

Substances énantiomères dans les programmes de surveillance réglementaire

JP Ghestem (BRGM)

Avec la participation de S Lardy Fontan (LNE) F Lestremau
(INERIS) A Grouhel-Pellouin (IFREMER) et A Yari (IRSTEA)

Février 2019

Note de position

En partenariat avec



Avec le soutien de



Contexte de programmation et de réalisation

Cette note a été rédigée dans le cadre du programme scientifique et technique AQUAREF pour l'année 2018, dans le cadre du thème « Recommandations, aide à la décision ».

Auteur (s) :

JP Ghestem, jp.ghestim@brgm.fr
BRGM

Avec la participation de S Lardy Fontan (LNE) F Lestremau (INERIS) A Grouhel-Pellouin (IFREMER) et A Yari (IRSTEA)

Vérification du document :

N Baran, L Amalric, BRGM, n.baran@brgm.fr, l.amalric@brgm.fr

A Assoumani, INERIS, azziz.assoumani@ineris.fr

Y. Aminot, C. Munsch, IFREMER, Yann.Aminot@ifremer.fr, Catherine.Munsch@ifremer.fr

Les correspondants

AFB : G Deronzier, N. Gaury, gaelle.deronzier@afbiodiversite.fr, nicolas.gaury@afbiodiversite.fr

BRGM : JP. GHESTEM, jp.ghestim@brgm.fr

Référence du document : GHESTEM JP, LARDY FONTAN S, LESTREMAU F, GROUHEL A, YARI A., - Substances énantiomères dans les programmes de surveillance réglementaire, Note de position AQUAREF 2018

Droits d'usage :	<i>Document public</i>
Couverture géographique :	<i>International</i>
Niveau géographique :	<i>National</i>
Niveau de lecture :	<i>Professionnels, experts</i>
Nature de la ressource :	<i>Document</i>

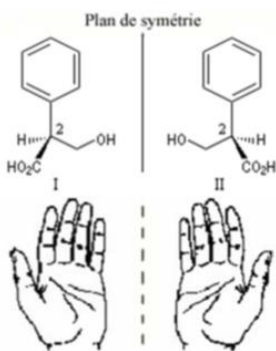
1. Contexte

Les substances prioritaires dans un objectif de surveillance environnementale sont pour la plupart identifiées comme des produits industriels avec un nom chimique et un numéro CAS (Chemical Abstracts Service). Malgré ce numéro CAS qui renvoie généralement à une identité chimique précise, certaines de ces substances ne sont pas parfaitement « pures » du point de vue chimique. Elles peuvent par exemple être composées de plusieurs produits très voisins, possédant eux-mêmes une dénomination chimique et un numéro CAS, et qui sont identifiables ou pas analytiquement selon les techniques analytiques mises en œuvre. De nombreuses substances actives entrant dans la composition des produits phytopharmaceutiques (mais également des résidus de substances pharmaceutiques, substances industrielles, biocides, ...) sont dans ce cas. Dans cette note, le cas des formes « énantiomères » de substances phytosanitaires est considéré. La logique du raisonnement s'applique à d'autres formes chimiques et d'autres familles de substances telles que celles citées ci-dessus.

La surveillance des substances constituées d'énantiomères et les données relatives à cette surveillance soulèvent régulièrement des questions liées à leur identification dans les listes, à leur analyse, à la bancarisation des données. AQUAREF a rédigé en 2013 un rapport qui donne des informations très détaillées sur un grand nombre de composés énantiomères [1]. Quelques difficultés récentes, notamment sur le cas de la substance « Métolachlore », ont conduit à la rédaction de cette note. Celle-ci reprend de façon synthétique quelques éléments principaux du rapport AQUAREF 2013 [1]. Elle complète ces éléments par le bilan de réflexions et positions récentes et par des recommandations. Pour des informations détaillées, on se reportera à la référence [1].

2. Substances isomères énantiomères

Des molécules isomères sont des molécules qui présentent la même formule brute, c'est-à-dire les mêmes atomes en nombre égal mais qui possèdent des formules de structure semi-développées et développées différentes. L'énantiomérisation est un type d'isomérisation. Des substances sont dites « énantiomères » quand elles correspondent à des arrangements spatiaux différents d'une même molécule, images l'un de l'autre dans un miroir mais non superposables. Un mélange est dit « racémique » quand il est constitué d'une quantité égale de deux énantiomères.



