

RAPPORT D'ÉTUDE

24/01/2006

N° DRC-06-45960/27-ERSA/CMa-LDe

**Evaluation des risques sanitaires liés aux
mélanges de nature chimique**

**Perspectives dans le cadre des études d'impact
sanitaire des dossiers de demande
d'autorisation d'exploiter des installations
classées**

Évaluation des risques sanitaires liés aux mélanges de nature chimique

Perspectives dans le cadre des études d'impact sanitaire des dossiers de demande d'autorisation d'exploiter des installations classées

Étude menée pour le Ministère de l'écologie et du développement durable
Programme DRC-06

Réalisée par Corinne MANDIN et Laure DÉLÉRY
Direction des risques chroniques, Unité Évaluation des risques sanitaires

PRÉAMBULE

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision. Etant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Corinne MANDIN Laure DÉLÉRY	Céline BOUDET	André CICOLELLA
Qualité	Ingénieurs Direction des Risques Chroniques	Ingénieur Direction des Risques Chroniques	Responsable Unité évaluation des risques sanitaires
Visa			

TABLE DES MATIÈRES

1. RÉSUMÉ.....	5
2. INTRODUCTION	6
2.1 La problématique des mélanges	6
2.2 Contexte des évaluations de risques liés aux mélanges de substances chimiques émises par les installations classées	7
2.3 Objectifs	8
3. DÉFINITIONS	9
3.1 Mélanges chimiques.....	9
3.2 Interactions.....	10
4. APPROCHES DES AGENCES DE SANTÉ PUBLIQUE.....	11
4.1 Présentation du guide de l'US-EPA (2000)	11
4.1.1 Introduction.....	11
4.1.2 Concepts clés	12
4.1.3 Méthodes utilisées par défaut.....	13
4.1.3.1 Additivité des doses	13
4.1.3.2 Additivité des réponses	14
4.1.4 Analyse des incertitudes.....	15
4.2 Approche de l'ATSDR (2004).....	15
4.2.1 Concepts	15
4.2.2 Profils toxicologiques de mélanges proposés par l'ATSDR.....	20
4.2.3 Arbre décisionnel pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux mélanges de substances à seuil selon l'ATSDR.....	20
4.3 Autres approches	20
5. APPROCHES DANS LE DOMAINE DE L'HYGIÈNE PROFESSIONNELLE	22
6. APPROCHES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE.....	24
7. CONCLUSION	26
8. RÉFÉRENCES	27
9. LISTE DES ANNEXES	30

ACRONYMES

ACGIH : American Conference of Industrial Hygienists

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

ERC : Excès de Risque Collectif

ERI : Excès de Risque Individuel

ERS : Évaluation des Risques Sanitaires

ERU : Excès de Risque Unitaire

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

HI : Hazard Index

HQ : Hazard Quotient

IC : Installation Classée

IR : Indice de Risque

IRIS : Integrated Risk Information System, base de données toxicologiques de l'US-EPA

IRSST : Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail

MEDD : Ministère de l'Écologie et du Développement Durable

MRL : Minimum Risk Level

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

OEHHA : Office of Environmental Health Hazard Assessment

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

PCB (-DL) : Polychlorobiphényle (-Dioxin-like)

PBPK/PD : Physiologically based pharmaco-kinetic/dynamic

RfC : Reference Concentration

RfD : Reference Dose

RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Institut hollandais de santé environnementale

US-EPA : United States Environmental Protection Agency

VTR : Valeur Toxicologique de Référence

1. RÉSUMÉ

La démarche d'évaluation des risques sanitaires (ERS) des substances chimiques telle qu'elle est actuellement appliquée en France dans le cadre des études d'impact sanitaire des Installations Classées (IC), fournit des résultats pour chaque substance prise individuellement. Le risque réel lié à un mélange de substances émises par une exploitation industrielle fait partie des incertitudes « fortes » de la démarche. De manière générale, la problématique des expositions aux mélanges de substances et des risques sanitaires associés est une question centrale en santé publique, qui appelle des besoins de recherche importants.

Un examen de la littérature scientifique et de la littérature grise est réalisé pour étudier dans quelle mesure la démarche d'ERS, dans le contexte des installations classées, peut évoluer pour une meilleure prise en compte des expositions aux mélanges.

De ce travail, il ressort que :

- depuis 2000, le cadre des approches méthodologiques proposées par les agences américaines (US EPA et ATSDR) pour évaluer les risques sanitaires liés à des mélanges chimiques ne remet pas en cause à court terme les pratiques actuelles dans les études d'impact des IC ;
- les outils disponibles et leur déclinaison pratique pour l'évaluation des risques sanitaires restent encore très limités.

Concrètement, on peut retenir qu'il est possible de faire évoluer les pratiques, pour les substances **à seuil** :

- en exploitant de façon qualitative les données de l'ATSDR et de l'IRSST décrivant les interactions entre certaines substances ;
- en utilisant le principe de l'additivité dès lors que les substances ont les mêmes effets selon le même mécanisme d'action (préconisé actuellement, mais pas toujours adopté dans les faits) ;
- en appliquant ce principe d'additivité pour les effets secondaires, et non uniquement les effets critiques.

