

Identification de mélanges et évaluation des risques pour l'humain et l'environnement

Amélie Crépet

ANSES – Direction de l'évaluation des risques

Unité méthodologie et études

Qu'est-ce qu'un mélange ?

- Groupe de substances auxquels des individus sont co-exposés de manière aiguë ou chronique
- Les mélanges évoluent avec le temps

Questions liées aux mélanges

- 1 Comment définir les mélanges à étudier ?
- 2 Quelles sont les effets des mélanges ?
- 3 Comment évaluer les risques des mélanges ?

1. Identification : comment définir les mélanges à étudier ?

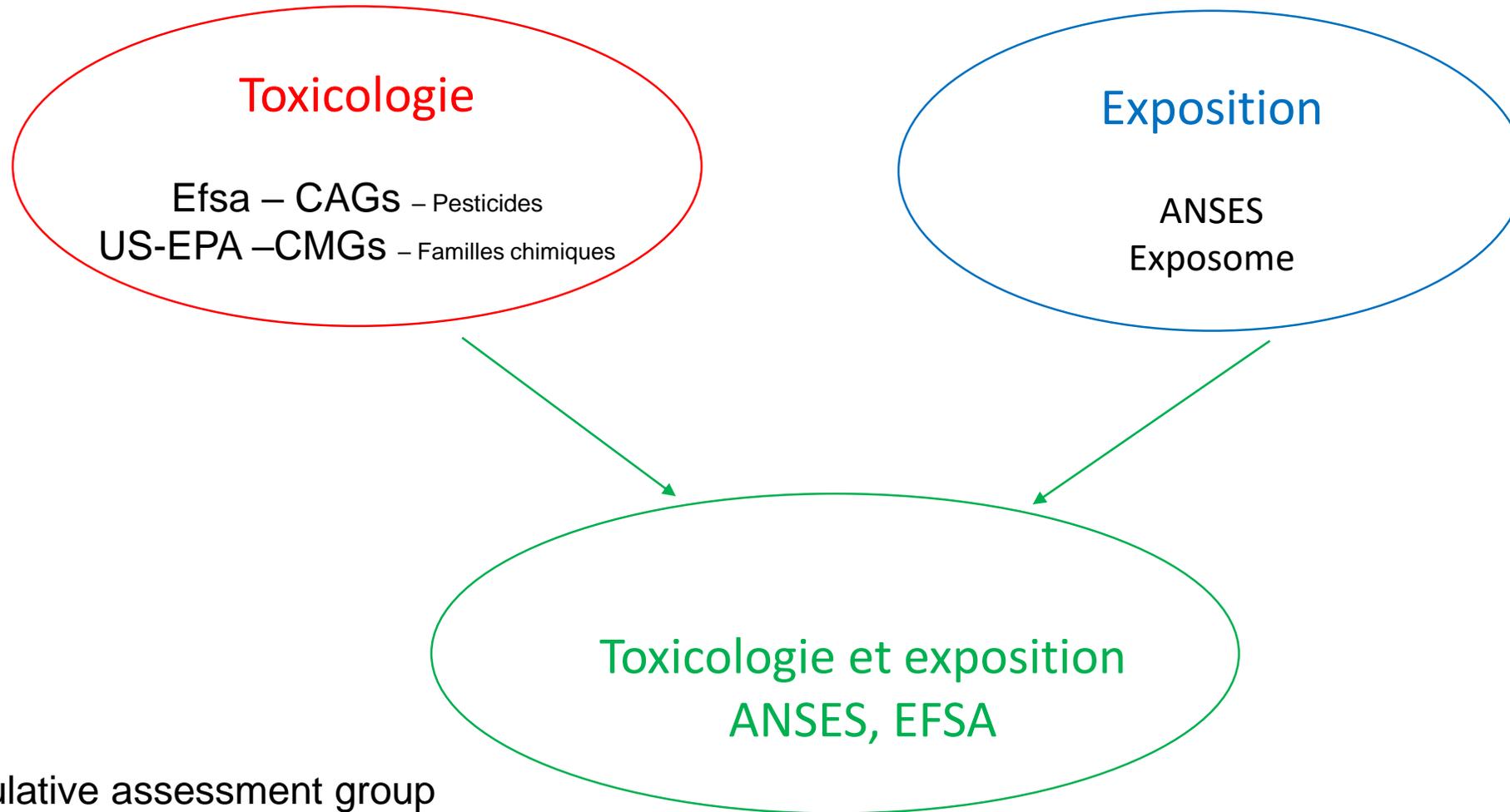
Etude de l'alimentation totale 2, Anses, 2011



- ~ 200 Pesticides
- ~ 30 Contaminants inorganiques et minéraux
- ~ 10 Additifs ~ 10 Phyto-oestrogènes
- ~ 20 Mycotoxines
- ~ 50 Dioxines, PCB, furanes, retardateurs de flammes bromés

Pesticides: $2^{200} = 1.6 \times 10^{60}$ combinaisons !!!