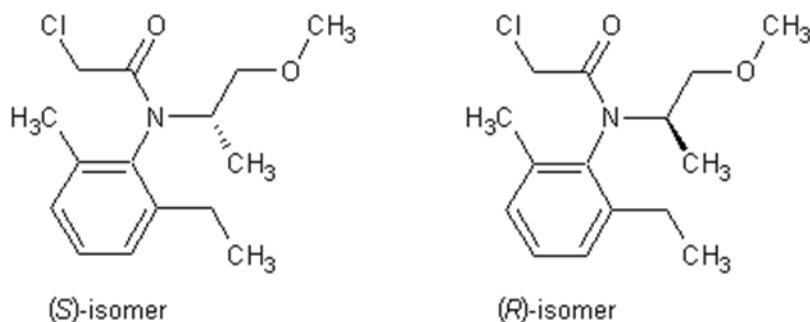
Les substances énantiomères ont des propriétés physicochimiques la plupart du temps identiques (à l'exception de quelques propriétés optiques) et une même formule brute. Au niveau biologique elles peuvent à l'inverse entraîner des effets physiologiques différents, voire antagonistes, ou encore des taux de métabolisation ou de biodégradation différents. Au sein de la classe des substances phytosanitaires, des différences de comportement sont également possibles, au niveau de l'efficacité « phytosanitaire », des vitesses de transformation biologique, du bio-transport, de la bioaccumulation et de la toxicité.

3. Cas du métolachlore

Le métolachlore est un pesticide organochloré de la famille des chloroacétamides. Il possède 2 formes isomériques énantiomères :

- forme R de CAS : 178961-20-1
- forme S de CAS : 87392-12-9

Ces 2 formes sont elles-mêmes également composées de 2 formes énantiomères qui ne seront pas décrites ici par souci de simplification (4 substances au final : aS,1R - aR,1R - aS,1S - aR,1S). Les formes énantiomères S sont les formes pesticides les plus actives.



Dans le cadre de la Directive Européenne d'homologation des substances actives entrant dans la composition des produits phytopharmaceutiques (CE 1107/2009), deux dossiers différents ont été soumis en considérant qu'il s'agissait de deux substances actives différentes. Ces deux dossiers concernent :

- Le mélange des 2 énantiomères S et R en proportion égale (mélange racémique). On parle du **Métolachlore** sous le numéro CAS 51218-45-2 (code SANDRE 1221). Sous cette forme, ce produit a été retiré du marché en 2003.
- Un mélange enrichi dans l'isomère actif S (80-100%). Ce mélange porte le nom de « **S-Métolachlore** » (**identifié historiquement sous le code SANDRE 2974**) **entraînant une confusion entre cette appellation commerciale et la forme « analytique » énantiomérique S.** Ce produit est très proche du précédent mais, enrichi en l'isomère actif, il est utilisé en moins grande quantité pour une même efficacité. Il est toujours autorisé (dossier en cours de réexamen). Le code CAS 87392-12-9 fait plutôt référence à la forme « analytique » énantiomère S qu'au mélange commercial.

Analytiquement, la séparation des formes R et S nécessite une méthode dédiée (séparation chirale), plus coûteuse et en général de moins bonne sensibilité (limite de quantification de l'ordre de 0,1 µg/l) que les méthodes classiques permettant l'analyse indifférenciée R/S (Limite de quantification de l'ordre de 0,01 µg/l).

Dans les années récentes, compte tenu des risques forts de confusion entre la forme chimique énantiomère S (CAS 87392-12-9) et le mélange commercial « S métolachlor » contenant potentiellement les 2 énantiomères, des difficultés de bancarisation sont apparues (hétérogénéité des pratiques sur les paramètres demandés, sur les méthodes d'analyse, sur les résultats bancarisés, ...). **Il en résulte de forts doutes sur la comparabilité, la fiabilité des résultats notamment concernant le paramètre SANDRE 2974 « S Métolachlore ».**

En accord avec la Direction de l'Eau et de la Biodiversité, l'Agence Française pour la Biodiversité et les Agences de l'Eau, AQUAREF a fait les recommandations du tableau ci-dessous concernant la définition des paramètres dans le référentiel SANDRE.

