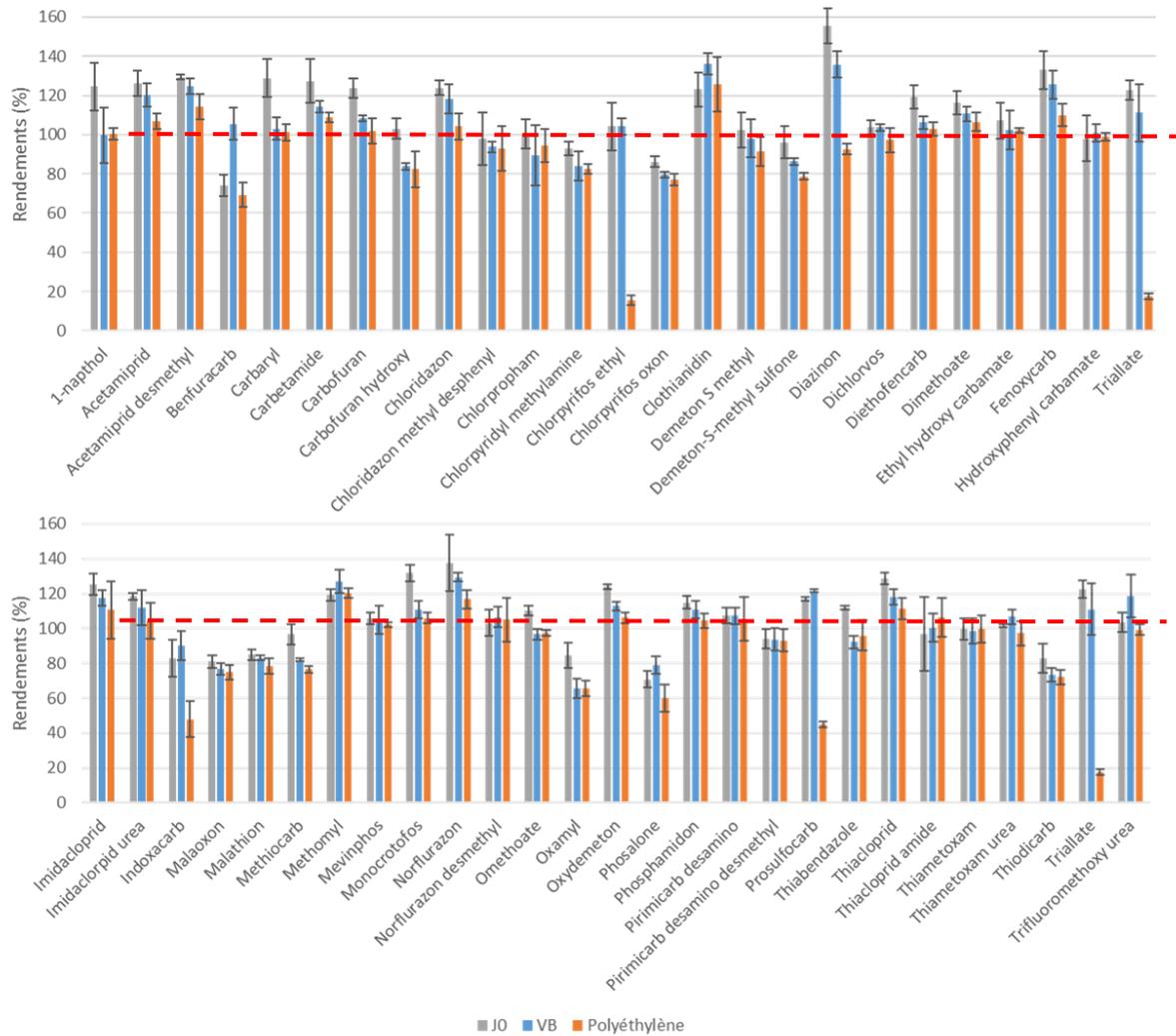


Figure 5.26. Comparaison des rendements de récupération pour les composés de la méthode T3+ après stockage dans des récipients en verre brun (VB) et en polyéthylène (n = 3)

### 5.3.3. Durée et température de conservation des échantillons

Les tests relatifs à la durée et à la température de conservation des échantillons ont été réalisés dans des flacons de type polyéthylène dans une eau de la Seine dopée à 100 ng/L ; les échantillons ont été injectés en triplicat. Différents temps ont été étudiés en fonction du paramètre à évaluer :

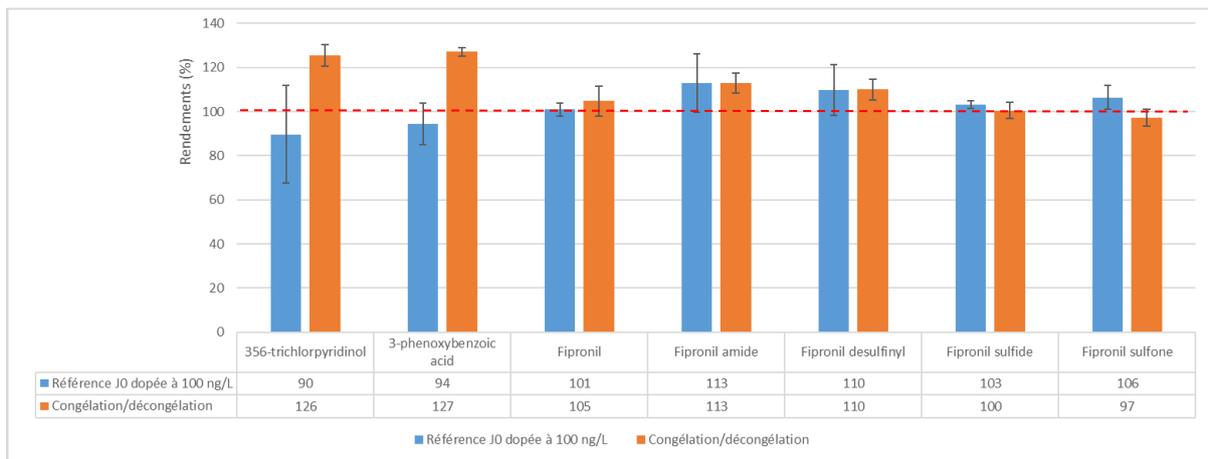
- effet de la congélation/décongélation : l'échantillon préparé à J0 a été mis au congélateur à une température de -18 °C pendant 1 nuit. Le lendemain, il est ensuite décongelé à température ambiante une demi journée puis analysé J+1.
- effet de la conservation à une température de 5 °C : l'échantillon préparé à J0 a été analysé puis conservé à 5 °C pendant 24 h (J+1) et 48 h (J+2). Ce test avait pour

but de mimer les conditions de transport des échantillons, du prélèvement jusqu'à l'arrivée au laboratoire.

- durée de conservation au congélateur à -18 °C : l'échantillon préparé à J0 a été conservé au congélateur puis analysé à J+7, J+14 et J+21. Les échantillons à leur arrivée ne sont généralement pas analysés directement ; ils sont filtrés puis stockés au congélateur.

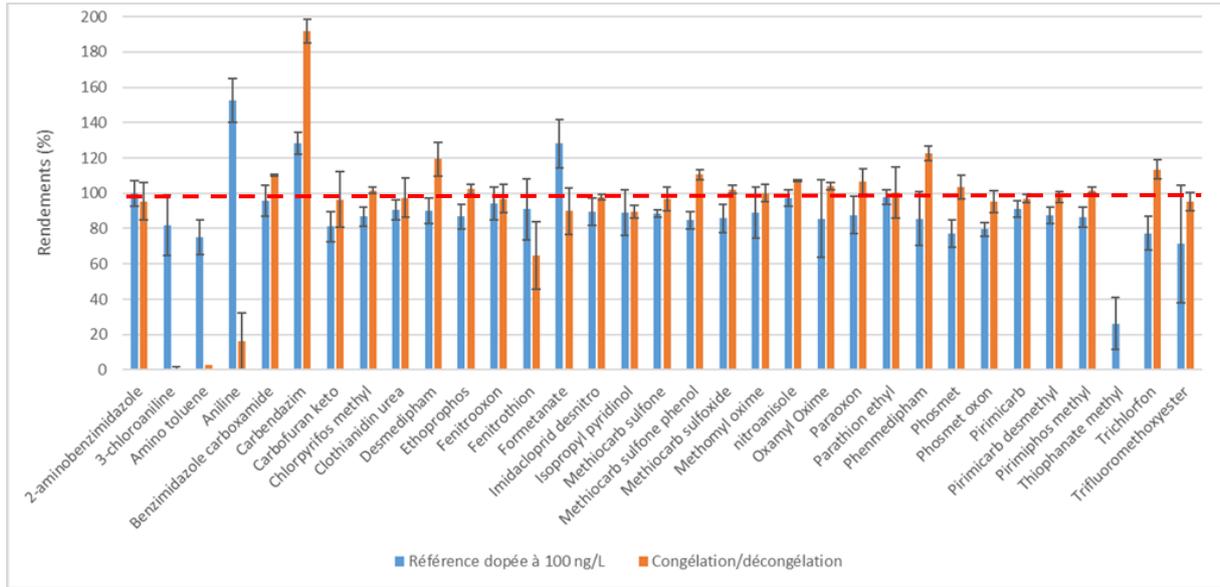
### Effet congélation/décongélation

Le processus de congélation/décongélation n'a que peu d'effet sur les composés de la méthode T3<sup>-</sup>, comme illustré **Figure 5.27**. On observe néanmoins une légère augmentation pour les deux premiers composés.



**Figure 5.27.** Effet du processus de congélation/décongélation sur la détection des composés de la méthode T3<sup>-</sup>

Les composés impactés par le processus de congélation/décongélation pour la méthode C18<sup>+</sup> sont l'aniline, la 3-chloroaniline, et l' amino-toluene, avec une perte quasi totale du signal pour ces deux derniers (**Figure 5.28**). Pour le thiophanate-methyl, la diminution observée semble une nouvelle fois corrélée avec l'augmentation du signal de son métabolite, le carbendazim. Des diminutions de signaux de 30% sont observées pour le chlorpyrifos-methyl et le fenitrothion après congélation. La congélation n'a pas ou peu d'effet sur les autres composés testés.



**Figure 5.28.** Effet du processus de congélation/décongélation sur la détection des composés de la méthode C18<sup>+</sup>

Les composés impactés par le processus de congélation/décongélation pour la méthode T3<sup>+</sup> (rendements de récupération) sont le chlorpyrifos-ethyl (52%), le triallate (63%), l'indoxacarb (79%) et le benfuracarb (76%) (**Figure 5.29**). Des diminutions beaucoup plus importantes des rendements de récupération ont été observées pour ces mêmes molécules lors du test de flaconnage. Pour 16 molécules, des rendements de récupération supérieurs à 120% (entre 120 et 130%) ont été observés après congélation/décongélation. Un rendement de récupération de 166% a été obtenu avec le carbaryl.

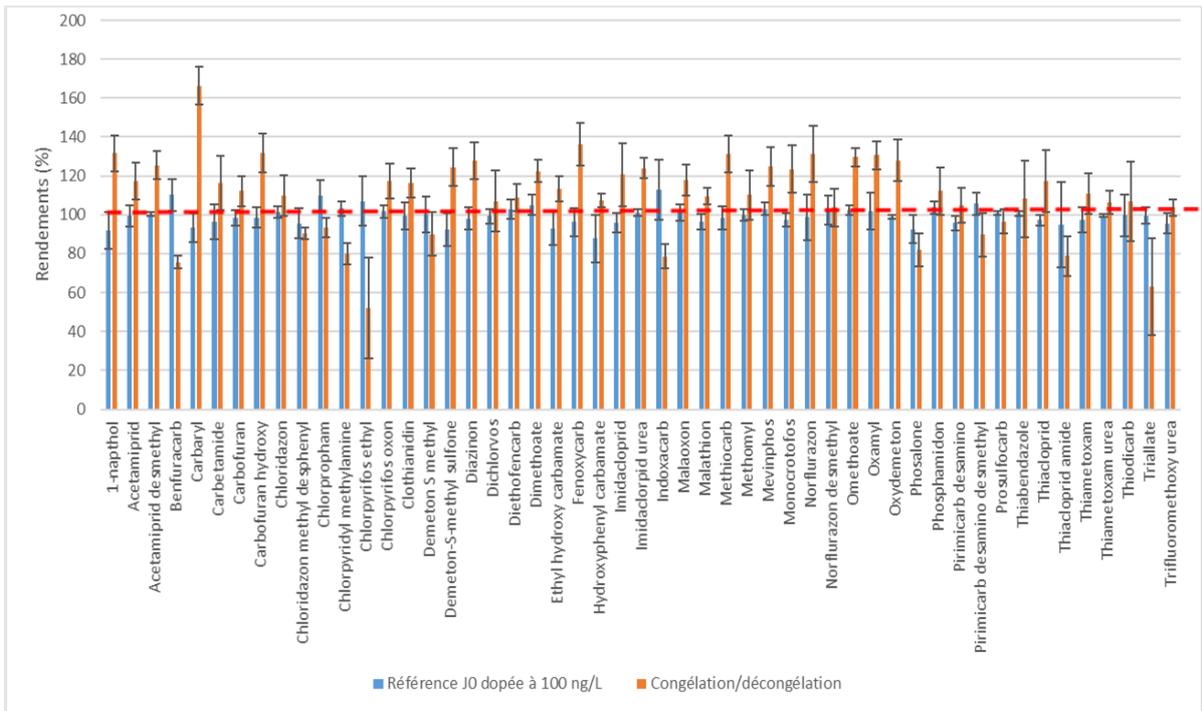


Figure 5.29. Effet du processus de congélation/décongélation sur la détection des composés de la méthode T3<sup>+</sup>

Effet de la température à 5 °C

Les composés de la méthode T3<sup>-</sup> sont stables sur deux jours à 5 °C (Figure 5.30)

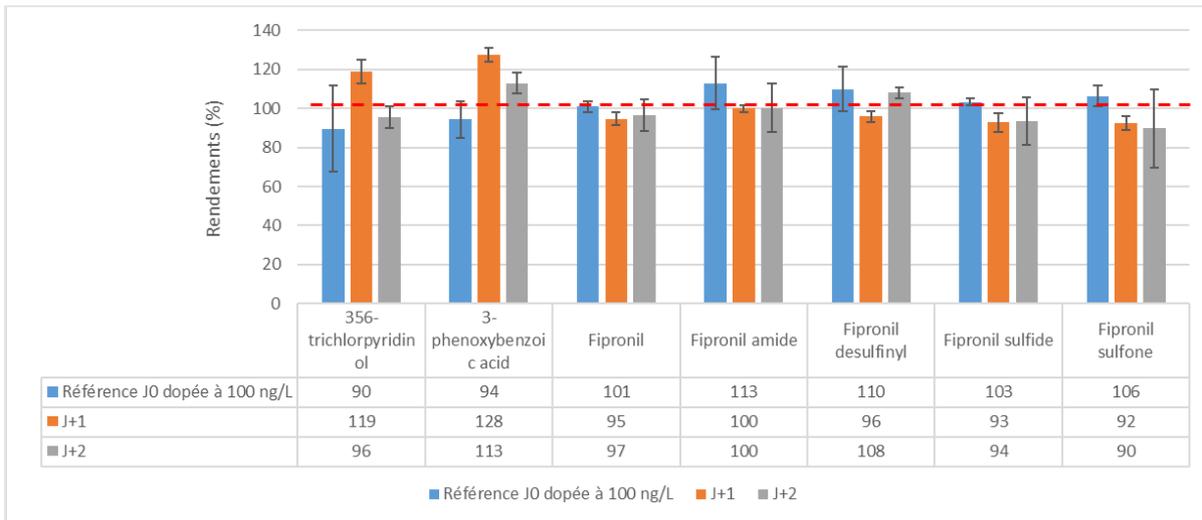
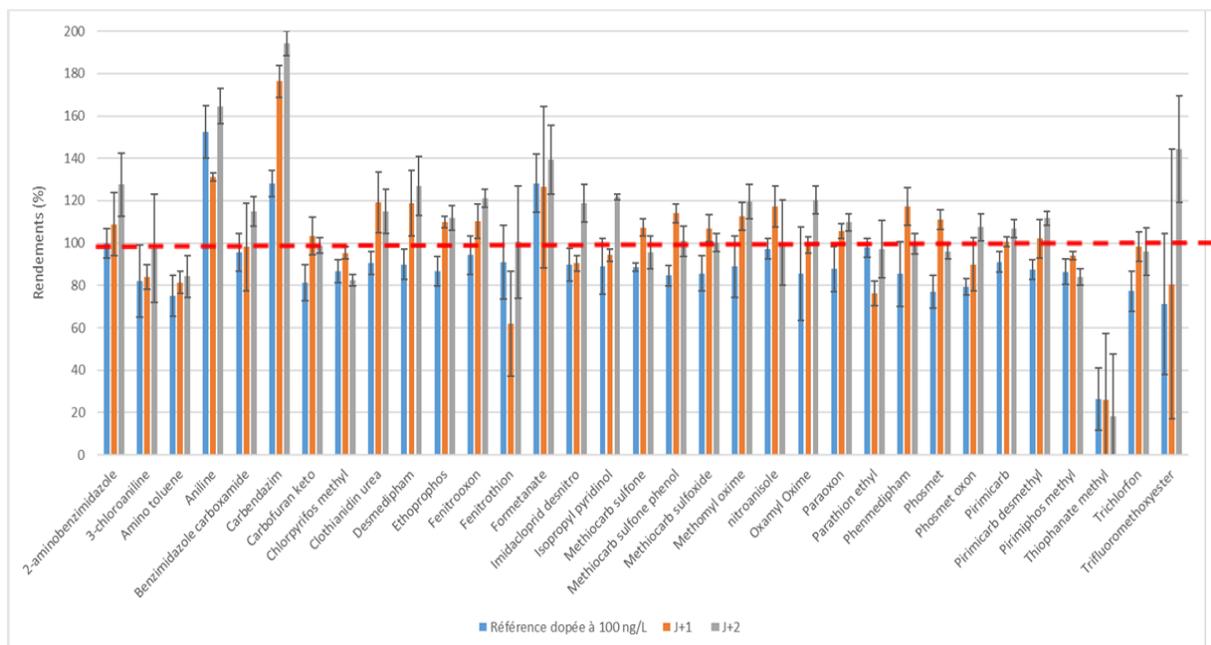


Figure 5.30. Effet d'un stockage de 2 jours à 5 °C sur la détection des composés de la méthode T3<sup>-</sup> (n = 3)

La majorité des composés de la méthode C18<sup>+</sup> ont des rendements de récupération proches des 100%, compris entre 80 et 120% (Figure 5.31). Quelques composés comme l'aniline, la

carbendazim, le formetanate, le trifluorométhoxyester et le 2-aminobenzimidazole ont des rendements supérieurs à 120%. Pour le thiophanate-méthyl, il est difficile de tirer des conclusions d'un possible effet de la température de conservation puisque une diminution du signal est observée à J0. Ce composé semble présenter une forte instabilité quelque soit les conditions de conservation, il sera donc difficile de le quantifier exactement lors des analyses des échantillons réels.



**Figure 5.31.** Effet d'un stockage de 2 jours à 5 °C sur la détection des composés de la méthode C18<sup>+</sup> (n = 3)

La température de conservation semble avoir plus d'effet sur les composés de la méthode T3<sup>+</sup> (**Figure 5.32**). A J+1, 34 composés présentent des rendements de récupération compris entre 80% et 120% ce qui est acceptable si l'on considère la tolérance généralement admise de +/- 20%. 7 composés ont des rendements compris entre 80% et 70% ce qui traduit d'une légère dégradation. Des rendements de récupération compris entre 50% et 70% sont obtenus pour le benfuracarb, le chlorpyrifos oxon, le malaoxon, la phosalone, et l'oxamyl. Le prosulfocarb et l'indoxacarb ont des rendements de récupération d'environ 30% pour J+1 et J+2. Pour le triallate et le chlorpyrifos-ethyl, on remarque une forte diminution des signaux et une perte de signal au 2<sup>ème</sup> jour de conservation à 5 °C. On observe une augmentation des signaux pour le methomyl et le fenoxycarb après 2 jours à 5 °C. Pour le methomyl, qui est un métabolite du thiodicarb, on peut émettre l'hypothèse d'une dégradation de la molécule mère pour laquelle on observe une diminution à J+2. A J+2, il n'y a plus que 27 composés qui ont des rendements

de récupération compris entre 80% et 120%. Pour les autres composés, une diminution des signaux de 6% à 22% est observée à J+2. Ces résultats montrent que de nombreux composés peuvent être dégradés au moment de leur transport vers le laboratoire, même réfrigérés à 5 °C.

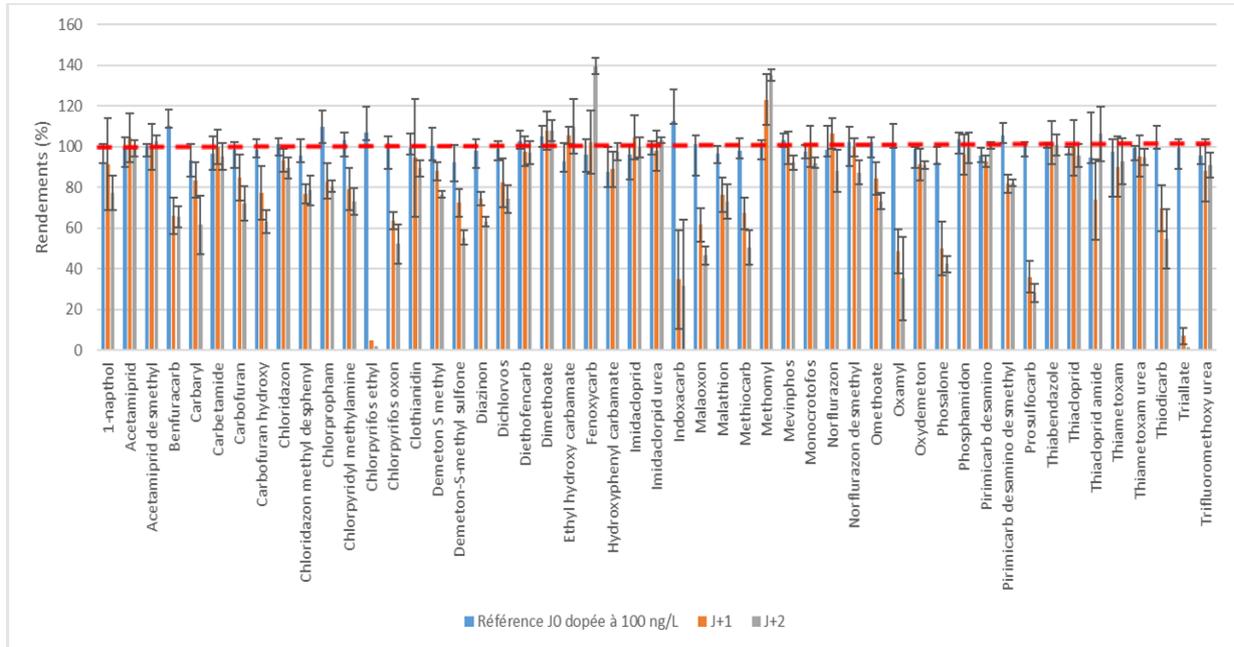
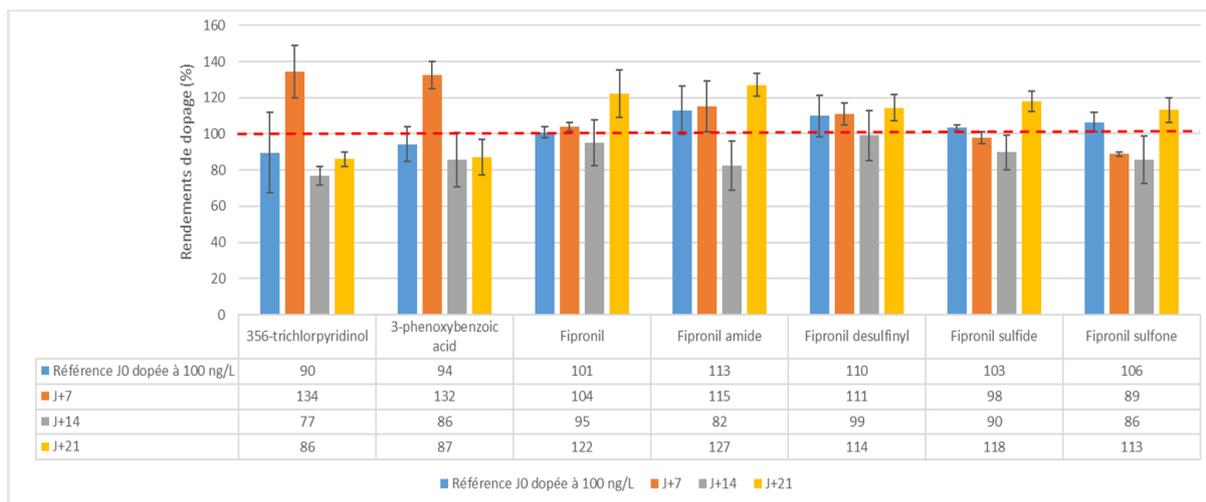


Figure 5.32. Effet d'un stockage de 2 jours à 5 °C sur la détection des composés de la méthode T3<sup>+</sup>

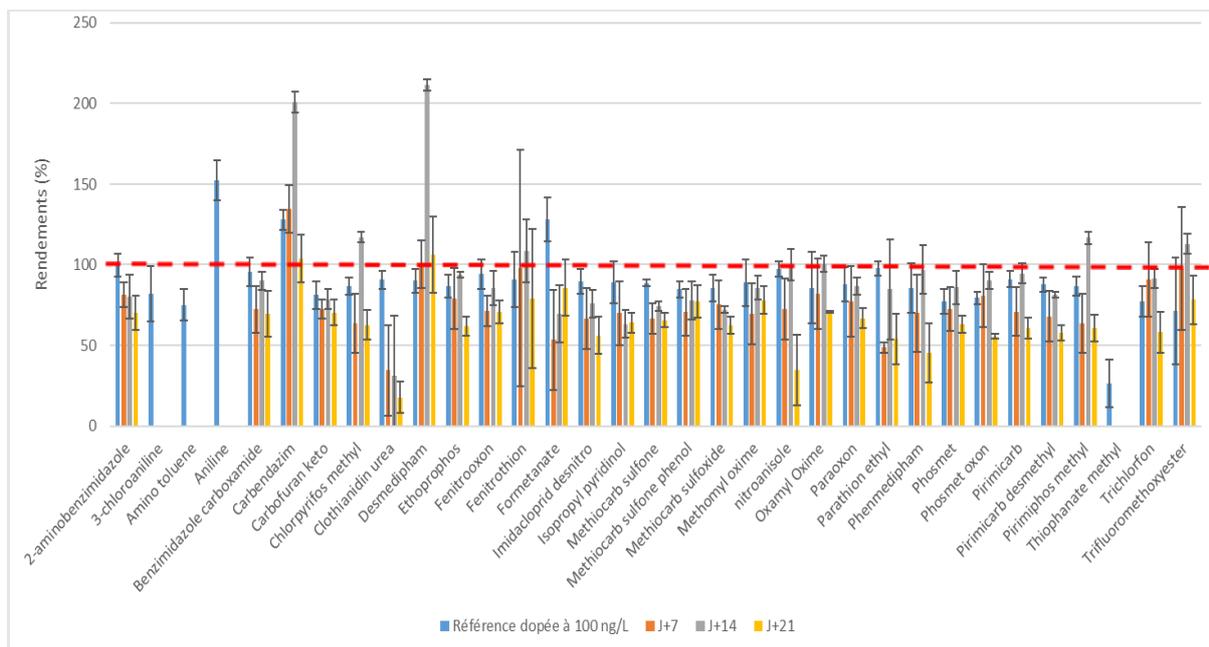
**Effet de la durée de conservation à -18 °C**

Les tests précédents ont conduit à conclure que la réfrigération n'avait pas d'impact sur les signaux des composés de la méthode T3<sup>-</sup>. La Figure 5.33 illustre l'effet de la conservation pendant 7, 14 et 21 jours à -18 °C. On constate à nouveau que ces composés sont stables durant la congélation, avec des rendements de récupération compris entre 80% et 130%.



**Figure 5.33.** Effet de la durée de conservation à  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  sur la détection des composés de la méthode T3<sup>-</sup> (n = 3)

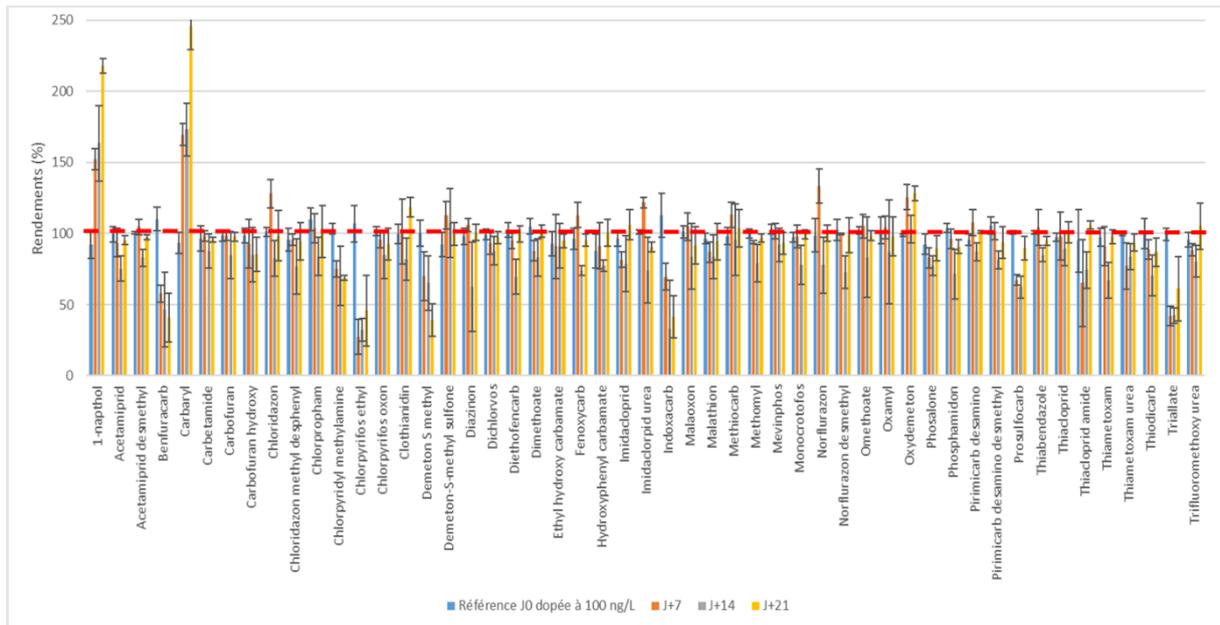
Pour les composés de la méthode C18<sup>+</sup>, l'analyse à J+7 confirme les précédentes observations, avec une absence de signal pour l'aniline, la 3-chloroaniline, l' amino-toluène et le thiophanate-méthyl (**Figure 5.34**). Pour certains composés, notamment la carbendazim, le chlorpyrifos-méthyl, le desmedipham et le pirimiphos-méthyl, les signaux sont plus intenses à J+14. Une tendance identique est observée pour 15 autres molécules mais moins évidente au regard des incertitudes de mesures. A J+7, 25 molécules présentent des rendements de récupération autour de 100%. Pour la clothianidine-urea, le parathion-ethyl, le methiocarb sulfone et le formetanate, des diminutions de signal de respectivement 70, 50, 30 et 50% sont observées à partir du 7<sup>ème</sup> jour de congélation. A J+14, deux molécules supplémentaires, le methiocarb sulfoxide et l'isopropyl pyridinol, montrent une diminution de signal d'environ 30%. A J+21, seulement 10 molécules ont des rendements de récupération compris entre 70% et 120%, 11 molécules entre 70% et 60% et 8 molécules inférieures à 60% (trichlorfon, pirimicarb desmethyl, imidacloprid desnitro, phosmet oxon, phenmedipham, nitroanisol, parathion-ethyl et clothianidine urea). Ces résultats montrent que le fait de congeler les échantillons, même une semaine, entraîne (ou en tout cas n'empêche pas) la dégradation de plusieurs molécules.



**Figure 5.34. Effet de la durée de conservation à -18 °C sur la détection des composés de la méthode C18+ (n = 3)**

Ainsi pour cette méthode, des tests supplémentaires de durée de conservation à 5 °C ont été réalisés afin de déterminer si ce mode de conservation était plus adapté. Pour la majorité des composés, aucune différence n'a été constatée. Pour les composés totalement dégradés après 7 jours de congélation, on constate également une diminution après 7 jours à 5 °C, à l'exception de l'aniline qui est mieux conservée à 5 °C. Les rendements de récupération sont également meilleurs pour la clothianidine-urea mais on observe également une diminution de 50% du signal après 14 jours. La conservation à une température de 5 °C n'est pas favorable à la conservation du pirimiphos-methyl (diminution de 70% du signal après 7 jours) et du fenitrothion (perte du signal après 21 jours).

L'effet de la durée de congélation pour les composés de la méthode T3<sup>+</sup> est illustré **Figure 5.35**. A J+7, J+14 et J+21, 42 molécules présentent des rendements de récupération compris entre 80% et 120%, 5 entre 80% et 60% et 2 molécules ont des rendements très faibles (triallate 42% et chlorpyrifos-ethyl 27%). Pour le carbaryl et son métabolite, le 1-naphtol, on observe une augmentation des signaux avec le temps de congélation. En conclusion, 7 molécules sont impactées par la congélation : le benfuracarb, le chlorpyrifos-ethyl, le triallate, l'indoxacarb, et le demeton-S-methyl avec des rendements de récupération inférieurs à 50% à J+7, J+14 et J+21 ainsi que, dans une moindre mesure, le prosulfocarb et la chlorpyridyl methylamine avec des rendements proches de 70%.