Approches existantes

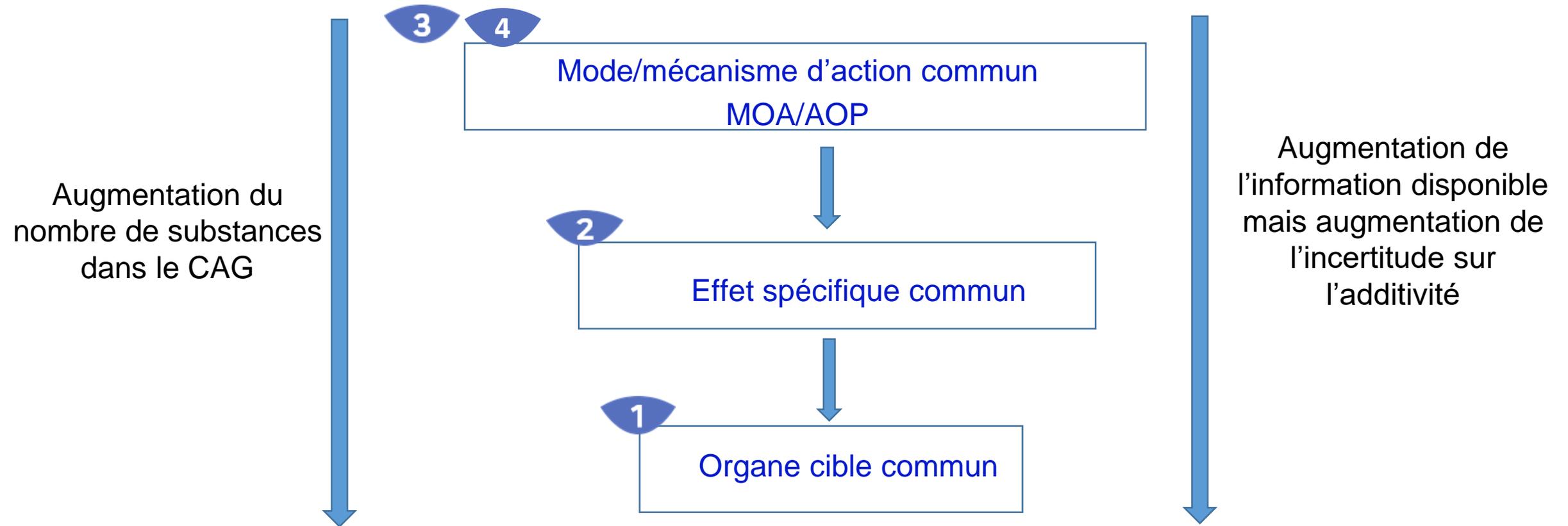


CAG: Cumulative assessment group
CMG: Common mechanism of action

A partir des données toxicologiques

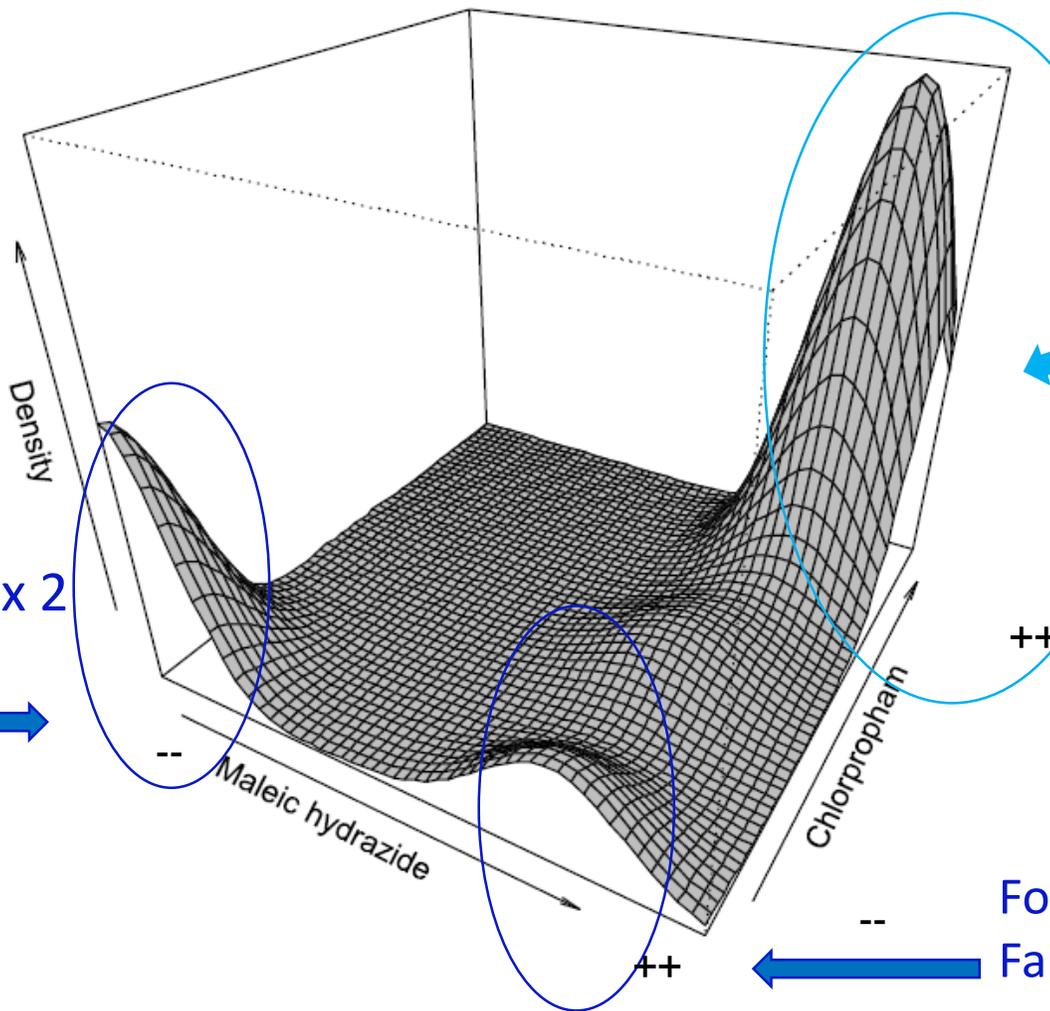
EFSA, Niveaux 1-4 *Cumulative assessment groups* (CAGs)

