

Evaluations des risques liés aux sous-produits de désinfection (SPDs)

Nouvelles composantes à prendre en compte

Armelle HEBERT

Pôle Evaluation & Veille Sanitaire
Département Environnement & Santé



Qualité des eaux
et santé publique
Limites des connaissances
et nouveaux enjeux

Risques chimiques

Journée scientifique bi-académique
Académie nationale de Pharmacie
et Académie des Technologies

15 février 2012
Université Paris Descartes, Paris

Sommaire

1. Contexte et enjeux
2. Apports scientifiques récents à prendre en compte pour l'évaluation des risques associés aux SPDs
3. Travaux en cours





Contexte et enjeux

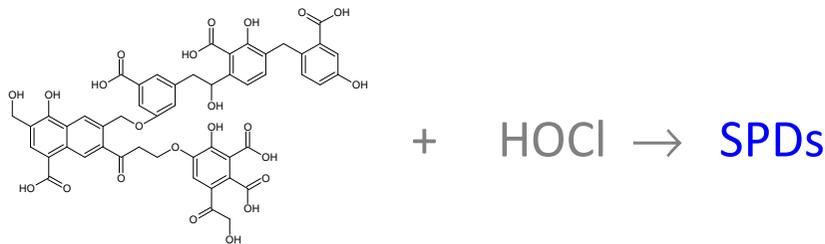
22/02/2012 Veolia Environnement Recherche & Innovation





1- Contexte et enjeux

- Désinfection de l'eau distribuée → Avancée majeure de Santé Publique
- Interaction MON + désinfection → Formation de sous-produits



- Association THMs et ↗ cancer de la vessie, cancer colorectal (IARC 1995, Cantor 1997)
- Encadrement réglementaire des THMs, AHAs, bromates et chlorites

Etats-Unis (1998)

U.S. EPA Regulations

	MCL (mg l ⁻¹)
DBP	0.080
Total THMs	0.060
5 Haloacetic acids	0.010
Bromate	0.010
Chlorite	1.0

Europe (1998)

European Union Standards

	Standard value (µg l ⁻¹)
DBP	100
Total THMs	10 ^c
Bromate	10 ^c



1- Contexte et enjeux

- Pour respecter les exigences réglementaires, combinaison de différents procédés de désinfection → nouveaux profils de SPDs
- Avancées analytiques
 - > 600 SPDs caractérisés et détectés dans les réseaux EP
 - concentrations comparables aux SPDs réglementés (μg à ng/L)
 - considérés comme « émergents » car non réglementés

↳ Des interrogations sur les risques associés aux mélanges de ces SPDs



- Caractérisation du danger
- Caractérisation des expositions

↳ Des actions pour réduire leur occurrence en réseau



- Identification des paramètres responsables de leur formation
- Optimisation de la désinfection



Evaluation des risques sanitaires :

Apports scientifiques récents

22/02/2012 Veolia Environnement Recherche & Innovation





2. Evaluation des risques – Méthodologie en 4 étapes

- Identification des dangers
 - ✓ Nature des effets ↔ Etudes toxicologiques (*in vivo*, *in vitro*), données épidémiologiques
 - ✓ Définition des relations dose-effets ou dose-réponse

- Choix des relations dose-effet ou dose-réponse
 - ✓ Effets non cancérogènes à seuil de dose (VTR)
 - ✓ Effets cancérogènes dit sans seuil de dose (ERU)

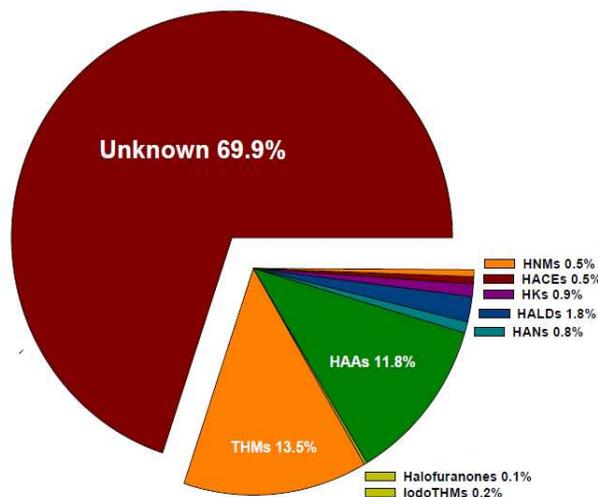
- Estimation de l'exposition
 - ✓ Population exposée (âge, sexe, caractéristiques physiologiques)
 - ✓ Voies de pénétration dans l'organisme (ingestion, inhalation, voie cutanée)
 - ✓ Fréquence, durée et intensité de l'exposition
 - Définition de scénario d'exposition
 - Calcul de la dose journalière d'exposition (DJE)

- Caractérisation des risques
 - ✓ Effets à seuils → Quotient de Danger (QD) = DJE/VTR
 - ✓ Effets dans seuil → Excès de Risque (ERI) = $DJE \times ERU \times \text{Durée d'exposition}/\text{Vie entière}$



2.1 – Dangers associés aux SPDs émergents

- Une part importante des SPDs serait inconnue (estimée à ~70%)
- Synthèse des données toxicologiques ¹



Nationwide Occurrence Study, Krasner et al., Environ. Sci. Technol. 2006, 40, 7175-7185.