2. INTRODUCTION

2.1 LA PROBLÉMATIQUE DES MÉLANGES

Si certaines expositions environnementales à des contaminants chimiques mettent en jeu une seule substance, la plupart du temps les contaminations environnementales impliquent des expositions simultanées ou séquentielles à des mélanges de composés qui peuvent induire des effets toxiques semblables ou non, sur la période d'exposition.

Dans ce rapport, on entend par « **mélange chimique** », l'ensemble de substances (identifiées ou non), indépendamment de leur source ou de leur proximité temporelle ou spatiale, qui peuvent contribuer de façon conjointe à la toxicité dans la population d'étude (US-EPA, 2000).

Dans certains cas, les mélanges sont très complexes, constitués de composés qui sont formés simultanément comme sous-produits d'une source ou d'un procédé (exemple des émissions des installations de combustion ou des fumées diesel). Dans d'autres cas, les mélanges de composés sont des produits commerciaux (exemple de l'essence, des formulations de pesticides...) et éventuellement émis dans l'environnement. Une autre catégorie de mélanges est constituée de composés (sans lien chimique ou commercial) qui sont placés dans le même endroit pour traitement ou stockage (exemple des stockages de déchets). Les expositions multichimiques sont très courantes comme celles liées à la pollution de l'air et des sols par les activités humaines industrielles et agricoles, aux additifs alimentaires, à la contamination de l'eau de boisson par des substances formées lors de la désinfection de l'eau...

Les études toxicologiques s'intéressent dans leur très grande majorité aux substances considérées indépendamment les unes des autres. Les travaux mettant en jeu plusieurs substances (en général de 2 à 4) sont peu nombreux et ne représentent pas les expositions réelles (autre composition du mélange, chronologie différente des expositions, simultanées ou consécutives par exemple).

L'évaluation des risques liés aux mélanges comporte dès lors des incertitudes importantes incluant la mauvaise connaissance de la nature et de l'importance des interactions entre substances. De ce fait, l'évaluation devrait toujours présenter une discussion détaillée de toutes les hypothèses et, lorsque cela est possible, des principales sources d'incertitude.

L'évaluation des risques liés aux mélanges est ainsi un domaine de recherche scientifique actif, car un besoin d'une meilleure connaissance des effets sanitaires des « cocktails » de produits chimiques est constamment exprimé par la communauté scientifique, les gestionnaires de risque et la société civile.

2.2 CONTEXTE DES ÉVALUATIONS DE RISQUES LIÉS AUX MÉLANGES DE SUBSTANCES CHIMIQUES ÉMISES PAR LES INSTALLATIONS CLASSÉES

La démarche d'évaluation des risques sanitaires (ERS) des substances chimiques telle qu'elle est actuellement appliquée en France dans le cadre des études d'impact sanitaire des installations classées (InVS, 2000 ; INERIS 2003-a), fournit des résultats pour chaque substance étudiée individuellement.

Le risque réel lié à un mélange de substances émises par une installation classée fait partie des incertitudes « fortes » de la démarche.

Dans le cas d'un mélange de substances ayant des effets non cancérogènes, **le guide INERIS** recommande, dans un premier temps, d'additionner les indices de risque liés aux différentes substances et aux différentes voies d'exposition pour une même durée d'exposition. Si cet exercice conduit à un indice de risque supérieur à 1, valeur repère de risque, il est conseillé, dans un deuxième temps, d'additionner uniquement les indices de risque se rapportant aux mêmes effets toxiques et concernant le même organe. Pour les effets cancérogènes, il est recommandé d'additionner les excès de risque individuel liés aux différentes substances pour toutes les voies et durées d'exposition. Ce calcul est basé sur l'indépendance d'action des substances cancérogènes.

L'Observatoire des pratiques de l'évaluation des risques sanitaires dans les études d'impact (OPERSEI¹) a répondu en juin 2003 (réponse validée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France) à une question concernant les règles actuellement préconisées au regard de l'additivité des risques (Question 9) :

« Il n'y a pas de doctrine unique sur l'addition des risques liés aux substances à seuil ou sans seuil d'effet. Néanmoins, à l'heure actuelle et en l'absence de plus amples connaissances, il est admis de considérer, en évaluation des risques, une absence d'interaction entre les effets des différentes molécules en présence. Ensuite, les écrits distinguent l'additivité des risques pour les effets avec seuil de celle pour les effets sans seuil :

