



Les multi-expositions : un défi pour l'évaluation du risque



Comprendre le monde,
construire l'avenir®

Évaluer les risques sanitaires liés à la multiexposition aux micropolluants dans les eaux



Yves Lévi

Université Paris Sud, Univ. Paris Saclay,
Faculté de Pharmacie : UMR 8079, CNRS, AgroParisTech



Quelles spécificités pour l'eau ?

- DES eaux : douces saumâtres ou salées, usées traitées ou non, surfaces, souterraines, consommables, conditionnées ou non
 - Spécificités : bassin versant (démographie, activités, urbanisation, imperméabilisation, paysages...)
 - Variabilités climatiques : saisons, pluviométrie, température
 - Usages : énergie, agriculture, domestique, industrie, transports...
 - « Usagers » : biotope, Homme (sensibilités diverses, vieillissement...)
 - Acteurs : Collectivités locales et territoriales, DGS/ARS, AFB, ANSES, Santé Publique-France, Agences de l'eau ...
 - Le réceptacle final de la plupart de nos déchets depuis toujours
 - Une grande préoccupation des citoyens
-

Combinaison de pressions

Démographie

Qualité de vie
Nouveaux besoins
Méga-Urbanisation
Extension des réseaux
Sécurité
Nouvelles expositions
Perception des risques

Usages

« Petit cycle »
Nouveaux polluants
Pathogènes

Stress hydrique

Pénurie
Pollution
Eutrophisation

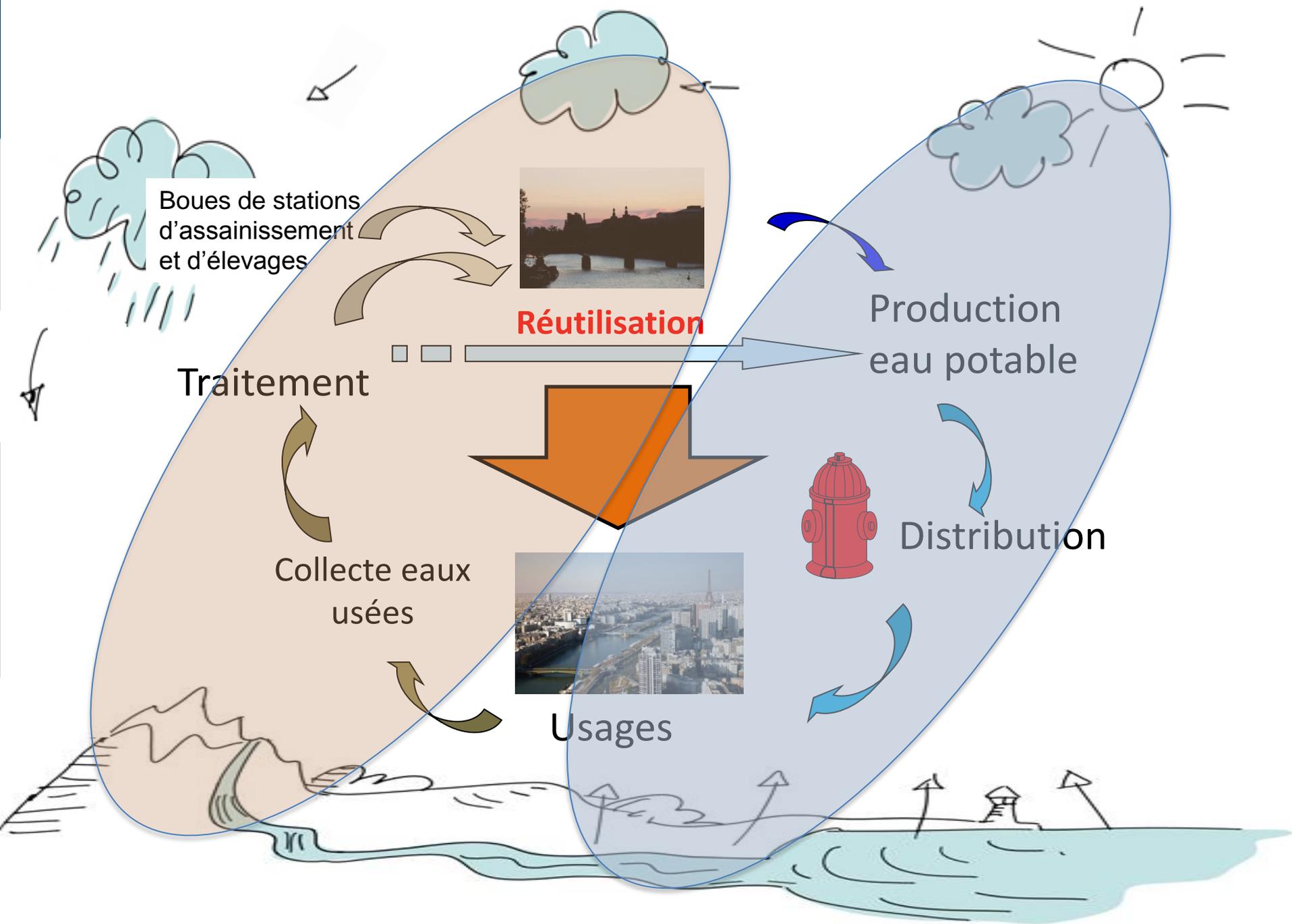
Nouvelles solutions

Changements climatiques

Augmentation de la demande en eau
Inondations
Concentrations en polluants augmentées à l'été
Réseaux et tours aérorefrigérantes ...

- Barrages/Stockages
- Transports longue distance
- Dessalement
- Recherche d'aquifères
- Usage eaux usées traitées ou non
- Usage eaux pluviales
- Déplacements de populations ...

Modéliser les fragilités/vulnérabilités des populations, les évolutions qualitatives et quantitatives tout en prenant en compte les « traditions » locales



L'eau au sein de l'exposome

Facteurs globaux

Habitat, climat,
conditions de travail,
économiques,
sociaux, stress,
industrialisation...

Facteurs spécifiques

Métabolisme, sexe,
activité physique, âge,
microbiote, pratiques
addictives, hygiène, ...

Dangers

Chimiques,
Physiques,
Biologiques,
Sociaux,
Psychologiques



Voies d'exposition

Pulmonaire,
Cutanée,
Digestive

Multiexposition - Risque spécifique ?

**Savoir évaluer les effets à moyen et long termes pour guider
les décisions d'investissement**

Deux niveaux de préoccupations

Risques écotoxiques

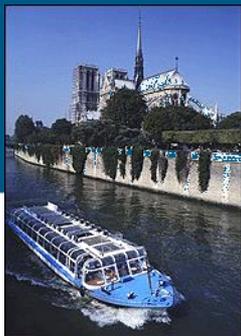
- Directs ou indirects (eutrophisation)
- Préoccupe peu les décideurs sauf en cas de crise (chlordecone, algues vertes, PCB, site industriel pharmaceutique)
- Des acteurs pourtant très concernés : STEU, directives européennes, centrales de production d'électricité, pressions sur le monde agricole ...

Risques sanitaires

- Directs ou indirects : boisson, inhalation, contamination des aliments
- Toute la population en tenant compte des diversités de sensibilité

De la ressource au robinet, une hiérarchie des risques est-elle concevable ?

Eau potable : Chaque étape est concernée



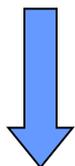
SEDIF



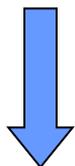
SEDIF



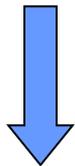
Ressource



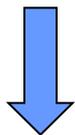
Usine



Réservoirs



Réseau
public



Réseau
Privé + stockage

Micro et macro polluants, précurseurs de sous-produits de désinfection

Sous-produits de désinfection, impuretés des réactifs, fuites de réactifs

Revêtements étanchéité, contamination aérienne

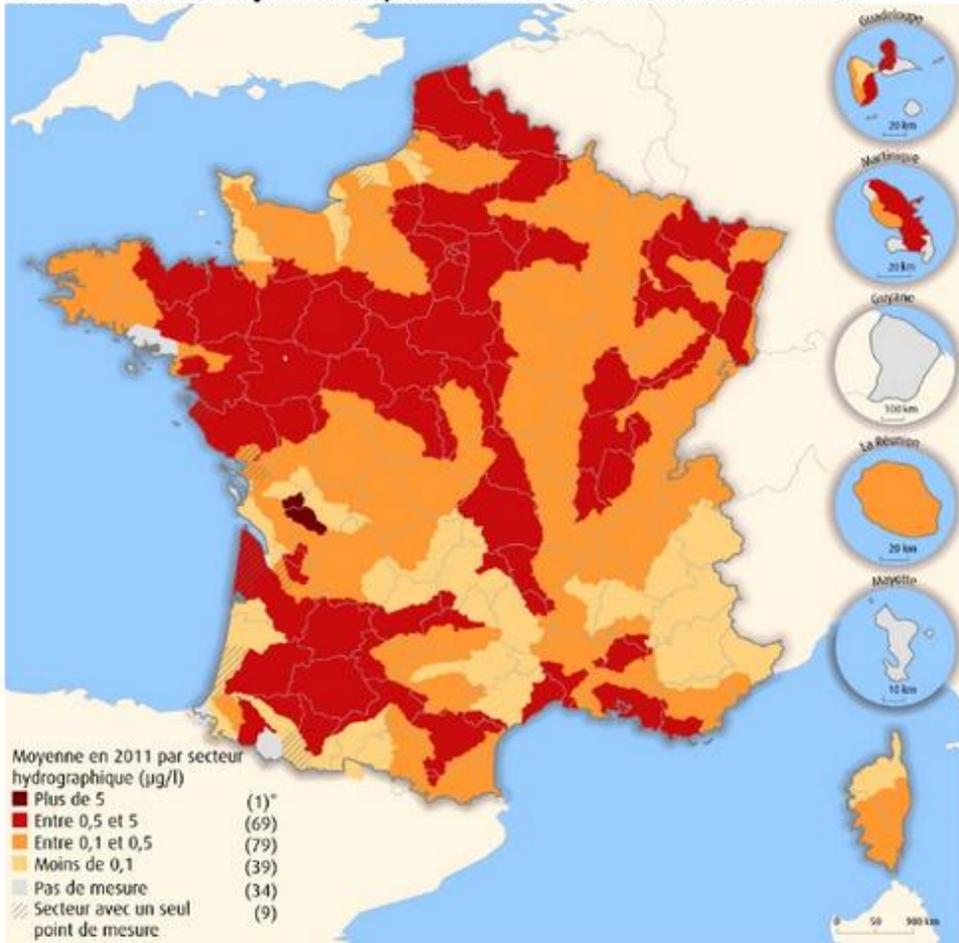
Matériaux, revêtements, travaux, accidents

Canalisations, revêtements, carafes ...

