



EVALUATION DES RISQUES DES SUBSTANCES À EFFETS SANS SEUIL POUR LES ENFANTS

Aurélie DROISSART- LONG (Ineris)

1^{er} décembre 2022

Sensibilité des enfants aux effets des substances

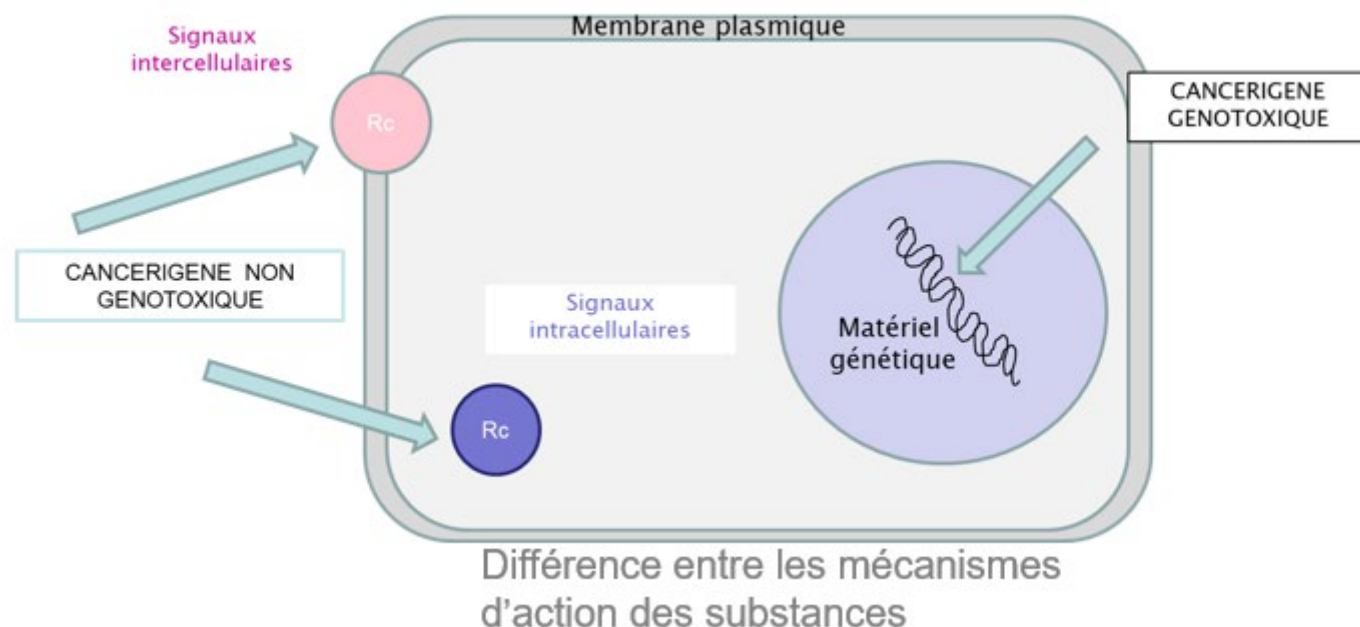
Question de la sensibilité est liée à l'apparition d'éléments probants sur les différences entre les mécanismes d'action des substances dans l'apparition des cancers entre différentes populations

Différences de mécanismes entre les cancérigènes non génotoxiques et les cancérigènes génotoxiques

Méthode des ADAF évoquée dans la bibliographie :

- Fobig (2005)
- NCR (1993)
- Danish EPA (2016)
- US-EPA (2005)
- ATSDR (2017)
- Minnesota (2005)
- RIVM (2014)
- KEMI (2012)
- Anses (2017)

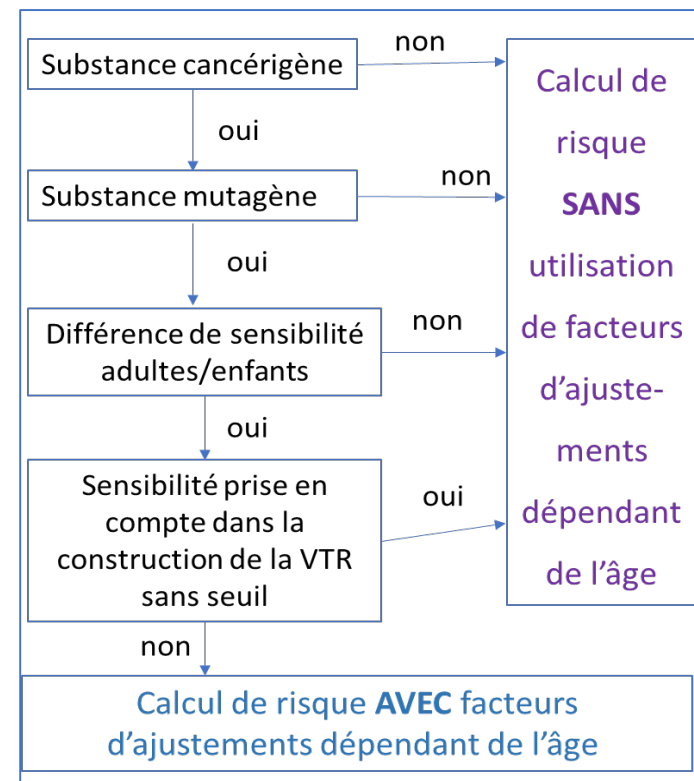
SCHÉMA DE PRINCIPE DES MÉCANISMES DE CANCÉROGÉNITÉ GÉNOTOXIQUE ET NON GÉNOTOXIQUE



Méthode proposée par l'US-EPA, reprise par l'Ineris

- Analyse du profil toxicologique
 - Cancérogénicité ?
 - Mode d'action de la substance ?
 - Sensibilité des plus jeunes
- Analyse du mode de construction de la VTR
 - Prise en compte de la sensibilité des plus jeunes dans la construction de la VTR ?
- Analyse des listes des substances concernées par les ADAF (US-EPA, ANSES...)