- pour les effets à seuil : l'*Environmental Protection Agency* (EPA) proposait jusqu'à récemment une simple addition des quotients de danger ou indice de risque quels que soient l'effet ou la voie d'exposition considérés. Plus récemment, l'EPA recommande l'addition des quotients de danger uniquement pour les substances ayant le même mécanisme d'action toxique et le même organe cible. Toutefois, la connaissance des mécanismes d'action est encore peu développée à ce jour. De plus, l'effet le plus sensible peut être différent entre deux substances car les effets secondaires d'une des deux substances peuvent correspondre à l'effet le plus sensible de l'autre. Concrètement, les agences réglementaires continuent donc encore majoritairement à se baser sur l'additivité globale des quotients de danger ;
- pour les effets sans seuil : l'EPA considère que tous les excès de risque de cancer peuvent être associés entre eux, quels que soient l'organe cible et la voie d'exposition. Cela permet d'estimer un excès de risque global pour la population, dans la situation considérée. »

¹ http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/etud_impact/sommaire.htm

2.3 OBJECTIFS

La connaissance de deux guides récents (US-EPA, 2000 ; ATSDR, 2004) sur le sujet a conduit l'INERIS à s'interroger sur la possibilité de faire évoluer la démarche d'ERS vers une meilleure prise en compte des expositions aux mélanges et la caractérisation des risques sanitaires qui leur sont inhérents. L'examen de ces guides a été complété par une recherche bibliographique.

Les objectifs du présent travail sont ainsi les suivants :

- présenter et analyser une revue de la littérature sur le sujet ;
- dégager, d'un point de vue méthodologique, les avantages et inconvénients des pratiques identifiées pour une application dans le cadre des études d'impact sanitaire des installations classées ;
- proposer des solutions / pistes de recherche pour faire évoluer les pratiques françaises actuelles.

Pour plus d'information sur la problématique d'additivité des risques au sein des évaluations des risques sanitaires, on consultera également le rapport réalisé par ailleurs dans le cadre des sites et sols pollués (INERIS, 2006)².

² Rapport référencé : INERIS-DRC-05-57615 /DESP-R16a

3. DÉFINITIONS

3.1 MÉLANGES CHIMIQUES

Composant : substance chimique qui compose un mélange et pourra être classée pour ses effets à seuil et sans seuil.

Mélange simple : mélange constitué d'un composant identifiable ou plus, mais d'un nombre de composants suffisant pour que la toxicité du mélange soit correctement caractérisée par une combinaison toxicité-interaction des composants.

Mélange complexe : mélange constitué d'un nombre de composants tel que toute évaluation de sa toxicité à partir de la toxicité de ses composants est entachée de trop d'incertitude pour être utilisée. La composition chimique peut varier dans le temps ou en fonction de différentes conditions dans lesquelles le mélange est produit. Les composants peuvent être simultanément formés en tant que sous-produits d'un procédé, produits intentionnellement ou peuvent coexister du fait des pratiques d'élimination. Les évaluations de risque des mélanges complexes sont basées, de préférence, sur les données de toxicité et d'exposition du mélange. L'essence est un exemple de mélange complexe.

Composants similaires : substances chimiques qui provoquent la même activité biologique ou pour lesquelles on s'attend à un certain type d'activité biologique du fait de leur structure. On s'attend généralement à ce que ces composants aient les mêmes caractéristiques (devenir dans l'environnement, transport, processus physiologiques et toxicité).

Mélanges similaires : mélanges qui sont légèrement différents mais pour lesquels on s'attend à des caractéristiques identiques (devenir dans l'environnement, transport, processus physiologiques et toxicité). Ces mélanges peuvent être constitués des mêmes composants mais dans une composition légèrement différente, ou avoir plus de composants dans presque les mêmes proportions avec seulement quelques composés différents. Les mélanges similaires ont la même activité biologique ou sont supposés avoir le même type d'activité biologique du fait de leur composition. Les mélanges similaires agissent par le même mécanisme d'action ou ont le même effet critique. Les fumées de combustion des moteurs diesel en sont un exemple.

Classe chimique : groupe de composants qui ont les mêmes structure chimique et activité biologique, et qui sont fréquemment retrouvés ensemble dans les échantillons environnementaux, généralement parce qu'ils sont produits par le même procédé industriel. La composition de ces mélanges est souvent bien contrôlée de sorte que le mélange peut être considéré comme une seule substance chimique.

3.2 INTERACTIONS

Additivité : l'additivité est vérifiée lorsque les effets d'un mélange de substances peuvent être estimés par l'addition des effets de chaque substance considérée individuellement.

Additivité des doses : lorsque chaque substance agit comme une simple concentration ou une dilution d'une autre substance, d'où l'hypothèse de similarité des mécanismes d'action.

Additivité des réponses : lorsque la réponse toxique à un mélange (risque, incidence, probabilité d'effet) est égale à la somme des réponses des substances contenues dans le mélange comme défini par la formule pour la somme des probabilités d'évènements indépendants.

Absence d'interaction : aucune des substances ne produit d'effet par elle-même et aucun effet n'est observé lorsqu'elles sont administrées ensemble.

