



RECOMMANDATION DE LA SFSE SUR LA PRISE EN COMPTE DES MÉLANGES EN ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES

Cette recommandation s'adresse aux professionnels de l'évaluation des risques sanitaires.

La section « méthodologie d'évaluation des risques sanitaires » de la SFSE a pour objectifs de :

- 1) favoriser les échanges entre ses membres, praticiens de l'évaluation des risques sanitaires ;
- 2) améliorer les pratiques d'évaluation des risques sanitaires [1]. Elle a, en 2013, travaillé sur la prise en compte des mélanges en évaluation des risques sanitaires.

La SFSE considère que la problématique des mélanges est trop importante pour ne pas être prise en compte dans les évaluations des risques sanitaires. Elle constate que des méthodes ont été développées ; elles sont encore imparfaites, mais permettent de faire un pas important dans le sens d'une protection des personnes exposées. Elles doivent donc être utilisées. Ces améliorations des pratiques devront évoluer au fur à mesure des progrès de la recherche sur ce domaine, en intégrant de nouvelles approches.

La problématique des mélanges est trop importante pour ne pas être prise en compte dans les évaluations des risques sanitaires. L'homme est exposé dans son environnement à de multiples molécules. La problématique de l'impact sanitaire lié aux expositions à des mélanges que constituent les expositions réelles humaines est d'actualité, comme en témoignent les nombreux rapports d'expertise disponibles (IPCS, Commission Européenne, EFSA...). Or, les évaluations des risques sanitaires sont souvent conduites polluant par polluant, s'affranchissant ainsi *de facto* de la concomitance de l'exposition à des polluants qui s'additionnent, voire interagissent. Ces situations de co-expositions ne sont pas l'exception, mais au contraire la règle générale : sous-produits de combustion des énergies fossiles, sous-produits de désinfection des eaux, émissions de composés volatils et semi-volatils par les matériaux et produits, pesticides...

Les méthodes développées, bien qu'encore imparfaites, doivent être utilisées. À ce sujet la SFSE recommande :

- Une prise en compte itérative des mélanges en évaluation des risques sanitaires ;
- Une communication, une analyse et une reconnaissance institutionnelle des valeurs toxicologiques de référence « mélanges » publiées dans la littérature scientifique ;
- La réalisation de profils toxicologiques pour certaines co-expositions fréquentes.

Plusieurs approches ont déjà été développées pour la prise en compte des mélanges en évaluation des risques sanitaires, de la somme des QD¹ (quotients de danger) ou des ERI² (excès de risques individuels), aux facteurs de toxicité relative (*relative potency factors* ou RPF) en passant par les PODI (*point of departure index*) [2]. Ces démarches reposent sur l'additivité des doses ou des effets après un regroupement des substances par cible toxicologique (mêmes organes, ex. le rein ou mêmes effets, ex. le cancer), qui est l'une des hypothèses par défaut recommandée pour l'évaluation des mélanges. Cette hypothèse d'additivité s'affranchit donc de processus plus complexes incluant certains types d'interaction (antagonisme, potentialisation), qui sont considérés *a priori* comme peu probables [3] lors d'expositions à faibles doses. Le facteur limitant est, comme toujours en évaluation des risques sanitaires,

¹ QD = quotient de danger = exposition/VTR (valeur toxicologique de référence)

² ERI = excès de risque individuel = exposition × VTR (valeur toxicologique de référence)

la disponibilité des données, que ce soit en termes d'exposition mais également en termes de connaissance sur les effets sanitaires et les mécanismes d'action.

Pour le choix du niveau d'approche, un compromis est souvent à trouver entre le nombre de substances à considérer et le nombre de substances pour lesquelles on dispose d'une information homogène permettant d'agréger leurs effets. Une approche itérative est donc à recommander³. À cet égard, lorsque l'hypothèse d'additivité est posée, la somme des QD ou la somme des ERI est une pratique opérationnelle par défaut fréquemment utilisée en évaluation des risques de premier niveau. Elle présente l'avantage de la simplicité dans une logique de démarche itérative. Dans ce cas, la première étape est d'identifier et de regrouper toutes les substances susceptibles d'exposer une même population et ayant un effet commun – généralement réduit lors de cette première étape à son action cancérigène ou sur un même organe cible – en tenant compte de l'ensemble des effets potentiels et non du seul effet critique à partir duquel la VTR⁴ (valeur toxicologique de référence) est construite. La deuxième est d'additionner les QD, ou les ERI, des substances regroupées. L'approche est donc *a priori* protectrice, ce qui ne pose pas de problème de décision tant que la somme de QD est inférieure à 1 ou que la somme des ERI ne dépasse pas la valeur acceptable. Dans le cas contraire, en revanche, une approche plus approfondie est nécessaire.

Dans le cas de certains groupes de substances, comme les dioxines, furanes et PCB-dl ou les HAP, une approche, plus complexe, établie sur une comparaison de la toxicité des substances est utilisée car des facteurs d'équivalence toxique (FET) basés sur un mécanisme d'action commun (liaison au récepteur arylhydrocarbène) sont recommandés par les instances « reconnues » d'expertise (Organisation mondiale de la santé (OMS), Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS)). Cette approche nécessite d'avoir des connaissances plus approfondies sur le mécanisme d'action des substances.

