



HAL
open science

Approches actuelles pour l'évaluation des risques à des mélanges de substances chimiques

Amélie Crépet

► **To cite this version:**

Amélie Crépet. Approches actuelles pour l'évaluation des risques à des mélanges de substances chimiques. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2021, Les contaminants chimiques seuls ou en mélange, 16, pp.13-17. anses-03209155

HAL Id: anses-03209155

<https://anses.hal.science/anses-03209155>

Submitted on 27 Apr 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.

Approches actuelles pour l'évaluation des risques à des mélanges de substances chimiques

Cet article décrit les méthodes actuellement disponibles pour évaluer les risques à des mélanges de substances chimiques

Amélie CRÉPET, ANSES, Maisons-Alfort – Contact : amelie.crepet@anses.fr

Mots-clés : mélange complexe, stratégie d'évaluation, exposition multiple, dose cumulée, additivité (ou relation additivité) contaminant, substance active, produit chimique, environnement, alimentation

Les populations sont exposées via l'environnement, les produits de consommation, l'alimentation, etc. à de multiples substances chimiques qui peuvent interagir et provoquer des effets néfastes sur la santé. En raison de la complexité de ces mélanges, ainsi que des voies d'exposition multiples, le risque lié aux mélanges est difficile à caractériser et les substances continuent à être majoritairement évaluées individuellement. Au cours des dernières années, des méthodes, des concepts et des recommandations ont été proposés pour évaluer les risques des mélanges⁴³. Cet article propose une synthèse des approches et travaux existants autour de deux questions :

1. Quelles sont les substances à étudier en mélanges ?
2. Comment évaluer le risque lié à des mélanges ?

Quelles sont les substances à étudier en mélanges ?

Compte tenu de la multitude de combinaisons possibles, regrouper et prioriser les substances qui doivent être évaluées ensemble est un défi majeur. Une solution consiste à réaliser des évaluations de risque pour des substances ayant des caractéristiques toxicologiques similaires. De cette manière, l'EFSA a proposé de regrouper les substances dans des "*assessment groups*" (AG) selon des critères toxicologiques similaires : organe cible, effet phénotypique spécifique, mode d'action et mécanisme d'action⁴⁴. Cette approche a été mise en oeuvre sur les pesticides qui ont été classés en fonction de leurs effets sur le foie, les glandes surrénales et les yeux, ainsi que sur le développement et le système reproducteur⁴⁵. Des travaux allant jusqu'à l'évaluation du risque ont été réalisés récemment pour le système nerveux et la thyroïde⁴⁶. Pour certaines substances ou organes/effets moins étudiés, le nombre d'études toxicologiques peut être faible voire inexistant, ce qui introduit des incertitudes concernant l'appartenance à un AG. Il est aussi difficile d'affiner les AG, car il existe peu de données sur le mode et le mécanisme d'action. Enfin, cette approche fondée principalement sur les caractéristiques toxicologiques des substances ne tient pas compte de la réalité des expositions pour définir les mélanges.

Ainsi, une autre approche qui utilise l'information provenant des co-expositions pour définir et prioriser les mélanges a été développée. Cette approche qui vise à réduire le nombre de substances en fonction de leur pertinence en terme de co-exposition est d'autant plus nécessaire que le nombre initial

⁴³ Beronius et al. 2020, Boobis et al. 2008, EFSA 2007, 2008, 2019, Fischer et al. 2020, Fox, Brewer, and Martin 2017, WHO 2009.

⁴⁴ EFSA 2013, 2019, Nielsen et al. 2012.

⁴⁵ EFSA 2012, RIVM, ICPS et ANSES 2016.