Antagonisme : se produit lorsque les effets d'un mélange de substances sont inférieurs à ceux attendus au regard des effets toxiques des différents composants (cette définition, utilisée par l'US-EPA en 2000 est relative à l'influence sur la toxicité observée sans considérer les réels modes d'interactions). L'antagonisme doit être défini dans le contexte de l'absence d'interaction qui est habituellement celui de l'additivité des doses ou des réponses.

Synergie : se produit lorsque l'effet du mélange est supérieur à celui attendu au regard de la toxicité de chaque composant (cette définition, utilisée par l'US-EPA en 2000 est relative à l'influence sur la toxicité observée sans considérer les réels modes d'interactions). La synergie doit être définie dans le contexte de l'absence d'interaction qui est habituellement celui de l'additivité des doses ou des réponses.

Potentialisation : lorsqu'une substance n'a pas d'effet sur un certain organe cible mais qui, lorsqu'elle est ajoutée à une autre substance toxique, rend cette dernière plus toxique.

Inhibition : lorsqu'une substance n'a pas d'effet sur un certain organe cible mais qui, en présence d'une autre substance toxique, la rend moins toxique.

Masking : lorsque les composants produisent des effets opposés ou en compétition au(x) même(s) site(s) de sorte que les effets produits par la combinaison sont moins importants que ceux suggérés par les effets toxiques des composants.

Substance de référence : substance sélectionnée pour standardiser la toxicité des composants d'un mélange. La substance de référence doit avoir une relation dose-réponse bien définie.

Concepts		Effets observés
Pas d'interaction	Action similaire	Additivité des doses (IR ou HQ)
	Action indépendante	Additivité des réponses (ERI)
Interaction	Potentialisation	« Greater than additive »
	Antagonisme	« Less than additive »

Tableau 1 : Synoptique des concepts de la problématique des mélanges (COT, 2002)

4. APPROCHES DES AGENCES DE SANTÉ PUBLIQUE

4.1 PRÉSENTATION DU GUIDE DE L'US-EPA (2000)

4.1.1 INTRODUCTION

Le guide publié en 2000 par l'US-EPA complète et met à jour les lignes directrices de 1986 pour évaluer les effets sur la santé résultant d'exposition à des mélanges chimiques (*Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures*). Il intègre également les apports d'autres travaux de l'US-EPA (1989, 1990) et du *National Research Council* (NRC ; 1994).

Il présente trois différentes approches pour évaluer les risques des mélanges en fonction de la nature et de la qualité des données toxicologiques disponibles (Figure 1) :

- données sur le mélange d'intérêt (mélange considéré comme entité) ;
- données sur un mélange similaire ;
- données sur les composants du mélange.

L'approche pour le mélange d'intérêt est actuellement plus avancée pour évaluer les risques cancérigènes principalement du fait de la longue expérience dans l'utilisation de tests de mutagenicité *in vitro* pour évaluer le potentiel cancérigène.

A l'opposé, l'approche concernant les composants du mélange est plus avancée pour évaluer les risques non cancérigènes.

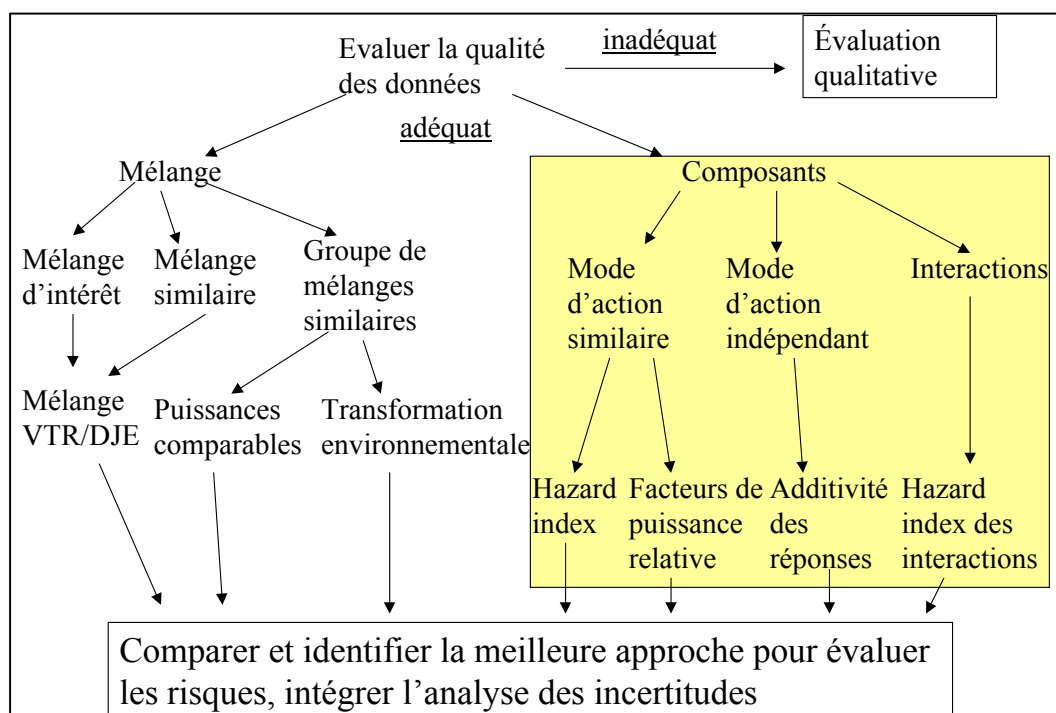


Figure 1 : Approches disponibles pour évaluer les risques liés à un mélange (US-EPA 2000)