SPDs halogénés

Halométhanes
 Haloacides
 Haloaldéhydes
 Halocétones
 Halonitriles
 Haloamides
 Halonitrométhane
 THM iodés
 Halofuranones (e.g., MX)
 Bromate, chlorate
 MX et halofuranones
 Hexachlorocyclopentadiène
 Tetrachlorocyclopentadiène
 Chloroanisoles, autres

SPDs non-halogénés

NDMA et nitrosamines
 Aldéhydes
 Acides carboxylique
 Hydrazine, autres

→ **Hiérarchisation de 110 SPDs émergents** ²

- ➔ 24 avec VTR
- ➔ 19 cancérogènes (IARC, USEPA)
- ➔ 37 mutagènes, 63 génotoxiques

→ **Génotoxicité comparée**

SPDs Emergents >> SPDs Réglementés

I >> Br >> Cl

N- SPDs >> C-SPDs

1. Richardson et al, 2007. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging DBPs in drinking water: A review and roadmap for research. Mut Res

2. Hebert et al, 2010, Innovative method for prioritizing emerging disinfection by-products in drinking water on the basis of their potential impact on public health, Water Res.

2.1 – Dangers associés aux SPDs émergents

Données toxicologiques in vivo

- De multiples effets observés à partir du **modèle animal**

Effets Cancérogènes	
Cancer	Lymphome, Hémangiosarcome
	Thyroïde
	Foie
	Estomac
	Vessie
	Œsophage
	Canaux biliaires
	Poumons- voie respiratoires
Initiateurs tumoraux	Cavité nasale Cutané

Effets non Cancérogènes	
Gastro-intestinal	Détresse GI
Cardiovasculaire	Cœur
Respiratoire, pulmonaire	Rhinite, Bronches
Toxicité hépatique	Pathologie hépatique
Toxicité rénale	Pathologie rénale

Effets reprotoxiques et neurotoxiques	
Développement	Résorption fœtale Avortement spontané Petit poids de naissance Anomalies cardiovasculaires
Reproduction	Fertilité
Toxicité du SNC	Dépression du SNC
Système immunitaire	HSR réduite

Sources des données : AWWA RF, US-EPA, IARC, IPCS 2000, 4Labstudy 2011



2.1 – Dangers associés aux mélanges de SPDs

[USEPA-4LStudy]

• Axes de recherches développés

- ✓ Etude de la mutagénicité du mélanges de SPDs (Ames, MN)
- ✓ Evaluation de la toxicité sur la reproduction et/ou sur le neurodéveloppement (*in vivo*)
- ✓ Altération de l'expression des gènes dans des cultures primaires d'hépatocytes (*in vitro*)
- ✓ Proposition d'une méthode d'évaluation des risques associés à l'exposition aux mélanges THMs, HAAs, HANs (CRPF)



• Premiers résultats des études multi-générationnelles

- **24 SPDs présenteraient une toxicité pour le développement**
 - Effets relevés : Avortement spontané, anomalie cardiovasculaires, anomalie du tube neural, petit poids de naissance
 - Mécanisme d'action plausible : perturbation hormonale pendant la grossesse
- **5HAA causeraient des malformations ophtalmiques**
- **HAAs et THMs contribueraient conjointement à l'induction d'avortement spontané**

(Narotsky et al, 2010, 2011)

2.1 Dangers associés aux SPDs

Données épidémiologiques



- Pertinence de la mesure de l'exposition des 1ères études
 - Ingestion EP chlorée versus EP non chlorée – pas d'analyses
 - Utilisation du seul gradient [THMs]
- Récentes études → suggestion d'effets sur la reproduction et le développement



- **Mesure de l'exposition dans 7 pays d'Europe**
Finlande, UK, Espagne, France, Lituanie, Grèce, Italie

- **SPDs mesurés :**

THMs, HAAs, HANs, HAKs, MX, Nitrosamines, bromate, chlorate, chlorite, chlorate hydrate, chloropicrin

Mesures dans l'eau et dans l'air ↔ SPDs volatils

5 cohortes mère-enfant pour le suivi des effets reprotoxiques à

travers différents indicateurs :