**Figure 5.35.** Effet de la durée de conservation à  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  sur la détection des composés de la méthode T3<sup>+</sup>

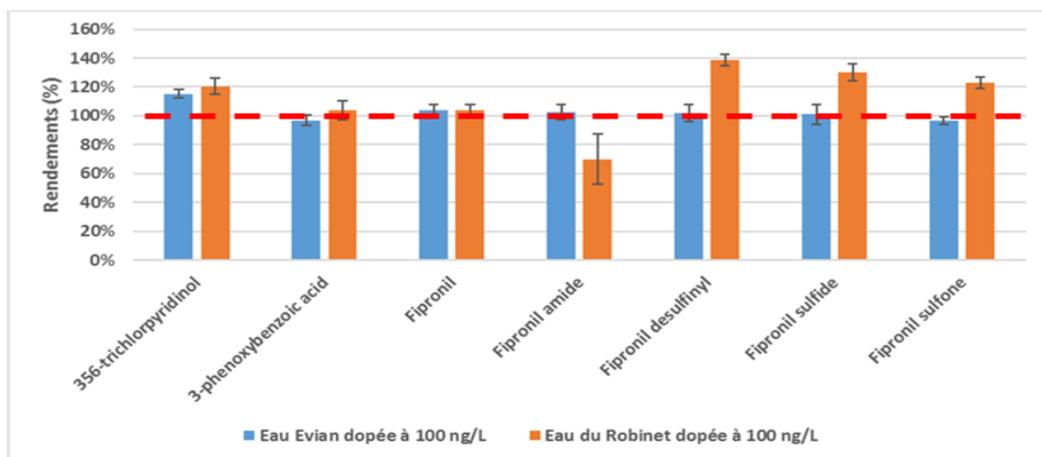
### Conclusions relatives à la conservation des échantillons

La comparaison des deux types de flaconnage n'ayant pas montré de différence significative, les échantillons d'eau ont été prélevés dans des flacons en polyéthylène qui sont beaucoup plus légers et moins fragiles que les flacons en verre. Les tests de conservation à  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 1 et 2 jours ont permis de mimer les conditions de transport des échantillons du lieu de prélèvement jusqu'au laboratoire. Les résultats ont montré que de nombreux composés peuvent être dégradés au moment de leur transport, même en conditions réfrigérées (pas toujours réalisables en fonction des délais de livraison). Les échantillons sont filtrés à leur arrivée puis analysés immédiatement ou conservés dans une chambre froide à une température de  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ou au congélateur à  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nous avons observé que certaines molécules étaient sensibles à la congélation. Des tests supplémentaires de conservation à  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ont montré une dégradation plus lente des molécules comparée à la congélation mais un nombre plus important de molécules est impacté par ce mode de conservation. Par conséquent, nous avons choisi de congeler les échantillons et de les analyser le plus rapidement possible, dans un délai de 2 semaines maximum (un délai supérieur entraîne une dégradation significative pour de nombreux composés).

## 5.3.4. Effet des agents de déchloration sur la stabilité des échantillons

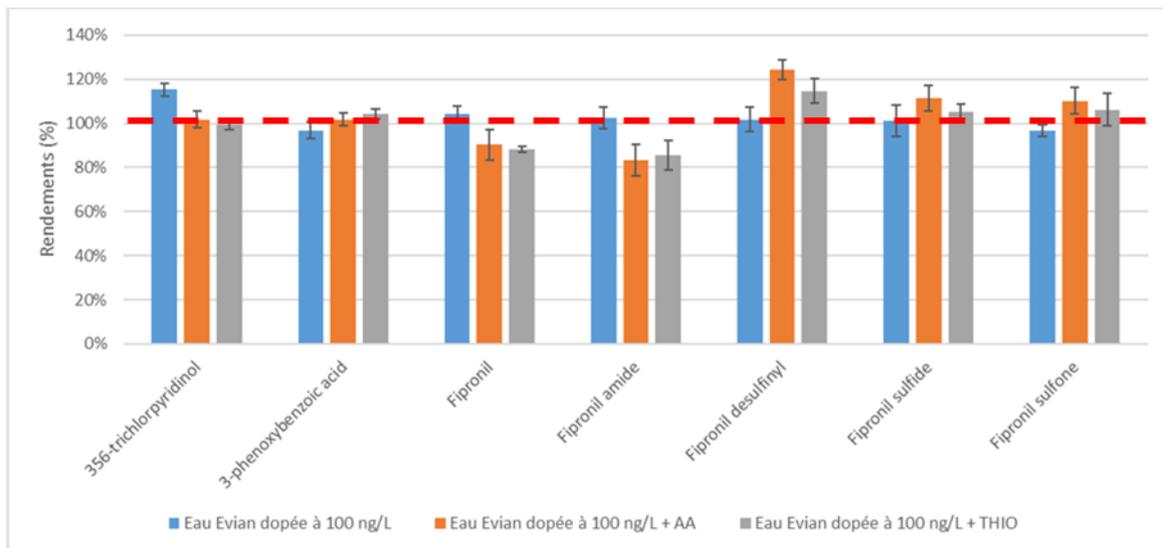
Dans une usine de potabilisation, du chlore est ajouté à l'eau lors de la dernière étape de traitement. Des études internes ont montré que ce réactif peut modifier la réponse chromatographique de certains composés (inhibition, suppression, excitation) et également modifier la spéciation de l'échantillon au court du transport vers le laboratoire. Dans ce cas, des agents de déchloration peuvent être ajoutés pour éviter ces phénomènes. Deux agents de déchloration communément utilisés ont été testés : le thiosulfate de sodium et l'acide ascorbique. Les tests ont été réalisés en triplicat, pour quatre types d'eau dopées à 100 ng/L en contaminants : (i) eau du robinet déchlorée, (ii) eau d'Evian + agent de déchloration (iii) eau du robinet et (iv) eau d'Evian. La déchloration étant assez rapide, de l'ordre de quelques minutes à quelques heures, les échantillons ont été analysés à J0, quelques heures après l'ajout des réactifs. 4 gouttes d'une solution de thiosulfate de sodium à 100 g/L ont été ajoutées à un litre d'échantillon pour la déchloration. Le volume d'acide ascorbique à ajouter dépend quant à lui de la concentration de chlore mesurée : 1,2 mL de solution d'acide ascorbique à 5 g/L pour 1 mg/L de chlore. La teneur en chlore de l'eau du robinet est de 0,6 mg/L, néanmoins l'acide ascorbique est ajouté en excès lors de la déchloration.

La **Figure 5.36** illustre l'influence du chlore sur la réponse chromatographique des composés de la méthode T3<sup>-</sup> en comparant une eau Evian (absence de chlore) à une eau du robinet. On observe une légère diminution des signaux pour le fipronil amide. Pour les autres métabolites du fipronil, le chlore contenu dans l'eau du robinet augmente la réponse.



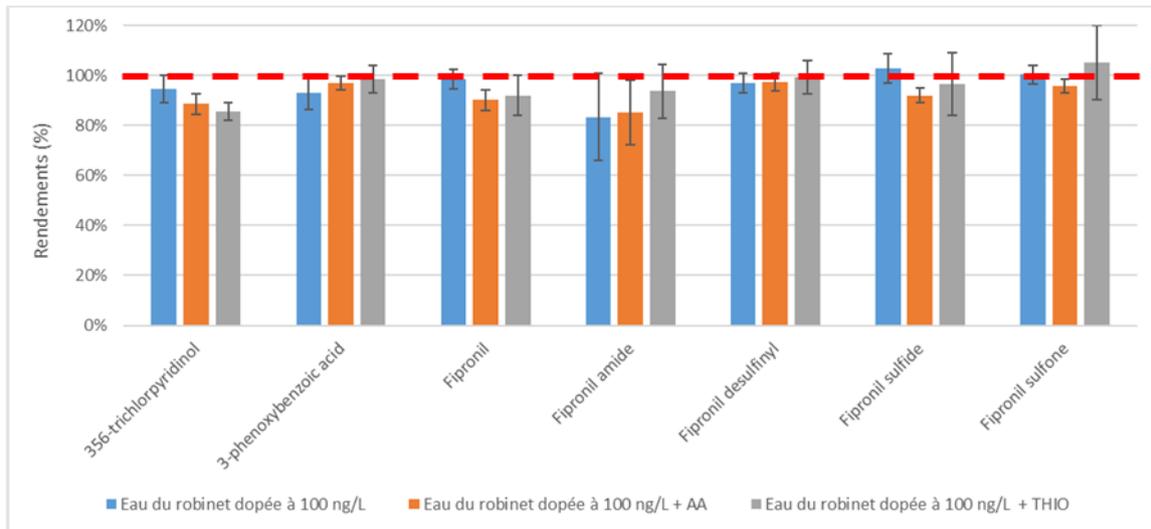
**Figure 5.36.** Comparaison des rendements de récupération déterminés dans l'eau minérale et dans l'eau du robinet pour les composés de la méthode T3<sup>-</sup> (n = 3)

Ces résultats montrent qu'il n'est pas nécessaire de déchlorer les échantillons pour cette méthode d'analyse. Cependant, dans le cas où les autres composés des méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup> nécessiteraient une déchloration, et dans le but de limiter le nombre de flacons de prélèvement, il est important d'évaluer l'effet des agents de déchloration sur la détection de l'ensemble des molécules. Leur effet a premièrement été évalué dans l'eau d'Evian (**Figure 5.37**). On constate une diminution (inférieure à 20%) pour le fipronil et le fipronil amide. En présence d'acide ascorbique, les rendements de récupération obtenus pour les autres métabolites du fipronil sont un peu plus élevés. Dans l'ensemble, l'ajout des agents ne perturbe pas ou très peu la détection.



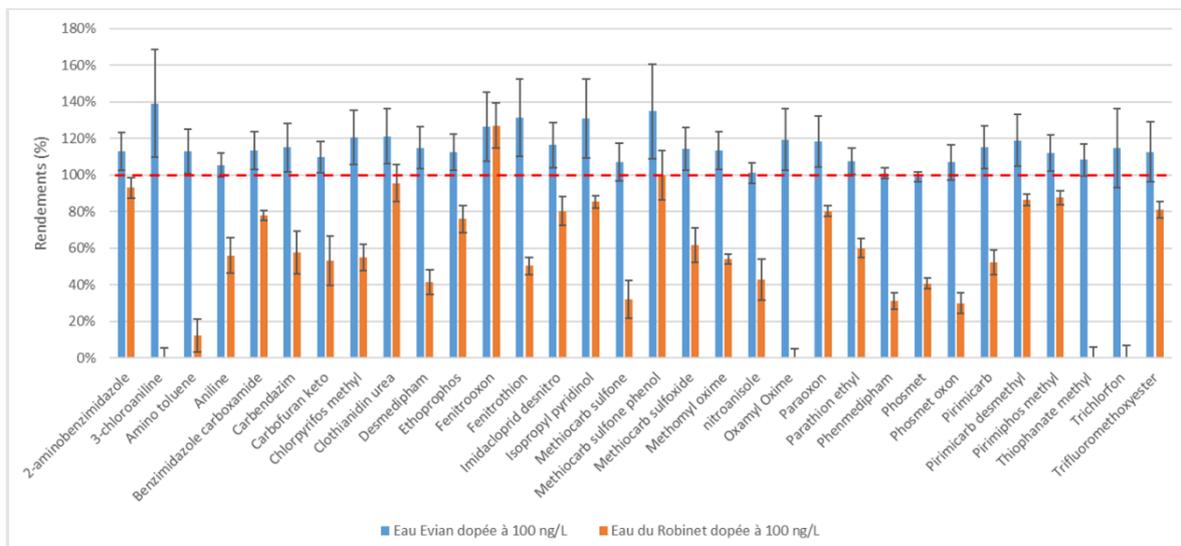
**Figure 5.37.** Impact de l'ajout des réactifs de déchloration sur les rendements de récupération dans l'eau d'Evian des composés de la méthode T3<sup>-</sup> (n = 3)

L'étape suivante a consisté à tester l'effet des agents de déchloration dans l'eau du robinet. Les rendements de récupération obtenus sont bons pour l'ensemble des composés (**Figure 5.38**).



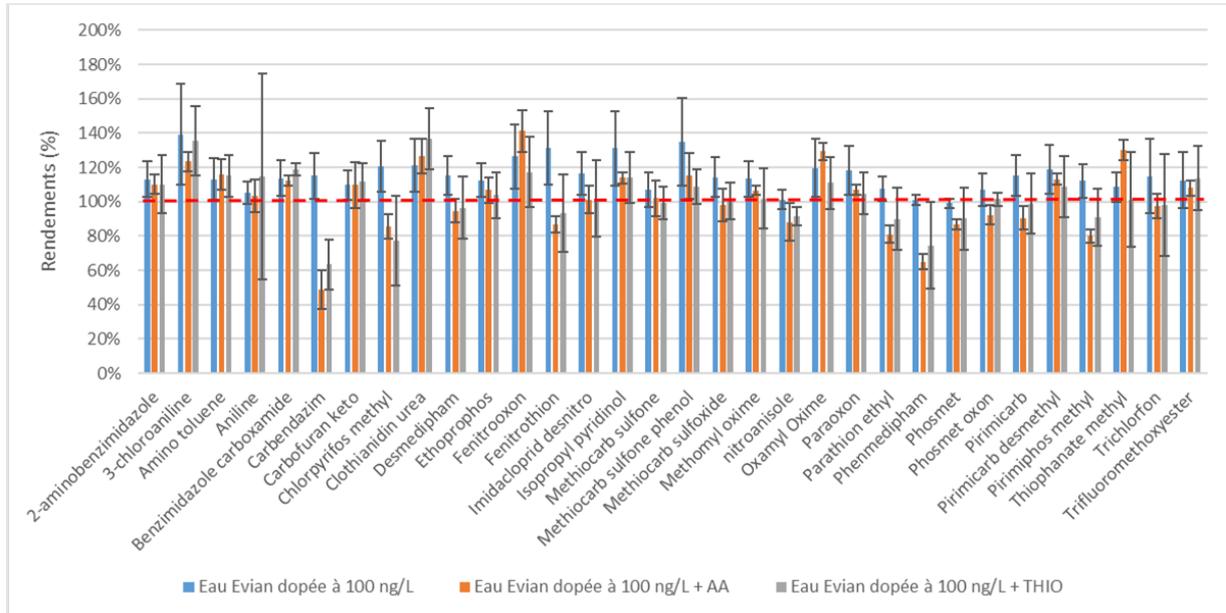
**Figure 5.38. Comparaison de l'impact de la déchloration (AA ou THIO) d'une eau du robinet sur les signaux des composés de la méthode T3<sup>-</sup> (n = 3)**

L'effet du chlore sur les composés de la méthode C18<sup>+</sup> est illustré **Figure 5.39**. Seules 10 molécules ont des rendements de récupération compris entre 80% et 120%. L'ethoprophos et le benzimidazole carboxamide ont des rendements de respectivement 78 et 76%. Concernant les autres molécules, 9 ont des rendements compris entre 50% et 60% et 8 des rendements inférieurs à 50%. Quatre molécules ne sont plus détectées, il s'agit de la 3-chloroaniline, de l'oxamyl oxime, du thiophanate-methyl et du trichlorfon.



**Figure 5.39. Comparaison des rendements de récupération pour les composés de la méthode C18<sup>+</sup> pour une eau minérale et une eau du robinet (n = 3)**

Pour les composés de la méthode C18<sup>+</sup>, ni l'acide ascorbique ni le thiosulfate de sodium n'induisent de variation de signal sauf pour 2 composés : la carbendazim (perte de 50%) et le phenmedipham (perte d'environ 30%) (**Figure 5.40**).



**Figure 5.40. Impact de l'ajout de réactifs de déchloration sur les rendements de récupération des composés de la méthode C18<sup>+</sup> (n = 3)**

La déchloration a ensuite été évaluée dans l'eau du robinet (**Figure 5.41**). A l'exception du thiophanate-methyl, les composés qui n'étaient plus détectés en présence de chlore le sont à nouveau lorsque l'on ajoute les agents de déchloration. Pour les composés qui présentaient une baisse de signal, un rendement de 100% est de nouveau atteint avec les 2 agents sauf pour le phenmedipham et le pirimicarb pour lesquels des rendements respectifs de 70 et 60% ont été déterminés. Le methiocarb sulfone phenol n'est plus détecté dans l'eau du robinet en présence d'acide ascorbique mais il l'est avec le thiosulfate de sodium.

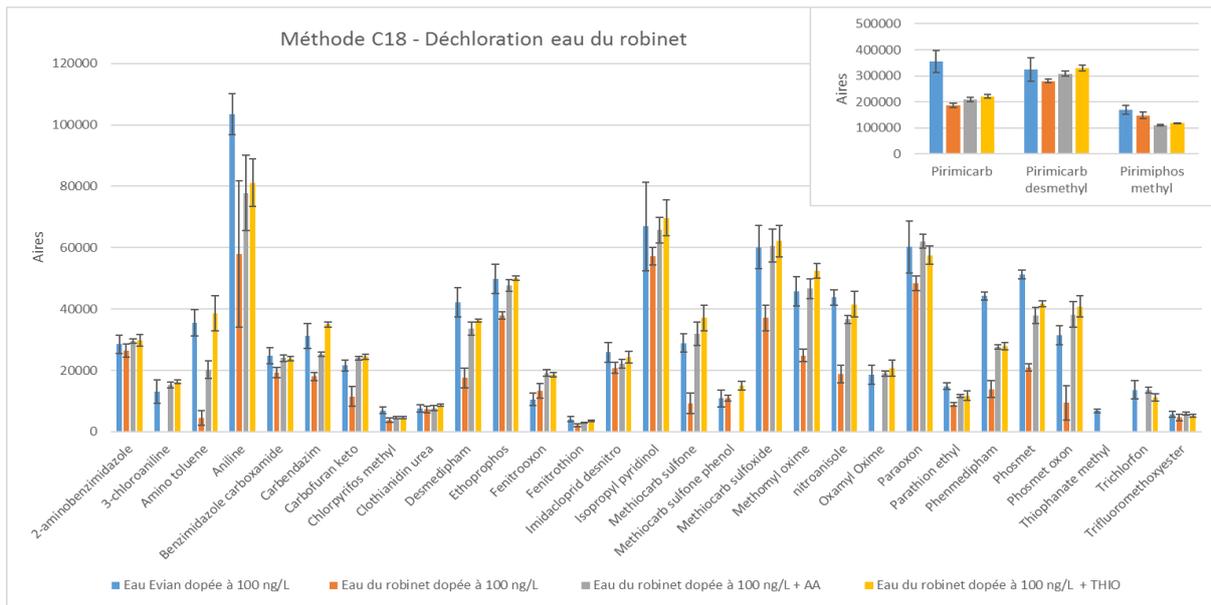


Figure 5.41. Comparaison de l'impact de la déchloration (avec AA ou THIO) d'une eau du robinet dopée sur les signaux des composés de la méthode C18+ (n = 3)

Pour certains composés de la méthode T3<sup>+</sup>, l'impact du chlore est important (Figure 5.42). En effet, 3 composés (demeton-S-methyl, chlorpyridylmethylamine et methiocarb) ne sont plus détectés quand d'autres présentent des signaux beaucoup plus faibles : 34% pour l'éthyl hydroxycarbamate, 30% pour l'hydroxyphenylcarbamate, 40% le pirimicarb desamino, 54% pour le pirimicarb desamino desmethyl. A l'inverse, l'indoxacarb et l'oxydemeton-methyl montrent des signaux multipliés par 2.

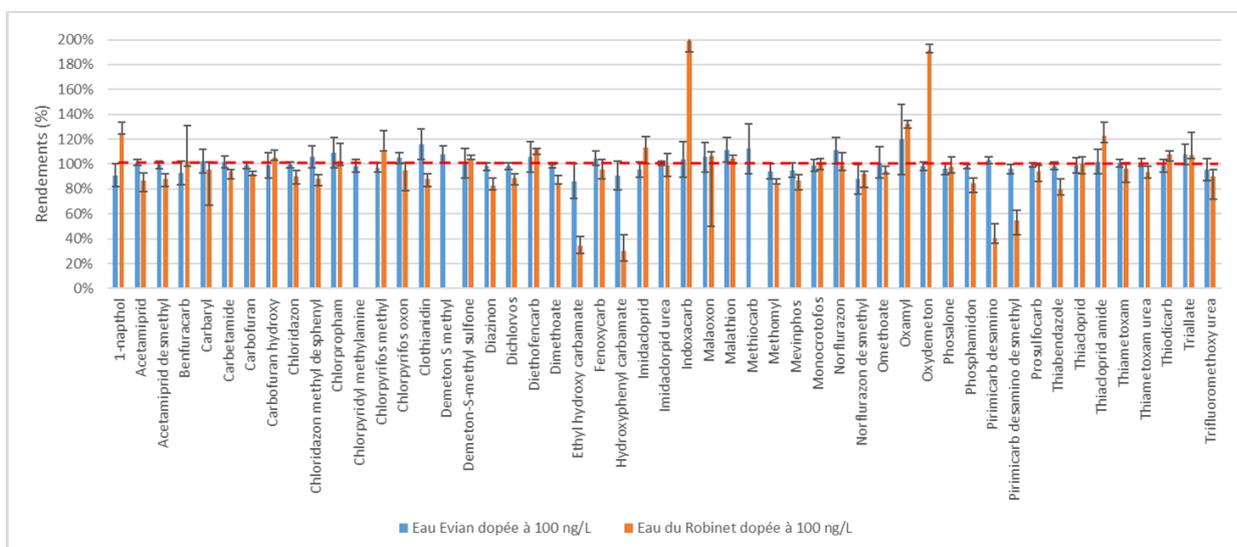
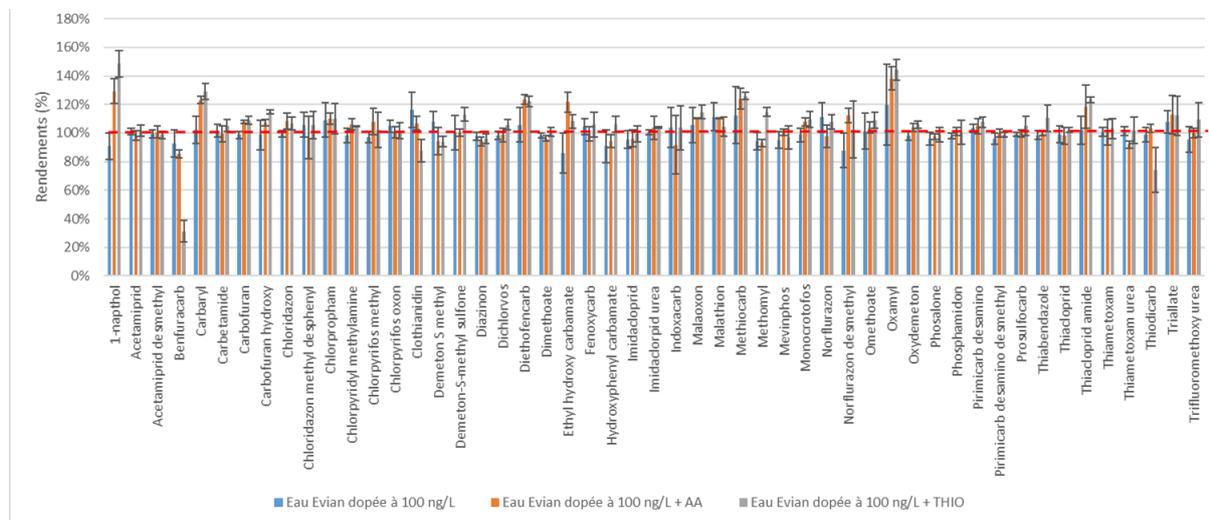


Figure 5.42. Comparaison des rendements de récupération pour les composés de la méthode T3<sup>+</sup> pour une eau minérale et une eau du robinet (n = 3)

L'ajout d'un agent de déchloration est indispensable à l'obtention de signaux "normaux" avec cette méthode. La **Figure 5.43** illustre les effets des agents de déchloration dans l'eau d'Evian. La présence de thiosulfate de sodium induit une baisse de signal pour le benfuracarb (perte de 70%) et, dans une moindre mesure, le thiodicarb (perte de 26%). Cet effet n'est pas constaté avec l'acide ascorbique.



**Figure 5.43. Impact de l'ajout des réactifs de déchloration sur les rendements de récupération de l'eau d'Evian des composés de la méthode T3<sup>+</sup> (n = 3)**

L'impact de la déchloration a ensuite été évalué dans l'eau du robinet (**Figure 5.44**). Les composés qui n'étaient plus détectés en présence de chlore le sont à nouveau lorsque l'on ajoute les agents de déchloration. Le demeton-S-méthyl est uniquement détecté en présence de thiosulfate de sodium. Le methiocarb et le chlorpyridylmethylamine sont détectés lorsque l'on ajoute soit de l'acide ascorbique soit du thiosulfate de sodium. Pour les composés qui présentaient une baisse de signal, un rendement de 100% est de nouveau obtenu avec les 2 agents. En revanche, les baisses de signaux constatées pour le benfuracarb et le thiodicarb en présence de thiosulfate de sodium sont de nouveau observées (diminution de 60% pour les 2 composés) alors que l'ajout d'acide ascorbique permet d'obtenir des rendements de 100%. Pour les 2 molécules dont les signaux étaient augmentés en présence de chlore, l'ajout des agents de déchloration permet de retrouver des signaux similaires à ceux obtenus dans l'eau d'Evian. Pour l'oxydemeton, cet effet est constaté en présence de thiosulfate de sodium alors que le signal est excité en présence d'acide ascorbique.

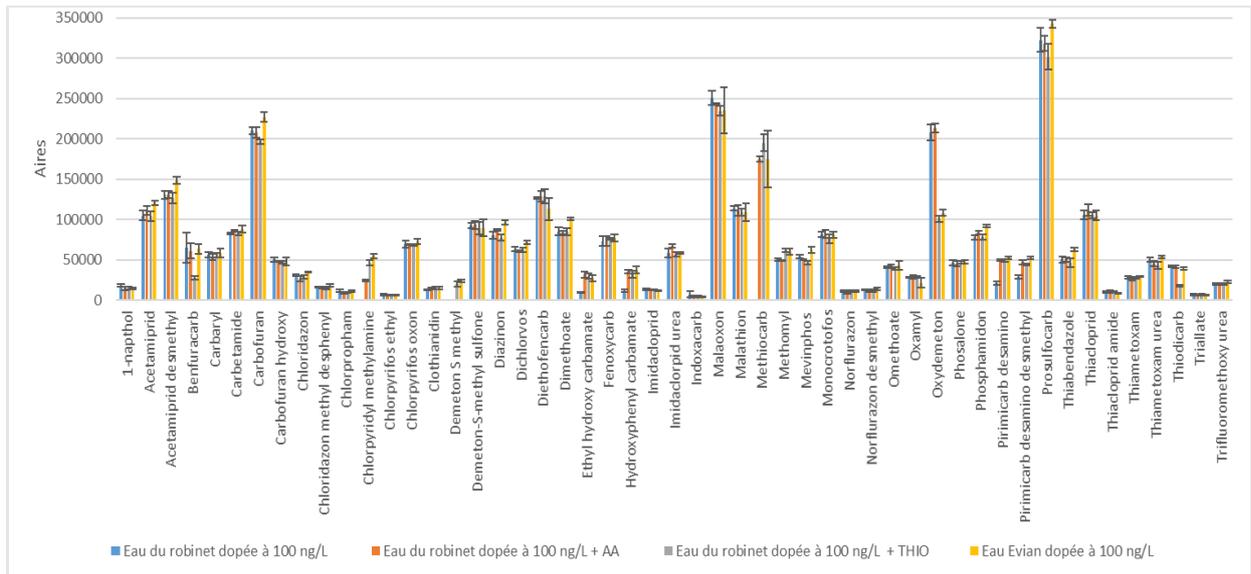


Figure 5.44. Résultats de l'étude d'impact de la déchloration (AA ou THIO) d'une eau du robinet dopée sur les signaux des composés de la méthode T3<sup>+</sup> (n = 3)

#### 5.4. Bilan des conditions finales retenues pour l'analyse des pesticides et métabolites

Trois méthodes analytiques ont finalement été développées pour l'analyse de 89 molécules : 42 pesticides et 47 métabolites. Les paramètres globaux de chacune des méthodes de LC-MS/MS sont résumés dans le **Tableau 5.7**.

Tableau 5.7. Bilan des conditions finales retenues pour les 3 méthodes d'analyse

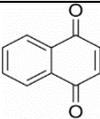
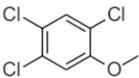
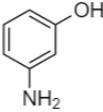
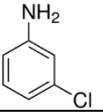
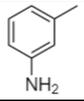
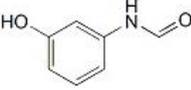
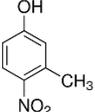
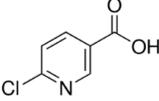
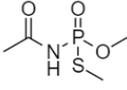
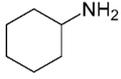
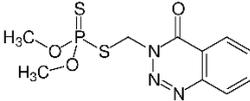
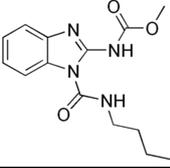
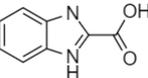
	Méthode T3 <sup>-</sup>	Méthode T3 <sup>+</sup>	Méthode C18 <sup>+</sup>																																																												
<b>Nombre de composés</b>	<b>7</b>	<b>52</b>	<b>30</b>																																																												
<b>Colonne analytique</b>	Acquity UPLC HSS T3 (100 x 2,1 mm, 1,8 µm)		Acquity UPLC C18 (100 x 2,1 mm, 1,7 µm)																																																												
<b>Pré-colonne</b>	Acquity HSS T3 Vanguard (2,1 mm x 5 mm, 1,8 µm)		Acquity C18 Vanguard (2,1 mm x 5 mm, 1,7 µm)																																																												
<b>Cartouche de pré-concentration en ligne</b>	Oasis HLB (10 x 2,1 mm, 25 µm)																																																														
<b>Gradient</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Temps (min)</th> <th>Débit (mL/min)</th> <th>%A</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0,3</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0,3</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0,3</td><td>25</td><td>75</td></tr> <tr><td>8</td><td>0,3</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>9</td><td>0,3</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>9,5</td><td>0,3</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>12</td><td>0,3</td><td>100</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>		Temps (min)	Débit (mL/min)	%A	%B	0	0,3	100	0	3	0,3	100	0	4	0,3	25	75	8	0,3	0	100	9	0,3	0	100	9,5	0,3	100	0	12	0,3	100	0	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Temps (min)</th> <th>Débit (mL/min)</th> <th>%A</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0,4</td><td>80</td><td>20</td></tr> <tr><td>2</td><td>0,4</td><td>80</td><td>20</td></tr> <tr><td>7,60</td><td>0,4</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>9</td><td>0,4</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>10</td><td>0,4</td><td>80</td><td>20</td></tr> <tr><td>13</td><td>0,4</td><td>80</td><td>20</td></tr> </tbody> </table>	Temps (min)	Débit (mL/min)	%A	%B	0	0,4	80	20	2	0,4	80	20	7,60	0,4	0	100	9	0,4	0	100	10	0,4	80	20	13	0,4	80	20
Temps (min)	Débit (mL/min)	%A	%B																																																												
0	0,3	100	0																																																												
3	0,3	100	0																																																												
4	0,3	25	75																																																												
8	0,3	0	100																																																												
9	0,3	0	100																																																												
9,5	0,3	100	0																																																												
12	0,3	100	0																																																												
Temps (min)	Débit (mL/min)	%A	%B																																																												
0	0,4	80	20																																																												
2	0,4	80	20																																																												
7,60	0,4	0	100																																																												
9	0,4	0	100																																																												
10	0,4	80	20																																																												
13	0,4	80	20																																																												
<b>Phase mobile A</b>	Eau + 0,5 mM formate d'ammonium	Eau + 1 mM formate d'ammonium + 0,01% acide formique	Eau + 0,01% acide formique																																																												
<b>Phase mobile B</b>	MeOH + 0,5 mM formate d'ammonium	MeOH + 1 mM formate d'ammonium + 0,01% acide formique	MeOH + 0,01% acide formique																																																												
<b>Température de la colonne</b>	30 °C	40 °C																																																													
<b>Mode d'ionisation</b>	NEGATIF	POSITIF	POSITIF																																																												
<b>Tension capillaire (kV)</b>	3	2,5	2,5																																																												
<b>Temp Source (°C)</b>	120	120	120																																																												
<b>Temp désolvatation (°C)</b>	500	500	500																																																												
<b>Débit gazeux désolvatation (L/h)</b>	1000	1000	1000																																																												
<b>Débit gazeux au cône (L/h)</b>	50	50	50																																																												

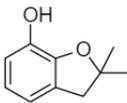
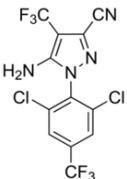
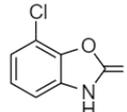
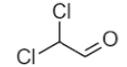
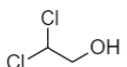
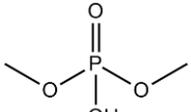
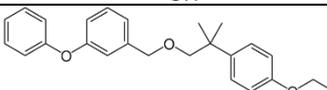
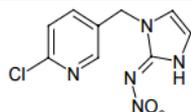
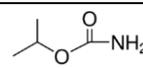
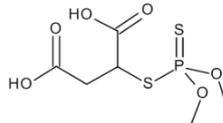
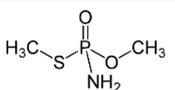
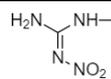
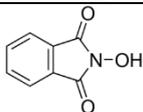
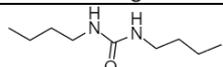
Au total, 32 molécules sur les 121 initialement sélectionnées ont dû être écartées pour les raisons indiquées dans le **Tableau 5.8** :

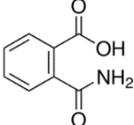
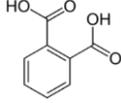
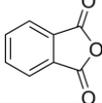
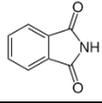
- 5 composés non pas été détectés lors des expériences réalisées en infusion (3,5,6-trichloro-2-méthoxy-pyridine, dichloroacétaldéhyde, dichloroéthanol, NN-dibutyl urea, et benomyl). Le développement d'une méthode d'analyse par GC-MS pourrait être envisagée pour ces molécules au vu de leurs structures chimiques.
- 4 composés sont élués dans le temps mort des méthodes de LC-MS (amino-phenol, isopropyl carbamate, méthylamine, méthylnitroguanidine). L'utilisation d'une phase stationnaire plus polaire aurait pu permettre de mieux retenir ces composés mais le cahier des charges initial prévoyait de ne pas excéder 3 méthodes.
- 5 composés non pas été détectés avec les phases mobiles testées (1,4-naphtoquinone, hydrophthalimide, phtalic acid, phtalamic acid, phtalimide). Les structures de ces composés suggèrent ici encore qu'un protocole utilisant le couplage GC-MS (Cunha SC et al. (2007)) (avec ou sans dérivation chimique préalable) aurait été plus adapté mais ce dernier ne permet pas une préparation d'échantillon en ligne.
- 2 composés voient leur détection perturbée par la présence d'impuretés rémanentes dans le système (phtalic anhydre et etofenprox). Par exemple, le phtalic anhydre entre dans la composition des plastiques et pourrait être relargué dans le système par certains matériaux le constituant. Aucun des nombreux tests de modification de rinçage de notre système n'a permis de résoudre ce problème.
- 2 composés dont les tests préliminaires ont montré qu'ils auraient pu être mieux détectés en présence d'ACN + 0,01% AF + 1 mM formate (acephate et methamidophos) mais le développement d'une méthode supplémentaire n'était pas envisageable dans le contexte de cette étude
- 11 composés dont la préconcentration n'a pas permis d'atteindre des limites de détection s'approchant des limites environnementales relatives aux eaux potables de 0,1 µg/L. Pour certains composés comme le malathion dicarboxylic acid, une cartouche de SPE de type échangeuse d'anions (ou de cations) aurait sans doute permis d'atteindre des limites de détection inférieures. Pour d'autres, l'utilisation de la préconcentration hors ligne aurait pu être une solution dans la mesure où elle permet de percoler de larges volumes et, par conséquent d'obtenir un facteur de concentration plus important.
- 3 composés sont dégradés lors de l'étape de congélation/décongélation (3-chloroaniline, amino-toluene et aniline). Malheureusement, procéder aux analyses immédiatement à

l'arrivée des échantillons au laboratoire n'est pas toujours possible en raison du grand nombre d'échantillons et de la disponibilité relative de l'appareillage.