Ces 3 approches reposent sur l'hypothèse que les interactions aux faibles doses d'exposition : soit ne se produisent pas du tout, soit sont suffisamment faibles pour être négligées dans l'évaluation des risques.

Le véritable mécanisme d'action toxicologique est rarement connu pour un mélange donné et même pour la plupart de ses composés. Par conséquent, les jugements sur le mode d'action (similaire ou indépendant) des composés du mélange seront incertains. Il est donc recommandé que l'évaluateur de risque étudie plusieurs approches et évalue l'éventail des valeurs de risque qui sont produites.

Comme précisé par l'US-EPA, ce guide est destiné à aider les gestionnaires de risque pour caractériser les risques sanitaires dans les conditions particulières d'exposition étudiées. Il a été développé comme un guide de procédures pour prendre en compte la diversité des scénarios d'exposition et des données disponibles. Il est principalement centré sur les étapes d'évaluation de la relation dose-réponse et de caractérisation du risque.

Remarque : dans le cadre d'application de la démarche d'évaluation des risques sanitaires dans l'étude d'impact des installations classées soumises à autorisation, seule la troisième approche qui consiste à évaluer le mélange à travers l'analyse de ses composés sera étudiée. Elle repose sur l'additivité des doses pour les substances chimiques qui ont le même profil toxicologique et sur l'additivité des risques pour les substances qui ont des modes d'action indépendants. Seule cette approche est donc présentée ci-après.

4.1.2 CONCEPTS CLÉS

Le premier terme important est celui de similitude toxicologique qui fait référence au mode d'action d'une substance ou d'un mélange et qui peut se traduire a minima par le même organe cible.

Le second terme clé est l'indépendance d'action qui fait référence aux composés d'un mélange qui présentent différents types de toxicité ou d'effets vis-à-vis de différents organes cibles. L'évaluateur peut alors combiner les probabilités d'occurrence des effets de chaque composé pour évaluer le risque lié au mélange.

Le troisième concept est celui de d'interaction toxicologique définie comme toute réponse toxique qui est plus importante, ou moins importante, que ce qui est observé sous l'hypothèse d'additivité.

Le terme additivité est utilisé lorsque les effets de la combinaison des composés formant le mélange peuvent être estimés directement de la somme pondérée des niveaux d'exposition (additivité des doses) ou des réponses (additivité des réponses).

4.1.3 MÉTHODES UTILISÉES PAR DÉFAUT

Du fait de la complexité des considérations nécessaires au développement d'une évaluation des risques liés à un mélange (examen de données complexes d'exposition et de toxicité, application de méthodes et de jugements scientifiques), des méthodes par défaut sont recommandées.

Pour les faibles niveaux d'exposition, **lorsqu'aucune donnée sur les interactions n'est disponible, l'hypothèse d'additivité est utilisée.** Elle est recommandée pour les mélanges relativement simples comprenant au plus une douzaine de composés.

Pour les composés d'un mélange qui ont une toxicité similaire, l'additivité des doses est recommandée. La procédure générale est de pondérer les doses des composés par leur puissance relative et d'ajouter ces doses. La réponse au mélange est ensuite estimée pour la dose combinée.

Pour les composés d'un mélange qui ont une toxicité différente, l'additivité des réponses est recommandée. La procédure générale est de déterminer les risques pour chaque composé pris individuellement. Le risque du mélange est ensuite estimé en additionnant ensemble les risques individuels.

Le choix de l'une ou l'autre des approches devrait reposer sur les informations disponibles concernant les processus physiologiques et toxicologiques impliqués, les relations dose-réponse pour chaque composé et le type de données disponibles sur les réponses.

Lorsque des données sur les interactions existent pour n'importe quel composé du mélange, l'évaluateur doit fournir une évaluation qualitative de l'impact de ces données sur les résultats de l'évaluation de risque selon la méthode utilisée. Toutefois, il n'existe pas de méthode standardisée pour prendre en compte les interactions et aucun modèle mathématique biologique qui pourrait servir de méthode par défaut n'a été développé.

Le premier guide de l'US-EPA (1986) recommande une approche par défaut « sans interaction » par addition de dose pour les toxiques non génotoxiques agissant suivant les mêmes modes d'action ou sur les mêmes organes, et l'approche par addition des réponses pour l'évaluation du risque cancérigène.