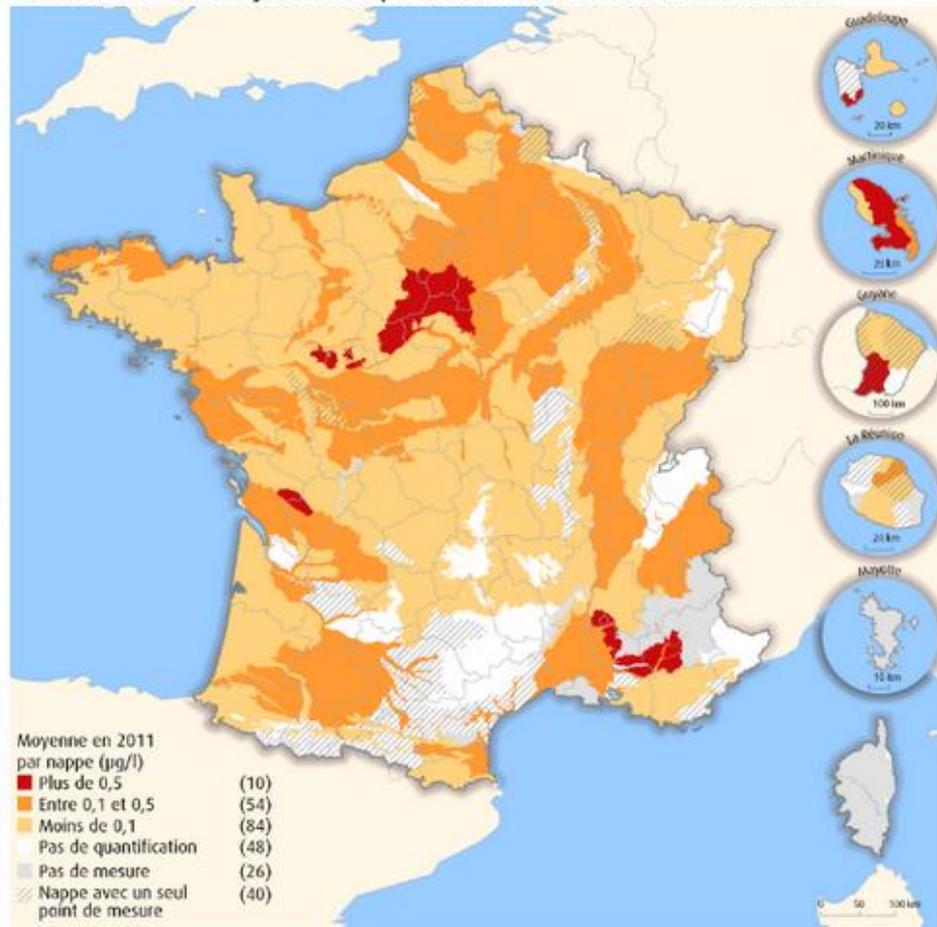


Pesticides et ressources

Concentrations moyennes en pesticides dans les cours d'eau en 2011



Concentrations moyennes en pesticides dans les eaux souterraines



Source : SOeS d'après la BDRHFV1 du BRGM, agences de l'eau, offices de l'eau BRGM, banque de données ADES, 2013, réseaux RCS et RCO Traitement : SOeS, 2013

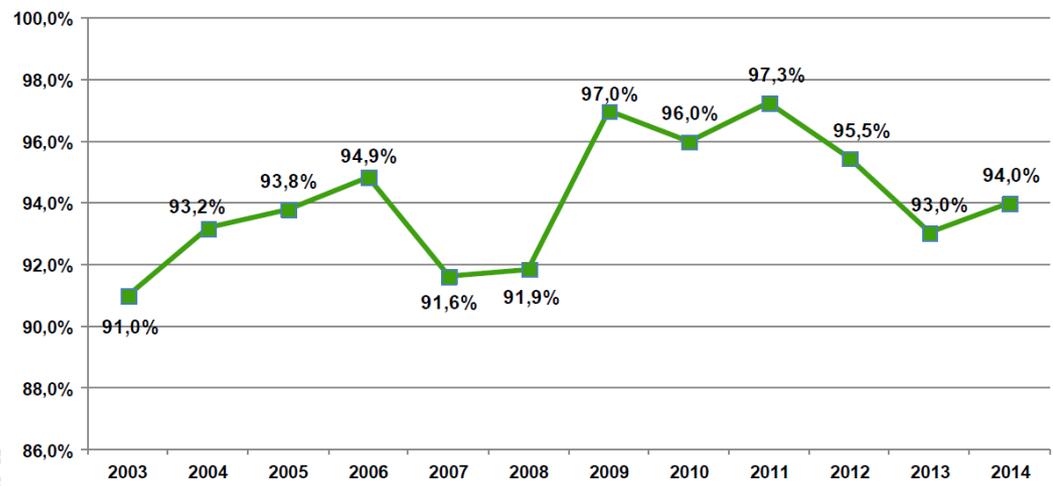
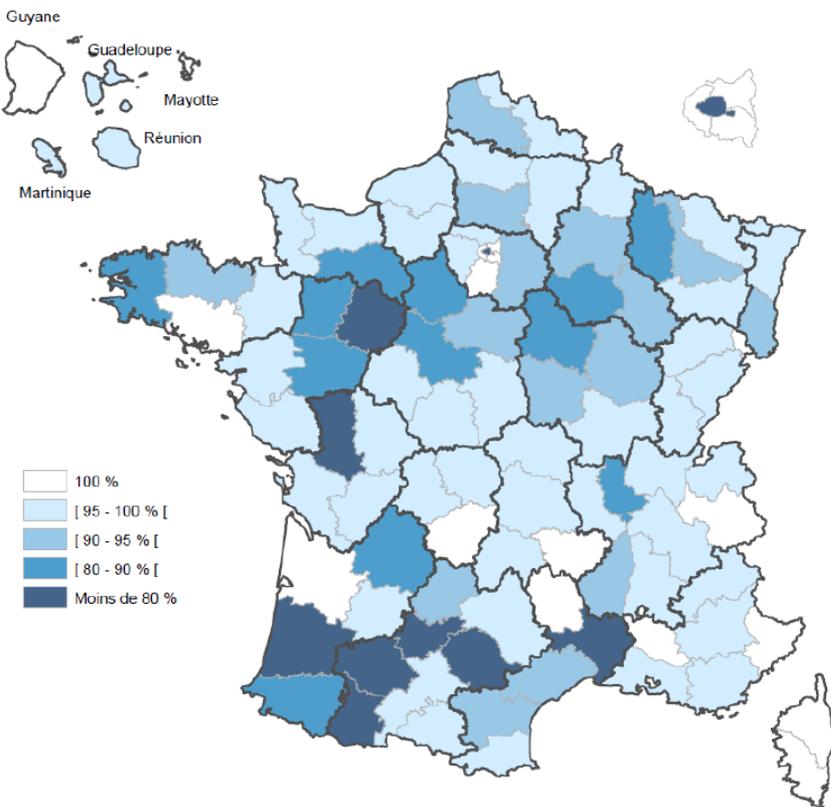
■ > 5 µg/L ■ 0,5 > > 5 ■ 0,1 > > 0,5 ■ < 0,1 µg/L

■ > 0,5 µg/L ■ 0,1 > > 0,5 ■ < 0,1 µg/L

Pesticides et eau destinée à la consommation humaine

Situation française 2014

- Conformité : 94 % de la population
- Non conformité rendant l'eau non potable : 0,005 % soit 262 habitants

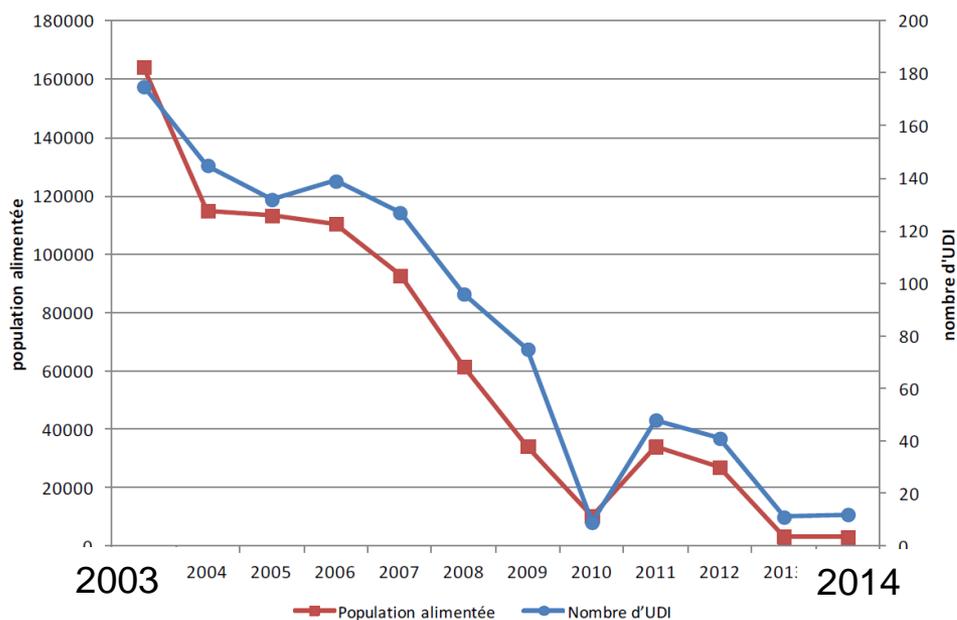


Source : Ministère chargé de la santé – ARS – SISE-Eaux

**Limites de qualité : 100 ng/L individuel
500 ng/L mélange
(sauf qq exceptions)**

Valeurs de gestion

Notion de métabolites pertinents !