**Tableau 5.8. Liste des 32 molécules écartées au cours du développement de méthode et nature du problème rencontré (ND : non détecté, PM : phase mobile, tm : temps mort)**

Molécules	Masse molaire (g/mol)	Structure	Problème rencontré
1,4-naphtoquinone	158,15		ND lors des tests de PM
3,5,6-trichloro-2-methoxypyridine	212,46		ND lors de l'infusion
3-aminophenol	109,05		Elution dans le tm
3-chloroaniline	127,01		Pb conservation
3-amino-toluene	107,17		Pb conservation
3-hydroxyformanilide	137,14		LD trop haute
3-methyl-4-nitrophenol	153,04		LD trop haute
6-chlorotinic acid	283,90		LD trop haute
Acephate	183,17		PM incompatible
Aniline	93,06		Pb conservation
Azinphos-methyl	317,32		LD trop haute
Benomyl	290,14		ND lors de l'infusion
Benzimidazole COOH	162,04		LD trop haute

Molécules	Masse molaire (g/mol)	Structure	Problème rencontré
Carbofuran-phenol	164,20		LD trop haute
Chloridazon desphenyl	145,00		LD trop haute
6-chloro-2(3H)-benzoxalone	169,57		LD trop haute
Dichloroacetaldehyde	111,95		ND lors de l'infusion
Dichloroethanol	114,96		ND lors de l'infusion
Dimethyl phosphate	126,05		LD trop haute
Etofenprox	376,20		Pb impureté
Imidaclopride olefin	253,04		LD trop haute
Isopropyl carbamate	103,12		Elution dans le tm
Malathion dicarboxylic acid	273,97		LD trop haute
Methamidophos	141,13		PM incompatible
Methylamine	31,04		Elution dans le tm
Méthylnitroguanidine	118,10		Elution dans le tm
N-hydroxymethylphthalimide	177,04		ND lors des tests de PM
NN-dibutylurea	172,16		ND lors de l'infusion

Molécules	Masse molaire (g/mol)	Structure	Problème rencontré
Phtalamic acid	165,15		ND lors des tests de PM
Phtalic acid	166,13		ND lors des tests de PM
Phtalic anhydride	148,10		Pb impureté
Phtalimide	147,13		ND lors des tests de PM

Les 32 molécules écartées sont des composés pour lesquels des protocoles d'analyse supplémentaires (autre cartouche SPE, autres phases mobiles, préconcentration hors ligne, recours à la GC-MS...) auraient vraisemblablement permis la détection dans des conditions satisfaisantes. Cependant, le cahier des charges établi par Suez au regard de contraintes internes et du grand nombre d'échantillons à traiter, tant en validation analytique qu'en analyses de routine, prévoyait de ne pas excéder 3 méthodes. La sélection des molécules analysées dans le processus final résulte ainsi de compromis basés sur des considérations tant techniques que logistiques. Les conséquences de l'écart de ces molécules sont discutées en conclusion de ce manuscrit.

## **5.5. Validation des méthodes analytiques**

La validation d'une méthode d'analyse a pour objectif de garantir que cette dernière permet de doser le plus exactement et le plus précisément possible chacun des analytes. La procédure de validation vise à démontrer que la méthode remplit l'usage pour lequel elle est prévue. Plusieurs normes, guides techniques et réglementations fixent des exigences concernant les critères de performance d'une méthode d'analyse. Pour cette étude, nous nous sommes basés sur la norme NF T90-210 et le document SANTE 11945-2015 pour les résidus de pesticides. La première étape a consisté à choisir la ou les matrices sur lesquelles évaluer les performances en fonction du domaine d'application (eaux douces, eaux résiduaires, eaux salines...) et à appliquer le principe analytique mis en œuvre. Dans ce travail, les méthodes ont été développées dans le but de réaliser des analyses quantitatives dans des eaux potables et des ressources destinées à la production d'eau potable (ressources souterraines et superficielles). Nous avons donc sélectionné une eau du robinet déchlorée à l'aide de thiosulfate de sodium et une eau de surface qui est de l'eau de Seine afin de déterminer les limites de quantification et d'évaluer l'exactitude. Dans le cas de la méthode C18<sup>+</sup>, les matrices étudiées ont été acidifiées pour éviter la dégradation de composés précédemment identifiés comme instables. Il était important de vérifier que les matrices de référence ne contiennent pas les substances à mesurer. Les critères qui ont été évalués sont les effets matrices, la linéarité, les limites de quantification, l'exactitude et l'effet mémoire ; ils sont décrits dans le **Tableau 5.9**. Nous avons considéré que l'effet matrice était faible lorsqu'il était compris entre 80 et 120%, tolérable entre 50% et 80% et fort en dessous de 50%. L'évaluation de la linéarité des fonctions réponse a été réalisée dans de l'eau d'Evian. Pour chacun des composés, des écarts maximaux acceptables (EMA) ont été définis : 20% pour les points haut et milieu de la gamme, 60% pour les points bas de la gamme et à la LOQ. L'exactitude a été évaluée par la fidélité intermédiaire (inter-jours), la répétabilité (intra-jour) et la justesse exprimée par les coefficients de variation et les biais, pour 2 niveaux de concentrations autres que la LOQ, dans les 2 matrices sélectionnées.

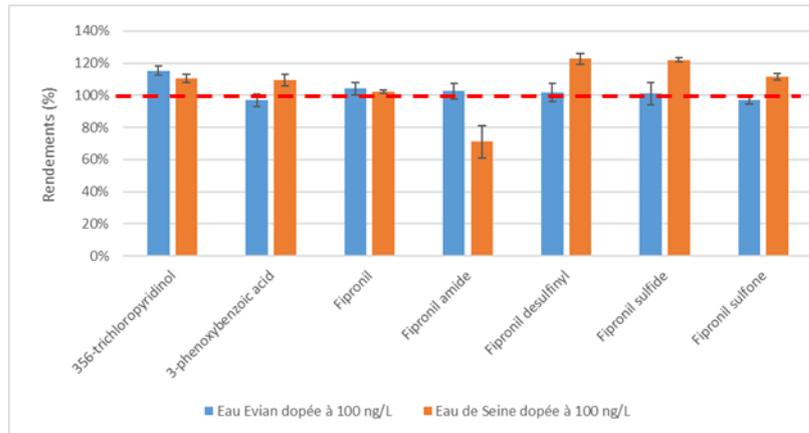
Tableau 5.9. Critères d'évaluation utilisés pour la validation analytique

Etapes	Objectifs	Mise en œuvre	Critères	Remarques
<b>Effets de matrice</b>	Evaluation de l'influence de la matrice sur la réponse des composés	Analyse en triplicat d'une eau d'Evian et eau de Seine	Effet matrice fort rdt < 50% tolérable entre 50 et 80% faible entre 80 et 120%,	
<b>Étalonnage</b>	Evaluation de la linéarité de la fonction d'étalonnage	Tests réalisés sur au moins 5 points de gamme dont la LOQ pendant 5 jours. Des niveaux de concentrations supplémentaires seront ajoutés de façon à avoir toutes les limites de quantification (basse et haute) dans la gamme d'étalonnage	EMA ≤ 60% à la LOQ et ≤ 20% en milieu ou haut de gamme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gamme d'étalonnage à préparer quotidiennement dans l'eau d'Evian</li> <li>• En fonction des LOQ des points de gammes supplémentaires pourront être ajoutés</li> </ul>
<b>Limite de Quantification</b>	Déterminer la plus petite concentration pouvant être mesurée en matrice réelle	Tests réalisés pendant 5 jours en réplicas pour chaque matrice	EMA ≤ 60%	
<b>Exactitude (fidélité (fidélité intermédiaire et répétabilité) + justesse)</b>	Vérifier l'exactitude de la méthode à deux niveaux autres que la LOQ en matrice réelle	Tests réalisés sur 5 jours en réplicas pour chaque matrice pour 2 niveaux (haut et milieu de gamme) autre que la LOQ	Fidélité intermédiaire CV ≤ 25% Répétabilité CV < 20% Justesse ± 20%	
<b>Effets mémoire</b>	Etude de la rémanence des composés dans le système	Analyse de série d'étalons et exploitation de blancs analytiques		

### 5.5.1. Evaluation des effets matrices

Deux matrices ont été testées afin d'évaluer l'influence de leur composition sur l'intensité des signaux de l'ensemble des composés des trois méthodes analytiques. Les analyses ont été réalisées sur de l'eau de Seine pour évaluer l'impact de la matière organique de l'eau sur la réponse des composés. En effet, il est possible que des molécules co-éluées avec le composé ciblé impactent l'ionisation de ce dernier ; le signal peut ainsi être réduit ou exalté en présence de matière organique. Les échantillons ont été injectés en triplicat. La concentration utilisée pour le calcul des rendements a été déterminée en étalonnage externe. Les résultats obtenus pour l'eau du robinet (type eau traitée) sont présentés dans la partie 5.3 concernant la conservation des échantillons.

La **Figure 5.45** compare les signaux mesurés pour les composés de la méthode T3<sup>-</sup> dans une eau d'Evian et dans une eau de type eau brute (eau de Seine) dopées à 100 ng/L.



**Figure 5.45. Comparaison des signaux mesurés dans l'eau de Seine et dans l'eau d'Evian pour les composés de la méthode T3<sup>-</sup> (n = 3)**

Les signaux du 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, du 3-phenoxybenzoic acid et du fipronil sont comparables pour les 2 matrices étudiées. En revanche, on constate une diminution du signal de 30% pour le fipronil amide et une augmentation de 10 à 35% pour les 3 derniers métabolites. L'effet matrice étant considéré comme faible pour l'ensemble de la méthode, il n'a pas été appliqué de facteur correctif au niveau des résultats. La validation de cette méthode a été réalisée en étalonnage externe.

La **Figure 5.46** compare les signaux mesurés pour les composés de la méthode T3<sup>+</sup> dans de l'eau de Seine et dans de l'eau d'Evian dopées à 100 ng/L. Pour l'ensemble des composés, les rendements obtenus dans l'eau minérale sont corrects (entre 83 et 107%) avec des incertitudes acceptables. Certains composés ont des rendements plus faibles : 1-naphthol (73%), carbaryl (71%), malaaxon (75%), malathion (76%), methiocarb (75%), et oxamyl (64%). Le norflurazon et l'indoxacarb présentent un rendement de récupération de 124% et 175% respectivement mais avec des incertitudes de mesure est forte.

Dans l'eau de Seine, 35 composés ont des rendements de dopage inférieur à 80%, compris entre 56% (norflurzaon desmethyl) et 78% (pirimicarb desamino).

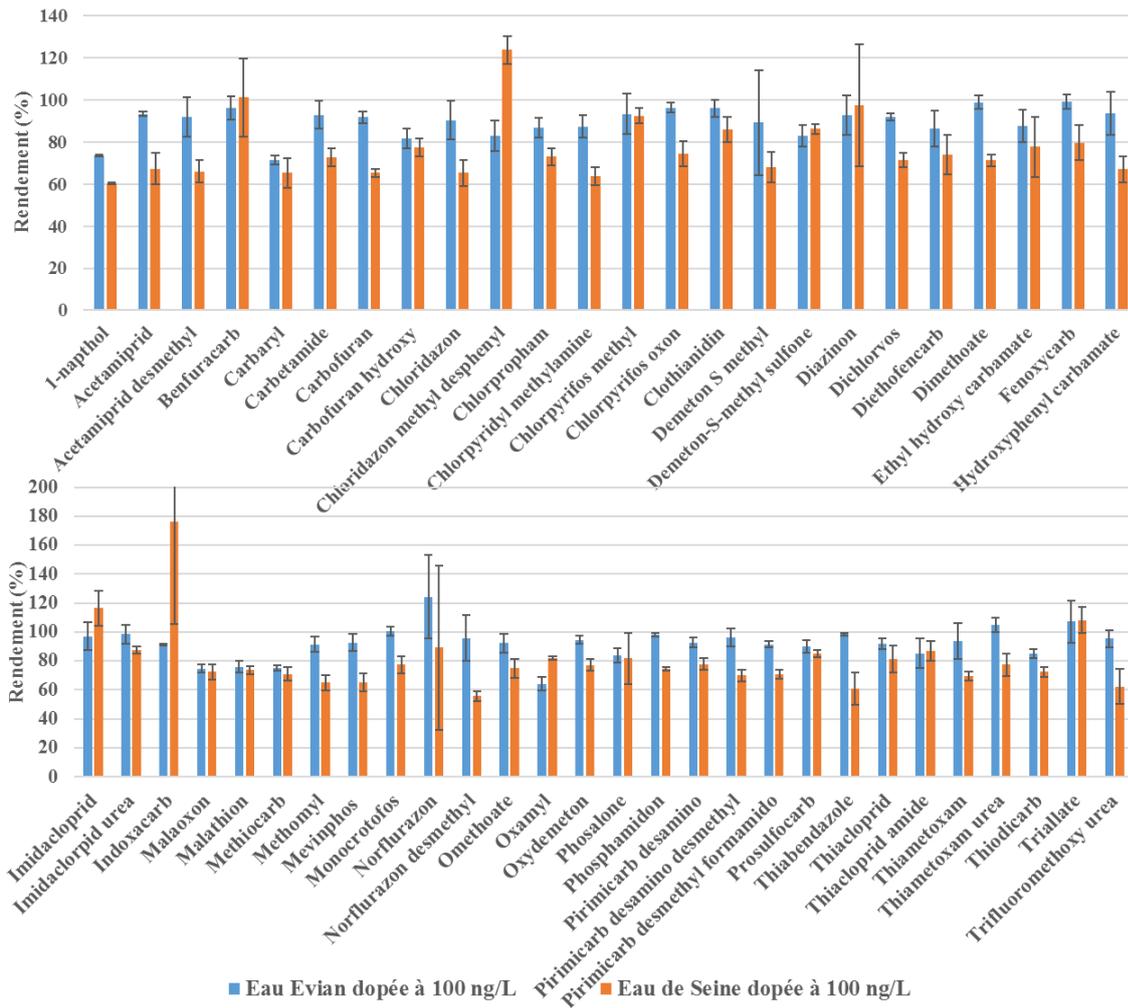
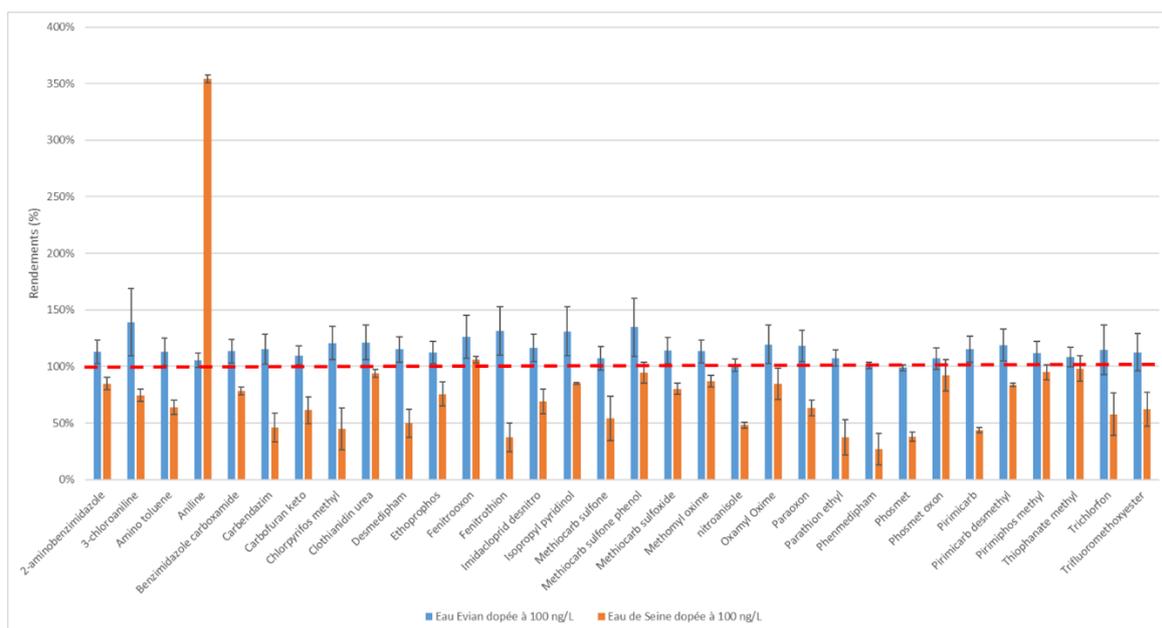


Figure 5.46 Comparaison des signaux mesurés dans l'eau de Seine et dans l'eau d'Evian pour les composés de la méthode T3<sup>+</sup> (n = 3)

La Figure 5.47 compare les signaux mesurés pour les composés de la méthode C18<sup>+</sup> dans de l'eau de Seine et dans de l'eau d'Evian dopées à 100 ng/L.



**Figure 5.47. Comparaison des signaux mesurés dans l'eau de Seine et dans l'eau d'Evian pour les composés de la méthode C18<sup>+</sup> (n = 3)**

Lorsque l'analyse est réalisée dans l'eau de Seine (en présence de matière organique), seulement 12 molécules ont des rendements de récupération compris entre 80 et 120%, ce qui signifie que l'impact de la matière organique sur le signal n'est pas significatif. En revanche pour 11 molécules, les rendements sont plus faibles compris entre 50 et 80% montrant un effet matrice qui reste néanmoins tolérable. Pour 8 composés (carbendazim, chlorpyrifos methyl, phosmet, phenmedipham, parathion-ethyl desmedipham, pirimicarb, nitroanisole), l'effet matrice est significatif avec des rendements inférieurs à 50%. L'aniline présente un rendement important causé par une interférence contenue dans l'eau de Seine répondant de la même façon.

On constate ainsi que la matière organique présente dans l'eau de Seine a un impact sur le signal de nombreux composés des méthodes T3<sup>+</sup> et C18<sup>+</sup>. Cet effet matrice pourrait être corrigé avec l'utilisation d'étalons internes. Il faudra donc être vigilant lors des injections d'échantillons réels aux effets matrices qui peuvent varier selon la teneur en matière organique. En revanche, les résultats obtenus dans l'eau du robinet (présentés dans la partie précédente 5.3.4) ont montré que les effets matrices sont beaucoup moins importants. Dans le cadre de notre étude, ces deux matrices (eau du robinet et eau de Seine) ont été sélectionnées afin d'évaluer les limites de quantification et l'exactitude de nos méthodes analytiques. Pour la première, la validation a été réalisée principalement en étalonnage externe (peu d'effets matrices), et pour la deuxième une correction à l'aide d'étalons internes a été nécessaires pour

la majorité des composés. Les couples composés/étalons sont présentés en **Annexe 5.6**. Le choix des étalons internes a été réalisé en fonction des structures chimiques des composés présents dans chacune des 3 méthodes. Pour ne pas ajouter de transitions supplémentaires dans les méthodes d'analyses, il a fallu restreindre le choix du nombre d'étalons à une dizaine de molécules marquées. Il a été décidé de tester un ou deux étalons par famille de composés pour chacune des méthodes ESI+ ce qui a permis d'obtenir des résultats tout à fait satisfaisant.

### 5.5.2. Etude de la fonction d'étalonnage

La linéarité a été évaluée pour les trois méthodes analytiques dans l'eau d'Evian, sur 10 points de concentration compris entre 1 et 500 ng/L : 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 et 500 ng/L. Chaque point a été injecté chaque jour sur 5 jours non consécutifs. Le domaine de linéarité ainsi que les coefficients de corrélation  $r^2$  obtenus pour la méthode T3<sup>-</sup> sont présentés dans le **Tableau 5.10**. Les domaines de linéarité des deux autres méthodes sont présentés en **Annexe 5.6**.

**Tableau 5.10. Evaluation de la linéarité de la réponse pour les composés de la méthode T3<sup>-</sup>**

Composés méthode T3-	356-trichlor-pyridinol	3-phenoxy benzoic acid	Fipronil	Fipronil amide	Fipronil desulfinyl	Fipronil sulfide	Fipronil sulfone
<b>Domaine de linéarité (ng/L)</b>	50-500	20-200	5-100	20-200	5-200	5-200	5-100
<b>J1 <math>r^2</math></b>	0,9972	0,99502	0,9987	0,9800	0,9992	0,9992	0,9947
<b>J2 <math>r^2</math></b>	0,9996	0,99514	0,9988	0,9996	0,9995	0,9994	0,9988
<b>J3 <math>r^2</math></b>	0,9988	0,99714	0,9992	0,9950	0,9982	0,9989	0,9998
<b>J4 <math>r^2</math></b>	0,9947	0,99977	0,9983	0,9860	0,9980	0,9965	0,9982
<b>J5 <math>r^2</math></b>	0,9945	0,99843	0,9987	0,9996	1,0000	0,9999	0,9983

Pour l'ensemble des composés, les  $r^2$  obtenus sont satisfaisants ( $> 0,98$ ). A titre d'exemple, les droites d'étalonnage obtenues pour le fipronil sulfide sur cinq jours sont illustrées **Figure 5.48**.

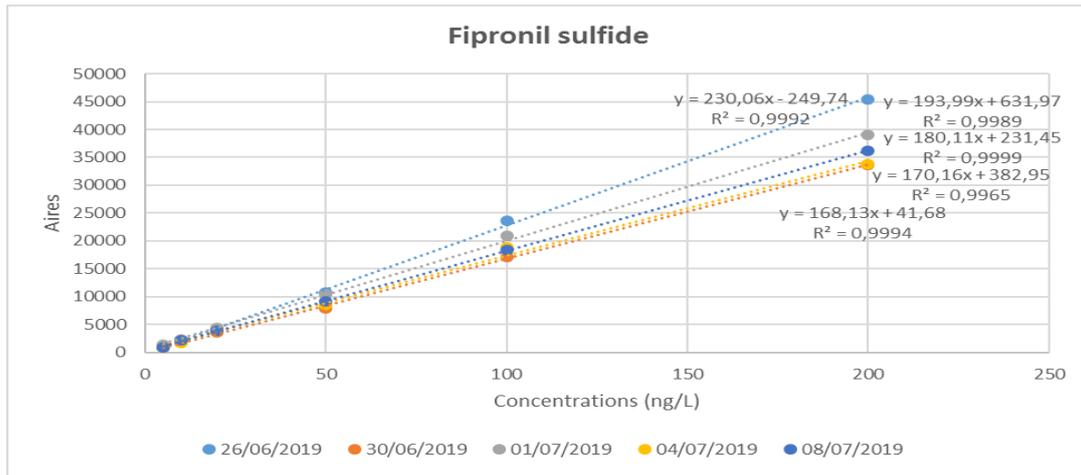


Figure 5.48. Droites d'étalonnage obtenues sur 5 jours pour le fipronil sulfide

Pour chacun des composés, les biais observés sont inférieurs aux EMA fixés (Figure 5.49). Les biais représentent la différence entre la concentration calculée grâce à la droite d'étalonnage et la concentration théorique, pour chaque niveau. On remarque que les biais sont plus importants pour les niveaux de concentrations les plus faibles.

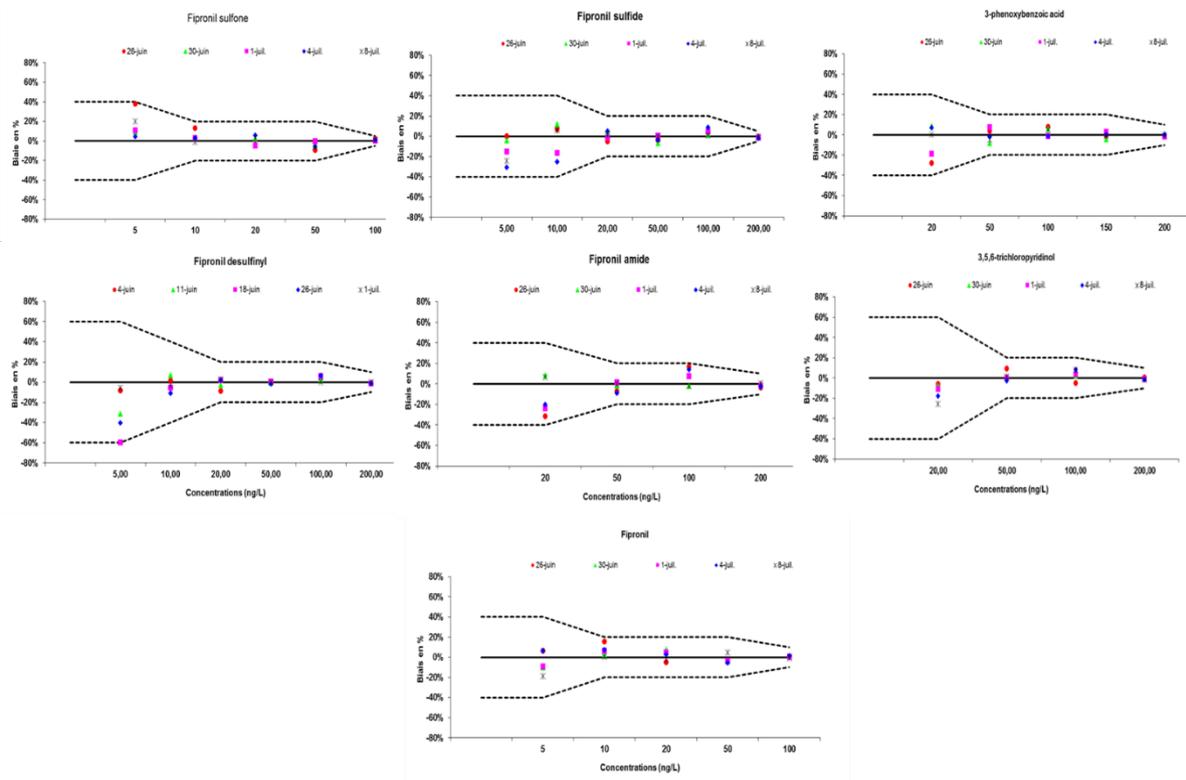


Figure 5.49. Répartition des biais (en %) en fonction des niveaux par rapport aux EMA fixés

## 5.5.3. Etude de l'exactitude

Pendant les 5 jours de validation, la répétabilité intra-jour, la fidélité et la justesse de la méthode analytique ont été évaluées dans 2 matrices, eau du robinet et eau de Seine, pour trois niveaux de concentration (haut, milieu de gamme et LOQ) compris dans le domaine de linéarité de chaque composé. Pour cela les coefficients de variation intra et inter jours ( $CV_{rep}$  et  $CV_{fid}$ ), exprimés en pourcentage, ont été calculés en divisant l'écart-type multiplié par 100 par la moyenne. Le biais de mesure, exprimé en pourcentage, a été calculé selon l'équation suivante :

$$Biais = \frac{[C]Moyenne\ série\ de\ mesure - [C]théorique}{[C]théorique}$$

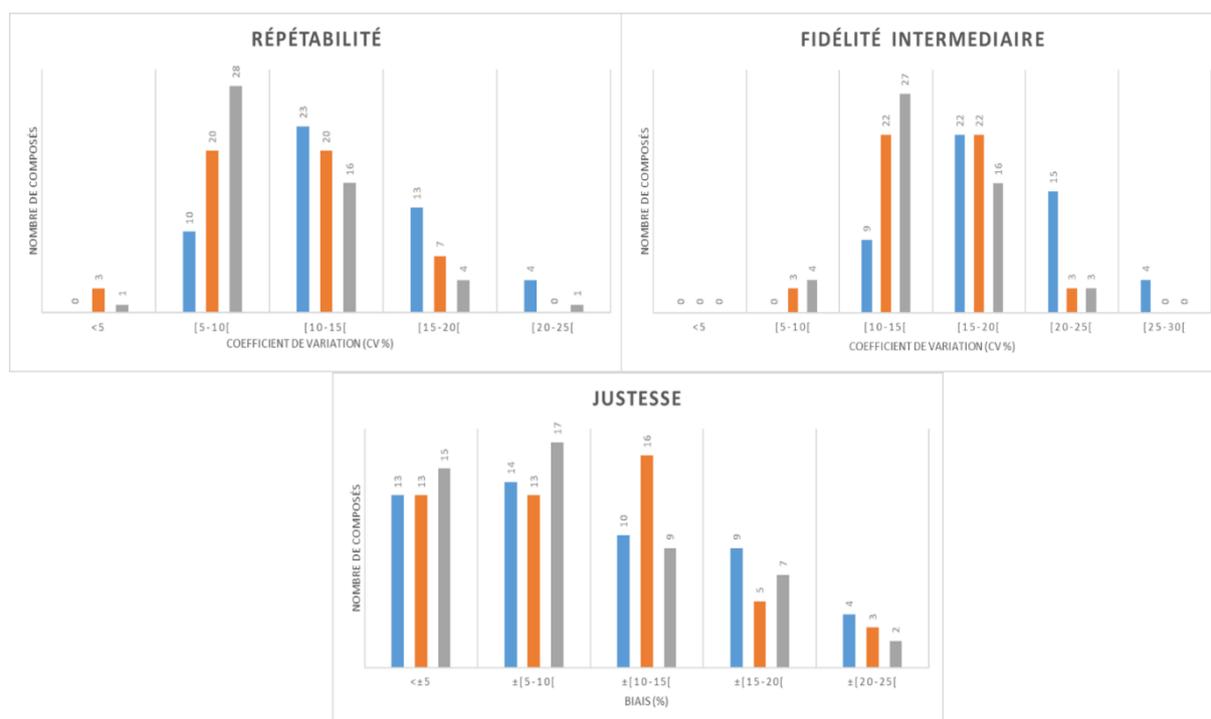
Tableau 5.11. Résultats de l'étude d'exactitude pour la méthode T3 dans l'eau de Seine

Exactitude		Niveaux de concentrations (ng/L)					
		5	10	20	50	100	200
<b>3-phenoxybenzoic acid</b>	$CV_{rep}$ %			13,1	9,7	7,3	
	$CV_{fid}$ %			16,9	15,9	11,5	
	Justesse (Biais %)			36,1	-0,7	-10,2	
<b>3,5,6-trichloropyridinol</b>	$CV_{rep}$ %			13,9	10,6	12,5	
	$CV_{fid}$ %			21,6	14,3	22,7	
	Justesse (Biais %)			28,9	11,1	-6,0	
<b>Fipronil</b>	$CV_{rep}$ %	7,7	5,9		11,4		
	$CV_{fid}$ %	10,7	11,1		16,8		
	Justesse (Biais %)	8,4	14,7		7,7		
<b>Fipronil amide</b>	$CV_{rep}$ %			18,9	14,2	8,4	
	$CV_{fid}$ %			30,8	20,3	16,9	
	Justesse (Biais %)			-2,9	-2,3	-2,7	
<b>Fipronil desulfinyl</b>	$CV_{rep}$ %	9,2		5,1	7,0		
	$CV_{fid}$ %	15,8		9,4	11,7		
	Justesse (Biais %)	7,9		19,9	13,4		
<b>Fipronil sulfone</b>	$CV_{rep}$ %	21,6		9,9	13,7		
	$CV_{fid}$ %	21,7		12,7	13,7		
	Justesse (Biais %)	-2,2		7,1	-4,22		
<b>Fipronil sulfide</b>	$CV_{rep}$ %	6,6		11,0	7,0		
	$CV_{fid}$ %	12,4		12,0	11,8		
	Justesse (Biais %)	9,6		16,4	4,5		

Les coefficients de variation obtenus pour la répétabilité et la fidélité intermédiaire (Tableau 5.11) sont inférieurs aux seuils fixés de respectivement 20 et 25% pour l'ensemble des

molécules à l'exception du fipronil amide ( $CV_{\text{fid}} = 31\%$ ) et du fipronil sulfone ( $CV_{\text{rep}} = 21,6\%$ ) à la limite de quantification. On remarque également que des biais élevés sont obtenus pour le 3-phenoxybenzoic acid (36,1%) et le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (29%).

Les résultats de fidélité intra et inter-jours et de justesse de la méthode T3<sup>+</sup> et C18<sup>+</sup> sont présentés **Figures 5.50 et 5.51**. Les coefficients de variation obtenus pour la répétabilité et la fidélité intermédiaire sont inférieurs aux seuils fixés de respectivement 20 et 25% pour la majorité des molécules des deux méthodes.



**Figure 5.50.** Evaluation de l'exactitude de la méthode T3<sup>+</sup> (bleu : haut de gamme, orange : milieu, gris : LOQ)

A ce stade de la validation, on remarque que les réponses de certaines molécules présentent une variabilité importante. La chlorpyridylmethylamine, le methomyl et le pirimicarb desamino montrent des  $CV_{\text{rep}}$  de 24, 22 et 21% à la LOQ. Le thiametoxam, le carbofuran-hydroxy, le triallate et le benfuracarb montrent des  $CV_{\text{fid}}$  de respectivement 26, 25, 25 et 25% à la LOQ. Les biais, liés à la justesse de la méthode, sont inférieurs aux 20% fixés pour 92% des composés. A la LOQ, le chloridazon et chlorpyrifos-ethyl présentent des biais légèrement supérieurs aux exigences (23 et 21%) ; cela concerne également le methomyl et le demeton-S-methyl (21%) en milieu de gamme, le thiabendazole et le methomyl (25 et 26%) en haut de la gamme.