4.1.3.1 ADDITIVITÉ DES DOSES

Cette approche est utilisée dans les situations où la dose pour un composé est à un niveau tel que l'on ne s'attend pas à voir des effets se produire, être observables ou préoccupants pour la santé. Cependant, lorsque plusieurs doses sont ajoutées, les effets peuvent être attendus ou observés du fait de la dose plus importante du mélange.

Les modèles dose-additifs peuvent être utilisés par défaut pour les substances affectant le même organe cible et ayant le même mode d'action toxicologique.

Une substance peut être considérée comme « dose-additive » si on peut supposer qu'elle est une concentration ou une dilution de chacune des autres substances du mélange. On suppose que les substances se comportent de façon semblable au niveau absorption, métabolisme, distribution, élimination et toxicité.

Deux hypothèses sont posées pour appliquer cette approche : tous les composés ont les mêmes métabolismes et mécanismes pharmacocinétiques et toxicologiques d'une part, et les relations dose-réponse des composés ont une forme similaire d'autre part.

Une méthode basée sur l'additivité des doses qui a été utilisée le plus souvent par l'US-EPA est **la méthode du Hazard Index** (HI). Elle repose sur des hypothèses plus souples et ne requiert pas de connaissances poussées. Par contre, elle est entourée de plus d'incertitude dans l'évaluation. L'hypothèse de base de cette méthode est que les composés du mélange ont le même organe cible (toxicité non cancérigène). La méthode HI est habituellement appliquée de manière séparée pour chaque voie d'exposition, pour un seul effet toxique spécifique ou une toxicité pour un seul organe. Dans cette méthode, les facteurs de pondération des composés du mélange sont standardisés de façon à ce que leur somme soit sans dimension et interprétée par rapport à la valeur repère de 1. Cette somme est un indicateur du risque lié au mélange. La méthode est utilisée par l'US-EPA comme un outil de décision. Si $HI < 1$, l'exposition au mélange n'est pas jugée préoccupante. En revanche, si $HI > 1$, des connaissances supplémentaires ou des mesures compensatoires sont requises.

Les 2 autres méthodes sont **la méthode des RPF (*relative potency factors*)** et celle des **facteurs d'équivalence toxique (*toxic equivalent factor, TEF*)** qui sont un cas particulier de la méthode RPF. La méthode RPF utilise des facteurs d'équivalence empiriques basés sur des études de toxicité dans des conditions d'exposition données. Lorsque des informations sont suffisantes pour montrer que tous les effets toxiques d'intérêt partagent le même mode d'action, alors un facteur d'équivalence est dérivé pour chaque composé du mélange par rapport à une substance de référence (en général la mieux connue). Il représente alors tous les effets toxiques et toutes les conditions d'exposition. Ce cas particulier correspond à la méthode des TEF connue pour les dioxines/furanes, les PCB et les HAP. L'évaluation des risques liés au mélange est ensuite menée à partir de l'exposition équivalente et de la relation dose-réponse de la substance de référence.

Ces 3 méthodes diffèrent dans la connaissance du mécanisme toxique et selon que le concept de similitude toxicologique est pris en compte. Dans chacune d'elles, les niveaux d'exposition sont additionnés, après avoir été pondérés par un facteur qui rend compte de leurs différentes toxicités (*toxicologic potency*).

4.1.3.2 ADDITIVITÉ DES RÉPONSES

Cette approche est utilisée lorsque les composés du mélange ont un mode d'action indépendant (ils agissent sur différents systèmes ou produisent des effets qui ne s'influencent pas). Elle est utilisée lorsque l'on s'attend à ce qu'un effet se produise à faible dose pour chaque composé du mélange, même s'il n'est pas observable lors d'études épidémiologiques ou toxicologiques. Le risque lié au mélange est alors usuellement estimé par le calcul de la somme des risques associés à chaque composé agissant indépendamment. Par exemple, l'additivité des réponses a souvent été utilisée pour évaluer les risques liés à des mélanges de substances cancérigènes. L'additivité des réponses est différente de celle des doses en ce qu'elle ne suppose pas de similitude des cinétiques ou des modes d'action et/ou que les relations dose-réponse ont la même forme.

Les risques peuvent donc être combinés même si les composés du mélange n'ont pas les mêmes organes cibles.

Si 2 composés A et B constituent un mélange et sont indépendants d'un point de vue toxicologique, le risque p_m lié au mélange est donné par l'équation suivante :

$$p_m = 1 - (1 - p_1) \times (1 - p_2)$$

Équation 1 : Calcul du risque cancérigène d'un mélange selon l'US-EPA

Avec p_1 le risque lié à l'exposition au composé A et p_2 le risque lié à l'exposition au composé B.

Cette formule se généralise de la façon suivante :

$$p_m = 1 - (1 - p_1) \times (1 - p_2) \times (1 - p_3) \dots \text{ soit } p_m = 1 - \prod_{(i=1,n)} (1 - p_i)$$

Pour les mélanges composés de quelques substances avec des risques faibles pour chaque composé, la formule peut se simplifier : $p_m = p_1 + p_2 + \dots$

Les limites de cette approche sont une surestimation des risques liés au mélange.