⁴⁶ EFSA 2020b, a.

de substances à étudier est important et que le temps et les moyens alloués à l'évaluation des risques sont réduits⁴⁷. Différentes méthodes statistiques analysant les dépendances entre les expositions à plusieurs substances ont été développées ces dernières années pour extraire les combinaisons de substances prédominantes et/ou pour définir des groupes de population en fonction de leur profils d'exposition combinée. Une méthode simple pour identifier les substances chimiques présentant une forte probabilité de co-expositions consiste à évaluer les corrélations entre les substances et à éliminer les substances chimiques présentant de faibles corrélations. Les coefficients de corrélation de Pearson (relation linéaire) et Spearman (relation monotone) sont couramment utilisés pour évaluer la force et la direction de l'association entre deux variables. Les substances chimiques qui ont de fortes corrélations entre-elles peuvent être considérées en mélanges. L'analyse de corrélations a été utilisée par Crépet and Tressou (2011) et Crépet et al. (2013) avec une méthode de classification afin d'identifier les mélanges de pesticides selon des profils similaires de niveaux d'exposition. Tamayo-Uria et al. (2019) dans le contexte de l'exposome, ont utilisé les corrélations pour étudier les relations entre de multiples expositions environnementales à partir des données de biosurveillance de plusieurs régions européennes. Cependant, les corrélations ne peuvent être calculées que pour des paires de substances chimiques. Ainsi, des méthodes statistiques plus avancées d'analyse multivariée ont été adaptées pour identifier les mélanges prédominants à partir des co-expositions⁴⁸ ou en passant par les régimes alimentaires⁴⁹. Les auteurs ont proposé de combiner des techniques de réduction de la dimension comme la NMF (*non-negative matrix factorization*) et la SNMU (*sparse non-negative matrix underestimation*) et de classification pour analyser les dépendances entre les expositions et pour définir des groupes de population en relation avec les co-expositions à plusieurs substances chimiques. Su, Mukherjee, and Batterman (2014) ont proposé d'utiliser des copules pour caractériser les structures de dépendance des composants des mélanges dans les mesures d'exposition personnelle aux composés organiques volatils. D'autres méthodes basées sur la fréquence de la co-occurrence ont été appliquées pour identifier les combinaisons chimiques. L'extraction d'ensembles d'éléments fréquents a été appliquée par Kapraun et al. (2017) à l'exposition pour compter les combinaisons de substances chimiques présentes chez les résidents américains et pour identifier les plus courantes.

Enfin, une troisième approche utilise des indices de risque qui combinent niveaux d'expositions et données toxicologiques, afin d'identifier les mélanges prioritaires pour lesquels des données supplémentaires seront collectés ou produites en réalisant des tests ciblés. Par exemple, dans le cadre du projet Euromix, Crépet et al. (2019) partent de la liste des pesticides de l'AG sur la stéatose hépatique et réduisent cette liste en utilisant une sélection basée sur le risque des substances co-occurentes dans les régimes alimentaires de la population européenne. Ici, les expositions sont exprimées en toxicité relative en utilisant des facteurs de puissance relatifs calculés à partir des doses sans effets de chaque substance. L'OMS teste actuellement une approche qui stipule que si le ratio entre exposition et valeur toxicologique de référence de la substance d'intérêt dépasse 10%, celle-ci doit être étudiée en mélange⁵⁰.

Comment évaluer le risque lié à des mélanges de substances chimiques ?

Deux approches sont aujourd'hui proposées⁵¹ :

- L'approche par mélange entier « *whole mixture* » ;

⁴⁷ Crépet et al. 2013.

⁴⁸ Béchaux et al. 2013 ; Crépet et al. en révision ; Traoré et al. 2018.

⁴⁹ Béchaux et al. 2013, Traoré et al. 2016.

⁵⁰ FAO/WHO 2019.

⁵¹ EFSA 2019.

- L'approche par composé « *component based approach* ».