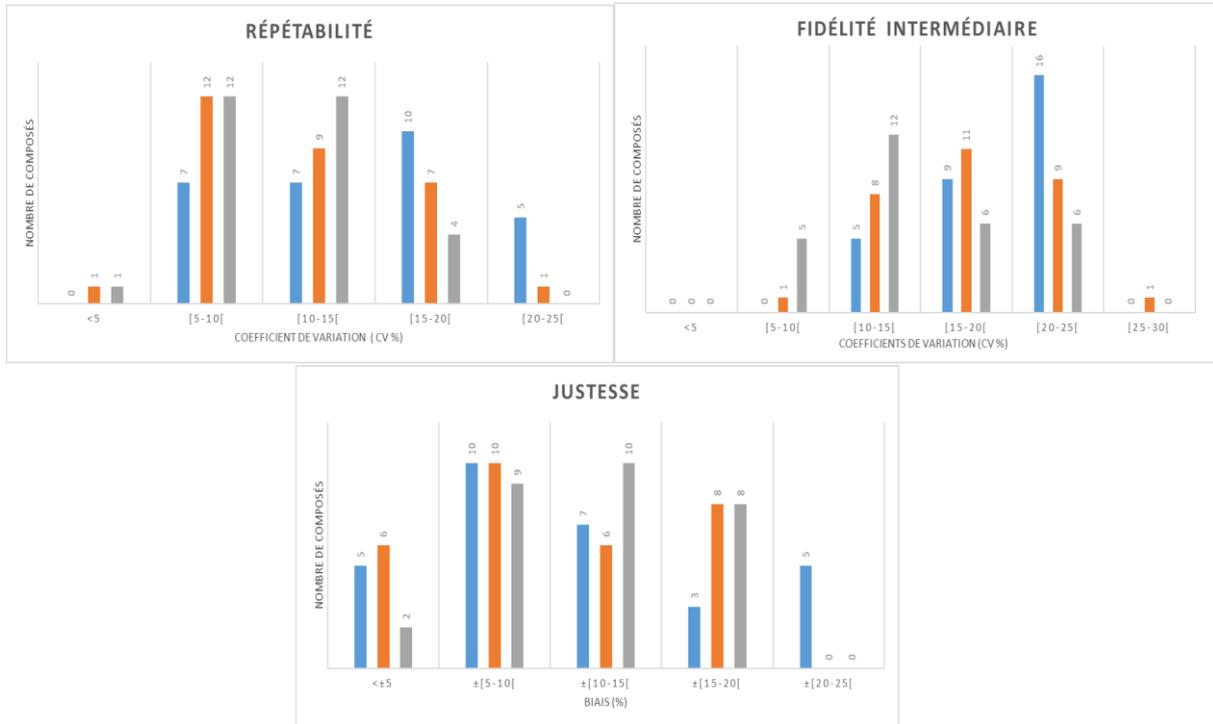


Figure 5.51. Evaluation de l'exactitude de la méthode C18<sup>+</sup> (bleu : haut de gamme, orange : milieu, gris : LOQ)

Le fenitrooxon, le paraoxon, et l'ethoprophos ont des CV<sub>rep</sub> de 24, 23 et 21% à la LOQ et le pirimiphos-méthyl 21% en milieu de gamme. Le thiophanate-méthyl est le seul composé à avoir un CV<sub>fid</sub> supérieur aux 25% fixés avec une valeur de 27% à la LOQ. En ce qui concerne la justesse de la méthode, seulement 5 composés ont des biais supérieurs aux 20% fixés ; il s'agit du methiocarb sulfone phenol, de l'ethoprophos, du phosmet oxon, de l'isopropyl carbamate et du phenmedipham.

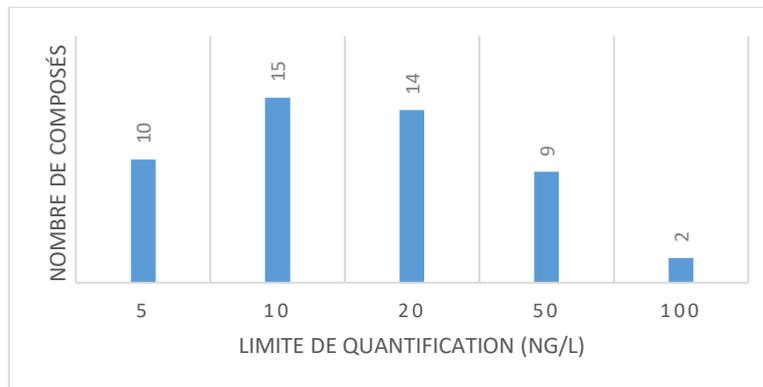
#### 5.5.4. Détermination des limites de quantification et de détection

Les limites de quantification ont été déterminées en injectant en duplicata plusieurs niveaux de concentrations pour les 2 matrices pendant 5 jours. Sur les sept composés de la méthode T3<sup>-</sup>, trois présentent une LOQ de 20 ng/L et quatre une LOQ de 5 ng/L (Tableau 5.12).

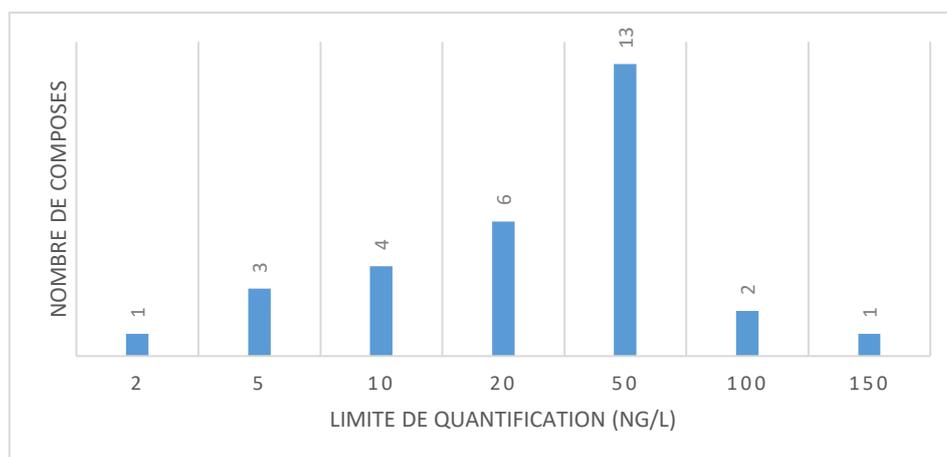
Tableau 5.12. Limites de quantification validées pour les composés de la méthode T3<sup>-</sup>

Composés méthode T3 <sup>-</sup>	356-trichlor-pyridinol	3-phenoxy-benzoic acid	Fipronil	Fipronil amide	Fipronil desulfinyl	Fipronil sulfide	Fipronil sulfone
Domaine Linéarité (ng/L)	20-500	20-200	5-200	20-200	5-200	5-200	5-100
LOQ eau d'Evian (ng/L)	20	20	5	20	5	5	5
LOQ eau de Seine (ng/L)	50	20	5	20	5	5	5

Les limites de quantification et de détection obtenues pour les composés de la méthode T3<sup>+</sup> et C18<sup>+</sup> sont présentées en **Annexe 5.6**. La limite de quantification la plus basse obtenue pour la méthode T3<sup>+</sup> est de 5 ng/L pour 10 composés (**Figure 5.52**). 15 composés ont une LOQ de 10 ng/L, 14 de 20 ng/L, 9 de 50 ng/L. Le chlorpropham et l'indoxacarb présentent les limites de quantification les plus élevées, à 100 ng/L.

Figure 5.52. Répartition des limites de quantification pour les composés de la méthode T3<sup>+</sup>

La limite de quantification la plus basse obtenue pour la méthode C18<sup>+</sup> est de 2 ng/L pour 1 composé (**Figure 5.53**). 3 composés ont une LOQ de 5 ng/L, 4 de 10 ng/L, 6 de 20 ng/L et 13 de 50 ng/L. Le formetanate, le fenitrothion et le desmedipham présentent les limites de quantifications les plus élevées, égales à 150 ng/L pour le premier et 100 ng/L pour les deux autres.



**Figure 5.53. Répartition des limites de quantifications pour les composés de la méthode C18<sup>+</sup>**

#### 5.5.5. Etude de l'effet mémoire

Plusieurs composés se sont avérés rémanents dans notre système analytique. Ce phénomène a été observé sur les composés qui ont les temps de rétention les plus longs. Pour évaluer cette rémanence, un étalon à 0,5 µg/L a été injecté suivi de 3 blancs analytiques. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 5.13**, et sont exprimés en pourcentage (aire du pic de l'étalon divisé par l'aire du pic dans le blanc). Quatre composés sur les sept analysés dans la méthode T3<sup>-</sup> : fipronil desulfinyl, fipronil, fipronil sulfide et fipronil sulfone, présentent une importante rémanence (environ 30% pour les 2 derniers composés cités dans le 1<sup>er</sup> blanc analytique). Pour la méthode T3<sup>+</sup>, cinq composés sont considérés comme rémanents : le benfuracarb, l'indoxacarb, le chlorpyrifos-ethyl, le fenoxycarb et l'etofenprox. Pour le benfuracarb et l'indoxacarb, la rémanence est faible dans le premier blanc analytique et nulle après le second. Pour le reste des composés, les signaux mesurés dans le premier blanc analytique sont intenses et représentent 34, 41 et 51% du signal (**Tableau 5.13**). 3 blancs analytiques sont nécessaires pour nettoyer totalement le système sauf pour l'etofenprox ; ce composé résultant également d'un autre contaminant du système, il a été écarté de la méthode d'analyse. Pour la méthode C18<sup>+</sup>, on observe que les signaux du chlorpyrifos-methyl, du parathion-ethyl, du phenmedipham, du pirimiphos-methyl et du prosulfocarb sont assez importants à la suite de l'injection d'un premier blanc. L'injection d'un deuxième blanc analytique permet un meilleur nettoyage mais certains composés sont toujours détectés.

Différents tests ont donc été menés afin de résoudre ce problème de rémanence : **(i)** ajout d'une injection d'ACN pur pendant 3 min pour rincer la cartouche SPE **(ii)** modification du gradient

(iii) ajout d'un solvant de rinçage de la cartouche SPE après les échantillons. La modification du gradient a consisté à augmenter le temps en 100% organique en ajoutant 1, 2 et 3 min. Les résultats des 2 premiers tests ont montré leur inefficacité, les composés problématiques sont toujours présents dans le blanc. Il a été décidé de tester l'effet d'un solvant de rinçage sur la rémanence, composé à 100% de solvant : acétonitrile ou méthanol. 1800 µL de solvant ont été injectés via la SPE en ligne, de manière à rincer la cartouche SPE et le système chromatographique après l'injection d'un étalon et les résultats sont présentés dans le **Tableau 5.13**. On constate que le rinçage avec un solvant organique est plus efficace que des injections successives de 2 ou 3 blancs analytiques, tous les composés ne sont plus détectés à l'exception du prosulfocarb et du chlorpyrifos-ethyl (rémanence de 1%) et de trois composés de la méthode T3<sup>-</sup> (rémanence de 0,1%).

**Tableau 5.13. Etude de la rémanence des composés pour les 3 méthodes (%blc : rapport entre aires composés et aires retrouvées dans le blanc)**

		Rémanence des composés à la suite de plusieurs blancs analytiques			Test du solvant de rinçage
Composé		% blc 1	% blc 2	% blc 3	%blc Evian ap. blc MeOH
<b>Méthode T3<sup>-</sup></b>	Fipronil desulfinyl	8%	1%	1%	0%
	Fipronil	4%	1%	0%	0,03%
	Fipronil sulfide	29%	6%	3%	0,04%
	Fipronil sulfone	33%	6%	3%	0,1%
<b>Méthode T3<sup>+</sup></b>	Benfuracarb	9%	0%	0%	0%
	Chlorpyrifos-ethyl	51%	11%	1%	1%
	Etofenprox	40%	29%	49%	175%
	Indoxacarb	5%	1%	0%	0%
<b>Méthode C18<sup>+</sup></b>	Fenoxycarb	34%	18%	2%	0%
	Chlorpyrifos-methyl	32%	2%	3%	0%
	Parathion ethyl	10%	1%	0%	0%
	Phenmedipham	3%	0%	0%	0%
	Pirimiphos methyl	17%	3%	1%	0%
	Prosulfocarb	14%	2%	2%	1%

Aucune différence significative n'a été constatée entre les résultats obtenus avec l'acétonitrile et le méthanol. Le méthanol étant utilisé dans la phase mobile, ce solvant a été choisi pour perturber le moins possible l'analyse. Des tests supplémentaires ont été réalisés pour confirmer

que l'ajout de cette étape de rinçage n'avait pas d'effet sur les temps de rétention et les intensités des signaux de l'ensemble des composés.

### **Bilan de la validation analytique**

La validation analytique a permis d'évaluer les performances des trois méthodes analytiques. Des effets matrices forts ont été observés dans l'eau de Seine pour certains composés des méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup>, l'ajout d'étalons internes a permis de corriger ces effets. En revanche, peu d'effets matrices ont été observés dans l'eau du robinet déchlorée avec du thiosulfate de sodium et, dans ce cas, l'ajout d'étalons internes a rarement été nécessaire. Ainsi, pour évaluer les effets matrices de chacun de nos échantillons réels, il a été décidé de les analyser avec et sans dopage des composés ciblés. Ce plan expérimental permet de constater d'éventuels effets matrices pour les échantillons des points de prélèvements des usines d'eau potable et d'appliquer ou non une correction en fonction des rendements de dopage obtenus. En effet, la probabilité que les effets matrices soient forts dans les premiers points de prélèvements (eau brute) ou après l'étape de décantation/coagulation/floculation est grande. Plus l'on avance dans les étapes de traitement et plus la composition de l'eau va se rapprocher de celle de l'eau du robinet avec par conséquent des effets matrices présumés moindres.

La linéarité de la fonction réponse a été validée pour tous les composés des méthodes. Les sensibilités atteintes sont satisfaisantes au vu du grand nombre de composés présents dans chacune des méthodes. L'exactitude a été vérifiée pour l'ensemble des composés aux trois niveaux de concentrations définis (haut, milieu et LOQ) à l'exception de deux composés de la méthode T3<sup>+</sup> : le diazinon et le norflurazon. Il a été constaté que ces composés sont très sensibles à l'encrassement de la cartouche de SPE en ligne. En raison, de séquences analytiques très longues, une importante variation a été observée pour ces composés pendant les contrôles intra-série entre le début et la fin de la série d'analyse. Pour une minorité de composés, l'un des trois paramètres utilisés pour évaluer l'exactitude s'est avéré supérieur aux limites fixées. Cependant, les coefficients de variation ou les biais non conformes sont globalement proches des 25% ou 20%, ce qui est acceptable au vu de la technique utilisée et des concentrations auxquelles les mesures ont été réalisées.

L'étude de l'effet mémoire a permis d'observer une pollution du système analytique par plusieurs molécules. Les tests de rinçage classiques (augmentation du volume rinçage de la seringue, changement de la composition de la phase de rinçage, etc.) n'ont pas été concluants. Seul un rinçage au méthanol entre deux analyses s'est avéré efficace et a permis de réduire

suffisamment la contamination pour ne pas engendrer de contamination croisée. Ainsi, un “blanc MeOH” a été ajouté entre chaque injection d'étalons et d'échantillon. Le principal inconvénient de cette procédure est l'allongement considérable des séquences analytiques résultantes.

# **ANNEXES CHAPITRE 5**

Annexe 5.1. Molécules incluses dans le développement de méthode

Métabolite	Molécule mère	Famille chimique	Métabolite	Molécule mère	Famille chimique	Métabolite	Molécule mère	Famille chimique
Chlorpyrifos oxon	Chlorpyrifos-ethyl	Organophosphorés	Aniline	Carbetamide	Carbamates	Fipronil desulfinyl MB 46513	Fipronil	Phenylpyrazoles
3,5,6-trichloro-2-pyridinol			benzimidazole-2-carboxamide	Thiabendazole		Fipronil sulfide MB 45950		
Omethoate	benzimidazole-2-carboxylic acid		Indoxacarb	Fipronil sulfone MB 46136				
Dimethoate	IN-KB687			Fipronil amide RPA 200766				
	Pirimiphos methyl		IN-MK638	Chloridazon desphenyl		Chloridazon		
Phosphamidon	Methomyl oxime		Methomyl	Chloridazon methyl-desphenyl				
	Dichlorvos		3-aminophenol	Formetanate		desmethyl-norflurazon	Norflurazon	
Dichloroethanol	3-hydroxyformanilide		6 chloronicotinic acid					
Dichloroacetaldehyde	Trichlorfon		Carbendazim	Methylamine		Acetamipride		
6-chloro-2(3H)-benzoxazolone			Phosalone	N-methyl (6-chloro-3-pyridyl)methylamine				
Pyrimidinol	Diazinon			Acetamipride-N-desmethyl				
3,5,6-trichloro-2-methoxypyridine	Chlorpyrifos-methyl			N-methyl-N-nitroguanidine (MNG)		Clothianidine		
	Monocrotophos			Clothianidine urea				
demeton-S-methyl	Oxydemeton-methyl		Pirimicarb desamido	Pirimicarb		Imidaclopride olefin		
dimethyl phosphate			Pirimicarb desamido desmethyl					
Demeton-S-methyl sulfone	Pirimicarb desmethyl							
	Pirimicarb desmethyl formamido							
Paraoxon	Parathion		1 naphthol	Carbaryl		Imidacloprid desnitro		
3-phenoxybenzoic acid	Etofenprox		phtalic acid					
malathion dicarboxylic acid	Malathion		Methylamine					
malaoxon			Mevinphos			1,4-Naphthoquinone		
	Ethoprofos			Fenoxycarb		Imidacloprid urea		
Methamidophos	Acéphate		ethyl 3-hydroxycarbamate	Desmedipham				
N-hydroxymethylphthalimide	Phosmet		Carbendazim	Benomyl		6 chloronicotinic acid		
Phtalimide			NN dibutylurea			Thiacloprid amide		
phtalamic acid			3-chloroaniline	Chlorpropham		Thiamethoxam e		
phtalic acid			Carbofuran-7-phenol	Carbofuran				
phtalic anhydre			3-ketocarbofuran			Oxamyl		
phosmet oxon		3-hydroxycarbofuran	Phenmedipham					
		oxamyl oxime						
Azinphos-methyl	3-aminophenol							
3-methyl-4-nitrophenol	Fenitrothion	3-aminotoluene	Methiocarb					
fenitrooxon		methyl-3-hydroxyphenylcarbamate						
3-methyl-4-nitroanisole		methiocarb sulfone						
		methiocarb sulfone phenol						
		methiocarb sulfoxide						
		methomyl	Thiodicarb					
	Isopropylcarbamate	Diethofencarb						
		2-aminobenzimidazole	Carbendazim					

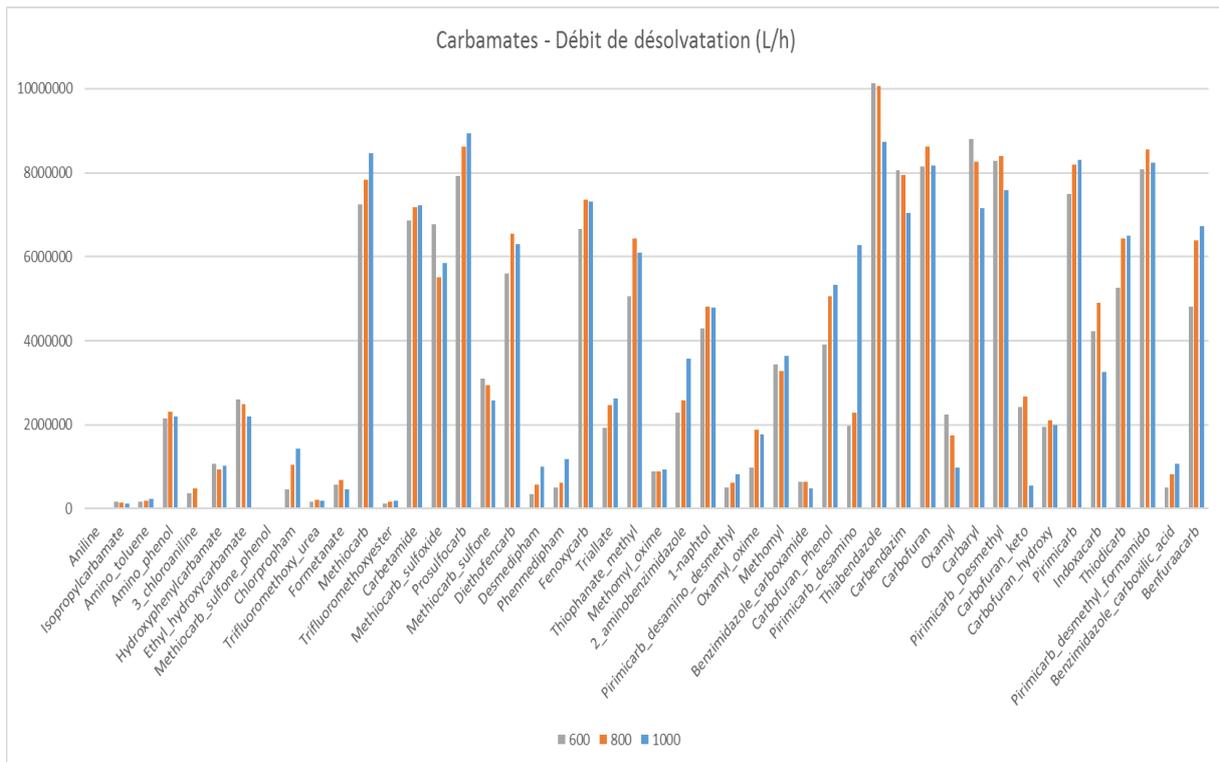
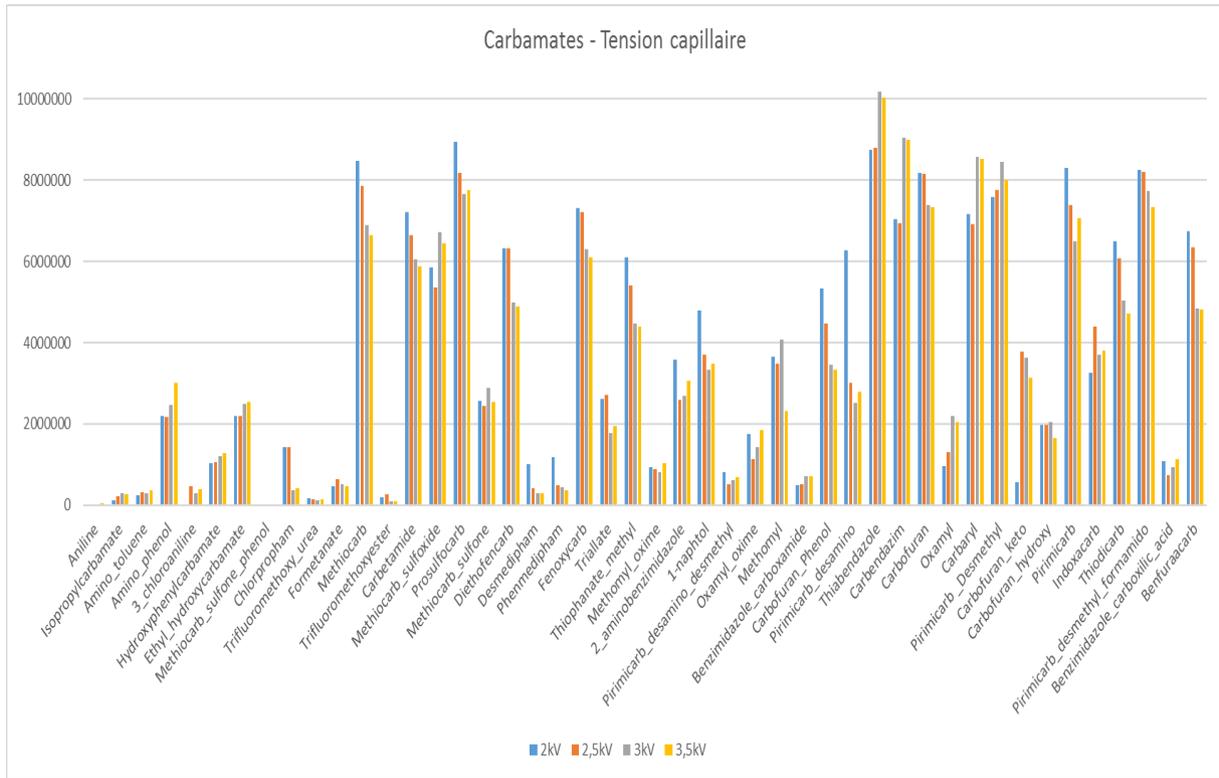
**Annexe 5.2. Paramètres de CID pour chacun des analytes : ion parent, ions fils, tension de cône et énergie de collision**

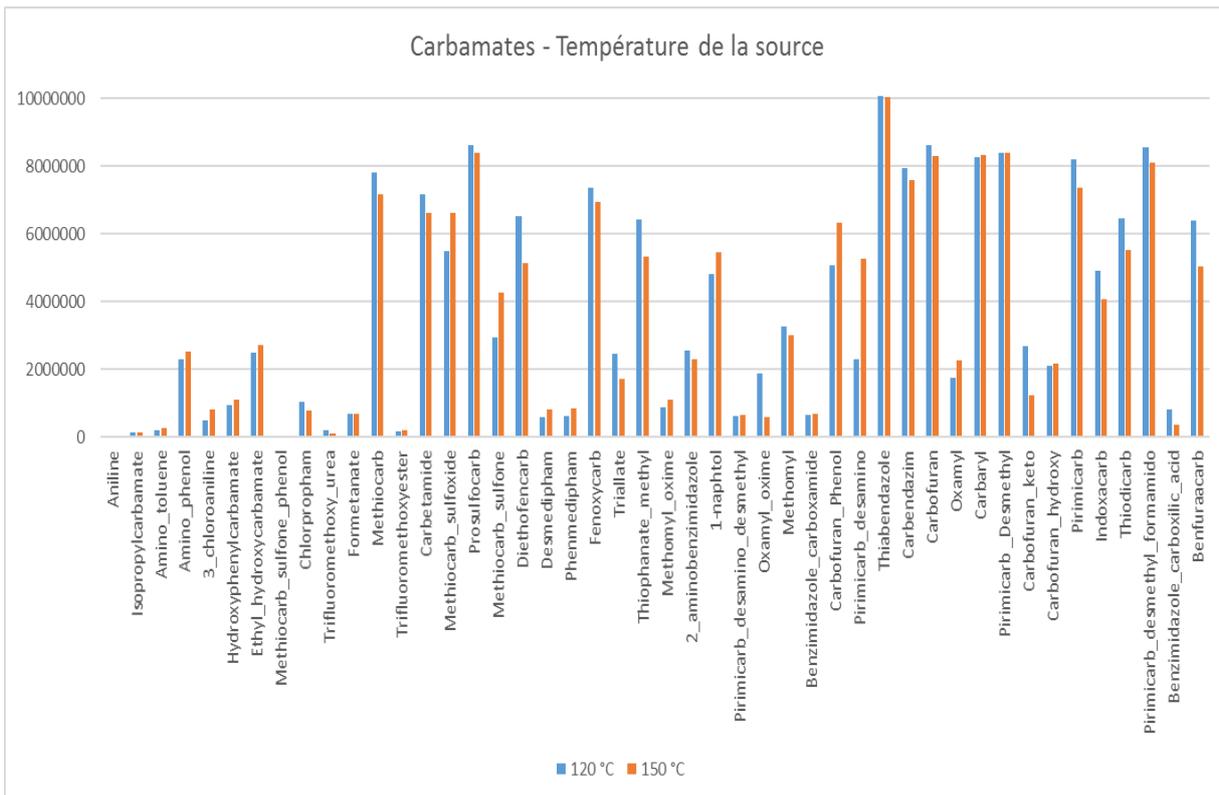
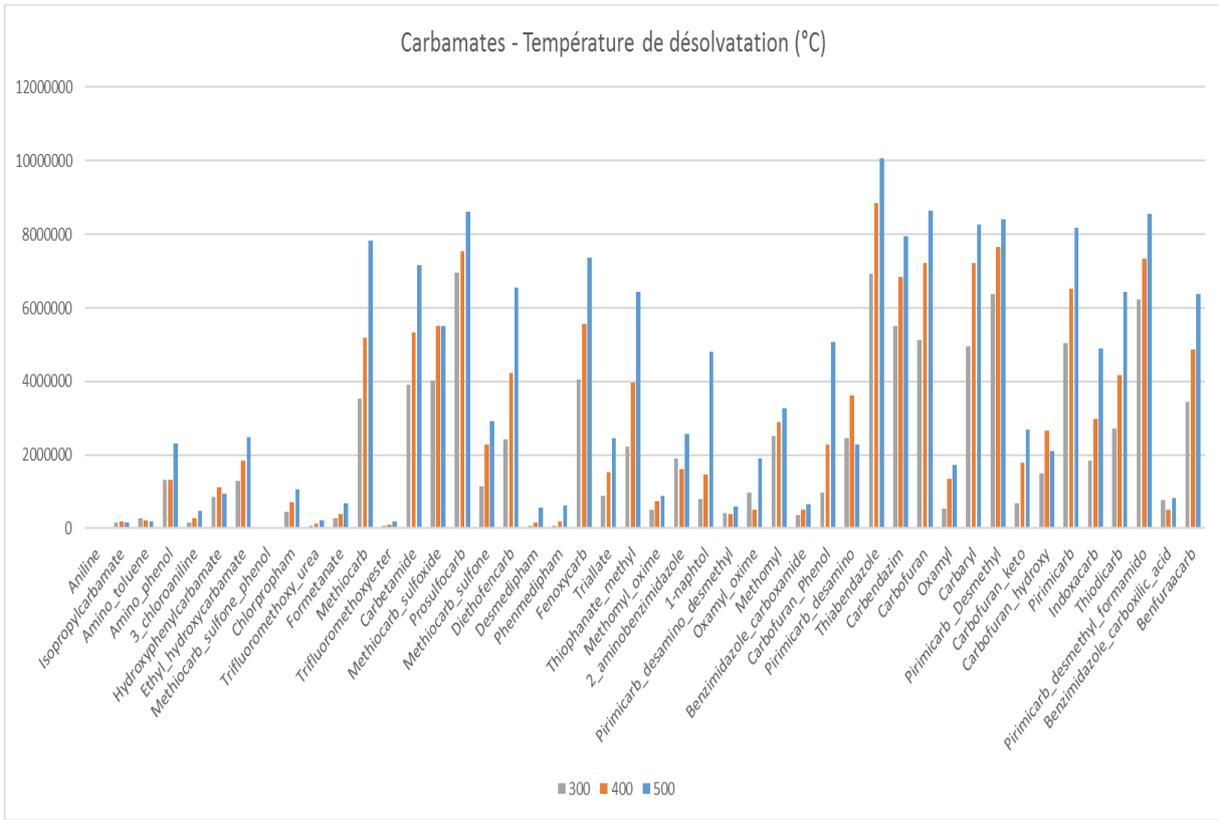
Composés	Formule brute	[M+H] <sup>+</sup> (m/z)	[M-H] <sup>-</sup> (m/z)	Mode	Vcône (V)	ion 1 (m/z)	Vcoll1 (V)	ion 2 (m/z)	Vcoll2 (V)
1,4-naphthoquinone	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	158,9	-	(+)	35	158,1	5	103,0	10
1-naphtol	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O	144,9	-	(+)	25	127,0	15	117,2	15
2-amino-1H-benzimidazole	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub>	134,0	-	(+)	25	92,1	20	65,0	30
3,5,6-trichloro-2-methoxypyridine	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> NO	213,5	-	(+)	30	213,5	5	-	-
3,5,6-trichloro-2-pyridinol	C <sub>5</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> NO	-	197,9	(-)	35	195,8	5	197,9	5
3-aminophenol	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO	109,9	-	(+)	30	65,1	30	39,3	35
3-aminotoluene	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N	107,9	-	(+)	30	90,9	15	64,9	15
3-chloroaniline	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ClN	127,8	-	(+)	30	110,9	15	93,1	15
3-hydroxyformanilide	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	138,8	-	(+)	30	93,1	15	64,9	25
3-methyl-4-nitroanisole	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	168,0	-	(+)	30	151,0	10	107,9	20
3-methyl-4-nitrophenol	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>	154,0	-	(+)	25	136,8	10	109,2	10
3-phenoxybenzoic acid	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	-	213,0	(-)	30	169,3	10	94,0	25
6-chloro-2(3H)-benzoxazolone	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> ClNO <sub>2</sub>	170,0	167,9	(+)	35	131,8	30	99,1	30
6-chloronicotinique acide	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ClNO <sub>2</sub>	157,8	-	(+)	30	122,1	15	78,0	25
Acephate	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> PS	184,0	182,1	(+)	20	142,8	10	125,0	15
Acetamidrid N desmethyl	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub>	223,1	-	(+)	25	126,2	15	56,0	15
Acetamidride	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> Cl	209,0	-	(+)	30	126,0	15	89,9	30
aniline	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO	93,9	-	(+)	25	93,9	5	76,9	15
Azinphos-methyl	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> PS <sub>2</sub>	318,0	-	(+)	10	160,1	10	132,0	15
Benfuracarb	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	411,3	-	(+)	30	252,0	15	158,0	15
Benomyl	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	291,1	-	(+)	20	192,1	15	160,1	20
benzimidazole-2-carboxamide	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O	162,0	-	(+)	25	145,1	15	117,0	25
benzimidazole-2-carboxylic acid	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	163,1	-	(+)	35	145,1	15	117,0	25
Carbaryl	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	202,0	-	(+)	20	144,9	10	127,1	30
Carbendazim	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	192,0	-	(+)	35	160,4	15	131,7	35
Carbetamide	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	237,1	-	(+)	20	192,1	10	118,2	15
Carbofuran	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	222,0	-	(+)	20	165,1	10	123,2	10
Carbofuran-3-hydroxy	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	238,1	-	(+)	25	181,3	10	163,1	15
Carbofuran-3-keto	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	236,2	-	(+)	25	179,1	10	161,0	15
Carbofuran-7-phenol	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	164,9	-	(+)	30	164,9	5	123,0	15
Chloridazon	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O	222,0	-	(+)	35	104,1	25	92,1	25
Chloridazon desphenyl	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ClN <sub>3</sub> O	146,1	-	(+)	40	116,9	15	101,0	15
Chloridazon methyl desphenyl	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O	160,0	-	(+)	40	130,0	15	117,0	20
Chlorpropham	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Cl	214,1	-	(+)	15	172,1	10	154,1	15
Chlorpyrifos ethyl	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> PSCl <sub>3</sub>	349,8	-	(+)	25	198,0	15	125,0	15
Chlorpyrifos oxon	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> P	336,0	-	(+)	30	279,9	15	200,0	20
Chlorpyrifos-methyl	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> PS	321,9	-	(+)	30	278,2	5	125,0	15
Clothianidine = CGA 322704	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	250,0	-	(+)	25	169,1	10	131,9	15
Clothianidine urea	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> OS	206,0	-	(+)	30	174,7	15	131,8	15