US-EPA, Niveaux 3 et 4 *Common Mechanism Groups* (CMGs)

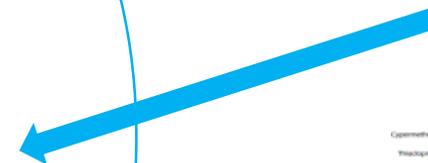


Expositions à deux pesticides

Faibles expositions aux 2 pesticides

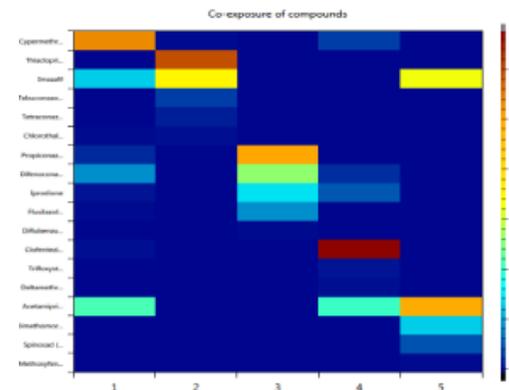


Expositions élevées aux deux pesticides

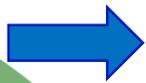


++

Fortes expositions au Maleic Hydrazide
Faibles expositions au Chlorprophane



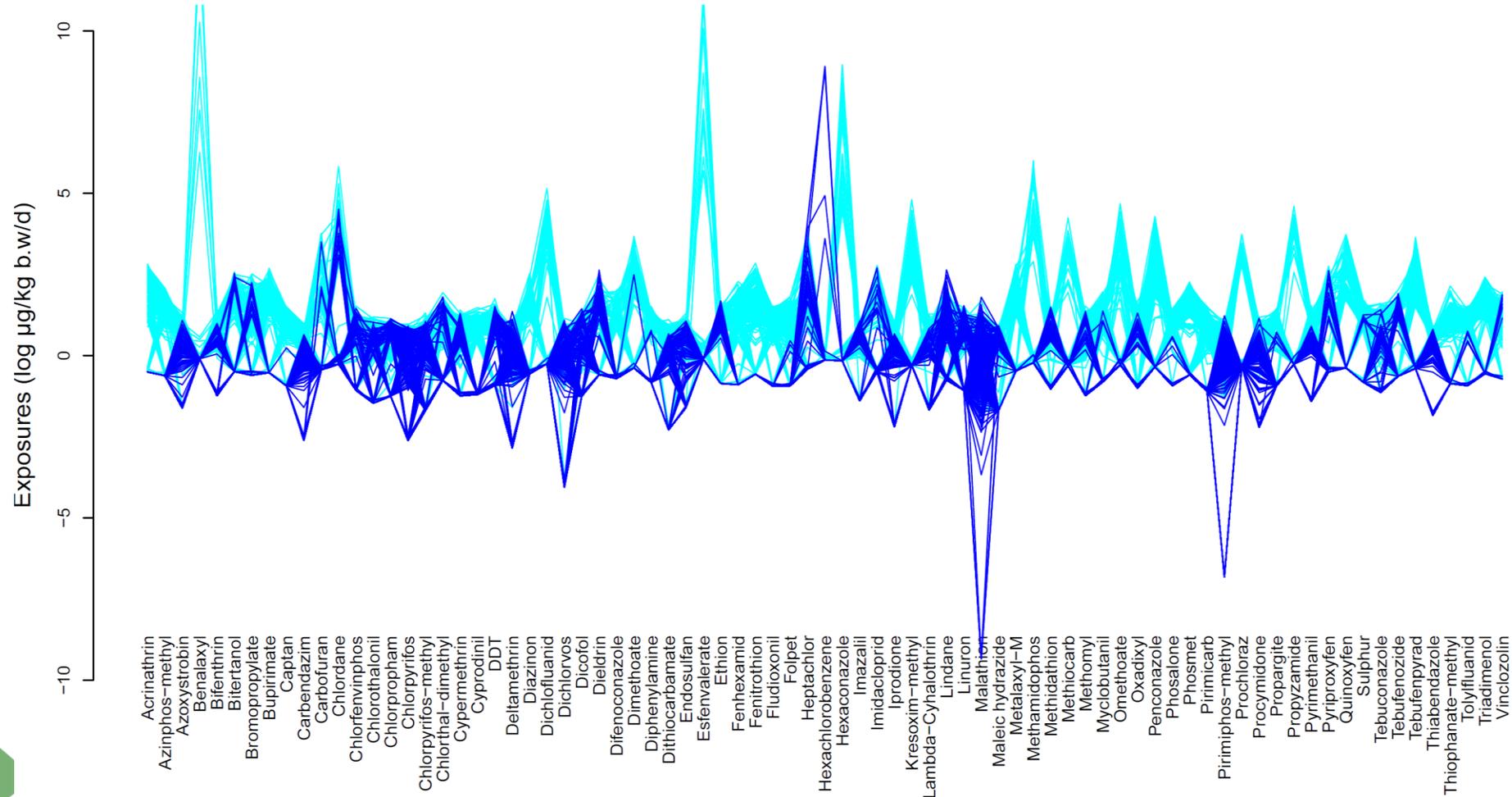
En réalité : Exposition à une multitude de substances
Travailler en grande dimension