Évolution de la population et du nombre d'UDI alimentées par de l'eau ayant conduit à une restriction d'utilisation pour les usages alimentaires entre 1999 et 2013 à cause des pesticides

Molécules à l'origine du classement en situation NC1 ou NC2 de plus d'une UDI en 2014	En situation NC1	
	Nombre d'UDI	Pourcentage des UDI en situation NC1 ou NC2 (*)
Atrazine déséthyl	351	43,12 %
Atrazine déséthyl déisopropyl	247	30,34 %
Métolachlore ESA	128	15,72 %
Bentazone	27	3,32 %
Atrazine	24	2,95 %
2,6 Dichlorobenzamide	22	2,70 %
Métolachlore	22	2,70 %
Métolachlore OXA	17	2,09 %
Terbuméton -desethyl	17	2,09 %
Dimetachlore	17	2,09 %
Alachlore ESA	15	1,84 %
Isoproturon	10	1,23 %
Atrazine déisopropyl	8	0,98 %
Chlortoluron	8	0,98 %
Métazachlore	7	0,86 %
Métaldéhyde	6	0,74 %
Métazachlore ESA	6	0,74 %
Terbutylazin déséthyl	6	0,74 %
Acétochlore ESA	5	0,61 %
AMPA	5	0,61 %
Oxadixyl	5	0,61 %
Diméthénamide	5	0,61 %

Une très large diversité de dangers



Plastifiants

Radio-éléments

Médicaments

Pesticides

**Détergents
Biocides**

**Faibles doses
Diversité
Chronicité
Mélanges
Effets multiples
...**

Cosmétiques

Métaux

Solvants

Nanoparticules

Hydrocarbures

**Sous produits
de désinfection**

Cyanotoxines

**Intermédiaires
de synthèse**



Polluants prioritaires

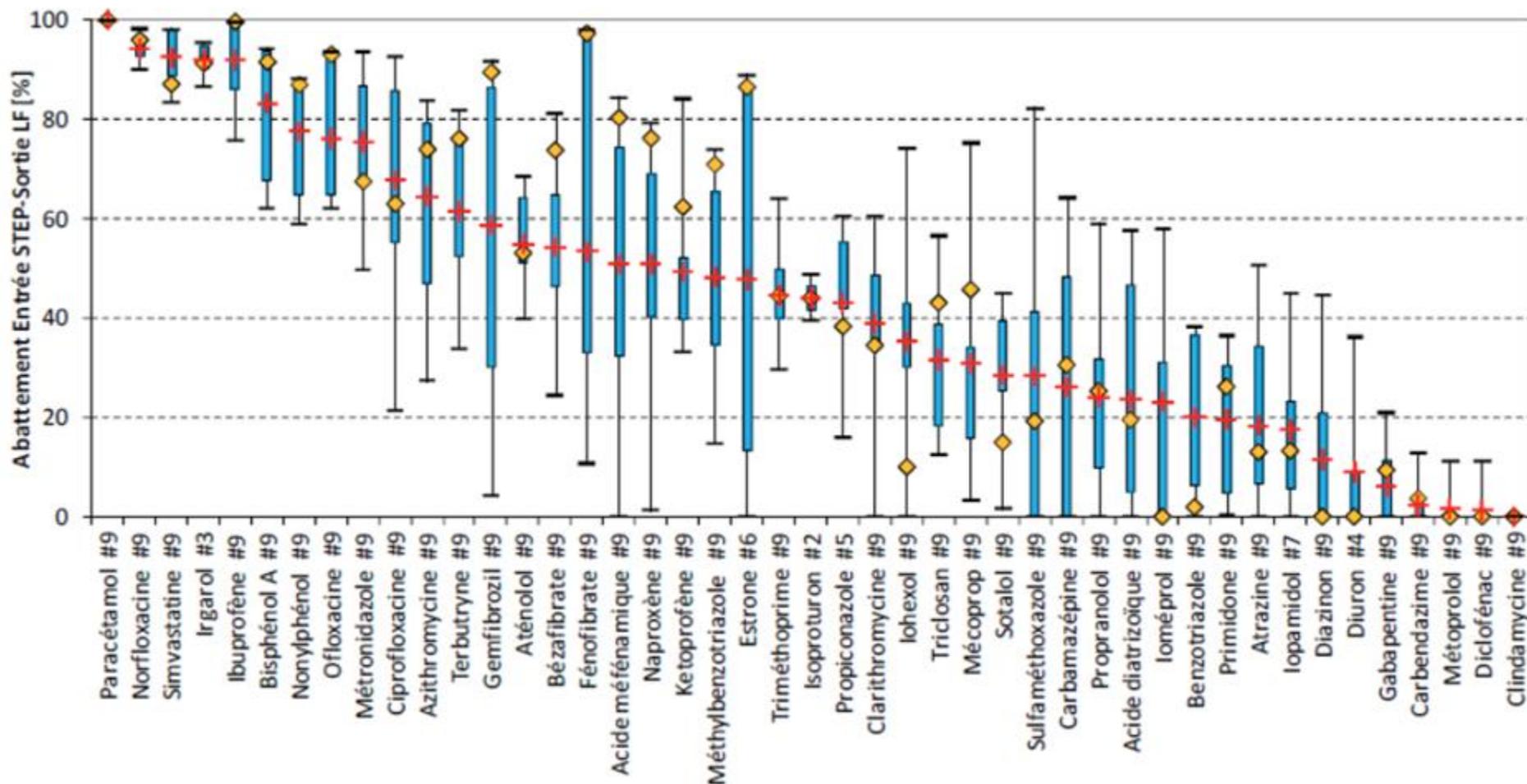
Alachlore		
Anthracène		Trichlorobenzène
Atrazine		Trichlorométhane (chloroforme)
Benzène		Trifluraline
Diphényléthers bromés		Dicofol
Cadmium et ses composés		Acide perfluorooctanesulfonique et ses dérivés (perfluoro-octanesulfonate PFOS)
Chloroalcanes, C ₁₀₋₁₃		Quinoxyfène
Chlorfenvinphos		Dioxines et composés de type dioxine
Chlorpyrifos (éthylchlorpyrifos)	Hexachlorobenzène	Aclonifène
1,2-dichloroéthane	Hexachlorobutadiène	Bifénox
Dichlorométhane	Hexachlorocyclohexane	Cybutryne
Di(2-ethylhexyle)phthalate (DEHP)	Isoproturon	Cyperméthrine (1°)
Diuron	Plomb et ses composés	Dichlorvos
Endosulfan	Mercuré et ses composés	Hexabromocyclododécane (HBCDD)
Fluoranthène	Naphtalène	Heptachlore et époxyde d'heptachlore
	Nickel et ses composés	
	Nonylphénols	Terbutryne
	Octylphénols (*)	
	Pentachlorobenzène	
	Pentachlorophénol	
	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (?)	
	Simazine	
	Composés du tributylétain	

Sous surveillance (Watch list)...

Diclofenac, 17-β-œstradiol, 17-α-ethinylœstradiol, Oxadiazon, Methiocarb, 2,6-ditert-butyl-4-methylphenol, Tri-allate, Imidacloprid, Thiachloprid, Thiamethoxam, Clothianidine, Acetamiprid, Erythromycine, Clarithromycin, Azithromycin, 2-Ethylhexyl 4-methoxycinnamate