4.1.4 ANALYSE DES INCERTITUDES

Lorsque les méthodes par défaut sont utilisées pour évaluer les risques liés à un mélange, une discussion sur les incertitudes liées aux connaissances doit être fournie, de manière synthétique, dans la caractérisation des risques. Elle porte essentiellement sur la qualité des informations disponibles relatives aux effets sur la santé : identification des dangers et relations dose-réponse. Par exemple, la discussion peut traiter de la qualité des VTR utilisées pour chaque composé (facteur d'incertitude, niveau de confiance de l'organisme producteur...).

4.2 APPROCHE DE L'ATSDR (2004)

4.2.1 CONCEPTS

L'approche de l'ATSDR, initialement développée pour répondre à des besoins d'évaluation de risque sanitaire lié aux sites et sols pollués, est identique à celle proposée par l'US-EPA (2000), à savoir :

- soit le mélange est considéré comme une entité :
 - mélange d'intérêt connu ;
 - mélange analogue à un mélange connu ;
- soit le mélange est considéré comme une somme de composés :

Substances à seuil

- **méthode HI** (*Hazard Index*) : additivité des doses pour les substances à effets à seuil, sachant que seuls les effets critiques sont concernés. Les effets doivent **concerner le même organe cible et se produire selon le même mécanisme d'action**. Selon l'ATSDR, cette approche ne doit être envisagée que lorsqu'au moins 2 substances ont un indice de risque supérieur à 0,1 ;

$$HI = \sum_i HQ_i = \sum DJE_i/VTR_i$$

Équation 2 : Calcul du HI lorsque des substances ont des effets additifs

Avec :

HI : Hazard Index

HQ_i : Hazard Quotient ou indice de risque de la substance i

DJE_i : Dose journalière d'exposition de la substance i

VTR_i : Valeur toxicologique de référence de la substance i

- **méthode TTD** (*Target-organ Toxicity Dose*) : raffinement de la méthode HI pour prendre en compte les interactions entre des substances pour lesquelles **les effets critiques ne concernent pas les mêmes organes cibles**. Cette méthode part du principe que l'évaluateur peut élaborer une VTR à partir des études dont il dispose (pour rappel, on est dans un contexte propre à l'ATSDR où seuls les MRL sont utilisés. Ceux-ci ne concernent que les effets critiques).

Dans le cas de l'ERS telle qu'elle est conduite pour les études d'impact d'IC, il est exclu d'élaborer des VTR spécifiques. Dans ce contexte, afin de mettre en pratique cette approche qui demeure intéressante, on pourrait utiliser, pour une substance donnée, les autres VTR que celle retenue (disponibles dans les bases de données toxicologiques de référence³) et voir si elles concernent des effets identiques avec les effets (critiques ou non) de chacune des autres substances étudiées⁴. Cette approche est illustrée dans le Tableau 2 ;

Substance A	Substance B	Substance C	Quantification du risque sanitaire
VTR retenue pour l'ERS ⇔ effet sur le rein	VTR retenue pour l'ERS ⇔ effet sur le rein	VTR retenue pour l'ERS ⇔ effet sur le foie	calcul d'un IR pour chaque substance + calcul du HI pour les effets sur le rein
VTR autre base N°1 ⇔ effet sur le foie	VTR autre base N°1 ⇔ effet sur le foie	VTR autre base N°1 ⇔ effet sur la peau	approche par TTD pour le calcul d'un IR global pour les effets sur le foie
VTR autre base N°2 ⇔ effet sur le système nerveux	VTR autre base N°2 ⇔ effet sur la peau	VTR autre base N°2 ⇔ effet sur le sang	+ approche par TTD pour le calcul d'un IR global pour les effets sur la peau

Tableau 2 : Illustration du principe de l'approche TTD

Note : On considère dans cet exemple que les effets sur un même organe se font selon le même mécanisme d'action.

³ En plus de l'ATSDR : IRIS/US-EPA, OMS, Santé Canada, RIVM et OEHHA.

⁴ Sous réserve de la validité des autres VTR d'après les critères de sélection en vigueur.

- **méthode WOE** (*Weight Of Evidence*)⁵ : raffinement de la méthode HI. Ces 2 méthodes partent de l'hypothèse de l'additivité des effets (1 + 1 = 2). La méthode WOE est plus précise dans le sens où elle vise à examiner si les effets similaires résultent en une potentialisation (1 + 1 > 2 ; effets « *greater than additive* ») ou une diminution des effets (1 + 1 < 2 ; effets « *less than additive* »).