Code SANDRE	Paramètre	Code CAS	Définition
1221	Métolachlore total	51218-45-2	Substance chimique de formule brute : $C_{15}H_{22}ClNO_2$ de la famille des chloroacétamides. Mélange des formes énantiomériques R et S en proportion non définie.
2974	S Métolachlore	Cf remarque ci-dessous	Paramètre correspondant au produit chimique commercial dénommé « S-Métolachlore ». Ce paramètre ne doit pas être confondu avec le paramètre « Métolachlore énantiomère S » (Code Sandre 8070). Commentaire : Le produit commercial dénommé « S-Métolachlore » contient des quantités variables des paramètres [8070] « Métolachlore énantiomère S » (entre 80 et 100%) et de [8071] « Métolachlore énantiomère R » (entre 20 et 0%).
8070	Métolachlore énantiomère S	87392-12-9	Substance chimique de formule brute $C_{15}H_{22}ClNO_2$, forme énantiomérique 1S. Commentaire : ce paramètre englobe les formes Métolachlore (aS,1S) et (aR,1S). Il ne doit pas être confondu avec le paramètre [2974] « S-Métolachlore » (produit commercial).
8071	Métolachlore énantiomère R	178961-20-1	Substance chimique de formule brute $C_{15}H_{22}ClNO_2$, forme énantiomérique 1R. Commentaire : Ce paramètre englobe les formes Métolachlore (aS,1R) et (aR,1R).

Remarque : le CAS 87392-12-9 qui était auparavant lié au paramètre SANDRE 2974 a été supprimé au profit du paramètre 8070.

Du point de vue de la surveillance environnementale réglementaire, la position nationale actuelle, transcrite dans l'arrêté du 7/8/2015 [2], est la surveillance/analyse du paramètre « Métolachlore total » (1221) permettant le suivi, **de façon indifférenciée, de l'ensemble des formes chimiques pouvant être issues des 2 formulations citées ci-dessus (dont l'une est interdite depuis 2003).**

Dans le cadre d'études de recherche, la séparation des deux formes R et S peut cependant apporter des informations sur le type de produit utilisé (métolachlore ou « S métolachlore ») en fonction du rapport des énantiomères R et S. En pratique, et en fonction des contextes, l'interprétation peut être cependant complexe. Elle nécessite par exemple d'assurer que la signature initiale du produit utilisé (ratio entre isomères) est conservative. Par ailleurs, en termes de toxicité et/ou d'écotoxicité, la connaissance de la répartition des isomères peut être importante car, selon les molécules les isomères peuvent être plus ou moins toxiques. Pour le métolachlore, les résultats de la littérature actuelle sont parfois contradictoires sur ce point.

4. Autres exemples

Compte tenu des enjeux environnementaux sur le métolachlore, la réflexion a été menée en premier lieu sur cette substance. Mais d'autres substances devront faire l'objet des mêmes adaptations quant aux mentions dans les listes de surveillance, aux référentiels SANDRE, ...

La plupart des produits phytosanitaires possédant des énantiomères sont initialement commercialisés en mélanges racémiques. Cependant, dans certains cas, comme pour le métolachlore, les industriels ont développé des produits enrichis dans la substance la plus active permettant une réduction des quantités recommandées pour l'application.

Le tableau ci-dessous présente la synthèse des principaux produits concernés (produits dont au moins une des formes est toujours autorisée). Il mentionne les mélanges racémiques et les formes

enrichies en précisant au niveau européen ou national le statut d'homologation. Les références utilisées sont la « EU Pesticide Database » de la commission européenne (<http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database>) et le site EPHY de l'Anses pour les autorisations nationales de mise sur le marché (<https://ephy.anses.fr/>).

Usage	Substance active	Statut européen (Source : EU database)	Statut français (source : site EPHY)
Herbicide	dichlorprop	NA	NA
	dichlorprop- p	A	A
	diméthénamid	NA	NA
	diméthénamid-p,	A	A
	fénoxaprop-éthyle	NA	NA
	fénoxaprop p -éthyle	A	A
	fluazifop-butyle	NA	NA
	fluazifop-p-butyle	A	A
	mécoprop	NA	NA
	mécoprop-p	A	A
	métolachlore	NA	NA
	S-métolachlore,	A	A
	quizalofop	NA	NA
	quizalofop-p.	A	A
	quizalofop-P-éthyl	A	A
	quizalofop-P-téfuryl	A	A
	napropamide	A	A
	napropamide-M	en cours d'examen	-
Insecticide	cyfluthrine	NA	NA
	béta cyfluthrine	A	A
	cyhalothrine	NA	NA
	gamma cyhalothrine	A	A
	lambda cyhalothrine	A	A
	cyperméthrine	NA	A
	alpha cyperméthrine	A	A
	béta cyperméthrine	A	-
	zéta cyperméthrine	A	A
	deltaméthrine	A	A
	fenvalérate	NA	NA
	esfenvalérate	A	-
	taufuvalinate	A	A
Fongicide	bénalaxyl	A	A
	bénalaxyl-M	A	A
	métalaxyl	A	A
	métalaxyl-M (ou méfénoxam).	A	A