Réductions dans une STEU Urbaine

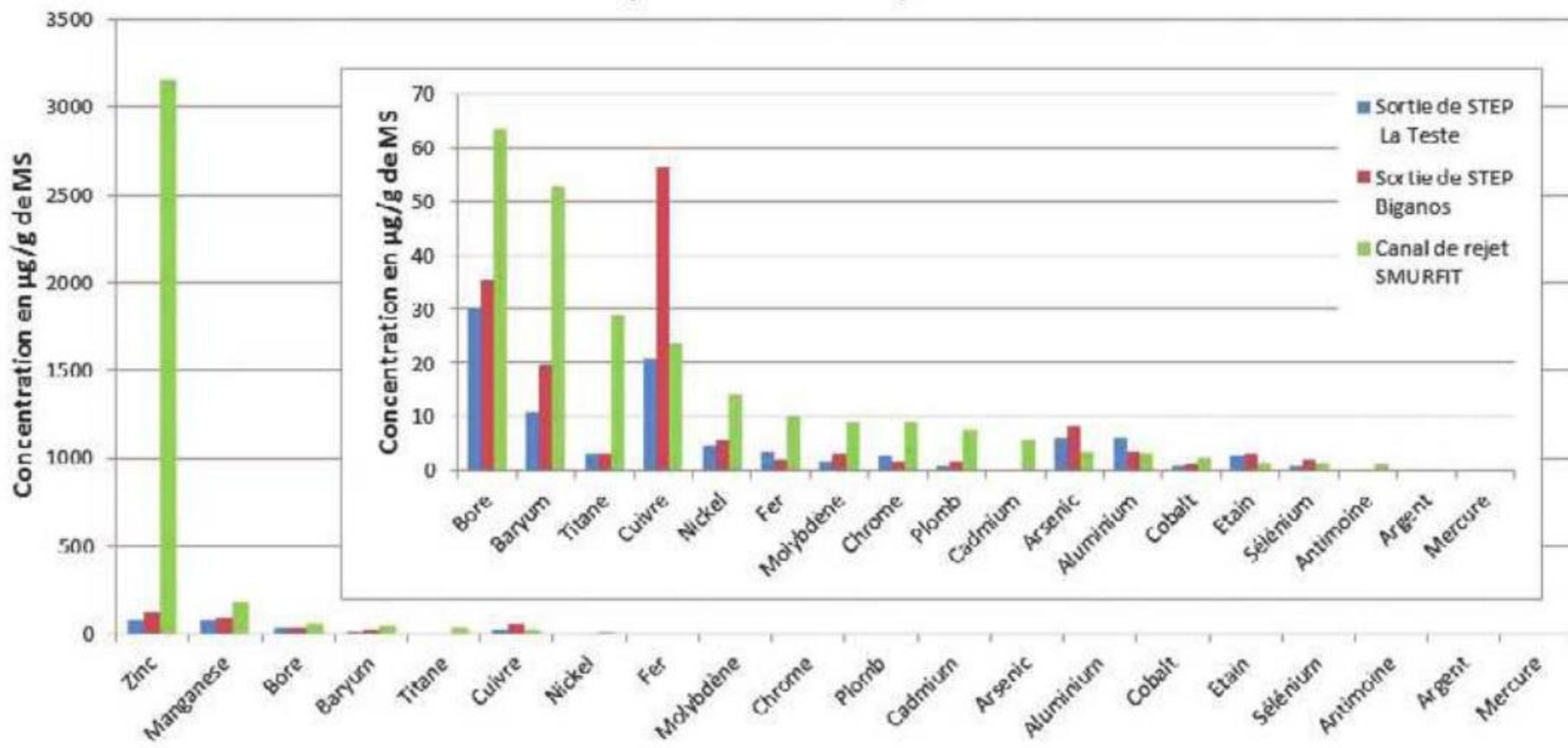
T. Buclin, Univ Lausanne



Margot *et al.* Étude des traitements de micropolluants dans les eaux usées. Rapport final sur essais pilotes à la STEU de Vidy (Lausanne) 2011.

Ne pas oublier les traces métalliques

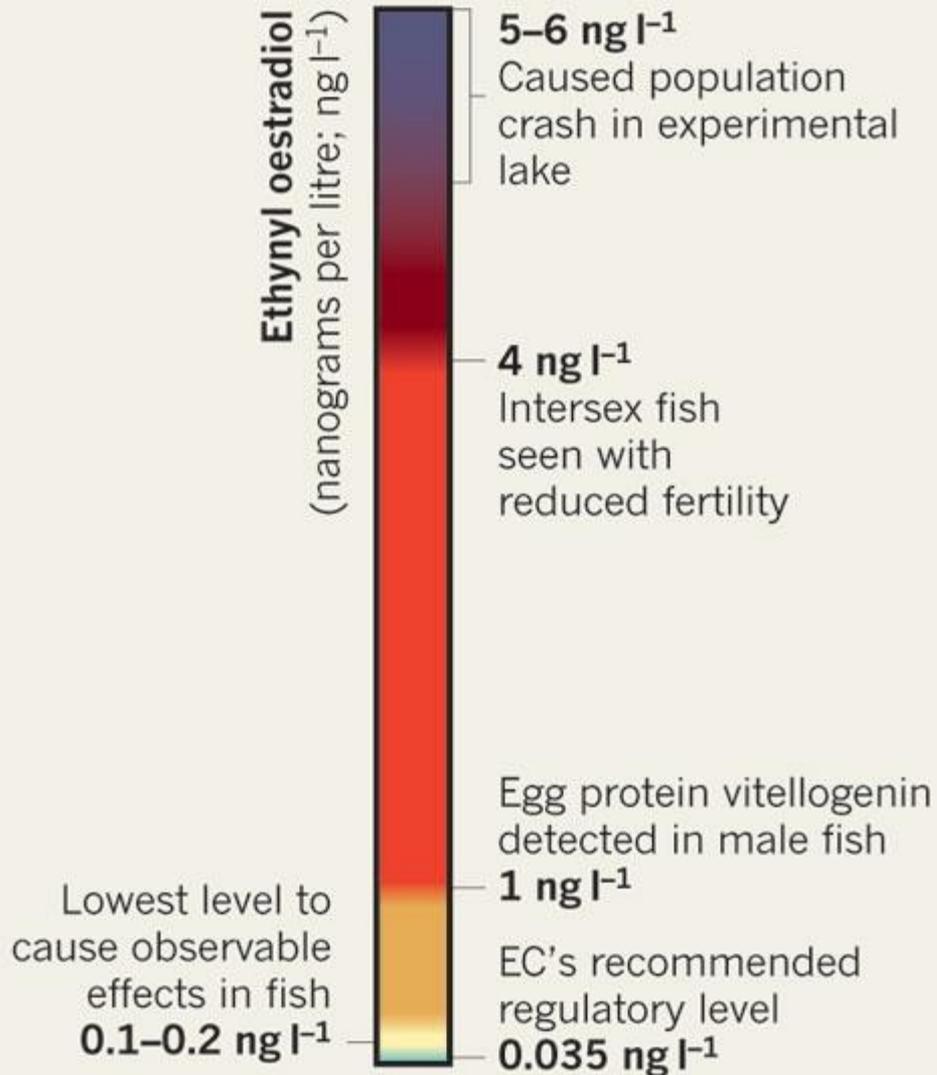
Empreinte métallique - Réseau Aval



Projet norme européenne

RAGING HORMONES

The European Commission (EC) has proposed limiting the levels of the contraceptive hormone ethynyl oestradiol in surface water.



« ..Le gouvernement anglais, estime que l'eau traitée par environ 1 360 des usines d'assainissement du pays échouerait à répondre aux normes de qualité environnementales proposées par l'UE pour l'Ethinylœstradiol.

Rénover ces usines pour satisfaire cette norme couterait entre 26 et 30 milliards de livres.

Code de la santé publique

Limites de qualité µg/L		Limites de qualité		Références de qualité	
Acrylamide	0,1	Antimoine	5 µg/L	Aluminium	200 µg/L
Benzène	1	Arsenic	10 µg/L	Ammonium	0,1 mg/L
Benzo [a] pyrène	0,01	Baryum	0,7 mg/L	Chlorites	0,2 mg/L
Chlorure de vinyle	0,5	Bore	1 mg/L	Chlorures	250 mg/L
1,2-Dichloroéthane	3	Bromates	10 µg/L	Conductivité	2500 µS/cm
Epichlorhydrine	0,1	Cadmium	5 µg/L	pH	≥ 6,5 et ≤ 9
Pesticides	0,1 et 0,5 total	Chrome	50 µg/L	Fer	200 µg/L
Total Trihalométhanes	100	Cuivre	2 mg/L	Manganèse	50 µg/L
H.A.P.	0,1	Cyanures	50 µg/L	Sulfates	250 mg/L
Microcystine-LR	1	Fluorures	1,5 mg/L	Sodium	200 mg/L
Tétra et trichloréthylène	10	Plomb	10 µg/L	Température	25°C
		Mercure	1 µg/L	Turbidité	0,5 NFTU
		Nickel	20 µg/L	COT	2 mg/L
		Nitrates	50 mg/L	Oxydabilité	5 mg/L O ₂
		Nitrites	500 µg/L		
		Sélénium	10 µg/L		

Aller au-delà de la réglementation ?

Continuum scientifique
De la toxicologie cellulaire à l'écologie
Épidémiologie



Médias



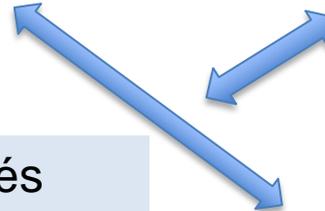
Consommateur
Direct ou indirect
Associations



Autorités
Législateurs



Gestionnaires eaux usées
Risque environnemental
Prévoir ses investissements



Gestionnaires eaux potables
Risque sanitaire
Prévoir ses investissements

Convergence dans la démarche d'évaluation des risques

- **Identification des dangers** : liste trop longue et incomplète (métabolites, produits de dégradation, sous-produits de la désinfection ...). La liste des émergents ne cesse de s'amplifier. Très peu de données sur les nanoparticules, microplastiques Attention à la fiabilité et l'interprétation des méthodes non ciblées qui accentuent le doute.

- Effets combinés ! **Travailler sur les mélanges**

- **Relation dose-réponse**
 Démarche européenne en développement. Ne peut être qu'une batterie d'essais. Problème de reconnaissance et d'intérêts financiers. **Importance des bioessais.**

- **Mesure des expositions** : exposition globale et exposition spécifique. Un travail énorme. Importance des études type INCA, EAT.

OMS : Prédire les effets pour un adulte consommant 2L d'eau par jour pendant 70 ans !