Classification de profils de co-expositions alimentaires à 79 pesticides

Exposition alimentaire aiguë à 79 pesticides (Périclès 2009-2012)

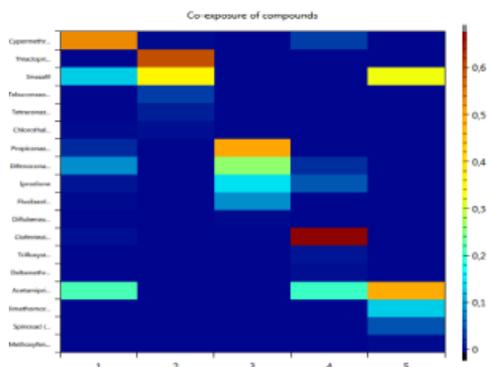
Crépet A. et al. (2013). *Environmental research* 126, 125-133



Régimes alimentaires et expositions chroniques à 153 substances

7 groupes d'individus combinant entre 1 et 2 des 7 systèmes de consommation (CS) et exposés majoritairement à 1 ou 2 mélanges parmi les 7 principaux

T. Traoré, et al. 2016 Food and chemical toxicology



Group	% of CS	Major Consumption Systems	Mixtures
Group 2 N=523 Age=32* BMI=25.2* %Men=55%	36%	Soda, Pizza, Sandwich, Hamburger, Chocolate spread, Sauteed potatoes or chips Salted potato crisp, etc.	PHE, FA (PAHs), Zer (Mycotoxins), Pirimiphos-methyl, Piperonyl Butoxide PBDEs Co, Acrylamid, Ni, etc.
	22%	Baguette, Beef steak, Pasta, Butter, Camembert, Sugar, Eggs, etc.	HT2, Don, Niv, Zer (Mycotoxins), BPA, PY, PHE (PAHs) Cd, Co, Te, Pb, etc.
Group 3 N=164 Age=51* BMI=24.6* %Women=62*	49%	Peach, Melon, Abricot, Tomato, Cucumber, Vinaigrette, Bean, Radish, Strawberry, etc.	Λ-Cyhalothrin, Chlorpyrifos-ethyl, Acrinathrin, Procymidone, Phosmet, Chlorothalonil, Cyprodinil, etc.

Factorisation en matrices non-négatives (SNMU) et classification

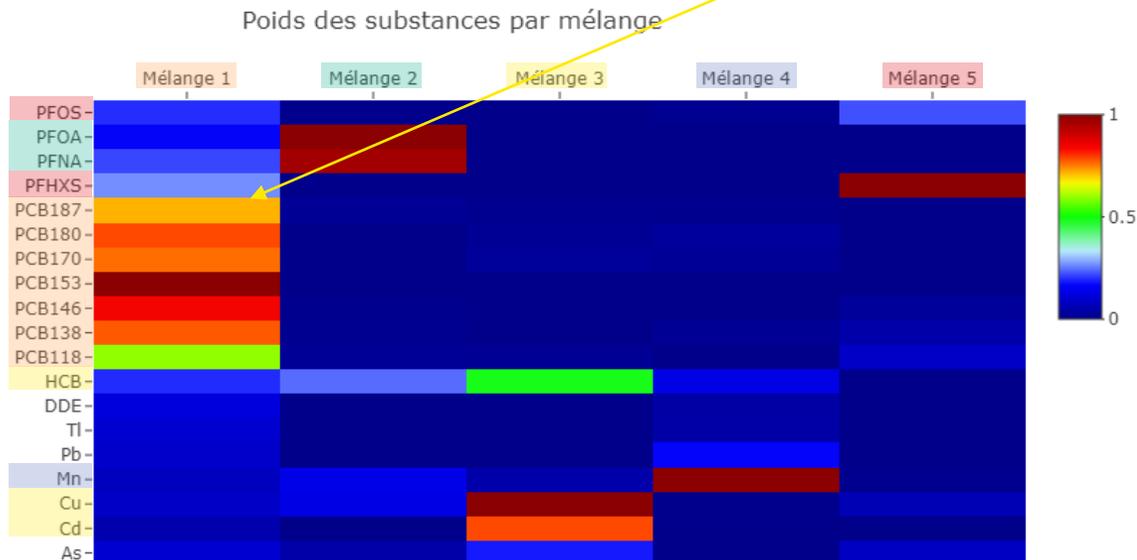
*significativement différent de la population générale