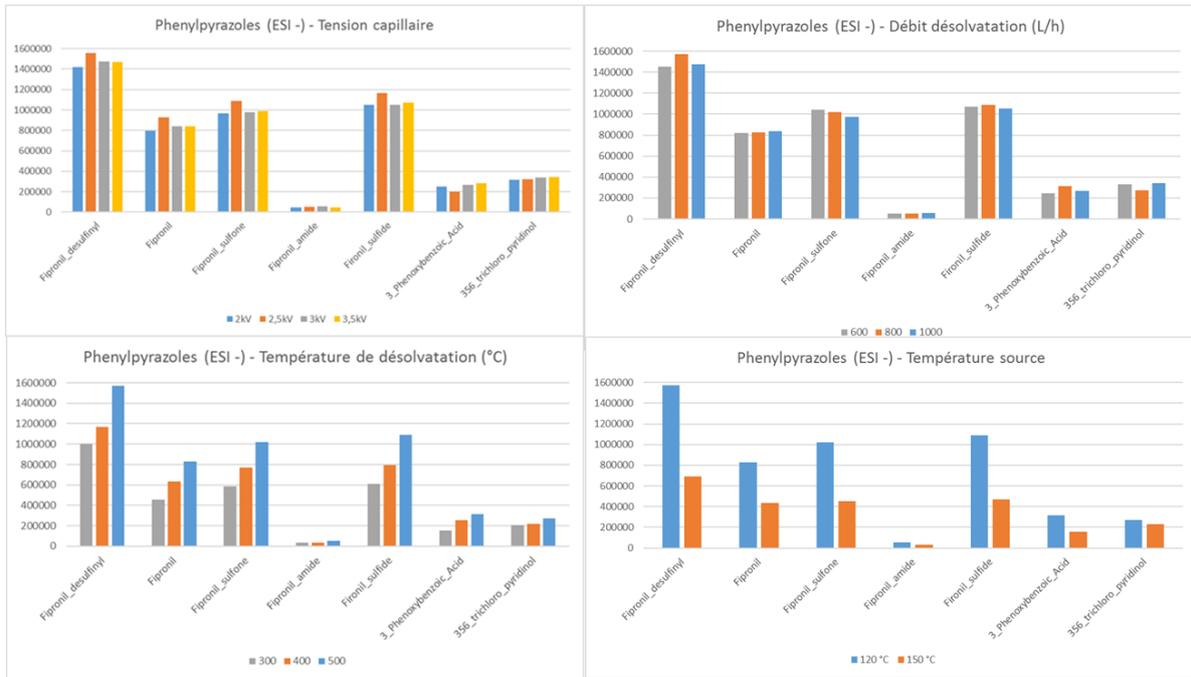
Composés	Formule brute	[M+H] <sup>+</sup> (m/z)	[M-H] <sup>-</sup> (m/z)	Mode	Vcône (V)	ion 1 (m/z)	Vcoll1 (V)	ion 2 (m/z)	Vcoll2 (V)
Demeton-S-methyl	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> PS <sub>2</sub>	231,0	-	(+)	10	231,0	5	61,1	10
Demeton-S-methylsulfone	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> O <sub>5</sub> PS <sub>2</sub>	263,1	-	(+)	30	169,0	15	121,0	15
Desmedipham	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	301,0	-	(+)	20	181,9	10	136,2	30
desmethyl-norflurazon	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	290,2	-	(+)	30	270,2	15	160,1	30
Diazinon	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> PS	304,8	-	(+)	30	169,1	15	153,2	15
Dichloroacétaldéhyde	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O	112,9	-	(+)	10	73,8	5	41,9	5
Dichlorvos	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> PCl <sub>2</sub>	220,9	-	(+)	30	126,9	15	109,0	15
Diethofencarb	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	268,0	-	(+)	20	226,1	10	180,2	15
Dimethoate	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>3</sub> PS <sub>2</sub>	230,1	-	(+)	20	199,1	10	170,9	15
Dimethyl phosphate	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> P	-	125	(-)	30	125,0	5	79,0	20
Ethoprophos	C <sub>8</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> PS <sub>2</sub>	243,0	-	(+)	25	173,1	15	131,0	15
Ethyl 3-hydroxycarbamate	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	182,1	-	(+)	20	136,0	10	108,0	20
Etofenprox	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	394,3	-	(+)	25	177,3	15	134,9	15
Fenitrooxon	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>6</sub> P	262,2	-	(+)	40	216,0	30	104,1	30
Fenitrothion	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> NOPS	278,1	-	(+)	30	124,8	15	108,9	15
Fenoxycarb	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	302,1	-	(+)	25	116,2	10	87,9	15
Fipronil	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> OSF <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub>	-	435,0	(-)	30	318,1	15	277,8	30
Fipronil amide	C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	-	454,1	(-)	30	347,7	15	303,8	25
Fipronil desulfinyl	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	-	387,1	(-)	30	351,0	15	281,8	30
Fipronil sulfide	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S	-	419,1	(-)	30	383,0	10	313,7	20
Fipronil sulfone	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	-	451,1	(-)	35	414,8	15	282,0	25
Formetanate	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	222,2	-	(+)	30	222,2	5	165,0	15
Imidacloprid	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl	256,1	-	(+)	25	209,0	15	175,2	15
Imidacloprid desnitro M09	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>	211,1	-	(+)	40	126,1	15	83,8	25
Imidacloprid olefine M06	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	254,1	-	(+)	35	236,1	15	205,0	15
Imidacloprid urea M12	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> O	212,0	-	(+)	30	127,9	15	99,0	15
Indoxacarb	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> F <sub>3</sub> Cl	528,1	-	(+)	30	293,1	15	248,9	15
IN-KB687 (177905-10-1)	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	236,1	-	(+)	25	204,0	15	175,9	20
IN-MK638 (82971-90-2)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	221,2	-	(+)	25	178,0	15	92,0	30
Isopropylcarbamate	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	105,0	-	(+)	10	63,9	5	-	-
Malaoxon	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> O <sub>7</sub> PS	315,2	-	(+)	20	126,9	15	98,9	15
Malathion	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> O <sub>6</sub> PS <sub>2</sub>	331,1	-	(+)	20	284,8	10	127,1	10
Malathion dicarboxylic acid	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> PS <sub>2</sub>	-	273	(-)	20	157,4	15	140,8	10
Methamidophos	C <sub>2</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>2</sub> PS	141,8	-	(+)	25	124,8	15	94,0	15
Methiocarb	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S	226,1	-	(+)	20	169,2	10	122,1	15
Methiocarb sulfone	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	201,0	-	(+)	20	122,2	15	107,0	25
Methiocarb sulfone phenol	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> S	258,2	-	(+)	25	201,1	10	122,0	15
Methiocarb sulfoxide	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NSO <sub>3</sub>	242,1	-	(+)	25	185,1	15	170,1	25
Methomyl	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	163,0	-	(+)	15	105,9	10	87,9	10
Methomyl oxime	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NOS	105,9	-	(+)	25	105,9	5	57,8	10
Methyl-3-hydroxyphenylcarbamate	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	168,1	-	(+)	25	136,0	10	108,1	15
Methylamine	CH <sub>5</sub> N	31,9	-	(+)	20	-	-	-	-
Mevinphos-cis	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> PO <sub>6</sub>	225,1	-	(+)	15	193,1	10	127,1	15

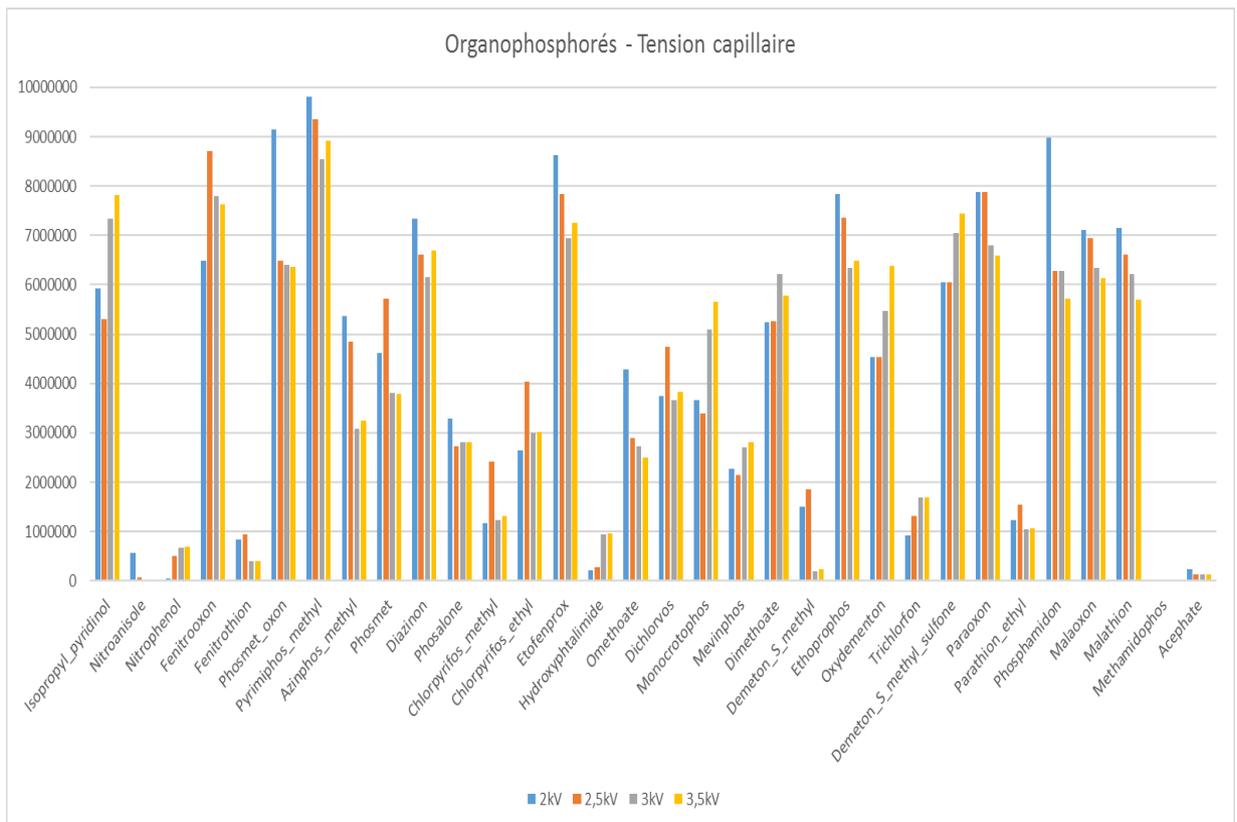
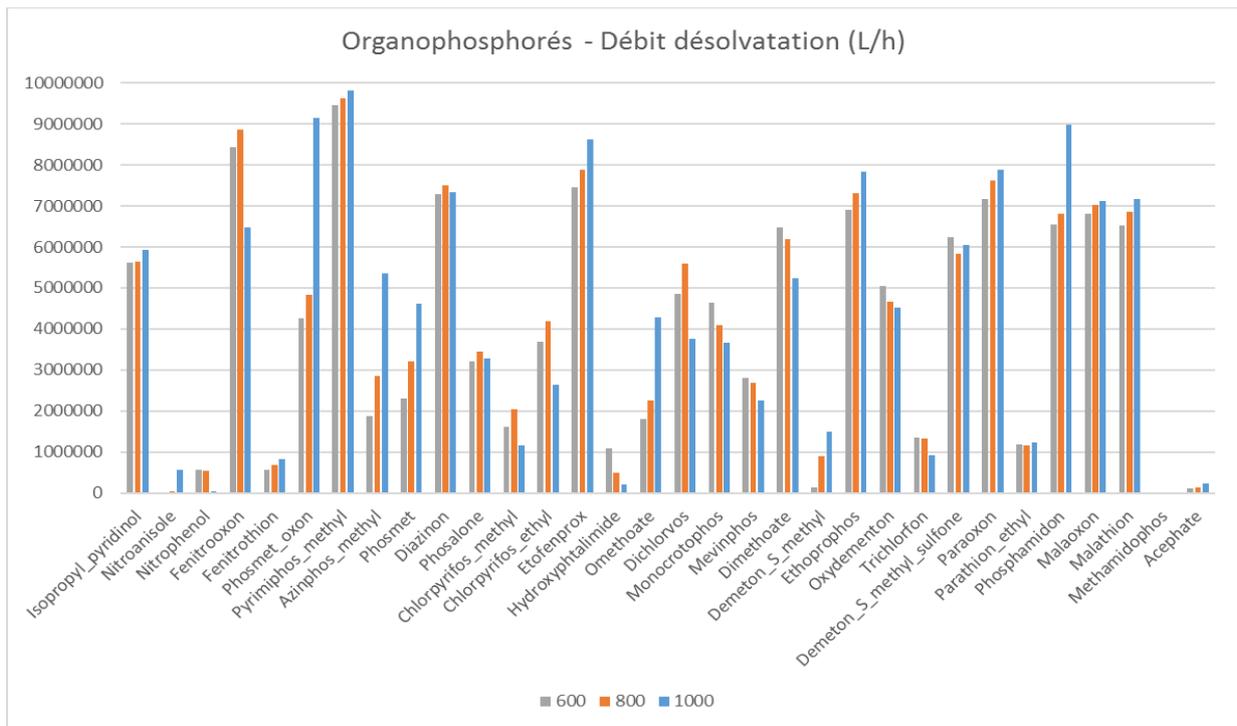
Composés	Formule brute	[M+H] <sup>+</sup> (m/z)	[M-H] <sup>-</sup> (m/z)	Mode	Vcône (V)	ion 1 (m/z)	Vcoll1 (V)	ion 2 (m/z)	Vcoll2 (V)
Mevinphos-trans	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> PO <sub>6</sub>	225,1	-	(+)	15	193,1	5	127,1	15
Monocrotophos	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>5</sub> P	223,9	-	(+)	20	193,0	10	167,0	10
N-methyl (6-chloro-3-pyridyl)methylamine	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub>	156,9	-	(+)	25	126,0	15	90,0	25
N-methyl-N-nitroguanidine (MNG)	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	118,9	-	(+)	20	72,9	10	-	-
Norflurazon	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	303,8	-	(+)	35	284,0	15	160,0	30
Omethoate	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> PS	214,0	-	(+)	25	124,8	20	108,9	25
Oxamyl	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	237,1	-	(+)	25	120,9	20	90,0	25
Oxamyl Oxime	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	162,9	-	(+)	25	162,9	5	72,0	10
Oxydemeton-methyl	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> S <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	247,0	-	(+)	25	168,9	15	105,1	15
Paraoxon	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>6</sub> P	276,2	-	(+)	30	220,0	15	174,1	25
Parathion	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>5</sub> PS	292,1	-	(+)	25	264,2	10	236,1	15
Phenmedipham	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	301,1	-	(+)	30	168,0	10	136,1	15
Phosalone	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClNO <sub>4</sub> PS <sub>2</sub>	367,9	-	(+)	25	181,9	15	138,1	35
Phosmet	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> PS <sub>2</sub>	318,0	-	(+)	20	160,0	15	133,0	40
Phosmet oxon	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>5</sub> PS	302,1	-	(+)	25	160,1	15	132,8	35
Phosphamidon	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> ClNO <sub>5</sub> P	300,1	-	(+)	30	174,1	15	126,9	15
Phthalamic acid	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>	-	164,87	(-)	30	120,9	15	77,3	15
Phthalic acid	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (COOH) <sub>2</sub>	-	164,99	(-)	30	121,1	15	77,1	15
Phthalic anhydride	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	148,9	-	(+)	30	131,1	10	103,2	15
Phthalimide	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	147,9	-	(+)	30	129,9	10	102,0	10
Pirimicarb	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	238,9	-	(+)	30	182,1	15	72,0	15
Pirimicarb desamino	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	168,0	-	(+)	30	123,0	20	98,1	20
Pirimicarb desamino desmethyl	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	153,9	-	(+)	30	137,1	20	98,0	20
Pirimicarb desmethyl	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	225,2	-	(+)	30	168,1	15	72,0	15
Pirimicarb desmethyl formamido	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	253,1	-	(+)	30	225,1	10	72,0	15
Prosulfocarb	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NOS	252,1	-	(+)	30	128,1	10	91,0	15
Pyrimidol	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	152,9	-	(+)	25	83,9	15	69,9	15
Pyrimiphos-methyl	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> PS	306,0	-	(+)	40	164,0	25	107,9	35
Thiabendazole	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S	201,9	-	(+)	35	175,0	25	130,9	35
Thiacloprid amide	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> OS	253,0	-	(+)	40	186,0	15	126,0	15
Thiaclopride	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> S	271,2	-	(+)	25	254,0	10	228,1	15
Thiamethoxame	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	292,1	-	(+)	15	211,1	10	181,0	15
Thiametoxam urea	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	248,2	-	(+)	25	174,9	15	132,0	15
Thiodicarb	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	355,1	-	(+)	20	162,9	10	108,0	15
Thiophanate-methyl	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	342,9	-	(+)	25	342,9	5	150,9	15
Triallate	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NOS	305,9	-	(+)	25	263,9	15	128,1	15
Trichlorfon	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P	256,8	254,9	(+)	30	221,1	10	108,9	15

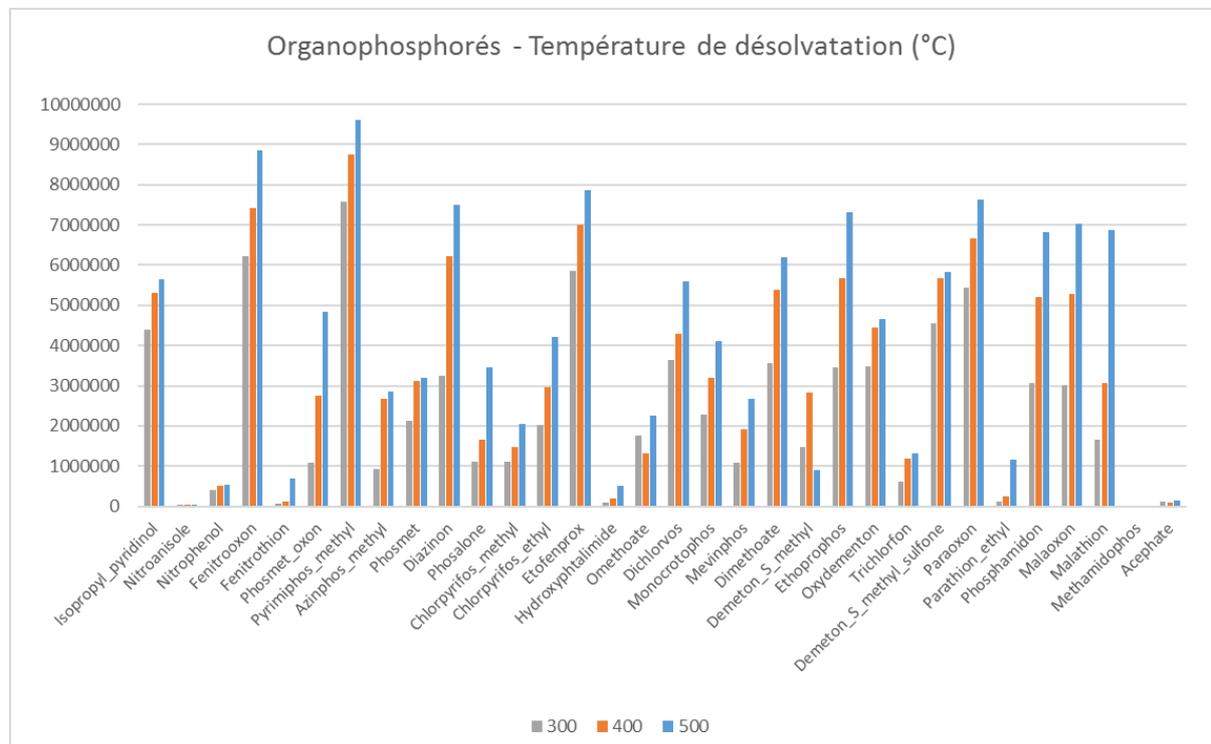
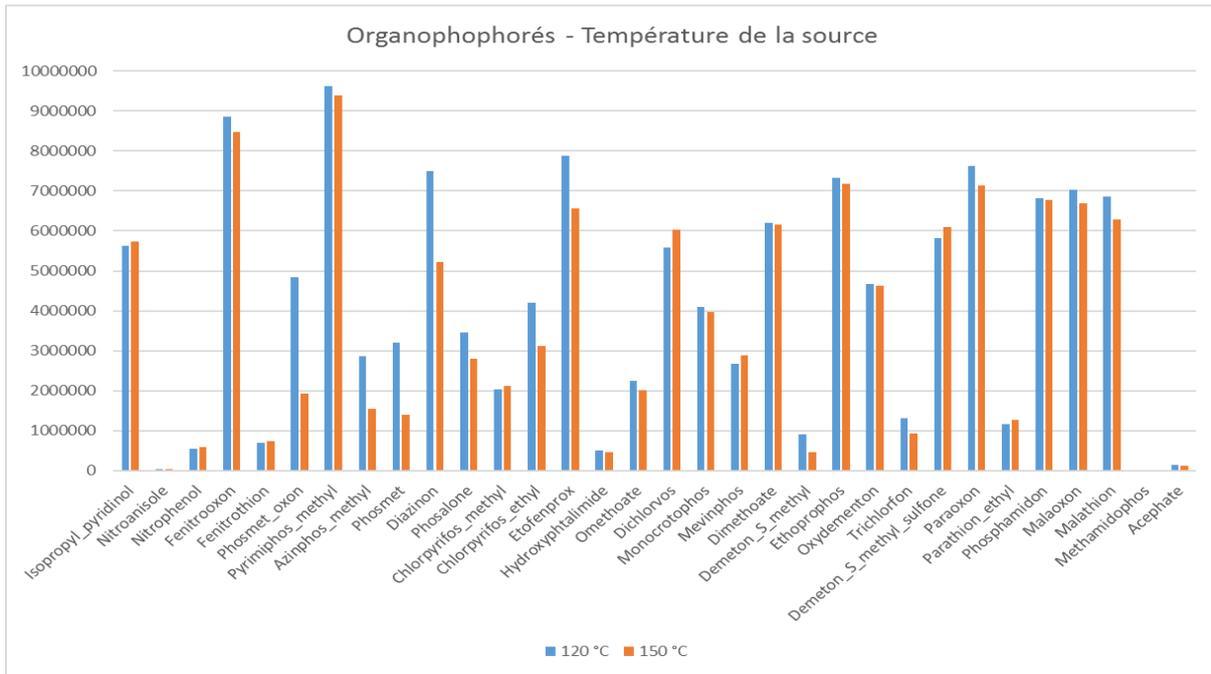
**Annexe 5.3. Influence des paramètres de spectrométrie de masse sur l'intensité du signal mesuré pour les carbamates, organophosphorés et composés de la méthode T3-**



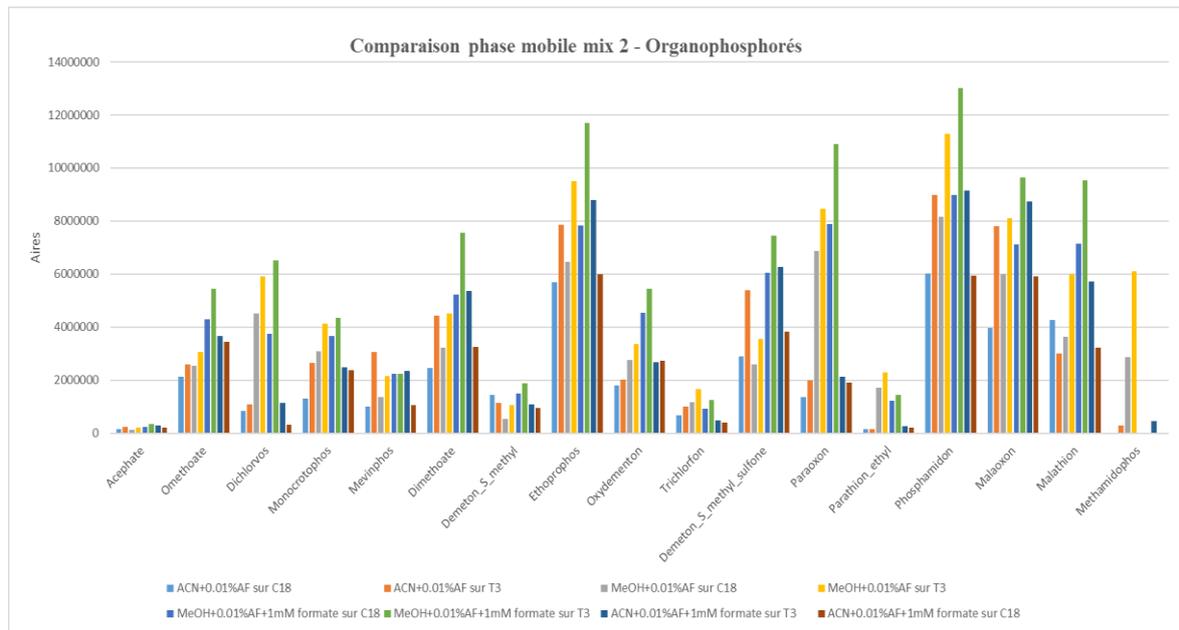
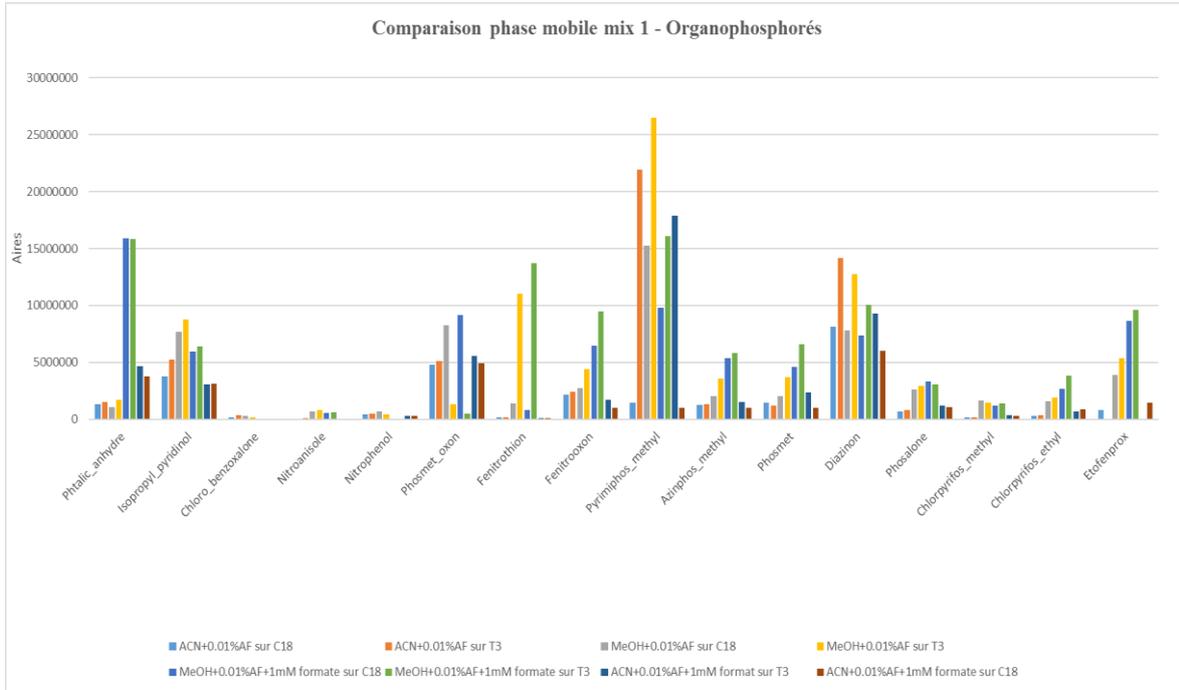




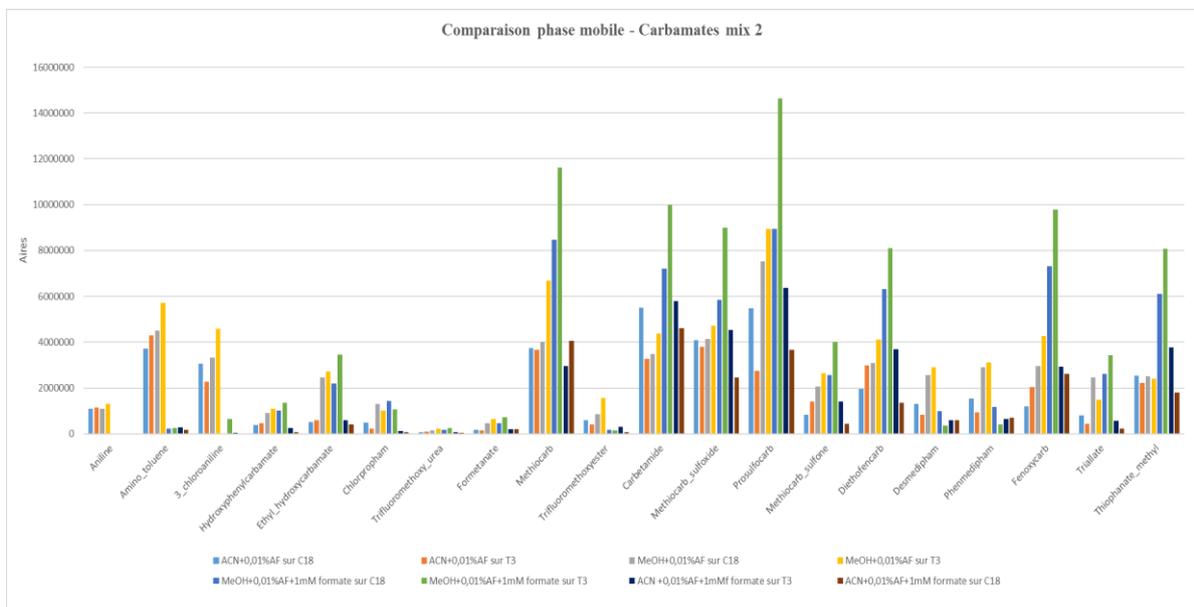
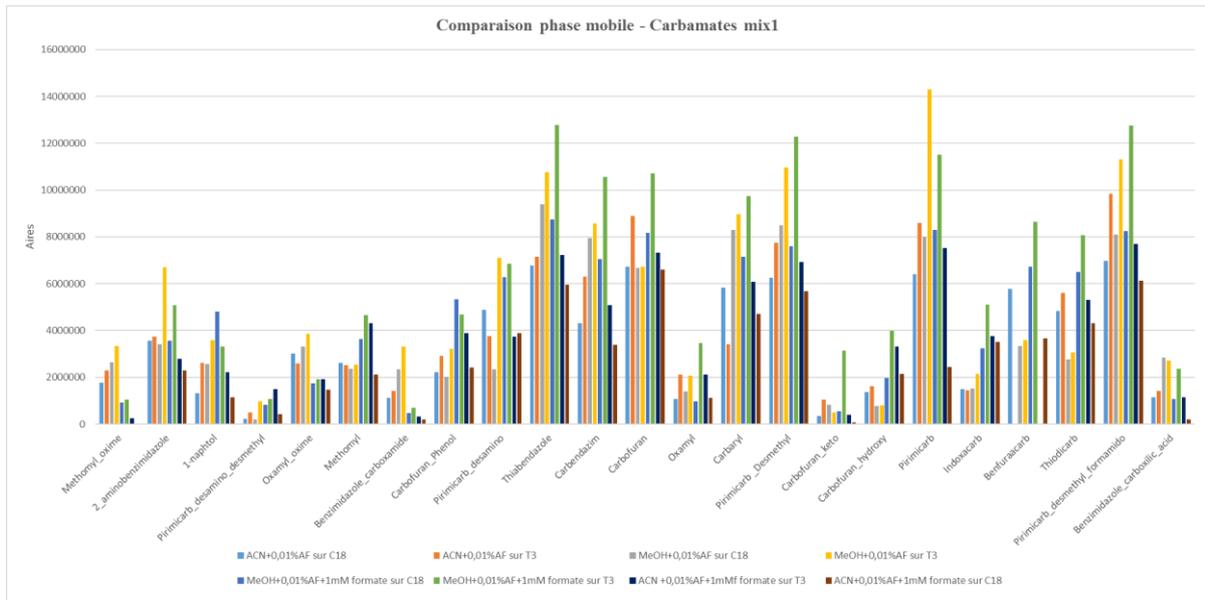