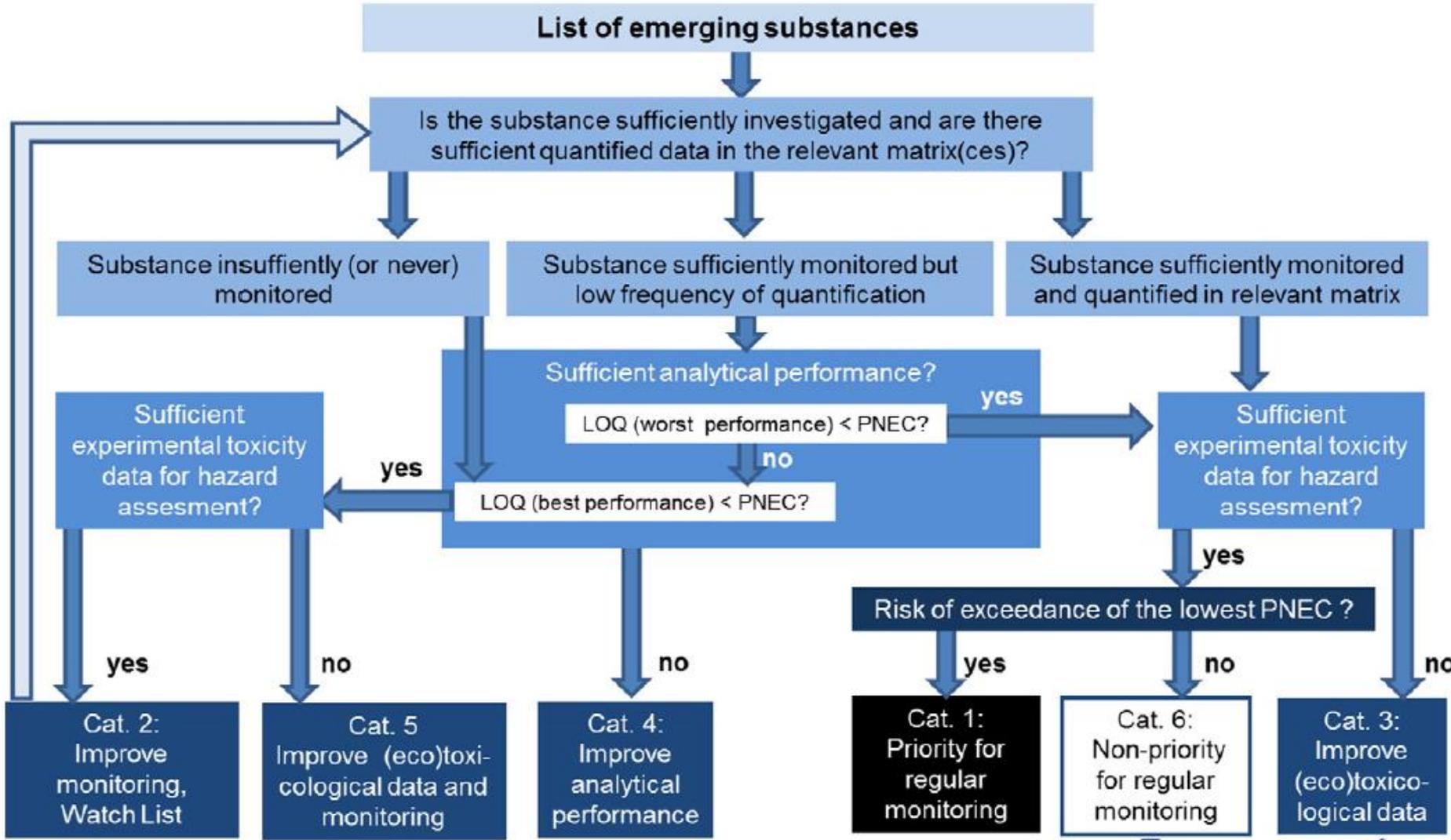
De nombreux facteurs interférents

- Échantillonnage : géographique et temporel. Limitation de budget
Ressource : variabilité selon la pluviométrie, masse d'eau, saison
Eau traitée : sortie usine, réseau, après réseau intérieur, stockage et dispositifs annexes
- Prélèvement : Unique, moyenné sur le temps et le débit, intégrateurs passifs, biomarqueurs d'exposition
- Extraction et préparation des extraits : Choix SPE, filtration des MES, évaporation à sec, reprise par solvants ...

Concentrer jusqu'à quelle limite ??

- Interaction matière organique naturelle
 - Essais *in vitro* / *in vivo* : temps de contact, métabolisation, régulation, résilience ...
-

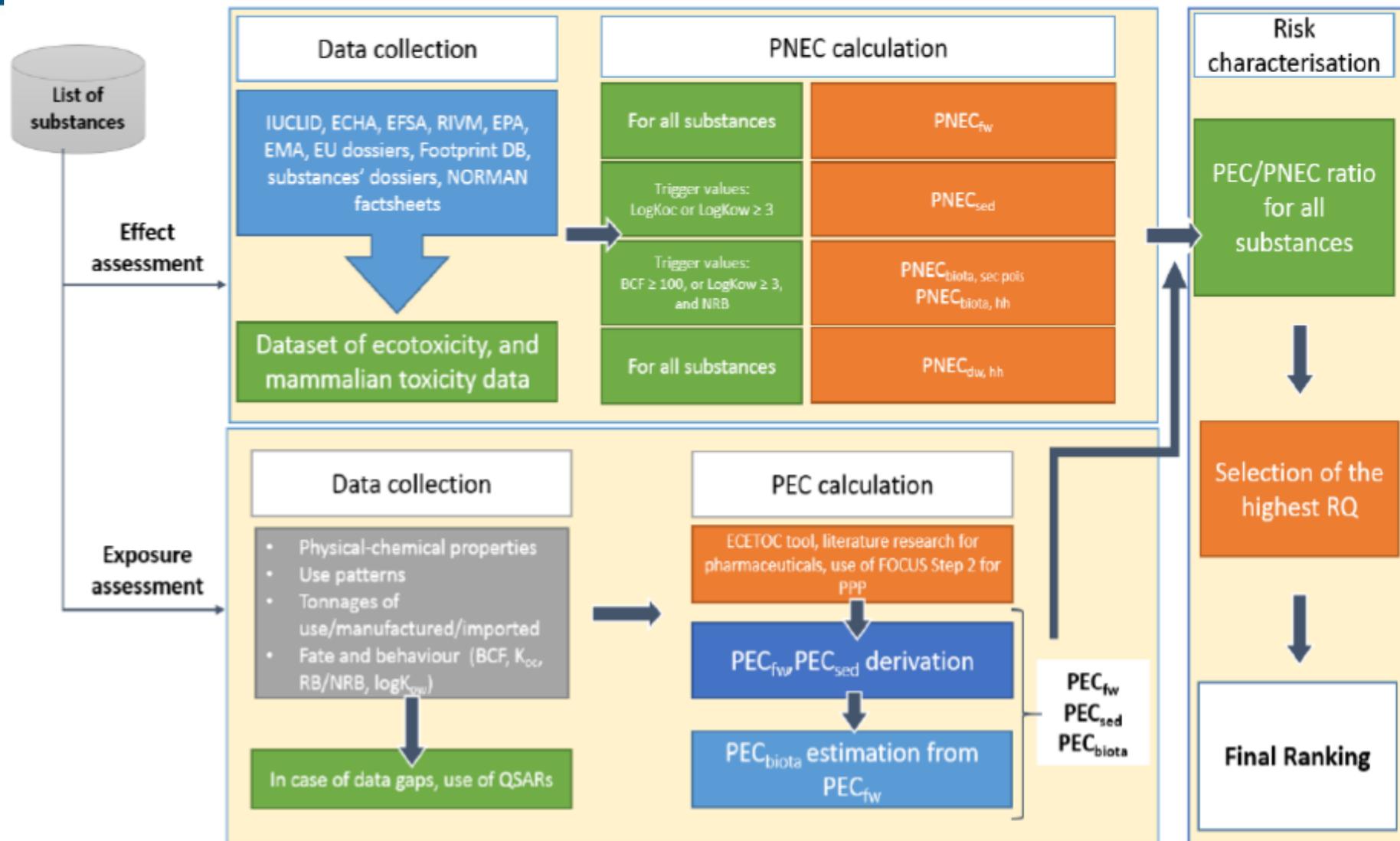
Prioriser pour la surveillance environnementale