HBM4EU : comparaison des résultats de la cohorte Flehs III

- Campagne de biosurveillance menée entre 2013-2014 en Belgique
- Prélèvements de sang de cordon ombilical et dans les cheveux
- n = 281 couples mère/enfant
- 19 substances

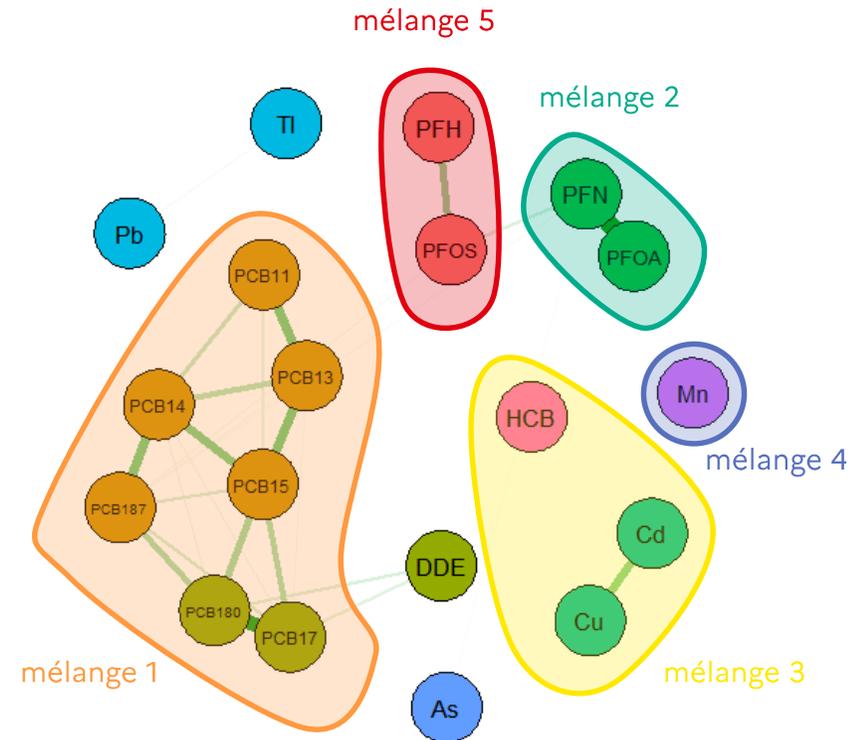
Approche utilisée en évaluation du risque

Poids des substances dans le mélange



Composition des 5 mélanges obtenus avec la SNMU

Approche exposome



Réseau (Network analysis)¹⁰

→ Mélanges similaires mais la réutilisation des résultats de la SNMU en ERS, ou dans les études des liens avec les effets sur la santé est facilitée par ses sorties comme par ex. les poids des substances

Applications à d'autres types de données

Expositions à des mélanges de pesticides des

- Travailleurs agricoles de la cohorte Agrican et le risque de cancer, avec le Centre François Baclesse (Pierre Lebailly)
- Travailleurs agricoles et riverains du projet PestNeuro, avec l'Inserm (Alexis Elbaz) et SpF (Frédéric Moisan)
- Abeilles, avec l'unité EPIMAI de l'ANSES (Marie-Pierre Chauzat)

Expositions à des mélanges de contaminants alimentaires des

- Femmes de la cohorte E3N et risque de diabète, en collaboration avec l'Inserm (Francesca Mancini)

A partir des données toxicologiques et des co-expositions

Approche ANSES/EUROMIX

1- Sélection des substances avec organ/effet similaire
(EFSA-CAGs, QSAR...)

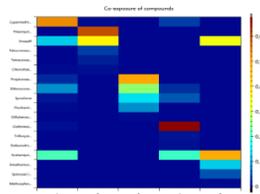
- ✓ Ex: 144 pesticides with NOAELs for steatose