Dans l'approche par mélange entier, le mélange est traité comme une seule entité, similaire à une seule substance chimique, et nécessite donc des informations sur la dose-réponse du mélange. Cette approche est particulièrement intéressante lorsque le mélange est bien connu et stable dans le temps, comme c'est le cas pour les formulations commerciales ou alors lorsqu'il s'agit de zones polluées. La principale limite est que les résultats sont spécifiques au mélange et ne peuvent être extrapolés. Dans l'approche par composé, le risque d'un mélange est évalué en combinant l'exposition et la réponse de chaque substance du mélange et permet donc de prédire la réponse de mélanges variés.

Trois types d'effets mélanges sont distingués :

- L'addition des doses pour les substances ayant un mode d'action similaire ;
- L'addition des réponses pour les substances ayant des modes d'action dissimilaires et indépendants
- L'interaction, qui est observée lorsque l'effet du mélange est plus élevé (synergie ou potentialisation) ou plus faible (antagonisme) que la somme des réponses de chaque substance individuelle.

L'addition des doses est recommandée par plusieurs institutions⁵² comme l'hypothèse à utiliser par défaut pour évaluer les risques des mélanges, en l'absence de preuve d'interactions. Selon les connaissances actuelles, il est considéré que l'approche par addition de doses permet d'estimer correctement les effets combinés des substances chimiques ayant des modes d'actions similaires et garantit un conservatisme adéquat dans le cas de modes d'action indépendants⁵³. En outre, à faibles doses d'exposition, il a été observé que les interactions sont peu fréquentes⁵⁴. Il existe plusieurs méthodes de calcul du risque utilisant l'addition des doses⁵⁵. Elles consistent à faire la somme sur l'ensemble des S substances du mélange, des ratios entre l'exposition (E) et une valeur toxicologique (VT) afin de calculer un indice de risque $\sum_{s=1}^S \frac{E_s}{VT_s}$ ou la somme des ratios inverses $\sum_{s=1}^S \frac{VT_s}{E_s}$ pour calculer une marge d'exposition. La VT établie au niveau de l'organe, de l'effet ou du mode/mécanisme d'action commun, peut ou non inclure le facteur d'incertitude (UF). Vejdovszky et al. (2019) proposent une adaptation de l'index du point de référence (mRPI) aux contaminants chimiques qui permet d'utiliser une valeur toxicologique par effet et un UF par substance. Une valeur de mRPI supérieur à 1 indique que le risque ne peut être écarté.

$$mRPI = \sum_{s=1}^S \frac{E_s \times UF_s}{VT_s}$$

Conclusion

Des méthodes sont donc disponibles aujourd'hui pour évaluer les risques liés aux mélanges de substances chimiques. Elles ont été appliquées à des familles de composés (PCBs, dioxines, et pesticides) sous l'hypothèse d'addition des doses. Ces méthodes restent néanmoins encore à être éprouvées notamment dans le cas de mélanges de substances hétérogènes provenant par exemple, de familles et domaines réglementaires différents comme proposé dans Crépet et al. (en révision).

⁵² EFSA 2013, 2019, SCHER 2012, WHO 2009.

⁵³ Faust 2003.

⁵⁴ EFSA 2019.

⁵⁵ EFSA 2013, 2019, Kortenkamp, Backhaus, and Faust 2009, Sarigiannis and Hansen 2012, WHO 2009.

L'analyse multi-substances dans les différents milieux, la prise en compte des interactions toxicocinétiques et toxicodynamiques, et l'intégration des mélanges en épidémiologie, non discutés ici, sont également des enjeux majeurs pour l'évaluation des risques à des mélanges de substances chimiques.

Références

Béchaux, C., M. Zetlaoui, J. Tressou, J. C. Leblanc, F. Héraud, and A. Crépet. 2013. "Identification of pesticide mixtures and connection between combined exposure and diet." *Food and Chemical Toxicology* 59:191-198. doi: [10.1016/j.fct.2013.06.006](https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.006).

Beronius, Anna, Johanna Zilliacus, Annika Hanberg, Mirjam Luijten, Hilko van der Voet, and Jacob van Klaveren. 2020. "Methodology for health risk assessment of combined exposures to multiple chemicals." *Food and Chemical Toxicology* 143:111520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111520>.