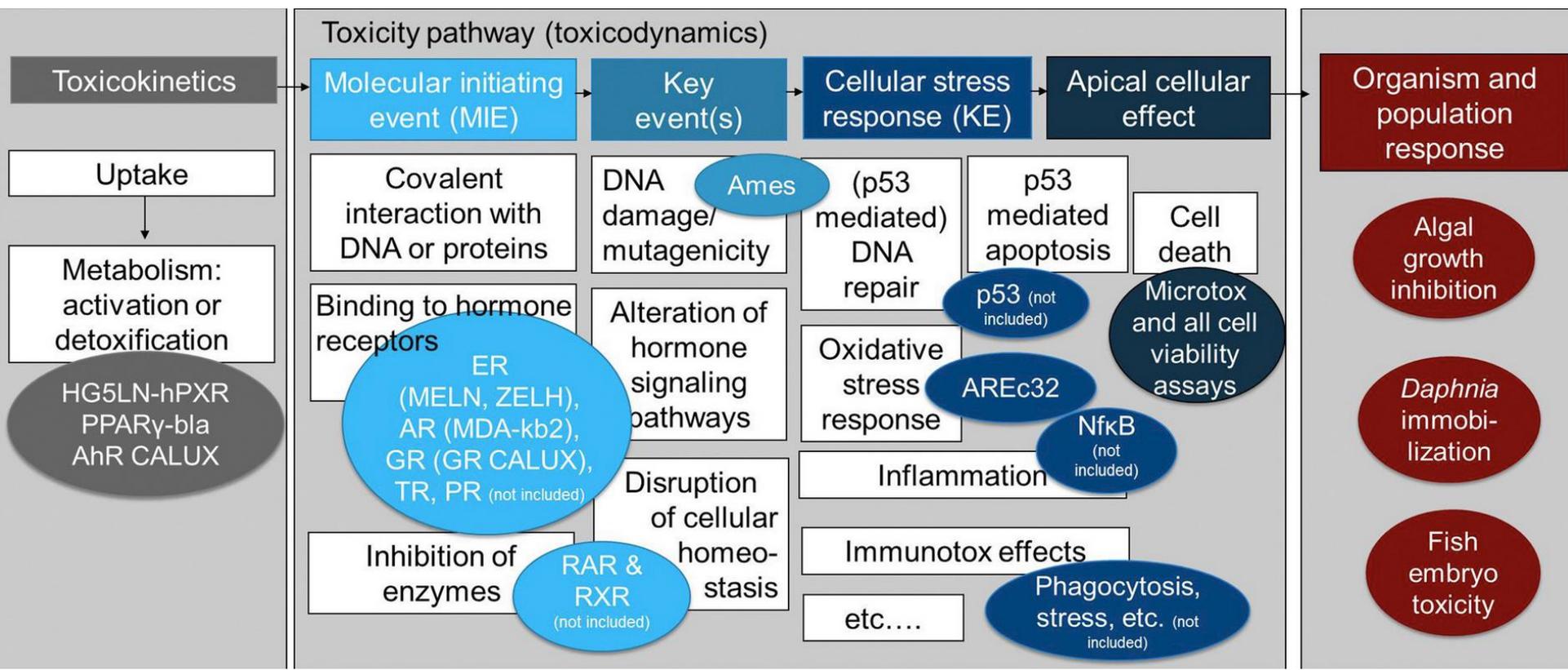
Categorization/prioritization scheme suggested by NORMAN network (Dulio and von der Ohe, 2013).

Novel endpoints

Hiérarchisation liste sous surveillance



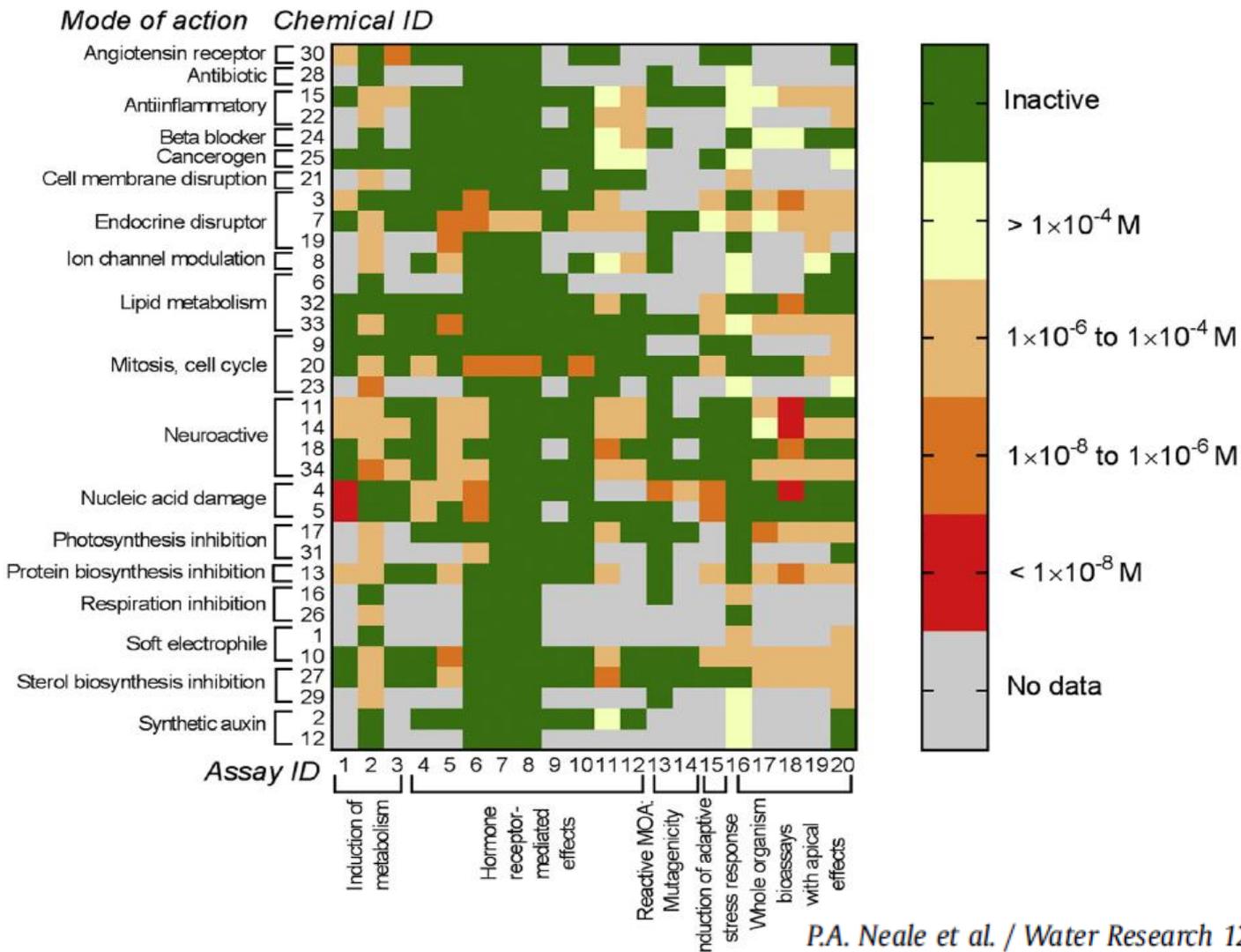
Un panels de bioessais pour répondre à une question



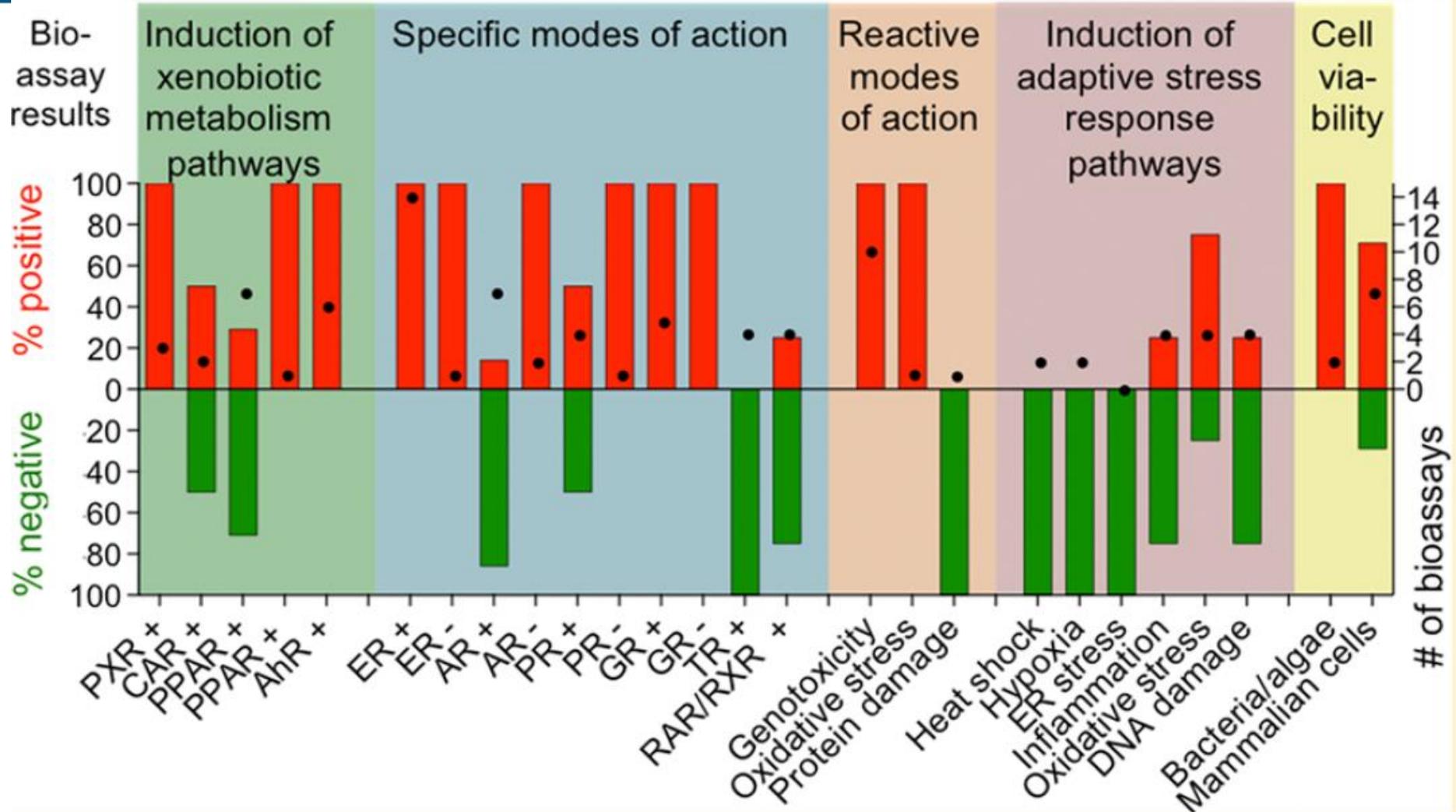
Mesures individuelles / image exploitable ?