$$RPFs = NOAEL_{ref} / NOAELs$$

NOAEL: no observed adverse effect

Méthodes statistiques

- ✓ Réduction de la dimension (ex SNMU)
- ✓ Classification/Clustering



2- Exposition combinée

- ✓ Ex: 40-70 avec valeurs quantifiées pour 9 pays

$$E_{s,i}$$

$$E_{s,i} \times RPF_s$$

3- Extraction des principaux mélanges

Critères de sélection

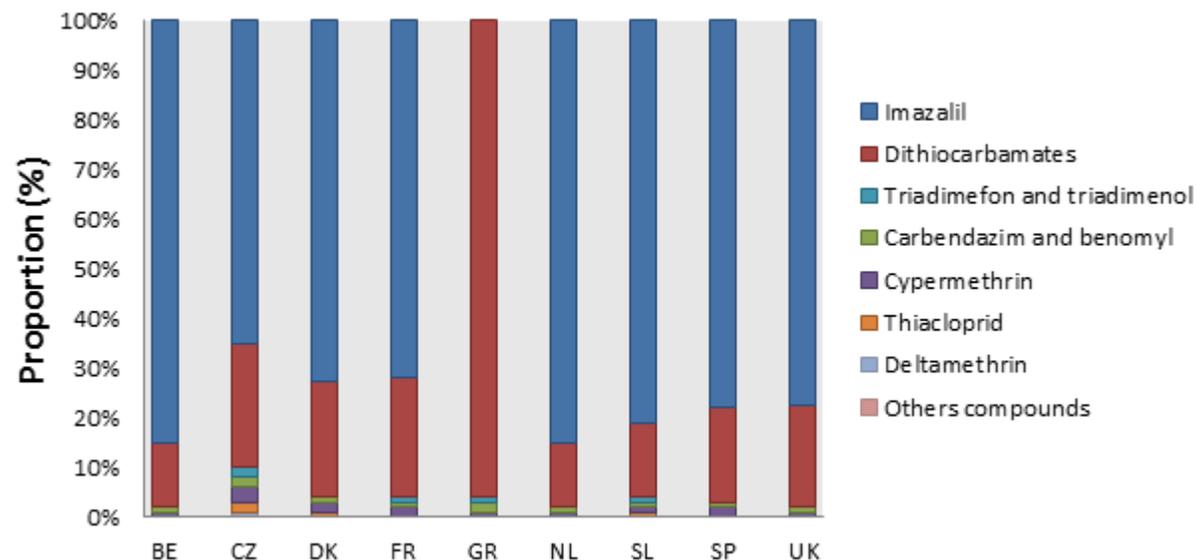
- ✓ Expositions et corrélations élevées
- ✓ Effet commun + Toxicité élevée

Mélanges déterminés à partir des co-expositions et du danger

Euromix : Application aux pesticides et au CAG stéatose

Priorisation à partir de 60 pesticides quantifiés et communs avec les données de stéatose

Composition du principal mélange par pays



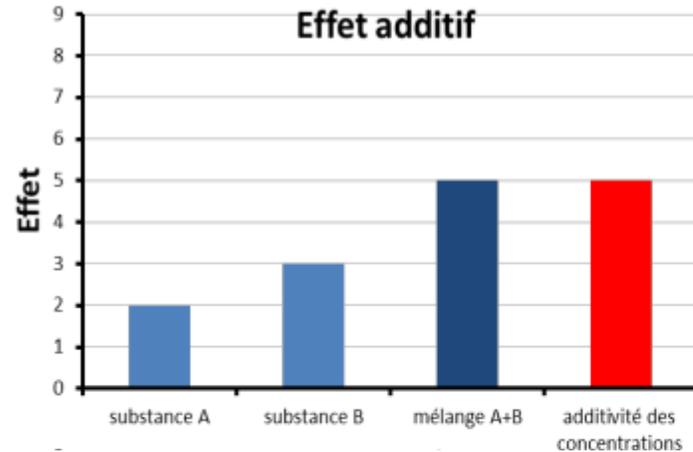
Crépet et al. 2019 Mixtures of chemicals that European populations are exposed to: selection from dietary exposure and hazard data, International Journal of Hygiene and Environmental Health



2. Quels sont les effets des mélanges ?

Types d'effets des mélanges

Thèse de B. Kopp (2018)