Boobis, A.R., B.C. Ossendorp, U. Banasiak, Paul Y. Hamey, I. Sebestyén, and A. Moretto. 2008. "Cumulative risk assessment of pesticide residues in food." *Toxicology Letters* 180:137-150. doi: [10.1016/j.toxlet.2008.06.004](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.06.004).

Crépet, A., P. Vasseur, J. Jean, P.M. Badot, F. Nesslany, J.V. Vernoux, C. Feidt, and S. Mhaouty-Kodja. En révision. "Integrating selection and risk assessment of chemical mixtures: a novel approach applied to a breastmilk survey."

Crépet, Amélie, Fanny Héraud, Camille Béchaux, M.E. Gouze, S. Pierlot, A. Fastier, Jean-Charles Leblanc, L. Le Hégarat, V. Takakura, V. Fessard, Jessica Tressou, R. Maximilien, G. de Sousa, A. Nawaz, N. Zucchini-Pascal, R. Rahmani, M. Audebert, V. Graillot, and J.P. Cravedi. 2013. "The PERICLES research program: An integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed." *Toxicology* 313:83-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2013.04.005>.

Crépet, Amélie, and Jessica Tressou. 2011. "Bayesian nonparametric model with clustering individual co-exposure to pesticides found in the French diet." *Bayesian Anal.* 6 (1):127-144. doi: [10.1214/11-BA604](https://doi.org/10.1214/11-BA604).

Crépet, Amélie, Marie Vanacker, Corinne Sprong, Waldo de Boer, Urska Blaznik, Marc Kennedy, Chris Anagnostopoulos, Despo Louca Christodoulou, Jiří Ruprich, Irena Rehurkova, José Luis Domingo, Bodil Hamborg Jensen, Francesca Metruccio, Angelo Moretto, Liesbeth Jacxsens, Pieter Spanoghe, David Senaeve, Hilko van der Voet, and Jacob van Klaveren. 2019. "Selecting mixtures on the basis of dietary exposure and hazard data: application to pesticide exposure in the European population in relation to steatosis." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 222 (2):291-306. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.12.002>.

EFSA. 2007. "Scientific opinion of the panel on plant protection products and their residues (PPR Panel) on a request of the commission on acute dietary intake assessment of pesticides residues in fruits and vegetables." *EFSA Journal* 538:1-88.

EFSA. 2008. "Scientific opinion of the panel on plant protection products and their residues (PPR Panel) on a request from the EFSA evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005." *EFSA Journal* 704:84p.

EFSA. 2013. "Scientific Report on International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals." *EFSA Journal* 11 (7):3313.

EFSA. 2019. "Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals." *EFSA Journal* 17(13):5634. doi: [10.2903/j.efsa.2019.5634](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634).

EFSA. 2020a. "Cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have acute effects on the nervous system." *EFSA Journal* 18 (4):e06087. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6087>.

EFSA. 2020b. "Cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have chronic effects on the thyroid." *EFSA Journal* 18 (4):e06088. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6088>.


FAO/WHO. 2019. "Expert Consultation on Dietary risk assessment of chemical mixtures (Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals) WHO, Geneva, 16-18 April 2019."

Faust, M., Altenburger, R., Backhaus, T., Blank, H., Boedeker, W., Gramatica, P., Hamer, V., Scholze, M., Vighi, M. & Grimme, L.H. 2003. "Joint algal toxicity of 16 dissimilarly acting chemicals is predictable by the concept of independent action." *Toxicology* 63:43-63.

Fischer, Benjamin C., Stefanie Rotter, Jens Schubert, Philip Marx-Stoelting, and Roland Solecki. 2020. "Recommendations for international harmonisation, implementation and further development of suitable scientific approaches regarding the assessment of mixture effects." *Food and Chemical Toxicology* 141:111388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111388>.