Molécules

Effets



Cellular toxicity pathway:



Towards the review of the European Union Water Framework Directive: Recommendations for more efficient assessment and management of chemical contamination in European surface water resources

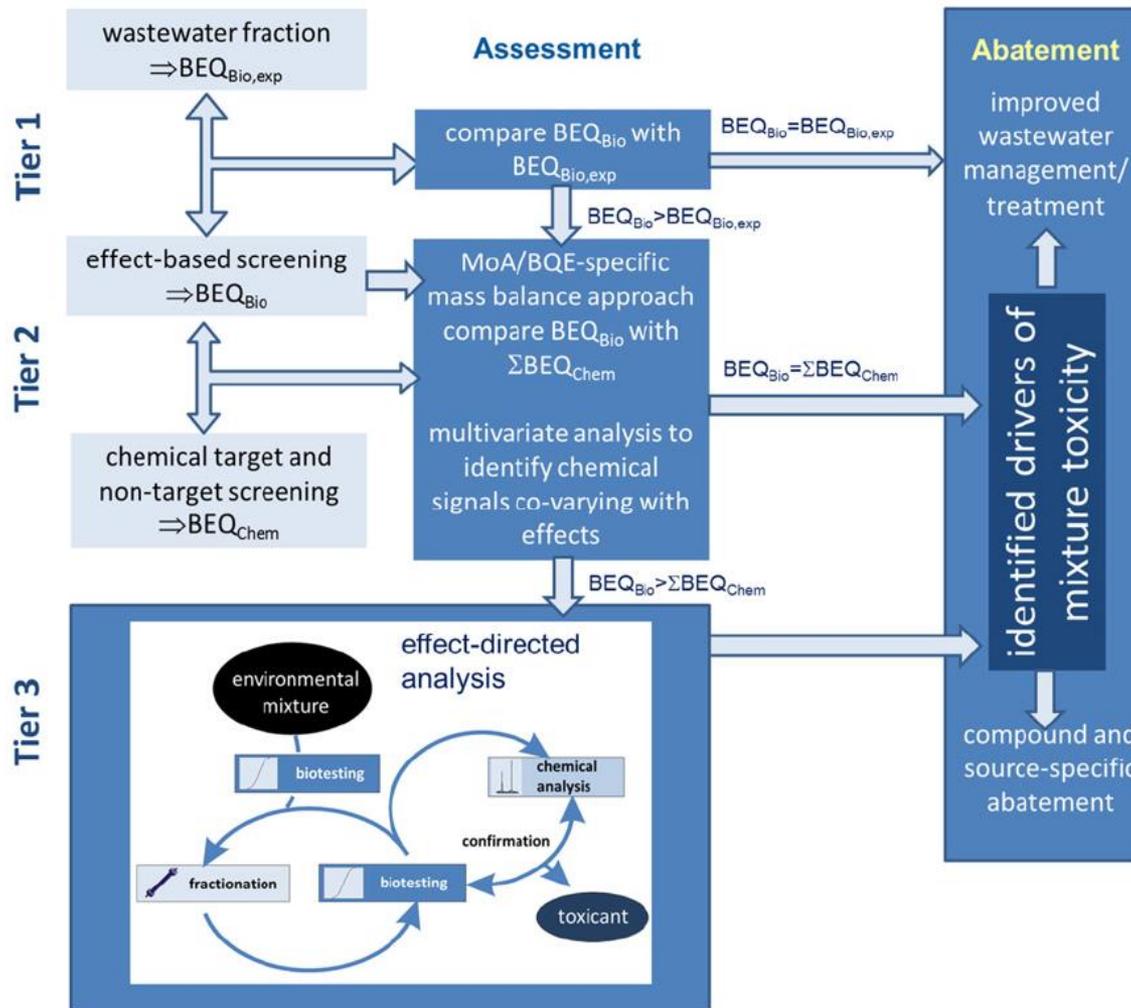
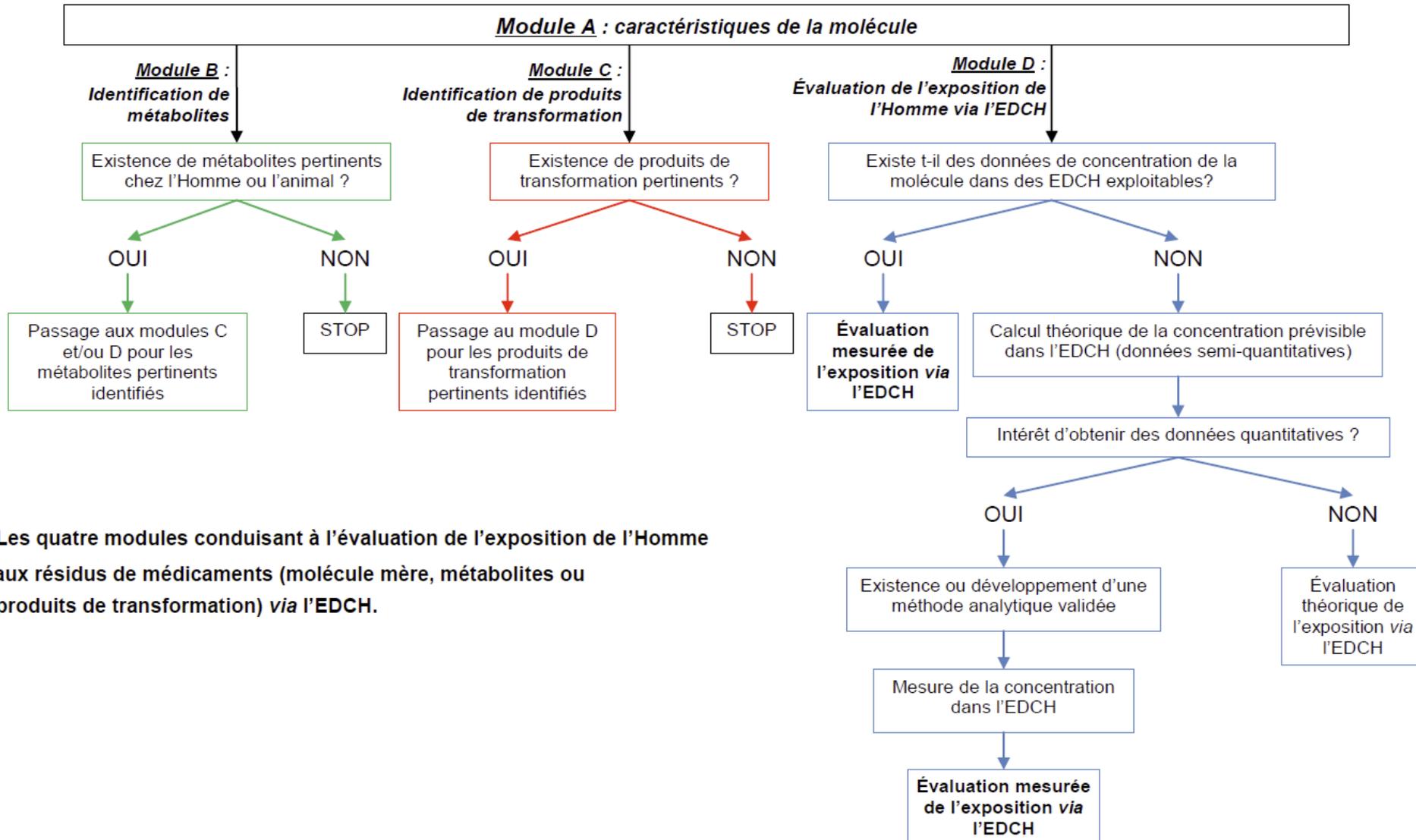


Fig. 2. Recommended tiered approach for enhanced investigative monitoring. Terms are defined as: BEQ_{Bio} : biologically derived BEQs, $BEQ_{Bio,exp}$: BEQ_{Bio} expected from benchmarking for a specific fraction of wastewater, BEQ_{Chem} : BEQ derived from chemical analysis.