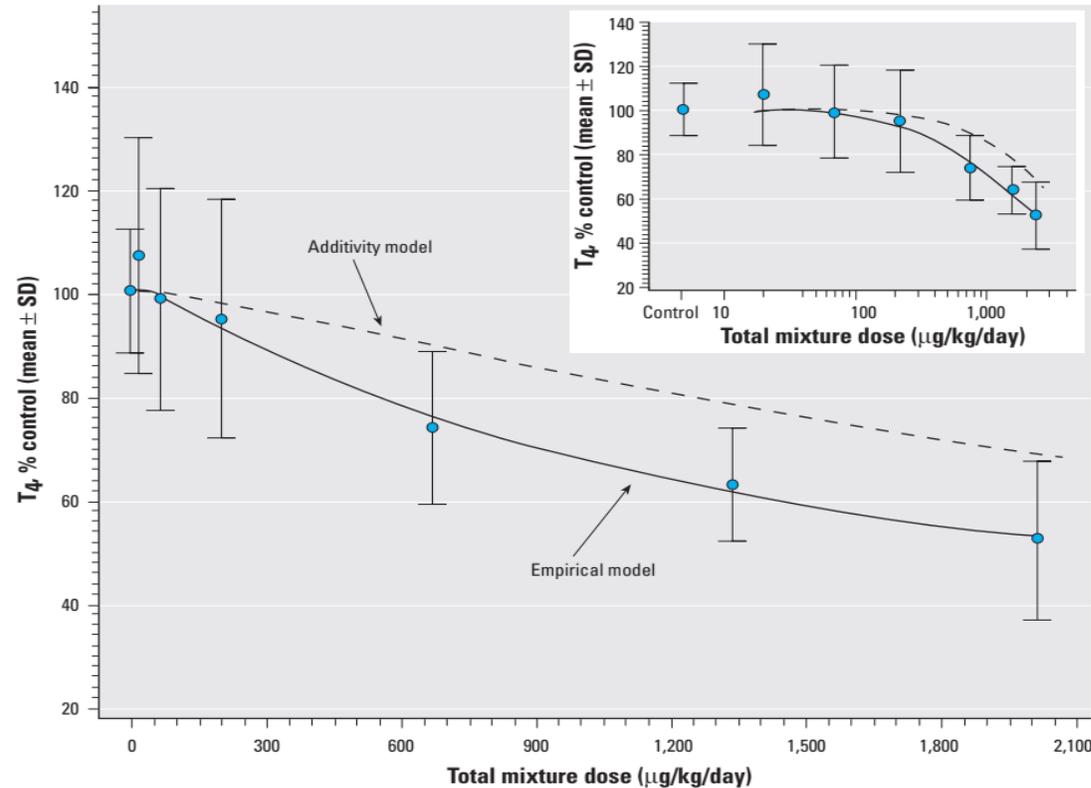
Effets additifs : pas d'interaction, addition des concentrations (CA) ou des effets (IA)

Interactions :

- Effets supra-additifs : synergie et potentialisation
- Effets sub-additifs : antagonisme et inhibition

Dose dépendance

Crofton et al. 2005



Diminution en T4 observée (empirical model) et prédite par le modèle additif de l'exposition de rats femelles à un mélanges de 18 substances (2 dioxins, 4 dibenzofurans, and 12 PCBs, including dioxin-like and non-dioxin-like PCBs)

L'additivité est observée à des doses faibles tandis qu'à des doses plus élevées, l'effet observée est plus qu'additif.

Consensus sur l'additivité des concentrations

Additivité des concentrations :

- très souvent observée
 - conservatrice par rapport à l'additivité des effets (action indépendante)
- En l'absence de preuves scientifiques sur de possibles interactions, l'additivité des concentrations peut être utilisée par défaut pour l'ERS lorsque
- les modes d'actions sont similaires
- ou
- les doses d'expositions sont faibles.



3. Comment évaluer les risques des mélanges ?

Approches utilisées

1- Approche « *whole mixture* »: le mélange est traité dans son ensemble comme une substance

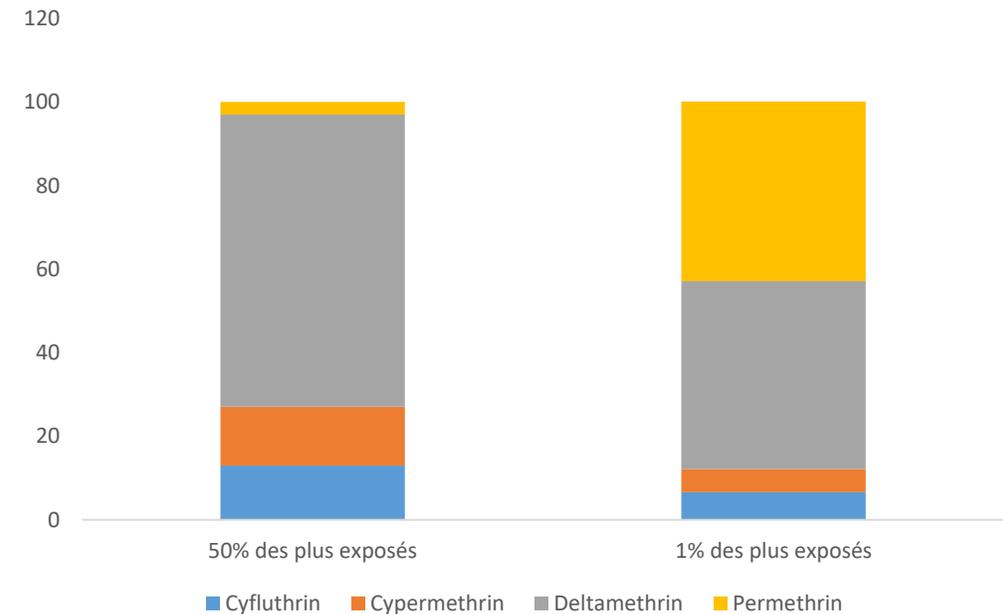
- Nécessite des données toxicologiques pour le mélange
- Non extrapolable (doses et composition)
- Prend en compte les interactions
- Utilisée pour des mélanges ciblés comme site pollué, accidents

2- Approche « *component based* » (composé par composé)

- Utilisation des données disponibles pour chaque substance
- Hypothèse d'additivité des doses (facteurs de toxicité relative, $\sum_{s=1}^S \frac{E_s}{ToxRef_s}$)
- Extrapolable (doses et composition)
- La plus utilisée