Annexe 5.4. Comparaison des phases mobiles pour l'analyse des organophosphorés



Annexe 5.5. Comparaison des phases mobiles pour l'analyse des carbamates



Annexe 5.6. Méthodes T3<sup>+</sup> et C18<sup>+</sup> linéarité, LOQ et EI

Composés de la méthode T3 <sup>+</sup>	LOQ (ng/L)	Domaine linéarité	EI associé Eau de Seine	EI associé Eau du robinet
1-naphthol	50	50-500 ng/L	Carbaryl d7	Carbaryl d7
Acetamiprid	10	10-200 ng/L	Clothianidin d3	Externe
Acetamiprid desmethyl	10	10-200 ng/L	Clothianidin d3	Externe
Benfuracarb	5	5-200 ng/L	Externe	Carbendazim d6
Carbaryl	20	20-500 ng/L	Carbaryl d7	Carbaryl d7
Carbetamide	10	10-200 ng/L	Carbetamide d5	Externe
Carbofuran	5	5-150 ng/L	Carbetamide d5	Carbetamide d5
Carbofuran hydroxy	10	10-200 ng/L	Carbetamide d5	Externe
Chloridazon	20	20-200 ng/L	Chloridazon d5	Externe
Chloridazon methyl desphenyl	20	20-500 ng/L	Chloridazon d5	Externe
Chlorpropham	100	100-500 ng/L	Carbendazim d6	Externe
Chlorpyridyl methylamine	10	10-200 ng/L	Externe	Externe
Chlorpyrifos ethyl	50	50-500 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
Chlorpyrifos oxon	5	5-100 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
Clothianidin	50	50-500 ng/L	Clothianidin d3	Externe
Demeton S methyl	50	50-200 ng/L	Omethoate d6	Omethoate d6
Demeton-S-methyl sulfone	10	10-50 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
Diazinon	10	-	-	-
Dichlorvos	50	50-200 ng/L	Dichlorvos d6	Externe
Diethofencarb	10	10-100 ng/L	Carbetamide d5	Carbetamide d5
Dimethoate	20	20-100 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
Ethyl hydroxy carbamate	50	50-500 ng/L	Carbendazim d6	Externe
Fenoxycarb	5	5-100 ng/L	Carbetamide d5	Externe
Hydroxyphenyl carbamate	50	50-500 ng/L	Carbetamide d5	Externe
Imidacloprid	50	50-200 ng/L	Externe	Externe
Imidacloprid urea	20	20-200 ng/L	Externe	Externe
Indoxacarb	100	100-500 ng/L	Carbetamide d5	Carbetamide d5
Malaoxon	5	5-50 ng/L	Malathion d7	Externe
Malathion	10	10-100 ng/L	Malathion d7	Externe
Methiocarb	5	5-100 ng/L	Carbaryl d7	Carbaryl d7
Methomyl	20	20-200 ng/L	Carbetamide d5	Externe
Mevinphos cis/trans	10	10-200 ng/L	Dichlorvos d6	Externe
Monocrotophos	5	5-50 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
Norflurazon	50	-	Chloridazon d5	Chloridazon d5
Norflurazon desmethyl	20	20-200 ng/L	Chloridazon d5	Externe
Omethoate	10	10-200 ng/L	Omethoate d6	Omethoate d6
Oxamyl	20	20-200 ng/L	Carbetamide d5	Carbetamide d5
Oxydemeton	10	10-100 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
Phosalone	10	10-100 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
Phosphamidon	5	5-200 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
Pirimicarb desamino	10	10-200 ng/L	Externe	Externe

<b>Pirimicarb desamino desmethyl</b>	10	10-50 ng/L	Carbetamide d5	Externe
<b>Pirimicarb desmethyl formamido</b>	5	5-100 ng/L	Carbetamide d5	Externe
<b>Prosulfocarb</b>	5	5-200 ng/L	Externe	Externe
<b>Thiabendazole</b>	20	20-200 ng/L	Carbaryl d7	Externe
<b>Thiacloprid</b>	20	20-200 ng/L	Clothianidin d3	Externe
<b>Thiacloprid amide</b>	50	50-500 ng/L	Imidacloprid d4	Externe
<b>Thiametoxam</b>	20	20-150 ng/L	Imidacloprid d4	Externe
<b>Thiametoxam urea</b>	20	20-200 ng/L	Clothianidin d3	Externe
<b>Thiodicarb</b>	10	10-200 ng/L	Carbaryl d7	Externe
<b>Triallate</b>	20	20-500 ng/L	Externe	Externe
<b>Trifluoromethoxy urea</b>	20	20-200 ng/L	Carbetamide d5	Externe

<b>Composés de la méthode C18<sup>+</sup></b>	<b>LOQ (ng/L)</b>	<b>Domaine linéarité</b>	<b>EI associé Eau de Seine</b>	<b>EI associé Eau du robinet</b>
<b>2-aminobenzimidazole</b>	50	50-150 ng/L	Carbendazim d6	Carbendazim d6
<b>Benzimidazole carboxamide</b>	50	50-200 ng/L	Carbendazim d6	Externe
<b>Carbendazim</b>	50	50-200 ng/L	Externe	Externe
<b>Carbofuran keto</b>	10	10-200 ng/L	Carbetamide d5	Externe
<b>Chlorpyrifos methyl</b>	20	20-200 ng/L	Chlorpyrifos-methyl d6	Externe
<b>Clothianidin urea</b>	50	50-200 ng/L	Imidacloprid d4	Externe
<b>Desmedipham</b>	100	100-500 ng/L	Carbetamide d5	Externe
<b>Ethoprophos</b>	10	10-200 ng/L	Malathion d7	Malathion d7
<b>Fenitrooxon</b>	20	20-200 ng/L	Externe	Externe
<b>Fenitrothion</b>	100	50-500 ng/L	Malathion d7	Malathion d7
<b>Formetanate</b>	150	150-200 ng/L	Carbendazim d6	Carbendazim d6
<b>Imidacloprid desnitro</b>	20	20-200 ng/L	Imidacloprid d4	Imidacloprid d4
<b>Isopropyl pyridinol</b>	5	5-200 ng/L	Carbendazim d6	Externe
<b>Methiocarb sulfone</b>	20	20-200 ng/L	Carbetamide d6	Carbetamide d6
<b>Methiocarb sulfone phenol</b>	50	20-200 ng/L	Carbaryl d7	Carbaryl d7
<b>Methiocarb sulfoxide</b>	10	10-200 ng/L	Carbetamide d5	Externe
<b>Methomyl oxime</b>	50	50-500 ng/L	Carbendazim d6	Externe
<b>nitroanisole</b>	50	50-500 ng/L	Omethoate d6	Externe
<b>Oxamyl Oxime</b>	50	50-200 ng/L	Carbendazim d6	Externe
<b>Paraoxon</b>	20	20-150 ng/L	Malathion d7	Externe
<b>Parathion ethyl</b>	50	50-200 ng/L	Malathion d7	Malathion d7
<b>Phenmedipham</b>	50	50-150 ng/L	Carbaryl d7	Carbaryl d7
<b>Phosmet</b>	10	10-100 ng/L	Malathion d7	Externe
<b>Phosmet oxon</b>	20	20-100 ng/L	Malathion d7	Externe
<b>Pirimicarb</b>	5	5-100 ng/L	Externe	Externe
<b>Pirimicarb desmethyl</b>	2	5-50 ng/L	Carbendazim d6	Externe
<b>Pirimiphos methyl</b>	5	5-50 ng/L	Chlorpyrifos methyl d6	Externe
<b>Thiophanate methyl</b>	50	50-200 ng/L	Carbendazim d6	Carbendazim d6
<b>Trichlorfon</b>	50	50-200 ng/L	Dichlorvos d6	Externe
<b>Trifluoromethoxyester</b>	50	50-500 ng/L	Carbendazim d6	Externe

# *Chapitre 6 : Occurrence des néonicotinoïdes, organophosphorés, carbamates et phénylpyrazoles dans les ressources en eau potable et filières de potabilisation*

---

<b>6.1. Campagne de prélèvements</b>	314
6.1.1. Période d'échantillonnage et mode de prélèvement	314
6.1.2. Suivi de la qualité de l'eau potable lors des prélèvements	317
6.1.2.1. Analyses des paramètres globaux classiques	318
6.1.2.2. Conditions de fonctionnement des usines d'eau potables et données temporelles	322
<b>6.2. Stratégie d'analyse des échantillons et d'exploitation des résultats</b>	324
<b>6.3. Résultats d'occurrence</b>	326
6.3.1. Résultats globaux	326
6.3.2. Cas du chloridazon methyl desphenyl, métabolite du chloridazon	337
<b>6.4. Discussion sur les résultats</b>	339
6.4.1. Hypothèses émises pour expliquer les faibles fréquences de quantification des analytes	340
6.4.2. Résultats du portail national d'accès aux données sur les eaux souterraines (ADES) sur 3 usines confirmant les résultats obtenus	344
6.4.3. Des résultats de quantification et détection validé par l'ANSES	346
6.4.4. Autres familles de pesticides - Cas des chloroacétamides	347
<i>Annexes</i>	348

---

Trois méthodes analytiques ont été développées et validées au chapitre précédent, permettant l'analyse de 89 molécules : 42 pesticides appartenant aux familles des néonicotinoïdes, organophosphorés, carbamates et phénylpyrazoles et 47 de leurs métabolites. Ces méthodes ont permis d'atteindre des limites de quantification compatibles avec les limites de qualité relatives à l'eau potable pour tous les composés ciblés et d'analyser des métabolites jusqu'alors peu ou pas recherchés dans les eaux en France. Une campagne de prélèvement a été mise en place afin d'obtenir des informations sur l'occurrence de ces composés dans les ressources de onze filières de production d'eau potable sélectionnées. Des prélèvements ont également été réalisés à différentes étapes du traitement mis en œuvre dans chacune de ces usines de production d'eau potable. L'objectif était de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les métabolites des néonicotinoïdes, organophosphorés, carbamates et phénylpyrazoles quantifiés dans les eaux brutes et les eaux traitées ? A quelles concentrations sont-ils présents ?
- Quel est le devenir des métabolites quantifiés dans les filières de production d'eau potable ? Les étapes de traitements sont-elles efficaces pour éliminer les métabolites de l'eau traitée ?

## **6.1. Campagne de prélèvements**

### **6.1.1. Période d'échantillonnage et mode de prélèvement**

Dans le cadre de ce projet de thèse, une seule campagne de prélèvements a pu être planifiée à la suite du développement et de la validation analytique. La charge de travail importante qu'implique la mise en œuvre d'une campagne (comprenant la planification des dates de prélèvements en fonction de la disponibilité des exploitants, la gestion logistique (préparation des glacières et des flaconnages), l'analyse d'un grand nombre d'échantillons et l'exploitation des résultats) ne n'a pas permis la réalisation d'une seconde campagne au cours de la thèse. Initialement, quinze usines devaient être incluses dans le projet, malheureusement en raison de problème de transport lors du rapatriement des échantillons (délai supérieur à 48h, conservation altérée) seulement onze usines ont pu être analysées.

Tous les prélèvements ont été faits de façon ponctuelle et le même jour, à chaque étape du traitement d'un site donné. Ce mode d'échantillonnage est donc représentatif de la

contamination des échantillons d'eau à un instant  $t$ . Le choix de la période de prélèvement est par conséquent très important puisqu'il peut influencer de façon non négligeable sur la nature et la quantité des pesticides et métabolites détectés dans les échantillons. Les facteurs environnementaux tels que les conditions météorologiques (épisodes pluvieux, température, etc.), au moment du prélèvement et précédemment, les propriétés de transfert dans le sol et le sous-sol, ainsi que les propriétés physico-chimiques des composés vont influencer sur le transfert des composés vers les ressources en eaux et donc sur les résultats des dosages. Les eaux superficielles et les eaux souterraines influencées (nappes alluviales) (qui représentent la moitié des ressources des onze usines étudiées) sont généralement plus vulnérables aux variations de concentrations que les eaux souterraines puisqu'elles sont plus impactées par les précipitations et autres phénomènes météorologiques. La contamination d'une ressource souterraine est plus longue et se fait généralement par infiltration lors de pluies dites efficaces.

L'année 2019, sur laquelle nous avons planifié notre campagne, s'est classée au 3<sup>e</sup> rang des années les plus chaudes depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle. De janvier à septembre, les précipitations ont été déficitaires. Ce déficit pluviométrique, associé à des températures estivales très élevées, a provoqué un assèchement exceptionnel des sols superficiels en fin d'été et début d'automne. Le retour des précipitations fin septembre puis les épisodes de précipitations nombreux et abondants d'octobre à décembre ont permis une ré-humidification des sols superficiels. Ce n'est qu'à partir du mois de novembre que des valeurs normales à excédentaires ont été retrouvées. L'état des nappes d'eaux souterraines affichait des niveaux modérément bas à bas qui traduisaient une recharge peu abondante liée au déficit pluviométrique. Ce n'est qu'à partir du mois de novembre 2019 que le niveau des nappes s'est stabilisé puis orienté progressivement à la hausse.

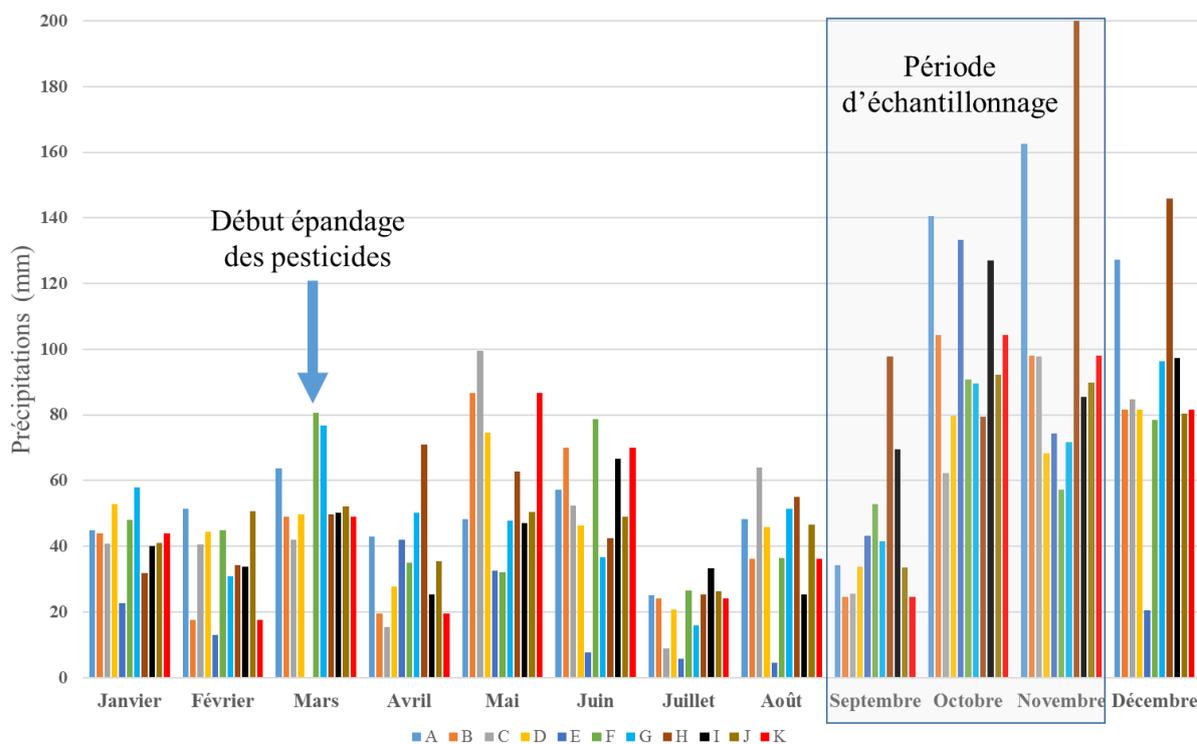
Les conditions météorologiques mais également la période d'application des pesticides sur les cultures - qui présente une variabilité temporelle en fonction des saisons (**Figure 6.1**) - sont à prendre en compte dans le choix de la période d'échantillonnage. En effet, les concentrations en pesticides les plus élevées, notamment en herbicides, sont généralement obtenues après les premières averses suivant les épandages qui débutent habituellement au mois de mars (Hébert et Légaré, 2000). Sur les grandes cultures (céréales, oléo et protéagineux, betteraves), l'utilisation des insecticides débute en avril/mai. Dans une moindre mesure, des applications peuvent également être réalisées à l'automne. Puisqu'une majorité des molécules mères sélectionnées étaient des insecticides (38 molécules soit 78%), nous avons envisagé de réaliser la campagne de prélèvements en mai/juin.

	COLZA	BLÉ	BETTERAVE	POIS + FÉVEROLE	MAÏS
AOÛT	■ Semis (fin de mois)				
SEPTEMBRE	■				
OCTOBRE	■ Formation de la rosette ■ Surveillance des insectes	■ Semis			
NOVEMBRE	■	■ Levée et apparition des tiges			
DÉCEMBRE		■			
JANVIER					
FÉVRIER					
MARS	■ Allongement de la tige ■ Surveillance des insectes	Allongement de la tige	■ Semis	■ Semis	
AVRIL	■ Protection contre les maladies ■ Floraison	■ Surveillance des maladies	■ Levée et sortie des feuilles	■ Levée et sortie des feuilles	■ Semis
MAI	■ Formation des gousses ■ Surveillance des insectes			■ Floraison et apparition des gousses ■ Surveillance des insectes et des maladies	■ Levée et sortie des feuilles
JUIN	■ Le colza mûrit	■ Sortie des épis puis des fleurs	■ La betterave couvre le sol		
JUILLET	■ Récolte du grain	■ Le grain mûrit	■ Surveillance des maladies	■ Le grain mûrit dans la gousse ■ Récolte du grain	■ Surveillance des insectes ■ Surveillance du bouquet
AOÛT		■ Récolte du grain			■ Formation de l'épis et du grain
SEPTEMBRE					
OCTOBRE			■ Récolte du grain		■ Récolte du grain



Figure 6.1. Calendrier d'application potentielle des pesticides sur les principales cultures françaises en fonction de leur évolution. Source : Airparif d'après SRPV et Driaf

Cependant, au vu des indicateurs météorologiques décrits ci-dessus pour l'année 2019 (précipitations déficitaires et sécheresse des sols superficiels), les prélèvements et analyses ont été réalisés sur une période allant de fin août à fin novembre, période où les épisodes pluvieux ont commencé à être plus nombreux, propices au lessivage des sols et au possible transfert des pesticides vers les ressources en eaux (Figure 6.2).



**Figure 6.2.** Indice pluviométrique des onze usines étudiées pour l’année 2019 (Base de données Météo France)

### 6.1.2. Suivi de la qualité de l’eau potable lors des prélèvements

En France, l’eau du robinet fait l’objet d’un suivi sanitaire permanent. La surveillance exercée par les exploitants des usines d’eau potable permet la vérification régulière de la qualité de l’eau et du bon fonctionnement des installations par la mesure de paramètres représentatifs, en ligne, à l’aide de capteurs en différents points. Les principaux paramètres physico-chimiques globaux suivis sont : le pH, la température, la conductivité, la turbidité, l’oxygène dissous, le chlore, le carbone organique total (COT), les nitrates, l’ammonium, le fer, l’aluminium et le manganèse. Les capteurs en ligne permettent également de suivre les traitements appliqués lors des étapes de coagulation, floculation, d’ozonation, de traitement par UV, ou de chloration, optimisés pour chaque usine. Un autre paramètre lié au suivi du fonctionnement de l’usine est la date de régénération des filtres à charbon actifs (CAG). Cette régénération permet d’éviter la saturation progressive des pores du CAG dans le temps et donc une perte de ses capacités d’adsorption vis-à-vis des matières organiques ou des micropolluants comme les pesticides. Tous ces paramètres peuvent impacter de façon directe ou indirecte l’efficacité des traitements et par conséquent les concentrations en pesticides au long de la filière.

### 6.1.2.1 Analyses des paramètres globaux classiques

Nous avons choisi de mesurer différents paramètres globaux afin d'évaluer la qualité physico-chimique de chacun des échantillons d'eau prélevés et de vérifier le bon fonctionnement des usines le jour des prélèvements. En effet, il a été observé que la matière organique présente dans l'eau de Seine peut avoir un impact sur la réponse analytique des pesticides et de leurs métabolites (voir chapitre précédent). Au long des filières, les matières organiques peuvent également interférer avec les procédés de traitement de l'eau et diminuer leur efficacité. Les analyses ont été réalisées par le laboratoire CARSO, les résultats sont présentés dans le **Tableau 6.1**. Les paramètres mesurés ont été les suivants :

- **Le carbone organique total (COT) et le carbone organique dissous (COD)**. Ils représentent la teneur en carbone total ou carbone dissous et permettent de suivre l'évolution de la présence de matière organique. Le COD est une fraction du COT. La limite de qualité des eaux brutes est fixée à 10 mg/L (Arrêté du 11/07/2007 – annexe 2). Les valeurs doivent être inférieures à 2 mg/L pour l'eau traitée finale pour respecter la référence de qualité (Arrêté du 11/07/2007 - annexe 1). L'évolution temporelle de ce paramètre doit être suivie car il arrive que les valeurs soient supérieures dans les eaux brutes et au long de la filière. Dans ce cas, l'efficacité du traitement de l'eau peut être altérée (interférence dans les procédés de traitement de l'eau, génération de sous-produits de désinfection, phénomènes de compétition lors de l'adsorption de micropolluants).
- **L'absorbance UV ou sa transmittance ( $m^{-1}$  ou %)**. Elle va permettre de suivre la présence de matières organiques puisque la plupart d'entre elles absorbent la lumière UV à 254 nm. L'absorption UV et le COD sont corrélés aux organiques dissous. La qualité des eaux brutes est considérée comme passable pour des valeurs de transmittance inférieures à 75%.
- **La conductivité ( $\mu S/cm$ )**. Elle caractérise la charge en sels minéraux et permet de détecter des pollutions par comparaison avec les valeurs attendues. La conductivité représente la résistance qu'une eau oppose au passage d'un courant électrique. Plus l'eau est riche en sels minéraux ionisés, plus la conductivité est élevée. La conductivité varie également en fonction de la température. La conductivité a, la plupart du temps, une origine naturelle due au lessivage des terrains lorsqu'il pleut. Ce lessivage entraîne

naturellement la dissolution d'un certain nombre de sels minéraux. Elle peut également avoir pour origine l'activité humaine causée par les effluents agricoles, industriels ou domestiques qui contiennent des sels contribuant eux aussi à l'accroissement de la conductivité. Les valeurs de conductivité doivent être comprises entre 180 et 1000  $\mu\text{S}/\text{cm}$  pour respecter la référence de qualité dans l'eau traitée (Arrêté du 11/07/2007 – annexe 1). Pour les eaux superficielles la limite de qualité est égale à 1000  $\mu\text{S}/\text{cm}$  (Arrêté du 11/07/2007 – annexe 2).

- **La température.** Sa variation peut entraîner des modifications de mesure du pH ou de la conductivité.
- **Le pH.** Les limites de qualités pour une eau potable sont comprises entre 6,5 et 9.
- **La turbidité** ou transparence de l'eau (**NFU – unités néphélométriques**). Elle provient de la présence de matières en suspension (argiles, limons, particules fibreuses, particules organiques colloïdales, plancton...). La référence de qualité de la turbidité fixée par la réglementation française (Arrêté du 11/07/2007) est de 0,5 ou 2 NFU pour l'eau destinées à la consommation. Pour les eaux brutes aucune limite ou référence de qualité n'est présentée. Une importante turbidité ( $> 50$ ) signifie que l'eau est trouble et par conséquent la pénétration du rayonnement UV est réduite. La turbidité perturbe la désinfection par traitement UV ou chloration.
- **Les matières en suspensions (MES en mg/L).** Elles représentent l'ensemble des substances solides insolubles contenues dans l'eau (sable, argile, produit organique, micro-organismes). La quantité de MES influence la turbidité de l'eau puisque qu'elle empêche la bonne pénétration de la lumière. Il n'existe pas de limite supérieure mais, selon la norme, un traitement particulier peut-être nécessaire pour un échantillon contenant plus de 1000 mg/L de MES (NF EN 872).
- **Le taux de nitrate.** Il caractérise le rejet agricole. Les nitrates se trouvent naturellement en concentration faible dans les eaux. Mais ils peuvent aussi avoir une origine artificielle due à leur utilisation en tant que fertilisants pour les cultures (engrais minéraux et organiques, déjections animales...). Les excès non absorbés par les plantes sont lessivés par les pluies et rejoignent les eaux souterraines et les eaux superficielles. Les limites de qualité des eaux en nitrates peuvent varier de 50 mg/L pour une eau de surface à 100 mg/L pour une eau souterraine (Arrêté du 11/07/2007, annexe 2).

Il est à noter que tous ces paramètres n'ont pas été mesurés tout au long de la filière de traitement. La turbidité, les matières en suspension, la conductivité ainsi que le taux de nitrate n'ont été mesurés que sur les eaux brutes.

La majorité des résultats obtenus sont conformes aux références et limites de qualité pour chacun des paramètres mesurés dans l'eau brute et dans l'eau destinée à la consommation humaine (**Tableau 6.1**). Sur les usines C, F, G, H, les valeurs de COT et COD sont légèrement supérieures à 2 mg/L pour l'eau brute (C et F) et également dans les eaux au cours des étapes de traitement (G et H) mais reste inférieurs à la limite de qualité fixée à 10 mg/L. Les valeurs reviennent à la normale pour les 2 dernières après filtration sur charbon actif. En ce qui concerne la pression agricole avoisinant les usines - qui peut être corrélée aux taux de nitrates - des valeurs faibles (< 0,5 – 4,3 mg/L) ont été mesurées pour les usines E, le forage n°2 de l'usine F, les usines G et H. Pour les autres usines en revanche, on peut émettre l'hypothèse d'un impact important de l'activité agricole avec des taux de nitrates allant d'environ 20 mg/L à 61,5 mg/L dans les eaux brutes pour l'usine B.

**Tableau 6.1. Evaluation de la qualité physico-chimique des eaux brutes et traitées (EB : eau brute, DEC : décantation, FS : Filtration sur sable, O3 : Ozonation, CAG : filtration sur charbon actif, NO3 : Filtration sur résine, Osm : Osmose inverse, UF : ultrafiltration, UV : traitement par ultraviolet, ET : eau traitée)**

	A					B								C						D					E						
	EB	DE C	O3	CA G	ET	EBF 1	EBF 2	EBF 3	NO 3	CA G	ET 1	EB 2	CA G	ET	EB	DE C	CA G	O3	UF	ET	EB	DE C	CA G	O3	ET	EB	DE C	FS	CA G	U V	ET
<b>Turbidité (NFU)</b>	1,9	-	-	-	-	0,3	0,2	0,14	-	-	-	6,3	-	-	3,6	-	-	-	-	-	0,1 1	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
<b>UV %</b>	80,7	92,5	90,2	95,4	95,2	84,9	87,4	85,7	86,1 8	92,2	91,7	91,1	91	96,5	65	78	83,5	87,7	90,7	85,2	83,8	77	88,3	90,7	90,5	77,6	83,9	89,3	93,3	92,8	94,9
<b>pH</b>	7,3	7,5	7,4	7,4	7,4	7,3	7,5	7,5	7,8	7,3	7,4	7,2	7,9	7,7	8,0	7,4	7,4	7,4	7,6	7,8	7,2	7,7	7,6	7,7	7,7	7,9	7,2	7,4	7,3	7,3	7,6
<b>T°C mesure pH</b>	19	20	19,8	18,7	19,6	18,5	19,3	19,5	18,5	19,8	19,6	19,5	18,7	19,7	19,2	19	18,9	19,1	19,2	19	19,4	19,5	19,7	19,8	20,6	20,5	21	20,5	20,6	21,2	
<b>Conductivité (µS/cm)</b>	505	-	-	-	-	629	677	661	-	-	-	623	-	-	432	-	-	-	-	-	726	-	-	-	-	382	-	-	-	-	-
<b>MES (mg/L)</b>	2,2	-	-	-	-	<2	<2	<2	-	-	-	<2	-	-	4	-	-	-	-	-	<2	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-
<b>COT (mg/L)</b>	0,4	0,3	0,4	0,2	0,2	0,6	0,4	0,6	1,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	2,2	1,6	1,6	1,5	1,1	1,1	0,8	1,2	0,9	1,1	1,1	1,2	0,8	0,6	0,6	0,4	0,5
<b>COD (mg/L)</b>	0,4	0,3	0,4	0,2	0,2	0,6	0,4	0,5	0,9	0,3	0,3	0,3	0,3	<0,2	2,2	1,5	1,4	1,5	1,1	1	0,8	1,2	0,9	1,1	1	1,2	0,8	0,6	0,6	0,4	0,5
<b>NO3</b>	16,4	-	-	-	-	52	45,5	61,5	-	-	-	37,1	-	-	13,8	-	-	-	-	-	21	-	-	-	-	3,5	-	-	-	-	-

	F						G							H							I						J			K			
	EB F1	EB F2	EB F3	EB 2	Os m	ET	EB 1	EB 2	DE C	O3	CA G	UF	ET	EB	PRE-O3	DE C	FS	INTER-O3	POST-O3	CA G	ET	EB	DE C	CA P	FS	O3	ET	EB	FS	ET	EB	CA G	ET
<b>Turbidité (NFU)</b>	0,13	26	0,21	0,19	-	-	14	8,6	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	-	-	3,1	-	-	-	-	-	0,12	-	-	0,14	-	-
<b>UV %</b>	90,4	47,6	90,1	91,0	99,3	91,5	20,4	85,2	62,6	67,4	85,7	85,88	28,5	68,9	68,3	80,1	77,1	79,9	86,6	86,7	76,1	82,5	83,4	93,2	95,2	95,4	88,4	88,7	89	91,9	93,8	94	
<b>pH</b>	7,1	7,0	7,1	7,1	5,7	7,6	7,5	7,4	6,5	6,7	6,6	6,7	8,1	8,1	6,7	6,8	7,0	6,8	7,1	7,0	8,1	8,1	7,8	7,4	7,79	7,79	7,75	7,29	7,69	7,8	7,25	7,38	7,46
<b>T°C mesure pH</b>	19,9	20,2	20	19,7	20,2	20,2	19,4	19,3	19,2	19,2	19,1	19,2	19,8	19,8	19,8	19,9	19,9	19,9	19,9	19,8	19,7	19,5	19,5	19,9	20,1	19,7	19,9	19,8	19,9	19,9	19,7	18,7	18,6
<b>Conductivité (µS/cm)</b>	774	927	832	866	-	-	289	154	-	-	-	-	356	-	-	-	-	-	-	-	596	-	-	-	-	-	695	-	-	747	-	-	
<b>MES (mg/L)</b>	<2	8	<2	<2	-	-	20	14	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-	-	-	7,8	-	-	-	-	-	<2	-	-	<2	-	-	
<b>COT (mg/L)</b>	0,6	3,8	0,6	0,5	<0,2	0,5	5,5	5,8	2,6	3	1,6	1,8	2	5,6	5,8	2,8	2,3	2,8	2,4	1,6	1,4	1,2	0,4	0,8	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	
<b>COD (mg/L)</b>	0,5	3,6	0,5	0,5	<0,2	0,5	5,2	5	2	2,1	1,4	1,4	1,3	5,6	2,7	2,7	2,2	2,8	2,2	1,5	1,4	1,1	0,4	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5		
<b>NO3</b>	32,1	<0,5	36,3	36,5	-	-	7	4,3	-	-	-	-	<0,5	-	-	-	-	-	-	-	22,2	-	-	-	-	-	26,6	-	-	32,1	-	-	

*6.1.2.2. Conditions de fonctionnement des usines d'eau potable et données temporelles*

Des fiches de suivi des conditions de fonctionnement ont été envoyées à chaque exploitant. Les différents paramètres, mesurés en continu par des capteurs en ligne pour s'assurer de respecter les valeurs seuils, varient en fonction des usines et des procédés qu'elles utilisent. Ces informations sont des outils utiles pour l'interprétation des résultats de quantification des composés et la comparaison des usines entre elles en terme d'efficacité d'abattement. Elles permettent notamment de savoir si l'usine fonctionne dans des conditions « normales » ou non. Le **Tableau 6.2** présente les dates de prélèvements, l'indice pluviométrique, la température extérieure et les principales conditions de fonctionnement pour chacune des onze usines. On notera que les taux d'ozone et de chlore correspondent aux résiduels en fin de traitement. Certains paramètres globaux, comme par exemple la turbidité, l'absorbance UV, le pH et la conductivité, sont également des paramètres qui peuvent être suivis par les analyseurs en continu. Les mesures relevées sont similaires à celles obtenues par le laboratoire CARSO pour les onze usines.