Fox, M.A, L.E. Brewer, and L. Martin. 2017. "An overview of literature topics related to current concepts, methods, tools and applications for cumulative risk assessment (2007-2016)." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (4):389. doi: [10.3390/ijerph14040389](https://doi.org/10.3390/ijerph14040389).

Kapraun, Dustin F., John F. Wambaugh, Caroline L. Ring, Rogelio Tornero-Velez, and R. Woodrow Setzer. 2017. "A Method for Identifying Prevalent Chemical Combinations in the U.S. Population." *Environmental Health Perspectives* 125


(8):087017. [doi:10.1289/EHP1265](https://doi.org/10.1289/EHP1265). 


Kortenkamp, A., T. Backhaus, and M. Faust. 2009. State of the art report on mixture toxicity.: Final report of a project on mixture toxicology and ecotoxicology commissioned by the European Commission, DG Environment.


Nielsen, Elsa, Pia Norhede, Julie Boberg, Louise Krag Isling, Stine Kroghsbo, Niels Hadrup, Lea Bredsdorff, Alicja Mortensen, and John Christian Larsen. 2012. "Identification of cumulative assessment groups of pesticides." *EFSA Supporting Publications* 9 (4):303p.


Sarigiannis, Denis A., and Ute Hansen. 2012. "Considering the cumulative risk of mixtures of chemicals – A challenge for policy makers." *Environmental Health* 11 (1):S18. [doi: 10.1186/1476-069X-11-S1-S18](https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-S1-S18). 

SCHER, SCCS and SCENIHR. 2012. "Opinion on the Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures." 50 pp.

Su, Feng-Chiao, Bhramar Mukherjee, and Stuart Batterman. 2014. "Modeling and analysis of personal exposures to VOC mixtures using copulas." *Environment international* 63:236-245. [doi: 10.1016/j.envint.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.11.004). 

Tamayo-Uria, I., L. Maitre, C. Thomsen, M. J. Nieuwenhuijsen, L. Chatzi, V. Siroux, G. M. Aasvang, L. Agier, S. Andrusaityte, M. Casas, M. de Castro, A. Dedele, L. S. Haug, B. Heude, R. Grazuleviciene, K. B. Gutzkow, N. H. Krog, D. Mason, R. R. C. McEachan, H. M. Meltzer, I. Petraviciene, O. Robinson, T. Roumeliotaki, A. K. Sakhi, J. Urquiza, M. Vafeiadi, D. Waiblinger, C. Warembourg, J. Wright, R. Slama, M. Vrijheid, and X. Basagaña. 2019. "The early-life exposome: Description and patterns in six European countries." *Environ Int* 123:189-200. [doi: 10.1016/j.envint.2018.11.067](https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.067). 

Traoré, T., C. Béchaux, V. Sirot, and A. Crépet. 2016. "To which chemical mixtures is the French population exposed? Mixture identification from the second French Total Diet Study." *Food and Chemical Toxicology* 98:179-188. [doi: 10.1016/j.fct.2016.10.028](https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.10.028). 

Traoré, Thiéma, Anne Forhan, Véronique Sirot, Manik Kadawathagedara, Barbara Heude, Marion Hulin, Blandine de Lauzon-Guillain, Jérémie Botton, Marie Aline Charles, and Amélie Crépet. 2018. "To which mixtures are French pregnant women mainly exposed? A combination of the second French total diet study with the EDEN and ELFE cohort studies." *Food and Chemical Toxicology* 111 (Supplement C):310-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.016>. 

Vejdovszky, K., D. Mihats, A. Griesbacher, J. Wolf, J. Steinwidera, J. Luecklc, B. Jankd, I. Kopackac, and E. Rauscher-Gabernig. 2019. "Modified Reference Point Index (mRPI) and a decision tree for deriving uncertainty factors: A practical approach to cumulative risk assessment of food contaminant mixtures." *Food and Chemical Toxicology* 134:110812.

WHO. 2009. Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assesement. World Health Organization.