LOGIGRAMME D'UTILISATION DES ADAF



Mise en application : proposition de listes de substances concernées

- 2 listes NON exhaustives proposées dans le document à sa date de rédaction :
 - Liste de substances pour lesquelles l'utilisation d'ADAF est recommandée par les organismes internationaux consultés
 - Liste des substances cancérigènes pour lesquelles la mise en application d'ADAF est envisagée selon l'arbre décisionnel
- Exemple de calcul de risque en tenant compte des ADAF
 - ADAF (US-EPA - Ineris) :
 - Risques pendant la période 0-2 ans (exclus) ADAF = 10
 - Risques pendant la période 2-16 ans (exclus) ADAF = 3
 - Risques pendant la période 16-70 ans ADAF = 1

Conclusion

- Nécessité pour certaines substances, de prendre en compte la sensibilité des enfants aux effets sans seuil de substances cancérogènes mutagènes.
- Méthode robuste et tient compte des avancées toxicologiques sur la connaissance du développement des enfants.
- Une évaluation des risques sanitaires doit s'appuyer sur une discussion solide des incertitudes. Les ADAF constituent des paramètres complémentaires à ceux déjà connus qui influencent le calcul de risque.
- L'ADAF est un moyen de préciser le calcul de risque en tenant compte de la sensibilité des populations les plus fragiles. Ce paramètre doit permettre d'affiner les calculs de risque mais il ne doit pas apparaître comme un frein à la gestion particulièrement pour des substances les plus problématiques d'un point de vue sanitaire telles que le trichloroéthylène, les métaux ou les HAP.

Illustrations avec quelques exemples

ex 1 ERUo = 2 (mg/kg/j)⁻¹ Dose d'exposition constante tout au long de la vie de 0,0001 mg/kg/j

◦ Risque_{exposition vie entière} = 2 (mg/kg/j)⁻¹ x 0,0001 mg/kg/j = **2.10⁻⁴**



ex 2 ERUo = 2 (mg/kg/j)⁻¹ Dose d'exposition constante tout au long de la vie de 0,0001 mg/kg/j

◦ Risque_{exposition vie entière} = Risque_{0-2 ans} [2 (mg/kg/j)⁻¹ x 10 (ADAF) x 0,0001 mg/kg/j x (2ans/70ans)] + Risque_{2-16 ans} [2(mg/kg/j)⁻¹ x 3 (ADAF) x 0,0001 mg/kg/j x (14ans/70ans)] + Risque_{16-70 ans} [2 (mg/kg/j)⁻¹ x 1 (ADAF) x 0,0001 mg/kg/j x (55ans /70ans)] = 0,6.10⁻⁴ + 1,1.10⁻⁴ + 1,6 .10⁻⁴ = **3,3.10⁻⁴**



Possibilité de faire varier dans ces exemples : la dose d'exposition, la période d'exposition ...

ex 3 ERUo = 2 (mg/kg/j)⁻¹ Dose d'exposition_{1-12 ans} = 2 fois Dose d'exposition_{0-1an} et Dose d'exposition_{12-70ans} = 0,0002 mg/kg/j

◦ Risque_{exposition vie entière} = Risque_{0-1 an} [2 (mg/kg/j)⁻¹ x 10 (ADAF) x 0,0001 mg/kg/j x (1an/70ans)] + Risque_{1-2 an} [2 (mg/kg/j)⁻¹ x 10 (ADAF) x 0,0002 mg/kg/j x (1an/70ans)] + Risque_{2-12 ans} [2(mg/kg/j)⁻¹ x 3 (ADAF) x 0,0002 mg/kg/j x (10ans/70ans)] + Risque_{12-16 ans} [2(mg/kg/j)⁻¹ x 3 (ADAF) x 0,0001 mg/kg/j x (4ans/70ans)] + Risque_{16-70 ans} [2 (mg/kg/j)⁻¹ x 1 (ADAF) x 0,0001 mg/kg/j x (55ans /70ans)] = 0,3.10⁻⁴ + 0,6.10⁻⁴ + 1,7.10⁻⁴ + 0,3.10⁻⁴ + 1,6.10⁻⁴ = **4,5.10⁻⁴**



ex 4 ERUo = 2 (mg/kg/j)⁻¹ Dose d'exposition_{5-10 ans} = 0,001 mg/kg/j Dose d'exposition_{autres périodes} = 0

◦ Risque_{exposition vie entière} = Risque₅₋₁₀ [2(mg/kg/j)⁻¹ x 3 (ADAF) x 0,0001 mg/kg/j x (5ans/70ans)] = **4,3.10⁻⁵**