Tableau 6.2. Conditions de fonctionnement et données temporelles

	Site A	Site B	Site C
Date de prélèvements	18/11/2019 à 10h30	09/09/2019 à 15h00	04/09/2019 à 10h00
Ressource	eau souterraine influencée (mélange source et 2 forages)	eau souterraine (4 forages)	eau de surface
Indice pluviométrie (mm)	29	0	0
Température extérieure (°C min-max) le jour du prélèvement	4,8 - 8,3	4,1 - 21	11,9 - 25,3
Conditions de fonctionnement	O <sub>3</sub> : 0,45 mg/L > 0,2 mg/L valeur consigne Coag/floc : traitement alginaté et chlorure ferrique Cl <sub>2</sub> : 0,45 mg/L	O <sub>3</sub> : 0,2 mg/L CAG : Age : 1 ans Cl <sub>2</sub> : 0,24 mg/L	10 filtres CAG âge 2mois - 2,5ans Post-O <sub>3</sub> : 0,20 mg/L CAP: dose 3 mg/L Cl <sub>2</sub> : 0,55 mg/L
	Site D	Site E	Site F
Date de prélèvement	20/08/2019 à 10h45	26/08/2019 à 11h00	20/11/2019 matin
Ressource	eau souterraine	eau de surface	eau souterraine (4 forages)
Indice pluviométrie (mm)	0	0	0,2
Température extérieure (°C min-max) le jour du prélèvement	10,4 - 20,8	17,8 – 30,7	-1,6 - 6
Condition de fonctionnement	Pas de CAP Age moy. CAG : 2,5 ans O <sub>3</sub> : 0,03 mg/L Cl <sub>2</sub> : 0,78 mg/L	4 filtres CAG : âge : 2 h-3 j Cl <sub>2</sub> : 0,60 mg/L	Cl <sub>2</sub> : 0,42 mg/L
	Site G	Site H	Site I
Date de prélèvement	22/10/2019	02/09/2019	24/09/19 à 9h00
Ressource	eau de surface	eau de surface (alimentée par 2 barrages)	eau de surface
Indice pluviométrie (mm)	0,2	0,2	16,3
Température extérieure (°C min-max) le jour du prélèvement	8,8 – 15, 9	8,7 – 23,6	14,8 – 18,2
Condition de fonctionnement	âge moy CAG : 2,5 ans O <sub>3</sub> : 0,05 mg/L Cl <sub>2</sub> : 0,83 mg/L	Pré-O <sub>3</sub> : 0,54 mg/L Inter-O <sub>3</sub> : 0,96 mg/L Post O <sub>3</sub> : 0,89 mg/L âge CAG novembre 2017 et avril 2018 Cl <sub>2</sub> : 0,85 mg/L	Coag/floc : traitement chlorure ferrique O <sub>3</sub> : 0,15 mg/L Cl <sub>2</sub> : 0,43 mg/L
	Site J	Site K	
Date de prélèvement	25/09/19 à 14h00	18/09/19 à 11h	
Ressource	eau souterraine	eau souterraine	
Indice pluviométrie (mm)	2,6	0	
Température extérieure (°C min-max) le jour du prélèvement	12,7 – 18,8	10,9 – 20,1	
Condition de fonctionnement	Cl <sub>2</sub> : 0,17 mg/L	4 filtres CAG : âge < 1 – 3 ans Cl <sub>2</sub> : 0,45 mg/L	

## 6.2. Stratégie d'analyse des échantillons et d'exploitation des résultats

Un plan d'assurance/contrôle qualité a été réalisé afin de prendre en compte l'ensemble des problèmes rencontrés pendant la validation analytique. Pour les problèmes liés à l'effet matrice, chaque échantillon a été analysé, avec et sans dopage des molécules d'intérêt à une concentration connue. Différents niveaux de dopage ont été sélectionnés selon les méthodes analytiques et les limites de quantification obtenues. Pour la méthode T3<sup>-</sup>, les échantillons ont été dopés à une concentration de 100 ng/L. Pour les deux autres méthodes, les échantillons ont été dopés à deux niveaux de concentrations : 50 ng/L et 250 ng/L pour la méthode T3<sup>+</sup> et 50 ng/L et 500 ng/L pour la méthode C18<sup>+</sup>. Pour les problèmes liés à l'effet mémoire, des rinçages MeOH ont été ajoutés tout au long de la séquence analytique (**Figure 6.3**), ce qui a allongé considérablement le temps d'analyse pour chacune des trois méthodes. Des contrôles qualité (QC) ont été injectés quatre fois afin de pouvoir suivre l'évolution du signal au cours du temps, liée notamment à l'encrassement de la source du spectromètre de masse : au début pour vérifier l'état et le bon conditionnement du système analytique, à la fin de la gamme d'étalonnage, après une série d'injections d'échantillons avec et sans dopage, et à la fin après la deuxième série d'injections des échantillons. Les QC ont été préparés à une concentration de 100 ng/L dans de l'eau Evian, ils peuvent s'apparenter à un point de la gamme d'étalonnage. A l'aide de ce plan d'expérience, il a été possible de (i) déterminer une contamination analytique éventuelle avant chaque nouvel échantillon injecté, (ii) de s'assurer de la détection de toutes les molécules dans chacun des échantillons et (iii) de mesurer les effets matrices en calculant les rendements de récupération de chaque composé dopé dans les différents échantillons. Au total, chaque série analytique a permis l'analyse d'environ 10 échantillons (soit 1 usine ou la combinaison de 2) pour un nombre total d'injections compris entre 60 et 80, soit environ 12 à 16 h de temps d'analyse par méthode analytique. Au total, l'analyse de tous les échantillons prélevés (soit environ 90) a nécessité 2200 injections.

Séquence analytique	Nombre d'injection	
Début : Conditionnement système	1	
blancs analytiques	3	
QC analytique n°1	1	
blanc rinçage MeOH	1	
Gamme étalonnage de 1 µg/L à 500 µg/L	10	
blancs rinçage MeOH injectés entre chaque point de gamme	10	
blanc analytique	1	
QC analytique n°2	1	
blanc rinçage MeOH	1	
blanc analytique	1	
échantillons	1	} Répété 4 à 5 fois en fonction du nombre total d'échantillons
blanc rinçage MeOH	1	
échantillon dopé	1	
blanc rinçage MeOH	1	
QC analytique n°3	1	
blanc rinçage MeOH	1	
échantillons	1	} Répété 4 à 5 fois en fonction du nombre total d'échantillons
blanc rinçage MeOH	1	
échantillon dopé	1	
blanc rinçage MeOH	1	
QC analytique n°4	1	
blanc rinçage MeOH	1	
Fin : Nettoyage système	1	

Figure 6.3. Série analytique type pour chacune des 3 méthodes d'analyses

Suite au constat réalisé précédemment sur les effets matrices dans l'eau de Seine et aux possibles décalages de justesse (concentration mesurée par rapport à la valeur théorique) dans des échantillons dopés, il a été décidé de définir deux stratégies de calibration pour la quantification en fonction du comportement de chaque composé :

- La première consiste à utiliser un étalon marqué pour mimer le comportement de la molécule ciblée et ainsi, corriger d'éventuelles pertes au cours de l'analyse. On parle d'étalonnage interne. Lors de l'analyse de la gamme de calibration, la détermination de la concentration se fait par le rapport des aires des pics chromatographiques du composé et de l'étalon interne.
- La seconde approche consiste à réaliser un étalonnage en utilisant directement l'aire du composé mais en corrigeant la concentration calculée à l'aide du rendement de récupération du même composé ajouté dans l'échantillon (analyse de chaque échantillon avec et sans ajout des composés ciblés à une concentration connue). Ceci a dû être mis en place lorsqu'aucun des étalons internes testés n'avait le même comportement que le composé analysé (la correction par étalonnage interne n'aurait pas été juste dans ce cas).

### 6.3. Résultats d'occurrence

#### 6.3.1. Résultats globaux

Les résultats des analyses des échantillons réels pour les onze usines de potabilisation sont présentés dans le **Tableau 6.3** (composés de la méthode T3<sup>-</sup>), le **Tableau 6.4** (composés de la méthode C18<sup>+</sup>) et le **Tableau 6.5** (composés de la méthode T3<sup>+</sup>). Un code couleur permet le suivi de l'occurrence des composés : en vert, lorsque le composé a été quantifié dans l'usine, en jaune lorsque le composé a été détecté mais qu'il n'était pas quantifiable (valeur inférieure à la LOQ). Dans un premier temps, tous les résultats ont été exploités par étalonnage externe. De forts effets matrices ont été constatés avec les méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup>, pour des échantillons issus de différents points d'usine mais plus particulièrement sur l'eau brute d'entrée, avec des rendements de récupération inférieurs à 70%. Nous avons considéré comme acceptable des rendements de récupération compris entre 70% et 130% (100 +/- 30%). Il n'était pas étonnant de constater de telles perturbations de signaux au vu des résultats d'analyse de suivi de qualité des échantillons d'eau prélevés discutés dans la partie précédente (notamment pour certaines usines). Pour ces deux méthodes, la correction avec des étalons internes a été appliquée pour la quantification d'une majorité de composés ; elle a permis d'obtenir des rendements de récupération acceptables, sauf pour certains composés (lignes de tableau en rouge) pour lesquels la correction s'est avérée inefficace. L'étalonnage externe a été utilisé (lignes du tableau en bleu) pour la quantification d'une minorité de molécules pour lesquelles aucun étalon interne n'a présenté de réponse chromatographique analogue ; de bons rendements de récupération ont été obtenus. Pour la méthode T3<sup>-</sup>, l'utilisation de l'étalonnage interne ou externe a donné des résultats similaires avec de très bons rendements de récupération. Seuls 2 composés, le 3,5,6-trichloropyridinol et 3-phenoxybenzoic acid, ont été quantifiés uniquement par étalonnage externe.

Le **Tableau 6.3** présente les résultats des analyses des échantillons pour les sept composés de la méthode T3<sup>-</sup>. Aucun pesticide ni métabolite n'a été détecté dans les eaux des onze usines étudiées. Les résultats obtenus sont donc présentés comme étant inférieurs aux limites de quantification validées au chapitre 5. Aucune perturbation des signaux n'a été constatée, les rendements de récupération sont tous compris entre 70% et 130%. Ceci est cohérent avec les essais conduits lors des tests menés sur les effets matrices (voir chapitre précédent).

**Tableau 6.3. Résultats des analyses des échantillons par la méthode T3<sup>-</sup> en ng/L (EB : eau brute, DEC : décantation, FS : Filtration sur sable, O3 : Ozonation, CAG : filtration sur charbon actif, NO3 : Filtration sur résine, Osm : Osmose inverse UF : ultrafiltration, UV : traitement par ultraviolet, ET : eau traitée)**

	Usine A					Usine B						Usine C						Usine D					Usine E											
	EB	FS	CAG	O3	ET	EB1	Resine	CAG1	ET1	CAG2	ET2	EB	Dec	CAG	O3	UF	ET	EB	Dec	CAG	O3	ET	EB	Dec	FS	CAG	UV	ET						
356-trichlorpyridinol	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20
3-phenoxybenzoic acid	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20
Fipronil	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Fipronil amide	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20
Fipronil desulfinyl	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Fipronil sulfide	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Fipronil sulfone	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

	Usine F						Usine G						Usine H							Usine I						Usine J			Usine K				
	EBF1	EBF2	EBF3	EB2	Osm	ET	EB1	EB2	Dec	CAG	O3	UF	ET	EB	Dec	Fs	CAG	PreO3	InterO3	PostO3	ET	EB	Dec	Fs	CAG	O3	ET	EB	Fs	ET	EB	CAG	ET
356-trichlorpyridinol	<20	<20	<20	<	<	<	<	<	<	<20	<	<	<	<	<	<	<20	<20	<20	<20	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
3-phenoxybenzoic acid	<20	<20	<20	<	<	<	<	<	<	<20	<	<	<	<	<	<	<20	<20	<20	<20	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
Fipronil	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Fipronil amide	<20	<20	<20	<	<	<	<	<	<	<20	<	<	<	<	<	<	<20	<20	<20	<20	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
Fipronil desulfinyl	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Fipronil sulfide	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Fipronil sulfone	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Les **Tableaux 6.4** et **6.5** présentent les résultats d'occurrence pour les composés analysés par les méthodes C18<sup>+</sup> et T3<sup>+</sup>. Parmi les 82 molécules recherchées, seulement 2 ont été quantifiées au moins une fois ; il s'agit du prosulfocarb et du chloridazon methyl desphenyl (CMD). Le prosulfocarb a été détecté uniquement dans l'eau brute de l'usine G à une concentration de 75 ng/L et le CMD dans 7 usines, à différentes étapes du traitement ; les résultats pour ce dernier seront décrits dans la partie suivante. Le prosulfocarb, appartient à la famille des carbamates, cette molécule était autorisée en 2019 et l'est encore aujourd'hui. Elle est la 2<sup>ème</sup> molécule la plus utilisée en 2018 parmi l'ensemble des composés sélectionnés pour ce projet. D'autres molécules (uniquement ceux de la méthode T3<sup>+</sup>) ont été détectées à l'état de traces, en dessous de leurs limites de quantification : le thiabendazole, le carbofuran, le carbaryl, le chloridazon, le norflurazon, le norflurazon desmethyl, le malaoxon, le thiacloprid amide, le thiametoxam et la clothianidine.

La majorité des molécules de la méthode C18<sup>+</sup> a présenté au moins une fois un taux de récupération inférieurs à 70% (entre 40% et 69%) à différentes étapes du traitement, malgré l'application d'une correction avec un étalon interne ou par étalonnage externe (seulement pour 3 composés). Dans ce cas de figure, les limites de quantification ont été augmentées. Les taux de récupération les pires ont été obtenus sur les échantillons prélevés à l'usine H, pour lesquels les résultats des mesures de COT, COD, turbidité et UV ont témoigné d'une importante charge polluante dans l'eau brute et à différents stades du traitement. Nous avons également observé un comportement particulier du 2-aminobenzimidazole, de l'imidacloprid desnitro et du formetanate qui sont très sensibles à l'état de vieillissement de la cartouche SPE. C'est pourquoi la quantification de ces composés n'a pu être réalisée sur les usines G, I, J et K. Pour limiter ce problème, une cartouche SPE a été dédiée à chacune des méthodes analytiques.

Les rendements de récupération obtenus pour la méthode T3<sup>+</sup> sont acceptables pour la majorité des composés. Il a néanmoins été constaté, malgré l'application d'une correction, des rendements faibles mais tolérables - compris entre 50% et 70%, - pour certaines molécules. Dans ce cas, les limites de quantification ont été corrigées et revue à la hausse dans le tableau des résultats. Le pirimicarb desamino desmethyl a subi un effet matrice récurrent qui n'a pas pu être corrigé par l'ajout d'un étalon, non seulement dans les eaux brutes mais également à différents points de la filière (taux de récupération compris entre 39% et 67%). Dans les tests réalisés sur l'eau de Seine, une perte de 30% (étalonnage externe) avait déjà été constatée pour ce composé. Pour le benfuracarb et le thiodicarb, une diminution des signaux est observée uniquement dans les eaux traitées (à l'exception des usines E et F pour le benfuracarb et J pour

les 2 composés), causée par l'ajout du thiosulfate de sodium utilisé pour la déchloration des échantillons. En effet, les tests portant sur l'utilisation d'agents de déchloration avaient déjà mis en évidence une telle perte de signal. Une déchloration à l'acide ascorbique ne perturbe pas les signaux de ces composés mais elle n'a pas pu être mise en œuvre dans notre étude puisqu'elle engendrait une perte totale de signal pour certaines autres molécules. Les plus faibles rendements de récupération ont été obtenus sur l'usine B (11% et 1%). Ces pourcentages sont beaucoup plus bas que ceux attendus, peut être en raison d'un ajout excessif de thiosulfate de sodium par l'exploitant ou à un autre effet matrice.

Tableau 6.4. Résultats des analyses des échantillons par la méthode C18<sup>+</sup> en ng/L (vert : quantification, jaune : détection, rouge : rendement de récupération < 70%, bleu : étalonnage externe)

	Usine A					Usine B						Usine C						Usine D				Usine E					
	EB	FS	CAG	O3	ET	EB	Resine	CAG1	CAG2	ET1	ET2	EB	Dec	CAG	O3	UF	ET	EB	Dec	CAG	ET	EB	Dec	FS	CAG	UV	ET
2-aminobenzimidazole	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 50	< 50	< 100	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50
Benzimidazole carboxamide	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Carbendazim	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 100	< 100	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50
Carbofuran keto	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Chlorpyrifos ethyl	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Clothianidin urea	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Desmedipham	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Ethoprophos	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Fenitrooxon	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Fenitrothion	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Formetanate	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150	< 150
Imidacloprid desnitro	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 40	< 40	< 40	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 30	< 20	< 30	< 20	< 20
Isopropyl pyridinol	< 5	< 10	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Methiocarb sulfone	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Methiocarb sulfone phenol	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Methiocarb sulfoxide	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Methomyl oxime	< 100	< 100	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
nitroanisole	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Oxamyl Oxime	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Paraoxon	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Parathion ethyl	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Phenmedipham	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Phosmet	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Phosmet oxon	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Pirimicarb	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Pirimicarb desmethyl	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
Pirimiphos methyl	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Thiophanate methyl	< 100	< 50	< 100	< 150	< 100	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	ND	< 50	< 250	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Trichlorfon	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Trifluoromethoxyester	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50



Tableau 6.5. Résultats des analyses des échantillons par la méthode T3- en ng/L (vert : quantification, jaune : détection, rouge : rendement de récupération < 70%, bleu : étalonnage externe)

	Usine A					Usine B								Usine C						Usine D					Usine E						
	EB	FS	CA G	O3	ET	EB1 a	EB1 b	EB1 c	NO3	CAG 1	ET1	EB2	CAG 2	ET2	EB	Dec	CA G	O3	UF	ET	EB	Dec	CA G	O3	ET	EB	Dec	FS	CA G	UV	ET
Acetamipride	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Acetamidrid desmethyl	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Benfuracarb	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 50	< 5	< 5	< 250	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 20	< 5	< 5	< 5	< 5	< 20	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Carbaryl	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Carbetamide	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Carbofuran	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Carbofuran hydroxy	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Chloridazon	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 40	< 20	< 20	< 20	< 20
Chloridazon methyl desphenyl	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	59	54	88	81	< 20	< 20	79	< 20	< 20	56	27	< 20	< 20	< 20	< 20	30	24	< 20	< 20	< 20	< 20	< 40	< 20	< 20	< 20	< 20
Chlorpropham	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Chlorpyridyl methylamine	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 10	< 10	< 20	< 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Chlorpyrifos ethyl	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Chlorpyrifos oxon	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Clothianidin	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Demeton S methyl	< 75	< 50	< 50	< 75	< 50	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Demeton-S-methyl sulfone	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Diazinon	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Dichlorvos	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Diethofencarb	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Dimethoate	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Ethyl hydroxy carbamate	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Fenoxycarb	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Hydroxyphenyl carbamate	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50



Chapitre 6 : Occurrence des quatre familles de pesticides

	Usine A					Usine B								Usine C						Usine D					Usine E						
	EB	FS	CA G	O3	ET	EB1 a	EB1 b	EB1 c	NO3	CAG 1	ET1	EB2	CAG 2	ET2	EB	Dec	CA G	O3	UF	ET	EB	Dec	CA G	O3	ET	EB	Dec	FS	CA G	UV	ET
Triallate	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Trifluoromethoxy urea	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
1-naphthol	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50

	Usine F						Usine G							Usine H								Usine I					Usine J			Usine K			
	EBF 1	EBF 2	EBF 3	EB2	Osm	ET	EB1	EB2	Dec	CA G	O3	UF	ET	EB	Dec	Fs	CA G	PreO 3	Inter O3	PostO 3	ET	EB	Dec	Fs	CA P	O3	ET	EB	Fs	ET	EB	CA G	ET
Acetamidrid	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Acetamidrid desmethyl	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Benfurcarb	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 50	< 5	< 5	< 5	< 5	< 10	< 10	< 5	< 20	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 20	< 5	< 5	< 20
Carbaryl	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 40	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Carbetamide	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Carbofuran	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Carbofuran hydroxy	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 30	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Chloridazon	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Chloridazon methyl desphenyl	227	20	140	42	14	48	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	45	15	15	11	< 20	< 20	74	79	69	328	19	24
Chlorpropham	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 200	< 200	< 100	< 100	< 200	< 100	< 100	< 100	< 150	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100
Chlorpyridyl methylamine	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Chlorpyrifos ethyl	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Chlorpyrifos oxon	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 10	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Clothianidin	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Demeton S methyl	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 100	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Demeton-S-methyl sulfone	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Diazinon	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Dichlorvos	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Diethofencarb	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Dimethoate	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 40	< 20	< 20	< 40	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20



Chapitre 6 : Occurrence des quatre familles de pesticides

	Usine F						Usine G							Usine H							Usine I						Usine J			Usine K			
	EBF 1	EBF 2	EBF 3	EB2	Osm	ET	EB1	EB2	Dec	CA G	O3	UF	ET	EB	Dec	Fs	CA G	PreO 3	Inter O3	PostO 3	ET	EB	Dec	Fs	CA P	O3	ET	EB	Fs	ET	EB	CA G	ET
Thiametoxam	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Thiametoxam urea	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Thiodicarb	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 500	< 20	< 10	< 10	< 10	< 20	< 10	< 10	< 70	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 20	< 20	< 10	< 10	< 20
Triallate	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
Trifluoromethoxy urea	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20	< 20
1-naphthol	< 50	< 100	< 50	< 100	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 100	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50

6.3.2. Cas du chloridazon methyl desphenyl, métabolite du chloridazon

Le chloridazon methyl desphenyl est un métabolite du chloridazon, herbicides utilisé sur les betteraves sucrières appartenant à la famille des phénylpyrazoles. Il a été quantifié dans 7 usines sur les 11 échantillonnées, en eau brute et à différents stades du traitement (**Tableau 6.6**). Les rendements de récupération obtenus sont acceptables puisque compris entre 77% et 112%. Les filières de traitement utilisées dans les usines concernées sont présentées Figure 4.

**Tableau 6.6. Concentrations mesurées et rendements de récupération pour le chloridazon methyl desphenyl (Limite de quantification 20 ng/L)**

	Points d'échantillonnages	Rendement de récupération (%)	[C] échant dopé (ng/L) (Valeur théorique 250 ng/L)	[C] échant (ng/L)
Usine B	EB1a	77	270	78
	EB1b	84	283	72
	EB1c	110	367	94
	NO3	99	334	86
	EB2	103	341	83
Usine C	EB	90	280	56
	Dec	82	232	27
Usine D	EB	89	251	30
	Dec	81	225	24
Usine F	EBF1	112	506	227
	EBF2	90	245	20
	EBF3	99	387	140
	EB2	93	275	42
	Osm	107	282	déecté
	ET	101	301	48
Usine I	EB	79	243	45
	Dec	96	256	déecté
	FS	102	272	déecté
	CAP	95	246	déecté
Usine J	EB	85	288	74
	FS	78	276	79
	ET	80	271	69
Usine K	EB	96	542	328
	CAG	103	278	déecté
	ET	96	265	24

Pour 5 usines, des traces de chloridazon ont également été détectées. Cette molécule mère a été autorisée en 2019 pour la dernière année, puisqu'elle a été retirée du marché début 2020. D'autres phénylpyrazoles, le norflurazon et son métabolite, le norflurazon desphenyl, ont été détectés seulement sur l'usine B, localisée dans la région Centre Val de Loire. Le CMD n'a pas été quantifié sur 4 usines, située en Occitanie, Pays de Loire, Normandie et Grand Est qui ne sont pas des régions utilisatrices (ou en très faibles quantités) de chloridazon sur leurs cultures (voir Annexe 10, carte 3 du chapitre 2). Les concentrations les plus importantes ont été mesurées dans les eaux brutes des usines F et K (F1 227 ng/L et F3 140 ng/L, 328 ng/L). Une plus faible concentration de 20 ng/L a été mesurée dans le forage n° 2 de l'usine F, celui-ci n'étant pas impacté par le rejet agricole (taux de nitrate < 0,5 mg/L dans l'eau brute).

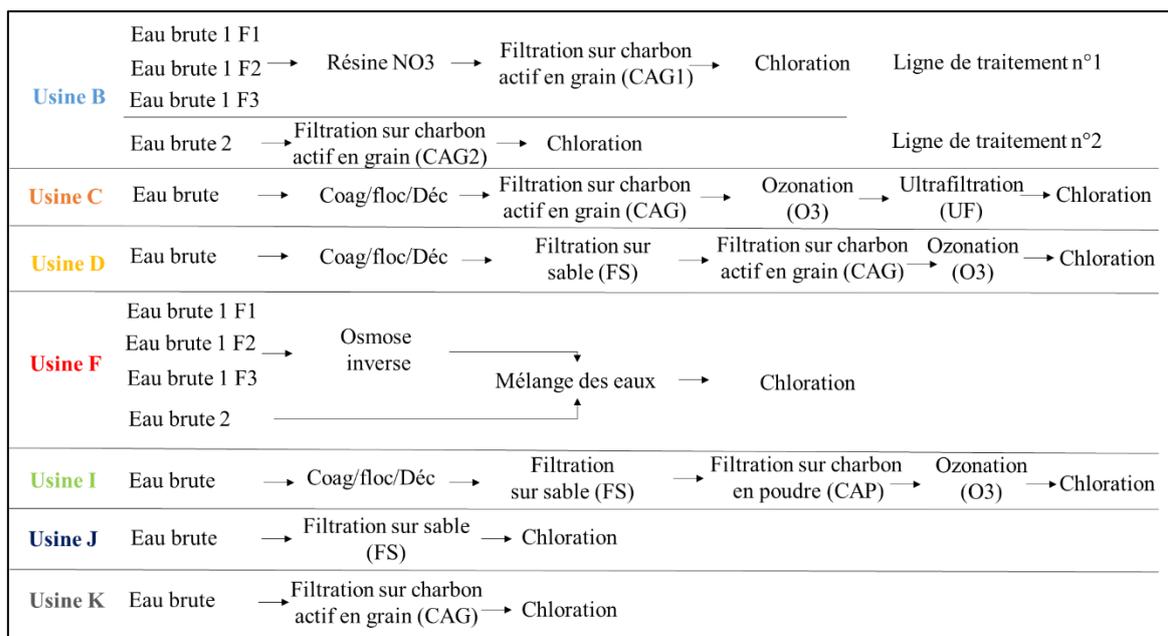


Figure 6.4. Schéma des filières de traitement des usines B, C, D, F, I, J et K

Les étapes de traitement mise en jeu dans chacune des 7 usines pour lesquelles du CMD a été détecté sont détaillées Figure 6.4. La décantation, la filtration sur sable (FS) ou encore le passage sur une résine (élimination des nitrates) n'influent pas sur les concentrations en CMD. En effet, l'objectif de ces procédés est d'éliminer la matière organique, et les matières en suspension ainsi le CMD présent en solution n'est pas éliminé. En revanche, les teneurs en CMD diminuent (usines B, C, D, K) à la suite du traitement par filtration sur charbon actif en grain (CAG) (Figure 6.5). L'usine I utilise une filtration sur charbon actif en poudre (CAP au lieu du CAG) qui semble ne pas éliminer totalement le CMD, ce dernier étant détecté à des concentrations proches mais inférieures à la limite de quantification. L'usine K quant à elle,

présente une concentration importante en CMD, 328 ng/L, qui est considérablement diminuée (d'un facteur 17) par l'utilisation de CAG mais le métabolite n'est pas totalement éliminé. Ceci peut s'expliquer par une régénération plus ancienne de deux des quatre filtres CAG (datant de 3 ans) comparé aux autres usines. Un temps de contact avec le CAG insuffisant pour adsorber totalement le CMD, ou encore l'utilisation d'une marque de CAG différente pourraient également expliquer ce phénomène. Les usines F et J n'utilisent pas de traitement par CAG. Le CMD a été quantifié sur tous les points de l'usine J à une concentration assez constante alors que les concentrations en CMD dans l'usine F sont très faibles après traitement par osmose inverse basse pression (environ 14 ng/L, valeur inférieure à la LOQ) puis augmentent dans l'eau traitée (48 ng/L). Ceci s'explique car l'eau brute n° 2, au contraire des forages 1, 2, 3, n'est pas osmosée, elle est mélangée aux eaux issues des autres forages après cette étape.

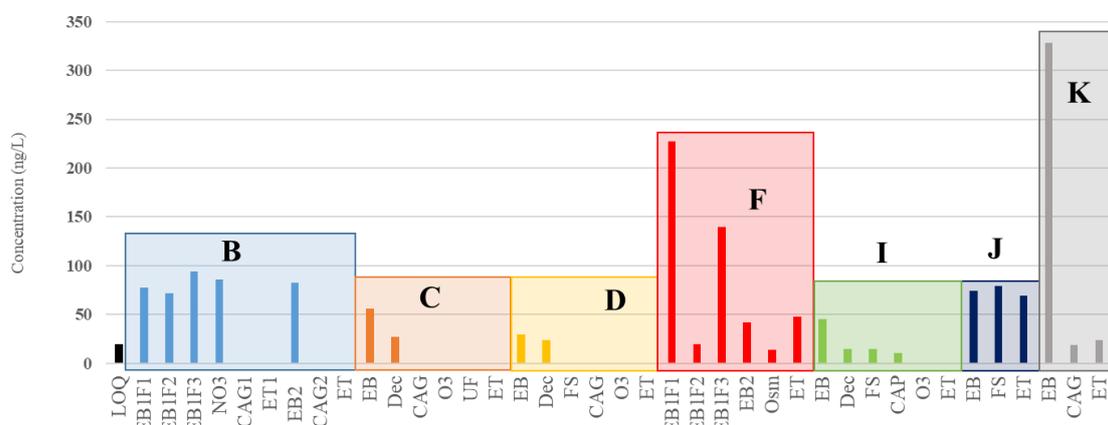


Figure 6.5. Résultats d'occurrence du chloridazon methyl desphenyl à différentes étapes du procédé de potabilisation des usines B, C, D, F, I, J et K

#### 6.4. Discussion sur les résultats

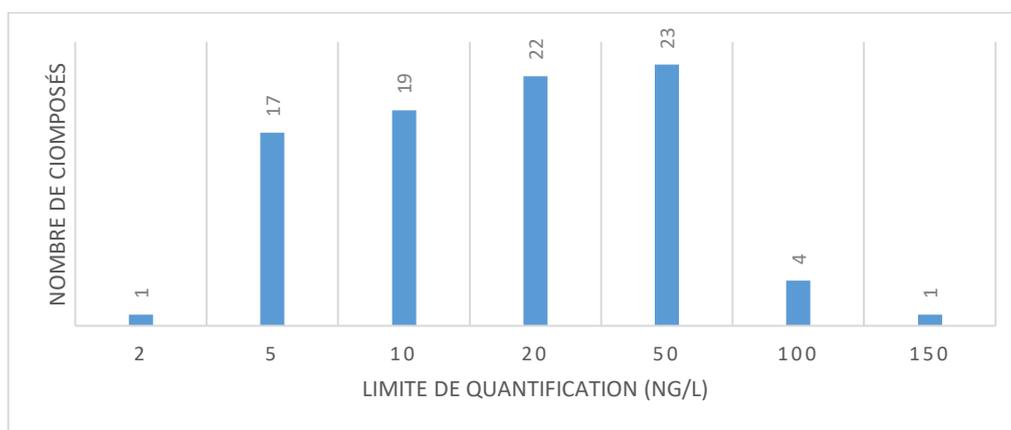
Les résultats d'occurrence ont montré l'absence de 98% des 89 molécules recherchées dans les eaux brutes et au long des onze filières de potabilisation. Seulement deux molécules, le prosulfocarb et e chloridazon methyl desphenyl, ont été quantifiées au cours de la campagne de prélèvement menée en 2019, principalement pendant la période automnale. Les résultats obtenus représentent une situation à un instant donné, ils sont fortement conditionnés par différents facteurs (pluviométrie, activité agricole, etc.) et donc peu extrapolables pour évaluer le niveau de contamination global des ressources. De futures campagnes de mesures devront être réalisées à d'autres périodes de l'année afin de confirmer ces résultats et d'étudier l'impact

des saisons sur les niveaux de concentrations mesurées. Néanmoins, ces premières constatations indiquent que les onze usines de potabilisation de SUEZ étaient conformes au regard des composés analysés au jour du prélèvement, vis-à-vis des valeurs seuils réglementaires appliquées aux pesticides et à leurs métabolites pour les eaux brutes et les eaux potables. Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer les faibles fréquences de quantification des néonicotinoïdes, organophosphorés, carbamates, phénylpyrazoles et de leurs métabolites, elles sont émises et discutées ci-dessous.

#### 6.4.1. Hypothèses émises pour expliquer les faibles fréquences de quantification des analytes

##### Des limites de quantifications trop hautes

Les limites de quantification validées au chapitre 5 sont compatibles à la mesure au seuil de 0,1 µg/L. Il représente la limite de qualité individuelle dans les eaux destinées à la consommation. Les 3 méthodologies développées ont ainsi permis de vérifier la conformité des ressources en eau potable et tout au long des filières de traitement pour les substances concernées. Néanmoins, seulement 37 molécules (soit 43 %) ont pu être quantifiées avec un seuil de 10 ng/L (**Figure 6.6**).



**Figure 6.6. Répartition des limites de quantification de l'ensemble des composés recherchés dans les ressources et au long des filières d'eau potable.**

L'objectif d'un développement analytique dans un contexte d'analyse des ressources en eau est d'atteindre des niveaux de quantification suffisamment bas, de l'ordre du ng/L, afin de détecter des traces des substances ciblées. Le nombre important de molécules étudiées dans ce projet de thèse - appartenant à quatre familles de pesticides - a impliqué le développement de trois méthodes d'analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse avec préconcentration en ligne (SPE-LC-MS/MS). Ce paramètre « nombre de molécules » a réduit la sensibilité de nos méthodes et des limites de quantification plus basses n'ont pas pu être atteintes. Ceci peut expliquer que beaucoup de molécules potentiellement présentes à des concentrations très faibles n'ont pu être détectées. Une des solutions auraient été l'utilisation de la SPE hors ligne dont les volumes de percolation sont plus importants que pour la SPE en ligne. Elle aurait sans doute permis d'atteindre des limites de quantification inférieures. Cependant, d'un point de vue logistique (nombre important d'échantillons, et nombre de méthodes d'analyses) et de gestion, la SPE en ligne s'est avérée être un véritable atout dans ce projet de thèse en termes de processus automatisés et de gain de temps.

Malgré les avantages que présente le triple quadripôle (QqQ) pour les analyses ciblées, on voit dans le cas présent les limites de l'instrument utilisé en termes de sensibilité (en couplage avec de l'extraction en ligne) pour des analyses multi-résidus. En effet, le QqQ employé a une dizaine d'années, l'utilisation d'un QqQ plus récent aurait sans doute permis d'obtenir de meilleures performances en termes de sensibilité. Le développement de méthodes utilisant un spectromètre de masse HRMS plus récent aurait pu permettre de baisser les limites de quantification. Le laboratoire d'expertise de SUEZ vient justement d'acquérir un nouveau module de SPE en ligne est couplé à la HRMS ; il serait donc intéressant de transposer les méthodologies développées pour voir s'il est possible de diminuer les limites de quantification obtenues avec cet appareillage.

### Une année 2019 particulière

A l'hypothèse précédente s'ajoute une année 2019 très particulière (déficit pluviométrique et sécheresse exceptionnelle des sols) décrite dans la partie 6.1.1. Pour rappel, les conditions météorologiques sont des facteurs environnementaux qui influent de façon non négligeable sur la présence et les concentrations en pesticides et métabolites dans les ressources en eau. Dans ces conditions, deux phénomènes antagonistes peuvent être observés : (i) du fait d'un niveau des ressources très bas, les pesticides très persistants dans l'eau peuvent être concentrés et retrouvés à des concentrations très élevées (ii) en raison de faibles précipitations pendant les

périodes d'épandage, les pesticides ne pourraient pas atteindre les ressources superficielles et encore moins les ressources souterraines. Ce second point pourrait expliquer pourquoi si peu de molécules ont été détectées.

### Les propriétés physico-chimiques particulières des composés étudiés

Les propriétés physico-chimiques (Log Kow, koc, solubilité) des pesticides conditionnent leur devenir dans l'environnement. La sélection des molécules mères de cette étude a été en partie basée sur leur mobilité et, par conséquent, leur capacité à atteindre les ressources en eau. Ont ainsi été sélectionnées des molécules mobiles, peu persistantes et qui se dégradent rapidement en générant potentiellement de nombreux métabolites (**Annexe 6.1**). Néanmoins, certains composés des quatre familles présentent des caractéristiques physicochimiques qui suggèrent un plus long processus pour atteindre les ressources, les contaminer et s'y dégrader. Les conditions météorologiques de l'année 2019, n'ont donc pas été favorables aux phénomènes de ruissellement ou d'infiltration des molécules mères les moins mobiles.