- petit-poids gestationnel
- accouchement prématuré
- mort fœtale tardive
- anomalies congénitales
- qualité du sperme

- **Elaboration d'un modèle d'évaluation du bénéfice /risque de la désinfection**

Risque chimique à long terme versus risque microbiologique à plus court terme



2.2 Choix des relations dose-réponse

- Majorité des VTR_{SPDs} pour des effets cancérogènes sans seuils
- Peu de VTR élaborées pour les effets reprotoxiques ou développementaux
- Evolution du choix des marqueurs d'effets à prendre en compte
Marqueurs tardifs → marqueurs précoces
- Majorité des VTR_{SPDs} pour la voie d'ingestion



2.3 Représentativité de l'exposition

- Données THMs essentiellement ↔ Surveillance réglementaire
- Evolution des concentrations dans le réseau ↔ Modélisation (Anses-InVS)
- Contribution des 3 voies d'exposition
 - THMs > 80% par inhalation et ~ 10% par ingestion
 - HAAs ~ 100% par ingestion (USEPA – Rice et al, 2011)
 - HANs > 90% % par ingestion
- Des populations vulnérables
 - Femmes enceintes
(exposition du fœtus lors des phases précoces du développement)
 - Jeunes enfants
- Prise en compte des multi-expositions (piscine, ...) et expositions passées

2.4 Caractérisation des risques sanitaires

Etude [InVS, 2007]



- Objectif initial
 - Risques associés à la présence de 4 THMs
 - Intégration des 3 voies d'exposition (ingestion, inhalation, contact cutané)
- Données utilisées
 - VTR retenue pour le chloroforme (CHCl_3)
 - Des réserves sur les autres VTR (CHCl_2Br , CHClBr_2 , CHBr_3)
- Résultats
 - Des concentrations conformes à la réglementation
 - Risque calculé non négligeable $>$ seuil OMS (10^{-5})
 - Contribution significative de la voie inhalation pour le chloroforme
- Recommandations
 - Prise en compte des 3 voies d'exposition
 - Qualité des relations doses-réponses (VTR) pour réduire les incertitudes
 - Des enjeux sanitaires associés à la réduction des précurseurs des SPDs



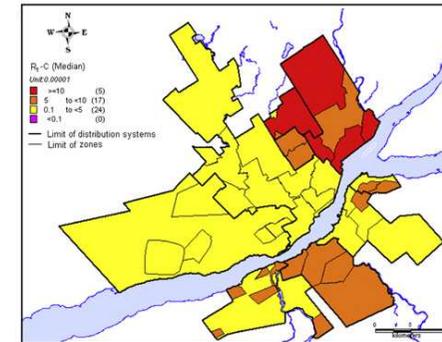
2.4 Caractérisation des risques sanitaires

Etude [Ville de Laval, Québec, 2010]



Données d'entrée

- 4 THMs et 1 HAA (DCAA)
- 9 systèmes de potabilisation (intégrant la chloration)
- Intégration des **3 voies d'exposition** (ingestion, inhalation, contact cutané)
- Approche probabiliste (Monte Carlo)



Résultats

- Risques de cancers (CR) influencés par la spéciation des THMs (bromés versus non bromés)
- Pour 5 zones où $\sum 4\text{THM} < \text{standards réglementaires}$: **95ème percentile des CR > seuils USEPA (10^{-4})**

Recommandations

- **Seuils réglementaires $\sum 4\text{THM}$ potentiellement pas suffisamment protecteurs pour la santé**
- **Spéciation des THMs à prendre en compte**

3

Travaux en cours





3. Axes de R&D identifiés ou engagés

- Nouveaux concepts d'évaluation de la toxicité des mélanges
 - Couplage des outils bio-analytiques pour le suivi de la qualité de l'eau
 - Etudes de corrélation entre outils biologiques *in vitro* / *in vivo*
- Mesure de l'exposition
 - Des campagnes d'occurrence en France (HAAs, HAN, nitrosamines, ...)
 - Etude de la contribution des différentes voies d'exposition/SPDs
 - Développement de modèles prédictifs des SPDs en réseau
- Réduction des expositions
 - Compréhension des mécanismes de formation des SPDs
 - Développement d'outils intégrés d'optimisation des filières de potabilisation
- Caractérisation des risques
 - Poursuite du suivi des cohortes mères-enfants ↔ effets reprotoxiques
 - Evaluation du bénéfice-risque de la désinfection – validation du modèle
 - Développement d'une méthodologie appropriée pour l'évaluation des risques intégrant la complexité du mélange des SPDs

Merci de votre attention

22/02/2012 Veolia Environnement Recherche & Innovation



Qualité des eaux et santé publique - Limites des connaissances - et nouveaux enjeux - Risques chimiques