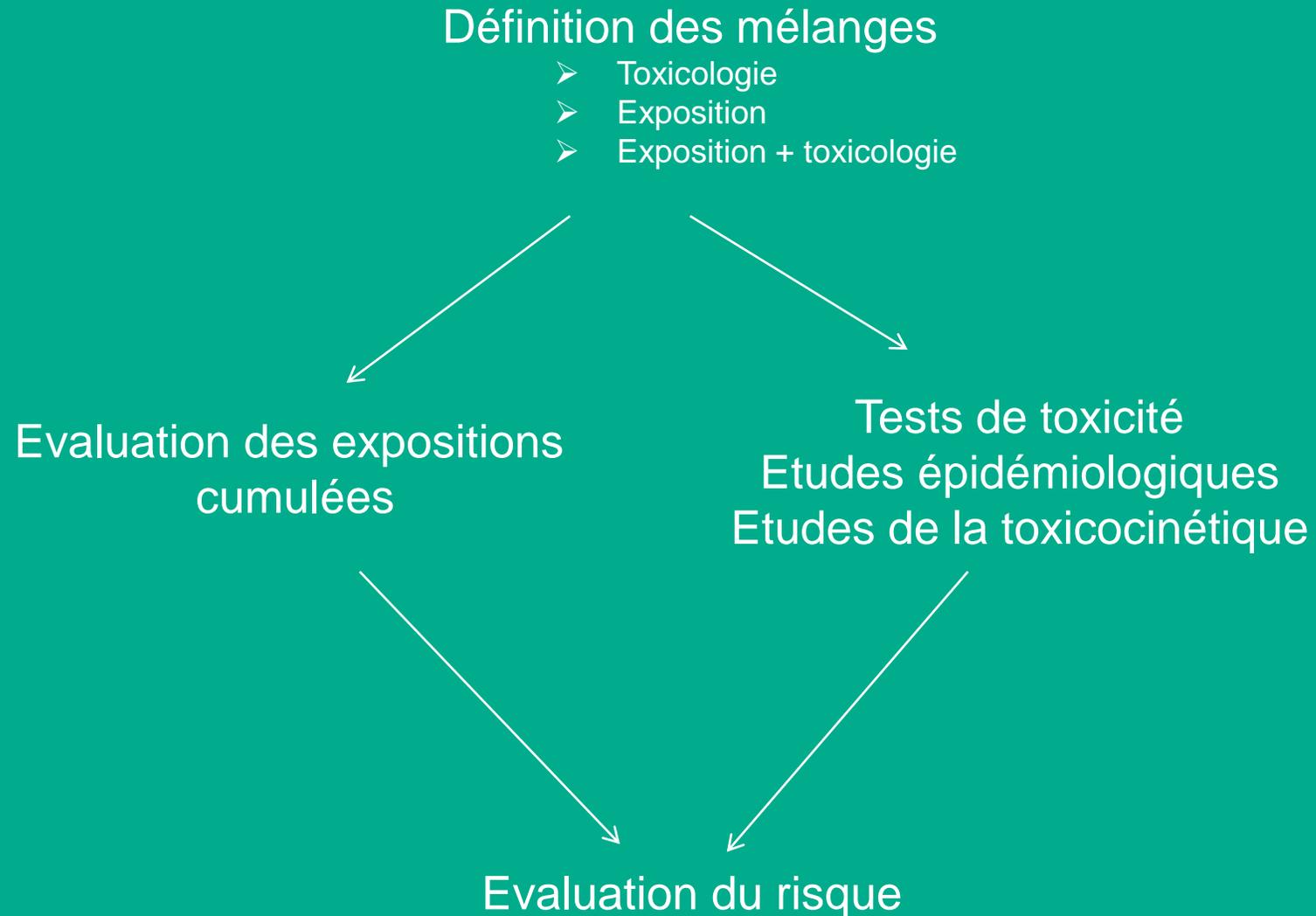
Application à un mélange de pyréthrinoïdes

- Quatre pyréthrinoïdes
- Mutli sources et voies : alimentation, air intérieur/extérieur, poussières, médicaments vétérinaires, médicaments
- Effet neurotoxique : fonction motrice
- NOAEL établis par l'EFSA (CAG)
- Calcul du risque par facteur de toxicité relative
- ➔ Risque écarté



Vanacker et al. 2020. Food and Chemical Toxicology 143:111519.

Démarche d'évaluation des mélanges



Conclusions et perspectives

- Enjeu scientifique, sociétal et de gestion du risque
- Des outils et données existent et peuvent être utilisés pour produire des ERS
- Nécessité de continuer les efforts en termes de développement de méthodologies, outils, collecte et production de données
 - En particulier, nécessiter de grouper les substances par MOA/AOP et de créer des bases de données avec les valeurs toxicologiques associées
 - Vérifier expérimentalement (toxicologie et épidémiologie) les modèles théoriques
- Poursuite des collaborations européennes et internationales
 - Futur projet PARC
 - Harmonisation au niveau réglementaire en cours (ex PPP)
 - Roadmap EFSA sur l'ERS des mélanges

Merci pour votre attention