BEQ=bioanalytical equivalents

MoA=Mode of action



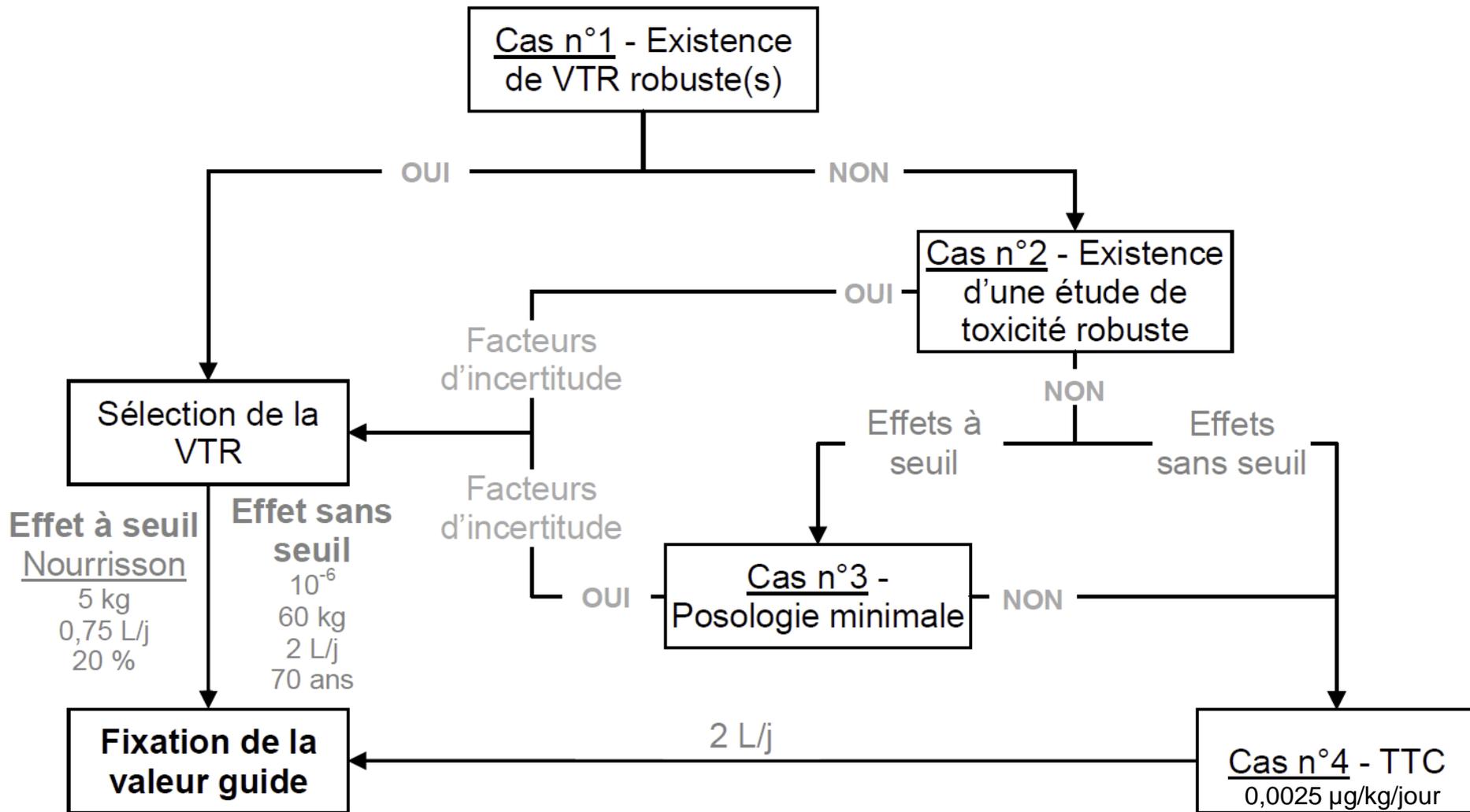


Schéma de la démarche de fixation de la valeur guide adoptée pour les résidus de médicaments dans les EDCH

Approche « *in vivo* »

Eau brute

Eau potabilisée

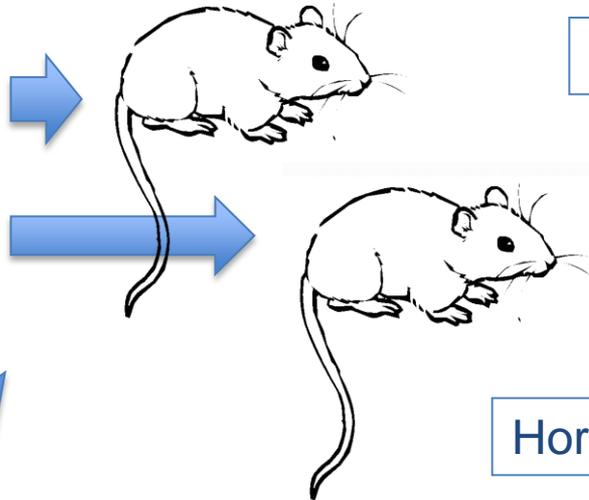
Eau Osmosée chlorée

Eau Minérale Naturelle



Concentration 100 X

Un an, 2 générations



Comportement

Reproduction

Développement

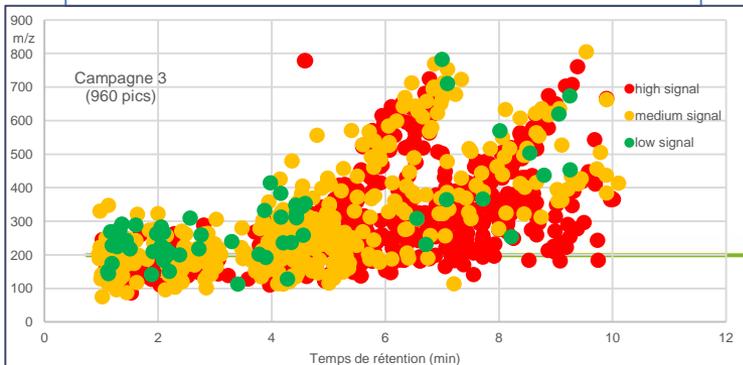
Cytologie organes

Hormones plasmatiques

Approche microbiote

Caractérisation chimique
Minéraux, métaux, MO
Analyses ciblées
Analyses non ciblées (CLHP-HR SM/SM, CG 2D)

Bio-essais *in vitro*
Tox cellulaire
PE récepteurs ER
PE récepteurs AR
SOS chromotest
Test comètes



Conclusions

- Besoins : des systèmes d'alerte, des prédicteurs de risques, des biomarqueurs d'exposition, biomarqueurs d'effets mais surtout des panels d'essais interprétables en termes de risques sanitaires.
- Demandeurs ambigus : risque environnemental et risque sanitaire
- De grands progrès récents
- Travaux pour la formalisation d'un panel de bioessais
- Forces et limites des bioessais : phase d'application, de diffusion et d'interprétation fondamentale
- Des traceurs par analyses chimiques envisageables ?
- Interprétation dans le cadre d'un *continuum* écotoxicologie-santé publique
- Aide de l'épidémiologie ?
- Amplifier la dynamique favorisant les travaux collaboratifs

Merci de votre attention



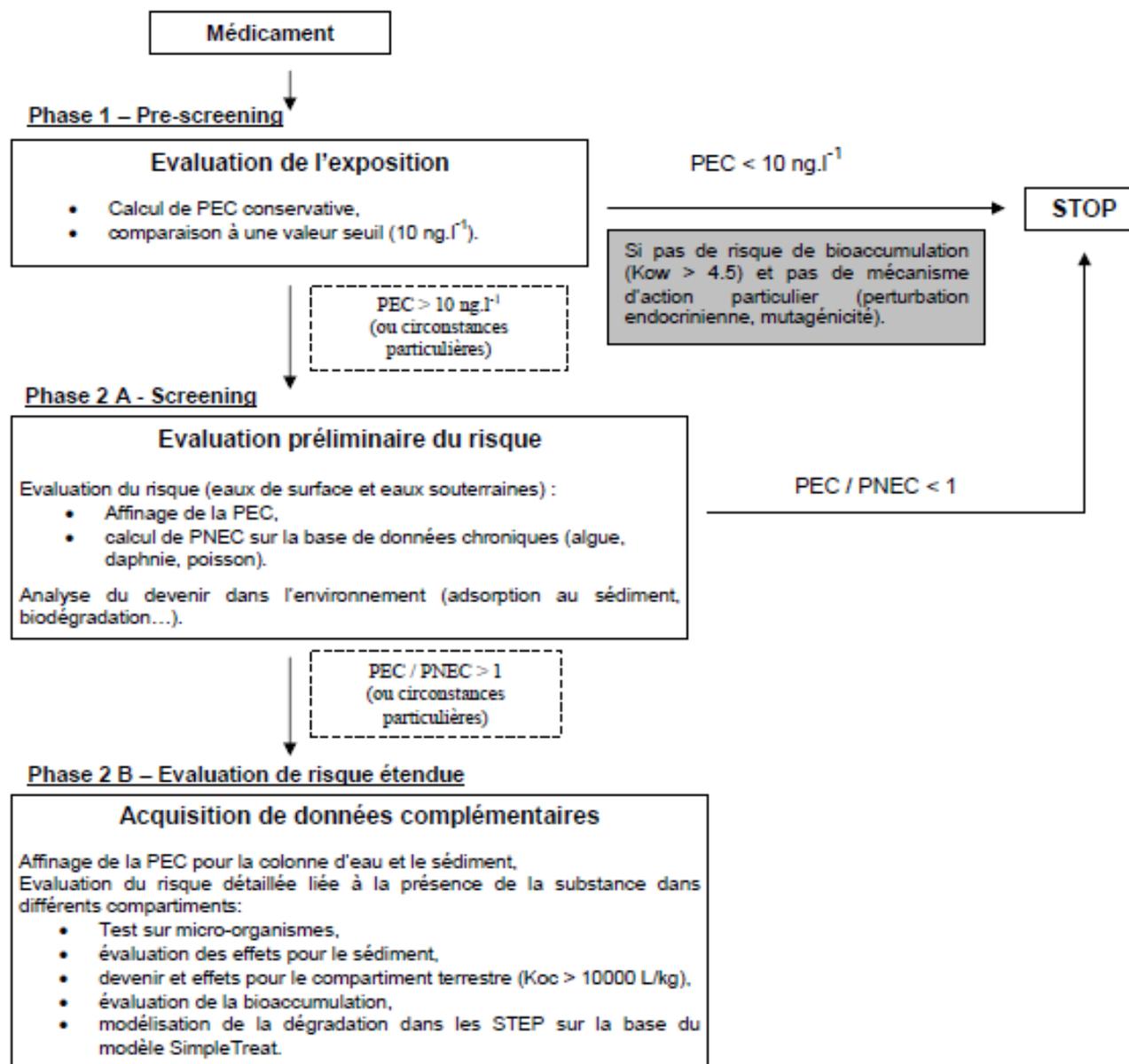


Figure 2 : Schéma de la procédure d'évaluation du risque environnemental de l'EMA (EMA 2006) pour les substances pharmaceutiques à usage humain.

(Modifié d'après Bound et Voulvoulis 2004).