Il apparaît d'ores et déjà que porter à la connaissance des praticiens de l'évaluation des risques sanitaires des approches de ce type (facteur d'équivalence toxique ou approches similaires [4], publiées dans la littérature (exemples de quelques phtalates [5], différents anti-androgènes [6], fongicides [7] pour des effets reprotoxiques, ou encore exemple de la génotoxicité des HAP [8]) serait un premier pas pour élargir le spectre des familles pour lesquelles les mélanges pourraient être pris en compte, à l'instar de ce qui se fait pour les molécules qui se lient au récepteur arylhydrocarbène (HAP, dioxines, furanes et PCB-dl). Un inventaire des VTR utilisables pour des mélanges entiers (ex : particules diesels) pourrait être également mis à disposition. Une reconnaissance institutionnelle par publication dans les bases de données des agences nationales ou internationales d'expertise serait un plus pour la prise en compte dans les évaluations des risques sanitaires de routine, lorsque cela est possible. Cela répondrait aussi au souhait d'instances d'expertise d'intégrer ces approches et à l'attente de la population informée sur les effets « cocktails ».

Dans un deuxième temps, il pourrait être utile de rassembler l'information, à l'instar de l'ATSDR (*interaction profiles for toxic substances*), sur l'additivité des risques et de proposer des approches pour certaines co-expositions. Cela pourrait être fait pour des situations d'expositions pour lesquelles une prise en compte de l'aspect mélange permet d'améliorer la prévention. Les aldéhydes en environnement intérieur, les sous-produits de chloration de l'eau potable sont des exemples de co-expositions fréquentes, tandis que des exemples de situations où les concentrations peuvent être élevées incluent les environnements de stations-services (polluants aromatiques), de pressings (solvants), de sols pollués (métaux, hydrocarbures, solvants...).

En termes de gestion, ces approches fondées sur l'additivité permettent d'identifier la ou les substances du mélange qui contribuent le plus au risque sanitaire.

³ Bien entendu, si des actions de prévention apparaissent nécessaires sans prise en compte des mélanges, la prise en compte de l'aspect mélange est en général inutile.

⁴ Le terme valeur toxicologique de référence (VTR) est l'appellation générique des valeurs qui permet de calculer l'amplitude des risques pour la santé humaine liés à l'exposition à une substance donnée pour une durée et une voie d'exposition donnée. Elle est construite à partir d'études toxicologiques ou épidémiologiques établissant des relations quantifiées entre des niveaux d'exposition et des effets. Les lacunes scientifiques et la protection de la santé humaine sont intégrées dans son élaboration.

Ces améliorations des pratiques devront évoluer au fur à mesure des progrès de la recherche sur ce domaine, en intégrant de nouvelles approches.

On peut citer en particulier une connaissance plus fine de l'exposome (ensemble des expositions) mais également des mécanismes de toxicité permettant d'étudier ou prédire les effets des mélanges par des expériences menées sur les mélanges réels, et grâce aux progrès de la biologie moléculaire, de l'épigénétique et des techniques hauts débits (génomique, protéomique, transcriptomique, métabolomique).

Références

1. Glorennec P, section méthodologie d'évaluation des risques sanitaires de la SFSE. Améliorations de la démarche d'évaluation des risques sanitaires : contribution de la section méthodologie d'évaluation des risques sanitaires de la SFSE. *Env Risque Sante* 2011 ; 10 (2) : 142-6. Doi : 10.1684/ers.2011.0435
2. Sarigiannis DA, Hansen U. Considering the cumulative risk of mixtures of chemicals – a challenge for policy makers. *Environ Health* 2012 ; 11 (Suppl 1) : S18. Doi : 10.1186/1476-069X-11-S1-S18
3. Kortenkamp A, Faust M, and Backhaus T. *State of the art report on mixture toxicity*. 2009. http://ec.europa.eu/environment/index_fr.htm
4. Fournier K, Glorennec P, Bonvallot N. Construction de valeurs toxicologiques de référence adaptées à la prise en compte des mélanges en évaluation des risques sanitaires : méthodes existantes et applications récentes. *Environ Risque Sante* 2014 ; 13 (3) : 203-21. Doi : 10.1684/ers.2014.0696
5. Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Howdeshell KL, Wilson VS, Gray LE. Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following in utero exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisooheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Toxicol Sci* 2011 ; 123 : 206-16. Doi : 10.1093/toxsci/kfr146
6. Kortenkamp A, Faust M. Combined exposures to anti-androgenic chemicals: Steps towards cumulative risk assessment. *Int J Androl* 2010 ; 33 : 463-72. Doi : 10.1111/j.1365-2605.2009.01047.x
7. Jensen BH, Peterson A, Christiansen S, et al. Probabilistic assessment of the cumulative dietary exposure of the population of Denmark to endocrine disrupting pesticides. *Food Chem Toxicol* 2013 ; 55 : 113-20. Doi : 10.1016/j.fct.2013.01.002
8. Audebert M, Zeman F, Beaudoin R, Péry A, Cravedi JP. Comparative potency approach based on H2AX assay for estimating the genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012 ; 260 (1) : 58-64. Doi : 10.1016/j.taap.2012.01.022

Philippe Glorennec
Président de la section méthodologie de la SFSE
<philippe.glorennec@ehesp.fr>