A : autorisé / NA : non autorisé

Pour ces produits, les techniques analytiques « classiques » actuelles ne permettent pas en général la distinction des différentes formes énantiomères ou bien, dans quelques rares cas, uniquement de façon partielle. L'analyse des énantiomères est contraignante et coûteuse, en raison du manque d'étalons, du coût des colonnes chirales spécifiques, des essais préalables nécessaires afin de constater l'absence de phénomènes de conversion pouvant intervenir lors de l'extraction ou de l'analyse, et de l'optimisation de la méthode de séparation. Ces analyses sont donc principalement réalisées dans le cadre d'études spécifiques. Ainsi les différents énantiomères ne sont généralement pas distingués.

De nombreuses autres substances actives que celles citées ci-dessus sont probablement également des mélanges de plusieurs énantiomères. Ils ne sont pas cités ci-dessus car ils n'ont pour l'instant pas fait l'objet de demandes d'homologations sous une forme enrichie et ils présentent donc actuellement moins de risques de confusion en termes analytiques et de surveillance.

5. Recommandations

Tous ces constats amènent aux quelques recommandations suivantes pour les programmes de surveillance réglementaire :

- Compte tenu des difficultés analytiques engendrées pour la plupart des séparations, identification d'énantiomères, et de l'absence la plupart du temps de données spécifiques sur les effets de toxicité, écotoxicité de ces énantiomères, la recommandation actuelle d'AQUAREF est de référencer uniquement, dans les listes de surveillance des textes réglementaires ou des agences ou offices de l'eau, les formes génériques des substances possédant plusieurs énantiomères (sur l'exemple du métolachlore). Bien évidemment dans le cas où les techniques analytiques permettent facilement la séparation de différentes formes, la recommandation est la quantification de chacune de ces formes et leur bancarisation (exemple des différents isomères des hexachlorocyclohexanes, du cis et du trans heptachlore qui sont mentionnés dans l'arrêté du 7/8/2015). **Par ailleurs, si les objectifs environnementaux, ou éventuellement des seuils réglementaires renvoient à une ou plusieurs formes énantiomériques spécifiques, celles-ci doivent être prises en compte.**
- Le travail entamé pour le métolachlore concernant la fiabilisation des référentiels SANDRE pour ces substances et leurs énantiomères devrait être poursuivi. En 2019, des propositions seront faites par AQUAREF concernant le cas des herbicides cités dans le tableau ci-dessus. Les règles seront celles appliquées au cas du métolachlore. Ainsi, l'objectif sera :
 - de différencier au mieux et si nécessaire, les paramètres chimiques analysés par les laboratoires, des dénominations correspondant aux références des produits vendus,
 - d'assurer au maximum la continuité des bases de données,
 - d'éviter la bancarisation erronée de données correspondant à des formes énantiomériques lorsque les méthodes d'analyse classiques ne permettent pas leur analyse.

Le travail sera poursuivi en 2020 sur les autres substances listées (insecticides et fongicides).

- Ces difficultés concernant les formes énantiomères sont liées à un manque au niveau national d'une étape formelle entre l'étape d'homologation d'un produit et sa mise en surveillance. Cette étape aurait comme objectif de préciser la forme chimique qui sera soumise à l'analyse et permettra une surveillance fiable et harmonisée du produit. Elle devrait permettre de clarifier au sein des référentiels SANDRE les codes :
 - qui sont liés à des formes commerciales mais qui ne doivent pas être utilisés à des

- fins de surveillance,
- de ceux qui doivent être demandés aux laboratoires dans les listes de surveillance nationales ou de bassin.

Ces recommandations ont principalement comme objectif l'amélioration de la fiabilité des données de surveillance dans un contexte de surveillance réglementaire à large échelle. Dans le cadre d'études plus ciblées, s'inscrivant par exemple dans des programmes de contrôle opérationnel ou de contrôle d'enquête, la quantification spécifique des isomères peut apporter des informations pertinentes par exemple sur l'ancienneté des contaminations. Ces études permettent ainsi de préciser de futurs programmes de mesures au-delà de la simple mesure de la concentration globale de la substance considérée.

6. Bibliographie

[1] L. Amalric, N. Baran, A. Caurand, Les substances stéréoisomères dans la surveillance des eaux souterraines – Rapport AQUAREF 2013 – BRGM/RP-63877-FR - 85 p.

[2] Arrêté du 7 août 2015 modifiant l'arrêté du 25 janvier 2010 établissant le programme de surveillance de l'état des eaux en application de l'article R. 212-22 du code de l'environnement