Par exemple, la famille des phénylpyrazoles et leurs métabolites inclut des composés faiblement solubles dans l'eau (solubilité < 50 mg/L sauf pour le desmethyl norflurazon qui est considéré comme modérément soluble). Ils possèdent un fort caractère lipophile avec des Log de Kow compris entre 2,03 et 3,8, à l'exception des deux métabolites du chloridazon qui sont au contraire très hydrophiles et mobiles. Ceci peut expliquer une fréquence de quantification importante pour le chloridazon methyl desphenyl. Le fipronil et ses métabolites présentent une faible mobilité (de 167 à 7196 mL/g). Les phénylpyrazoles se dégradent rapidement par photolyse, 0,33 jours pour le fipronil, 3 jours pour le norflurazon et 40 jours pour le chloridazon. Le fipronil et ses métabolites n'ont pas été détectés, cela peut être dû à des limites de détection élevées comme évoqué précédemment, à leur faible mobilité et/ou à une faible utilisation au cours des dix dernières années. Dans une étude en Lorraine (qui n'a pas encore été publiée) on ne les trouve que sur les matières en suspension (MES), ce qui accrédite cette hypothèse car ces molécules sont très hydrophobes.

Dans le cas des organophosphorés et des carbamates, ce sont pour la plupart des molécules lipophiles qui ont donc une affinité moindre avec l'eau. Les carbamates présentent globalement une mobilité modérée, liée à leur faible solubilité. Les Ops présentent globalement une mobilité modérée à faible. Ces hypothèses pourraient expliquer que très peu de molécules ont été retrouvées dans les eaux.

En ce qui concerne les néonicotinoïdes, ils sont très solubles dans l'eau (Log Kow : -0,55 à 1,26 ; solubilité : 40 à 4100 mg/L), et assez mobiles (K<sub>oc</sub> de 26 à 615 mg/L), ils se dégradent assez rapidement dans l'environnement par photolyse (de 0,1 à 63 jours) et ne sont pas très volatils (< 0,002 mPa à 20 °C ; Hladik et al., 2018). Ils se dégradent moins rapidement par hydrolyse. Pour cette famille, il est donc étonnant qu'aucune molécule (molécule mère ou métabolite) n'ait été détectée.

#### Des pesticides de moins en moins utilisés et/ou interdits

Une utilisation en baisse des produits phytosanitaires ainsi qu'un nombre de plus en plus faible de molécules autorisées sur le marché pourraient être la conséquence du peu de molécules détectées dans les ressources. En 2020, parmi les 42 molécules mères, seulement 17 sont encore utilisées en agriculture (**Tableau 6.7**) : 6 organophosphorés et 11 carbamates. La présence de molécules interdites et de leurs produits de dégradation dans les ressources en eaux ou au long des filières serait donc principalement due à leur rémanence et/ou à l'inefficacité des traitements appliqués dans les usines d'eau potable. A ceci s'ajoute le fait que les cultures françaises sont faiblement utilisatrices d'insecticides, avec seulement 1300 tonnes d'insecticides, classe majoritaire parmi les 42 molécules mères, contre respectivement 30000 et 42000 tonnes pour les herbicides et fongicides.

**Tableau 6.7. Substances actives autorisées en France en 2020 parmi les 42 molécules mères sélectionnées pour cette étude (site internet E-Phy, ANSES, consulté en janvier 2020)**

Carbetamide	Indoxacarb	Pirimicarb
Chlorpyrifos ethyl	Malathion	Pirimifos methyl
Chlorpyrifos methyl	Oxamyl	Prosulfocarb
Diethofencarb	Phenmedipham	Thiabendazole
Fenoxycarb	Phosmet	Thiophanate-methyl
Formetanate		Triallate

Depuis 2018, les néonicotinoïdes (NNis) sont interdits d'utilisation pour leur effet nocif envers les abeilles. Ce sont des molécules qui ne sont plus épandues, ni présentes dans les semences. Cette information, corrélée à une éventuelle faible rémanence des NNis, pourrait expliquer qu'aucun composé ni métabolite n'ait été détecté dans les ressources malgré des propriétés physico-chimiques favorables à une contamination.

Par exemple, le fipronil est un insecticide qui n'est plus utilisé en traitement de semence depuis 2004 sur les cultures ; il n'y a plus de produit homologué pour le traitement des locaux de stockage depuis 2016. Cette molécule est principalement utilisée en très faible quantité, pour des usages vétérinaires contre les puces et les tiques. Le fipronil n'étant plus épandu, sa présence dans le milieu ne pourrait être que l'effet d'une rémanence de cette molécule ou d'autres sources de contamination.

#### 6.4.2. Résultats du portail national d'accès aux données sur les eaux souterraines (ADES) sur 3 usines confirmant les résultats obtenus

Les données SISE-EAUX de 2016 présentées au chapitre 2 montrent de faibles fréquences de quantification dans les ressources en eau concernant les métabolites des 4 familles étudiées. Parmi les 26 déjà recherchées en 2016, seules 2 molécules, le desmethyl norflurazon et la carbendazim, ont montré des fréquences de quantification supérieures ou égales à 0,5%. Des données plus récentes ont été extraites sur le portail national d'Accès aux Données sur les Eaux Souterraines pour la France métropolitaine et les départements d'outre-mer (ADES). Il rassemble sur un site internet public des données quantitatives et qualitatives relatives aux eaux souterraines. La recherche d'information peut être ciblée sur des lieux de prélèvement connus. Nous avons obtenu des informations concernant les usines A, B et D. Les autres usines n'étaient pas présentes dans la base de données ou les informations relatives n'avaient pas été mises à jour. Les pesticides et métabolites détectés ainsi que leurs niveaux de quantification (minimum et maximum) sur chacun des sites sont présentés dans le **Tableau 6.8**.

**Tableau 6.8. Extraction des données quantitatives ( $\mu\text{g/L}$ ) relatives aux eaux souterraines pour les pesticides et métabolites de cette étude**

	Paramètre	Nb mesures	Nb mesures quantifiées	Minimum non quantifié	Minimum quantifié	Maximum	Moyenne calculée
Usine D	Carbendazime	44	12	< 0,002	0,002	0,021	0,010
	Carbofuran	39	1	< 0,002	0,008	0,008	0,007
	Chloridazon	39	5	< 0,002	0,002	0,006	0,021
	Acetamipride	6	1	< 0,005	0,012	0,012	0,008
	Norflurazon desmethyl	2	1	< 0,005	0,008	0,008	0,005
	Norflurazon	6	1	< 0,005	0,006	0,006	0,003
Usine A	Imidaclopride	72	5	< 0,002	0,008	0,017	0,015
	Norflurazon desmethyl	58	1	< 0,005	0,027	0,027	0,008
	Prosulfocarbe	21	1	< 0,005	0,006	0,006	0,016
Usine B F3	Chloridazon	68	1	< 0,002	0,005	0,005	0,009
	Norflurazon desmethyl	62	25	< 0,010	0,010	0,150	0,020
	Norflurazon	66	32	< 0,020	0,008	0,053	0,012
Usine B F1	Norflurazon	26	20	< 0,002	0,004	0,029	0,013
	Norflurazon desmethyl	24	9	< 0,010	0,008	0,090	0,011
	Chloridazon	26	1	< 0,002	0,003	0,003	0,004

Pour l'usine D, 6 molécules parmi environ 60 parents et métabolites recherchés communs à ce projet, ont été au moins une fois retrouvées dans l'eau brute lors de mesures effectuées par l'agence de l'eau entre 2007 et 2019. Les dernières mesures ont été réalisées en juillet et octobre 2019. Seulement 2 composés ont été détectés en juillet : la carbendazim (5 ng/L) et le chloridazon (3 ng/L) ; seul le norflurazon desmethyl a été détecté en octobre (8 ng/L). Sur ce site, nous avons également observé des traces de chloridazon mais pas de carbendazim en raison d'une limite de quantification 25 fois supérieure (50 ng/L pour notre méthode contre 2 ng/L) ni de norflurazon desmethyl (LOQ à 20 ng/L).

L'imidacloprid, le norflurazon desmethyl ainsi que le prosulfocarb sont des molécules qui ont été quantifiées sur l'usine A, très rarement, entre 2010 et 2019. En août 2019, aucune molécule n'a été détectée par l'Agence de l'eau, comme au cours de ce projet.

Les analyses réalisées sur les forages F1 et F3 de l'usine B dans le cadre de différentes mesures de surveillance ont permis de quantifier seulement 3 molécules (chloridazon, norflurazon, et norflurazon desmethyl) entre 2010 et 2019. Le chloridazon n'a été quantifié qu'une seule fois en juin 2018 à une concentration de 5 ng/L sur le forage F3 et de 3 ng/L

sur le forage F1. Le norflurazon et son métabolite le norflurazon desmethyl, ont des fréquences de quantification assez importantes pour les 2 forages (52% et 77% pour le norflurazon, 40% et 37 % pour son métabolite). Des concentrations de 10 ng/L (norflurazon) et 9 ng/L (norflurazon desmethyl) ont été mesurées lors des dernières analyses sur les forages F3 et F1 datant de septembre 2019. Lors de notre campagne de mesures, nous avons également détecté des traces de ces 3 composés. Les limites de quantification pour ces trois composés sont de 20 ng/L pour le chloridazon et le norflurazon desmethyl et de 50 ng/L pour le norflurazon desmethyl, ce qui est très supérieur aux niveaux mesurés lors des analyses relatives aux contrôles sanitaires. En revanche, sur ce site nous avons été en mesure de quantifier le chloridazon methyl desphenyl qui n'est à ce jour pas inclus dans les listes de recherche des pesticides et métabolites.

L'ensemble des mesures réalisées par les agences de l'eau sur environ 70% de molécules communes à notre projet, a montré qu'un faible nombre de molécules sont retrouvées dans les eaux brutes et à des concentrations inférieures à nos limites de quantification. Ceci confirme que les méthodes d'analyse développées dans le cadre de ce projet n'ont pas permis d'atteindre des limites de quantification suffisamment basses pour certains composés et explique que si peu de molécules aient été retrouvées dans les eaux lors de notre campagne. Ces résultats sont néanmoins cohérents avec ceux que nous avons obtenus puisque peu de molécules sont présentes dans les eaux brutes de ces usines à des périodes très proches de nos prélèvements.

#### 6.4.3. Des résultats de quantification et détection validé par l'ANSES sur l'usine B

Afin de confirmer les résultats obtenus pour l'usine B où le chloridazon methyl desphenyl a été détecté pour la première fois, les échantillons ont été envoyés au Laboratoire d'Hydrologie de Nancy de l'ANSES pour analyses en duplicat. Les résultats obtenus sont du même ordre de grandeur que ceux que nous avons obtenus sur les mêmes points dans l'usine sauf pour le chloridazon qui a été quantifié par l'ANSES à une concentration plus élevée que le chloridazon methyl desphenyl et pour lequel les résultats sont plus inquiétants. Il est regrettable que nous ayons dû écarter cette molécule de notre étude en raison de la LOQ trop élevée qui a été obtenue.

#### 6.4.4. Autres familles de pesticides - Cas des chloroacétamides

Une campagne de prélèvements simultanés sur cinq usines a été lancée en parallèle à ce projet ; les analyses visaient spécifiquement les chloroacétamides. Malgré des propriétés physico-chimiques différentes de celles des familles ciblées par la présente étude, il est intéressant de comparer les niveaux de concentrations quantifiés. En effet, les chloroacétamides et plus particulièrement certains de leurs métabolites font partie des composés très fréquemment retrouvés dans les ressources en eaux. Sur le site A, parmi les 47 composés recherchés (pesticides et métabolites) aucune molécule mère n'a été quantifiée et seulement 3 métabolites ont été quantifiés à des concentrations très faibles ( $< 10$  ng/L). Pour l'usine D, un impact significatif de la saison a été constaté avec des concentrations inférieures en hiver (moins de composés ont été détectés Cmax : 20 ng/L Cmin : 2 ng/L pour l'eau brute) comparée aux résultats obtenus en fin d'été (période où nous avons réalisé nos prélèvements ; Cmax : 50 ng/L, Cmin : 5 ng/L). L'effet inverse a été constaté sur l'usine C, avec des concentrations plus élevées pendant la période hivernale (notamment pour 4 métabolites) qu'en période estivale (période à laquelle nous avons également réalisé nos prélèvements). Il est possible que le lessivage des sols et le transfert des bassins versants vers la Seine soient à l'origine de ce facteur 2 entre les concentrations hiver/été. A noter que ces quatre métabolites proviennent de substances actives toujours autorisées à ce jour. Six métabolites ont été quantifiés dans l'eau brute de la 1<sup>ère</sup> campagne (hiver) tandis que 9 métabolites et 2 molécules mères l'ont été dans l'eau brute de la 2<sup>nde</sup> campagne (été). Pour l'usine K, 7 composés ont été quantifiés, essentiellement des métabolites à des concentrations très faibles, inférieures à 10 ng/L. Pour le site G, seulement 2 molécules ont été quantifiées dans l'eau brute lors de la campagne automnale, à des concentrations inférieures à 10 ng/L. Dans l'ensemble, les concentrations mesurées dans l'eau brute sont très faibles notamment pour les eaux superficielles des usines C et G. Peu de chloroacétamides ont été quantifiées parmi les 47 recherchées dans les eaux à des périodes de prélèvement et sur des sites identiques à notre projet. On peut émettre l'hypothèse que ces molécules, connues pour certaines d'entre elles pour leur rémanence dans les ressources en eau, ont été impactées par les conditions météorologiques tout comme les quatre familles de pesticides sélectionnées pour cette étude.

# **ANNEXE CHAPITRE 6**

*Annexe 6.1. Propriétés physico-chimique liées au devenir dans l'environnement des molécules mères étudiées (\*classement obtenu pour critère devenir dans l'environnement de notre méthode de hiérarchisation) (Orange : Organophosphorés, Bleu : Carbamates, Violet : Néonicotinoïdes, Vert : Phenylpyrazoles)*

Molécules mères	Classement devenir dans l'environnement*	LogK <sub>ow</sub>	K <sub>oc</sub> (mL/g)	Solubilité à 20°C (mg/l)	Soil-dégradation DT50 (jours)	Hydrolysis (jours) DT50 at 20°C & pH 7	Photolysis (jours) DT50 at 20°C & pH 7
Monocrotophos	3	-0,22	19	818000	7	134	26
Oxydemeton-methyl	4	-0,74	10	1200000	1	73	222
Formetanate	5	-0,0014	380	822000	9,4	1,5	30
Mevinphos	6	0,127	44	600000	1,2	17	27
Oxamyl	7	-0,44	16,6	148100	7	8	7,4
Omethoate	10	-0,74	41,3	10000	14	17	30
Trichlorfon	12	0,43	10	120000	18	1,6	30
Methomyl	13	0,09	72	55000	7	365	30
Thiametoxame	14	-0,13	56,2	4100	50	365	2,7
Thiophanate methyl	15	1,45	314	20	0,6	36	2,2
Thiodicarb	17	1,62	418	22,2	0,67	30,8	9
Acetamipride	18	0,8	200	2950	1,6	365	34
Carbetamide	25	1,78	88,6	3270	12,4	19	20
Thiaclopride	26	1,26	615	184	15,5	365	30
Carbaryl	29	2,36	300	9,1	16	12	10
Phosphamidon	30	0,795	33	1000000	9,2	36	-
Malathion	31	2,75	1800	148	0,17	98	6,2
Phosmet	33	2,96	3212	15,2	3,1	0,3	4,5
Carbendazim	35	1,48	225	8	40	350	30
Methiocarb	37	3,18	660	27	1,4	24	11
Fenitrothion	41	3,32	2000	19	2,7	183	3,5
Diethofencarb	42	2,89	224	27,64	5,4	365	17
Desmedipham	44	2,7	4124	5,6	24,5	1	30
Pirimicarb	45	1,7	388	3100	86	365	6
Carbofuran	46	1,8	86,5	332	29	37	71
Chlorpyrifos methyl	48	4	4645	2,74	3	21	5,5
Ethoprophos	50	2,99	70	1300	17	365	30
Dimethoate	51	0,704	28,3	39800	2,6	68	175
Benfuracarb	52	4,22	9100	8,4	0,5	1,4	1,3
Phosalone	54	4,01	2063	1,4	2	321	3,8
Phenmedipham	56	3,59	888	1,8	18	0,5	30

Molécules mères	Classement devenir dans l'environnement*	LogK <sub>ow</sub>	K <sub>oc</sub> (mL/g)	Solubilité à 20°C (mg/l)	Soil-dégradation DT50 (jours)	Hydrolysis (jours) DT50 at 20°C & pH 7	Photolysis (jours) DT50 at 20°C & pH 7
Chloridazon	57	2,78	120	422	31	365	40
Fenoxycarb	60	4,07	1816	7,9	1,55	365	16,1
Pirimifos methyl	61	3,9	1100	11	39	117	0,2
Chlorpropham	62	3,76	470	110	7,3	365	30
Imidaclopride	64	0,57	225	610	191	365	0,2
Diazinon	67	3,69	609	60	9,1	138	50
Indoxacarb	68	4,65	6450	0,2	17	22	3
Prosulfocarb	76	4,48	1693	13,2	11,9	365	30
Parathion	77	3,83	7660	12,4	49	260	30
Chlorpyrifos ethyl	79	4,7	8151	1,05	50	25,5	29,6
Fipronil	80	3,75	727	3,78	142	365	0,33
Thiabendazole	87	0,012	3983	30	500	203	1,2
Clothianidine	91	0,905	123	240	545	365	0,1
Dichlorvos	93	1,9	50	18000	2	4,7	-
Triallate	117	4,06	3034	4,1	82	365	-
Norflurazon	133	2,99	700	34	90	-	-

# Conclusion générale

L'objectif de ce travail était de dresser un état des lieux sur la qualité des ressources et des filières de traitement d'eau potable vis-à-vis des métabolites de quatre familles de pesticides : néonicotinoïdes, carbamates, organophosphorés et phénylpyrazoles, dont l'occurrence est mal connue en France.

Les travaux se sont articulés en trois étapes :

1. le développement d'une méthode de priorisation des métabolites pour la sélection des composés à étudier
2. le développement et la validation de méthodes LC-MS/MS couplées à un système de préconcentration en ligne
3. la réalisation d'une campagne d'échantillonnage visant à mesurer l'occurrence des métabolites au niveau de différentes ressources en eau potable et à chaque étape du processus de traitement de l'eau dans les filières de potabilisation

Les résultats relatifs à chacune de ces étapes sont résumés ci-après.

1. A ce jour, les données disponibles sur les métabolites (propriétés physico-chimiques, toxicité, occurrence) sont insuffisantes pour développer une méthodologie de hiérarchisation basée exclusivement sur ces composés. C'est la raison pour laquelle les métabolites ont été sélectionnés en considérant le classement de leur molécules mères - pour lesquelles les informations sont beaucoup plus documentées - en extrapolant les données d'usage, de toxicité et de devenir dans l'environnement de ces dernières. Cela a permis d'obtenir un classement des métabolites en fonction du degré de préoccupation suscité vis-à-vis des critères sélectionnés. Cette méthode de priorisation a permis d'identifier 72 métabolites qui n'étaient pour la plupart pas suivis en 2016 (cas de 80% des métabolites figurant sur la liste finale) en dépit de leur toxicité potentielle. La méthodologie de priorisation présentée est assez simple dans son principe : les données d'entrée pour les molécules mères sont collectées à partir de bases de données en ligne et peuvent être appliquées à tous les produits utilisés pour protéger les cultures. Cette méthodologie reflète la situation au moment où elle a été appliquée ; il manque encore des données pour certains sous-critères, ce qui pourrait avoir un impact sur le classement de certaines molécules pour lesquelles des recherches restent à mener. Une veille

scientifique devra être effectuée afin de combler ces lacunes, de mettre à jour la liste initiale des molécules mères selon les évolutions du marché phytosanitaire et de mettre à jour les listes de métabolites et de standards analytiques disponibles. Cette étude s'est focalisée sur le territoire français mais son application pourrait être étendue à l'échelle européenne en considérant les usages spécifiques à chaque pays de l'Union.

2. Dans ce projet, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem avec préconcentration en ligne (SPE-LC-MS/MS) a été utilisée pour analyser les 121 molécules (49 pesticides et 72 métabolites) précédemment priorisées dans les eaux brutes et au long des filières de production d'eau potable. La diversité des propriétés physico-chimiques et le nombre important de molécules retenues ont impliqué des compromis pour limiter le nombre de méthodes d'analyse nécessaires à la couverture de l'ensemble des molécules d'intérêt. Trois méthodes d'analyse utilisant différentes colonnes, phases mobiles et polarités d'ionisation ont finalement été développées et validées permettant l'analyse de 89 molécules (42 pesticides et 47 métabolites)

Les difficultés analytiques rencontrés au cours des différentes étapes de l'optimisation ont impliqué l'exclusion de 32 molécules pour les raisons suivantes : (i) non détectées par électronébulisation, (ii) limites de quantification supérieures aux limites réglementaires pour les eaux destinées à la consommation humaine, (iii) élution dans le temps mort de composés non retenus par la colonne chromatographique, (iv) incompatibilité avec les nombreuses phases mobiles testées, (v) dégradation lors de la conservation à -18 °C, (vi) perturbation de la détection par des impuretés rémanentes dans le système chromatographique (manque de spécificité de certaines transitions).

Les 32 molécules écartées sont des composés pour lesquels des protocoles d'analyse supplémentaires (autre cartouche SPE, autres phases mobiles, autre mode d'ionisation, préconcentration hors ligne, recours à la GC-MS) auraient vraisemblablement permis la détection dans des conditions satisfaisantes. Cependant, le cahier des charges établi par Suez au regard de contraintes internes et du grand nombre d'échantillons à traiter, tant en validation analytique qu'en analyses de routine, prévoyait de ne pas excéder 3 méthodes. La sélection des molécules analysées dans le processus final résulte ainsi de compromis basés sur des considérations tant techniques que logistiques.

La validation analytique avait pour objectif d'évaluer les performances analytiques telles que les effets matrices, la linéarité, les limites de quantification, l'exactitude et les effets mémoire. Les effets matrices observés ont été corrigés par l'ajout d'étalons internes et ont été évalués

grâce à l'analyse d'échantillons réels avec et sans dopage. Les limites de quantification obtenues pour l'ensemble des composés sont satisfaisantes au vu du grand nombre de composés présents dans chacune des méthodes. L'effet mémoire observé pour plusieurs des composés a contraint à allonger les séquences analytiques en insérant des phases de rinçage du système entre chaque analyse.

3. A la suite du développement et de la validation analytique, une campagne d'échantillonnage a été menée sur onze usines de production d'eau potable afin de mesurer l'occurrence des métabolites, principalement pendant la période automnale. Il s'agissait d'obtenir des informations sur l'occurrence des composés étudiés dans les ressources et au long des filières de potabilisation. Les usines ont été sélectionnées selon leur localisation, dans des régions utilisatrices des quatre familles de pesticides étudiées. De tailles diverses, elles sont alimentées par des ressources variées, impactées par différents types de culture, et couvrent la gamme complète des filières de traitement existantes de la plus simples à la plus complexes. Les études de conservation et stabilité des échantillons ont permis de mettre en place un protocole spécifique. Les échantillons d'eau ont été prélevés dans des flacons de type polyéthylène, ceux destinés à l'analyse par une des trois méthodes (dite « C18<sup>+</sup> ») ont été préalablement acidifiés afin de les stabiliser. Au moment du prélèvement, il a été demandé aux exploitants de déchlorer les échantillons d'eau traitée avec du thiosulfate de sodium après qu'il ait été constaté des perturbations de signaux imputables à la présence chlore. Lors du transport des échantillons, une dizaine de composés peuvent être dégradés de façon plus ou moins importante comme le benfuracarb, le chlorpyrifos oxon, le malaaxon, le phosalone, l'oxamyl, le prosulfocarb, l'indoxacarb, le triallate et le chlorpyrifos-méthyl. A réception, les échantillons ont été filtrés puis analysés immédiatement ou congelés au maximum 2 semaines afin d'éviter la dégradation significative de nombreux composés. Les résultats d'occurrence ont montré l'absence de 98% des 89 molécules recherchées dans les eaux brutes et au long des onze filières de production d'eau potable. Le chloridazon méthyl desphenyl (CMD) et le prosulfocarb sont les seules molécules quantifiées au cours de la campagne de prélèvement menée entre fin août et fin novembre 2019. Le prosulfocarb a été quantifié uniquement dans l'eau brute d'une unique usine alors que le CMD a été détecté à différents points de prélèvements. Le traitement au charbon actif en grains semble conduire à la diminution des concentrations en CMD, à son élimination totale dans certains cas. L'évaluation de ce métabolite par la méthodologie développée par l'ANSES conclut à sa pertinence dans les eaux

destinées à la consommation humaine au vu du manque d'information quant à son potentiel génotoxique.

Ces résultats sont représentatifs de la situation à un instant donné et ne sont pas extrapolables pour évaluer un niveau de contamination global. Les onze usines de production d'eau potable de SUEZ sont conformes au regard des composés analysés au jour du prélèvement, vis-à-vis des valeurs seuils réglementaires appliquées aux pesticides et à leur métabolites pour les eaux brutes et les eaux traitées. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer les faibles fréquences de quantification : (i) des limites de quantification trop hautes, (ii) une année 2019 particulière sur le plan des conditions météorologiques, (iii) une diminution de l'utilisation, et ou interdiction d'un grand nombre de pesticides des quatre familles étudiées.

## Perspectives

✚ Une veille bibliographique sur les métabolites des pesticides priorisés dans cette thèse devra être régulièrement effectuée. Elle permettra de mettre à jour la base de données actuelle et de potentiellement inclure de nouveaux composés aux méthodes analytiques présentées.

✚ Pour atteindre des limites de quantification (LOQ) inférieures, deux solutions pourraient être envisagées. La première serait de développer une méthode d'extraction hors ligne dont les volumes de percolation seraient supérieurs à ceux utilisés pour la SPE en ligne. Cette technique permettrait sans doute certainement d'inclure dans les méthodes analytiques certains composés précédemment écartés en raison de LOQ trop hautes. La deuxième solution serait de transposer les méthodes de LC-MS sur un spectromètre de masse d'une génération plus récente. En effet, la sensibilité obtenue avec un triple quadripôle datant d'une dizaine d'années a montré des limites pour des analyses multi-résidus. Le laboratoire d'expertise de SUEZ vient justement d'acquérir un nouveau module de SPE en ligne couplé à la HRMS (*Orbitrap*) ; il serait donc intéressant d'évaluer les performances de cette technique en termes de sensibilité mais également de spécificité.

✚ L'étude bibliographique a montré que deux techniques principales sont employées pour l'analyse des pesticides dans les compartiments aqueux. Dans ce projet nous avons privilégié l'utilisation de la LC-MS/MS et observé que certaines molécules étudiées n'ont pas été détectées lors des expériences réalisées en infusion. Le développement d'une méthode d'analyse par GC-MS pourrait être envisagé pour certaines molécules qui ont été écartées ; il

pourrait également permettre une meilleure détection de certains pesticides et métabolites relativement volatils.

✚ Au cours de ce projet de thèse, une seule campagne d'échantillonnage a pu être organisée, pendant la période automnale. Dans la continuité de ce projet, d'autres campagnes devront être organisées à différentes périodes de l'année. Il s'agira d'évaluer l'influence de la période d'échantillonnage sur le nombre de composés détectés ainsi que sur les niveaux de concentration de ces derniers. Ceci permettra de mieux appréhender la contamination globale des ressources et filières de production d'eau potable.

✚ Dans la continuité de ce travail, une étude du comportement des pesticides et de leur métabolites sous l'effet des traitements appliqués dans les filières de production d'eau potable devra être envisagée. Des essais en laboratoire pourront être menés avec les oxydants couramment utilisés en potabilisation et des analyses pourront être réalisées aux différentes étapes du traitement afin d'identifier de nouveaux métabolites et produits de dégradation. Ceci permettra d'évaluer l'efficacité de filières de potabilisation vis-à-vis de l'abattement des métabolites priorités dont certains pourraient être plus toxiques que les molécules mères, et de proposer des traitements plus adaptés. L'objectif final sera d'estimer l'exposition des consommateurs aux métabolites retenus pour cette étude mais également aux sous-produits de ces derniers.

✚ Le travail réalisé dans cette thèse pourra être décliné pour d'autres familles de pesticides préoccupantes. Il sera recommandé de disposer de diverses méthodes analytiques, de sélectionner des listes de départ moins larges pour mieux couvrir les objectifs.

Parmi les 32 molécules écartées, se trouvent 5 pesticides et 27 métabolites. Concernant les métabolites, les données relatives à la toxicité sont rarement disponibles. Pour les molécules mères, seul l'azinphos-méthyl ne présente aucun danger selon les données collectées. L'acéphate, le méthamidophos, le benomyl, et l'etofenprox sont de possibles cancérigènes ou des perturbateurs endocriniens suspectés ou confirmés, qui peuvent avoir des effets sur la reproduction. Par conséquent, les solutions proposées visant à leur ré-inclusion dans la liste ne sont pas à négliger. Certains métabolites de la famille des phtalates (acide phtalique, phtalimique), l'aniline, le 2,2-dichloroethanol et le dichloroacétaldéhyde ne sont pas uniquement issus de la dégradation des pesticides mais également d'autres familles de molécules (cas des phtalates issus de plastiques par exemple). Leur exclusion peut être préoccupante, puisque leur

origine dans l'environnement sont multiples et la probabilité d'observer des concentrations plus élevés pour ces composés est grande.

Ainsi, considérant les effets toxicologiques et écotoxicologiques potentiels des métabolites écartés et dans la mesure où un bon nombre de métabolites pourraient être analysables à l'aide de protocoles analytiques complémentaires à ceux validés au cours de ce travail, il serait souhaitable de mettre au point de nouvelles méthodes dédiées, dans la mesure des contraintes logistiques inhérentes aux analyses de routine.

**Titre :** Occurrence et devenir de quatre familles de pesticides (Néonicotinoïdes, Carbamates, Organophosphorés, Phénylpyrazoles) dans des ressources en eau potable et filières de potabilisation

**Mots clés :** Pesticides, métabolites, occurrence, eau potable, LC-QqQ, SPE en ligne

**Résumé :** La présence de pesticides dans les ressources en eau est un sujet d'actualité en France comme dans de nombreux autres pays. La directive européenne sur l'eau potable stipule que tout pesticide ne doit pas présenter une concentration supérieure à 0,1 µg/L dans l'eau potable ; il en est de même pour ses métabolites et produits de dégradation pertinents. Bien que les études portant sur la rémanence des pesticides dans les écosystèmes - notamment dans les eaux - mobilisent de nombreuses équipes de recherche et programmes de surveillance depuis quatre décennies, beaucoup de métabolites et produits de dégradation demeurent inconnus. Les instruments analytiques les plus récents fournissent des limites de détection et sélectivités permettant une appréciation plus globale des phénomènes de pollution. Une première approche, directe, consiste à rechercher et doser les pesticides, leurs métabolites et produits de dégradation connus dans les matrices environnementales et à dresser un bilan de l'état du milieu sur l'ensemble des molécules considérées. La sensibilité des spectromètres de masse permet désormais d'atteindre des limites de détection compatibles avec les concentrations attendues dans les écosystèmes. Cette approche nécessite bien entendu de connaître la nature des métabolites et produits de dégradation en question.

Nous avons mené une étude qualitative et quantitative sur des métabolites de quatre familles de pesticides (néonicotinoïdes, carbamates, organophosphorés, phénylpyrazoles) dont l'occurrence est actuellement très mal connue dans les eaux en France. Une méthodologie de priorisation a été mise en place pour permettre l'identification de nouveaux métabolites à étudier. Des méthodes analytiques utilisant la LC-MS/MS couplée à un système de préconcentration en ligne ont été développées et validées à cet effet. Puis une campagne d'échantillonnage a été organisée au niveau de différentes ressources en eau potable, tout au long des usines de traitement d'eau potable et dans l'eau traitée finale, afin de mesurer l'occurrence de ces métabolites. Les informations obtenues offrent une première cartographie pour les métabolites des quatre familles sur une partie représentative du territoire français, l'objectif final étant d'anticiper d'éventuelles non-conformités dans les eaux brutes et traitées et d'apporter des solutions en amont des évolutions des contrôles sanitaires sur des métabolites encore peu recherchés.

**Title: Occurrence and fate of metabolites of pesticide (neonicotinoids, carbamates, organophosphorus, phenylpyrazoles) in drinking water resources and treatment plants**

**Keywords: Pesticides, metabolites, occurrence, drinking water, LC-QqQ, Online SPE**

**Abstract:** The presence of pesticides in water is a topical issue in France as in many other countries. The European drinking water directive stipulates that any pesticide should not be present at a concentration above 0.1 µg/L in drinking water; It is the same for its relevant degradation products and metabolites. Studies on the persistence of pesticides in the ecosystem - particularly in the waters - mobilize many research teams and programs of supervision for four decades, a lot of metabolites and degradation products remain unknown. The most recent analytical instruments provide limits of detection and selectivity enabling a more comprehensive assessment of the phenomena of pollution. A first direct approach is to find and measure the pesticides, their metabolites and degradation products known in environmental matrices and to assess the state of the environment throughout the molecules considered. The sensitivity of mass spectrometers allows nowadays to achieve detection limits compatible with the concentrations expected in ecosystems. Of course, this approach requires to know the nature of metabolites and products in question.

A qualitative and quantitative study has been carried out on the metabolites of four families of pesticides (neonicotinoids, carbamates, organophosphates, phenylpyrazoles). Very little is known about the fate of those compounds and their metabolites in French waters. At first a prioritization methodology was set up allowing the identification of new metabolites to study. LC-MS/MS coupled with online SPE analytical methods were developed and validated for that purpose, then a sampling campaign was organised on different drinking water resources, along drinking water treatment plants and in treated water in order to measure the occurrence of these metabolites. The final information provides a first map for the metabolites of the four families over a representative part of French territory. The final objective is to anticipate possible non-compliance with raw water and treated water and to provide solutions upstream of changes in sanitary control for metabolites not or little monitored.