La méthode WOE, proposée par Mumtaz et Durkin (Mumtaz, 1992 ; Mumtaz, 1994), propose **une pondération de l'HI à partir de l'étude des interactions par couple de substances** (nommée BINWOE). HI devient alors :

$$HI_1 = HI \times UF^{WOEn}$$

Équation 3 : Calcul du HI ajusté selon la méthode WOE

Avec :

HI₁ : *Hazard Index* ajusté

HI : *Hazard Index* non ajusté, basé sur l'hypothèse de l'additivité simple

UF : facteur d'incertitude, pris égal à 10 (Mumtaz, 1994)

WOEn : score décrivant la nature et l'intensité des interactions correspondant à une relation mathématique⁶ entre les scores calculés par couple de substances. WOEn = f(BINWOE).

Pour un couple de substance i et j, il existe potentiellement deux BINWOE : d'une part, celui décrivant les effets de i sur j, et d'autre part, celui décrivant les effets de j sur i. Chaque BINWOE est un produit de six facteurs et appartient à [-1 ; 1] : BINWOE = f₁ × f₂ × f₃ × f₄ × f₅ × f₆. Le Tableau 3 présente les gammes de signe et de valeurs que l'on doit attribuer à chaque facteur f composant le score BINWOE visant à décrire la nature et l'intensité des interactions entre deux substances.

⁵ Cette méthode est proposée pour des substances ayant des effets à seuil ; elle serait applicable pour le cas de substances sans seuil d'effets.

⁶ Non rapportée dans le présent document, car complexe. Se référer si besoin au rapport de l'ATSDR.

Facteur f	Critère de classification	Signe ou valeur
f ₁	Nature de l'interaction	Direction
	Additive	0
	Potentialisation	+
	Antagonisme	-
	Inconnue	0
f ₂	Compréhension des mécanismes	Pondération
	Mécanisme connu et bien caractérisé	1
	Mécanisme qui peut être déterminé à partir de la connaissance des mécanismes d'action de substances similaires	0,71
	Données inadéquates ou ambiguës sur le mécanisme d'action	0,32
f ₃	Significativité des effets	Pondération
	Démontrée	1
	Déduite de celle d'autres substances similaires	0,71
	Peu évidente	0,32
Autres paramètres		Pondération
f ₄	Mêmes moment et durée d'exposition	1,0
	Moment et durée d'exposition différents	0,79
f ₅	Données <i>in vivo</i>	1,0
	Données <i>in vitro</i>	0,79
f ₆	Même voie d'exposition	1,0
	Voies d'exposition différentes	0,79

Tableau 3 : Facteurs de calcul du score BINWOE décrivant la nature et l'intensité des interactions entre deux substances selon la méthode WOE

* Les critères d'évaluation de la validité scientifique des études toxicologiques conduites sur les interactions de substances en mélange proposés par Borgert, peuvent être utilisés (Borgert, 2001).

Cette méthode a été testée en calculant le score prédictif des interactions et en le comparant avec les résultats expérimentaux (étude pour 4 néphrotoxiques) (Mumtaz, 1998). La prédiction des interactions sur l'organe-cible (le foie) s'est révélée relativement satisfaisante. En revanche, cette méthode ne permet pas de prédire les effets du mélange sur un autre organe. Une des principales limitations réside entre autre en la variabilité des concentrations possibles des substances composant le mélange. Les développements ultérieurs de la méthode (repris par ailleurs dans le guide de l'US-EPA) visent justement à mieux pouvoir prendre en compte dans l'algorithme de calcul du score d'interactions les différences de proportions des composants du mélange⁷.

⁷ Développements non détaillés dans le guide ATSDR

Cette approche est intéressante puisqu'elle permet une évaluation quantitative des interactions. Cependant, elle suppose que des études toxicologiques soient disponibles dans la littérature scientifique ou bien soient conduites spécifiquement, ce qui en limite sa portée, compte tenu de la multiplicité des substances dans les mélanges étudiés et du faible nombre d'études en regard. En conséquence, elle demeure inadaptée au contexte des ERS des installations classées.

- **méthode TEF** (*Toxic Equivalent Factor*): utilisation de facteurs d'équivalence toxique. Cette méthode est désormais largement utilisée pour les dioxines/furanes, les polychlorobiphényles et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (INERIS, 2003-b).

Substances sans seuil

- **additivité simple**: les excès de risque individuels calculés pour chacune des substances sont sommés⁸ ;
- **méthode ISS** (*Integral Search System*): cette méthode est, pour les cancérigènes, l'équivalent de la méthode WOE développée pour les substances à seuil. Elle permet la prédiction des effets d'un mélange de 3 substances ou plus à partir de l'étude des mélanges binaires (étude des interactions par couple de substances; calcul d'un ratio de pondération des interactions qualifiant leur nature et quantifiant leur intensité). Elle s'appuie pour ce faire sur les bases des données de l'US-EPA et du *National Cancer Institute* (cancérigènes promoteurs ou inhibiteurs) qui répertorient environ 6 000 substances chimiques. Lorsque les données toxicologiques pour un mélange binaire ne sont pas disponibles, ce sont celles connues pour des substances de même classe chimique qui sont exploitées, ce qui rend l'outil puissant puisqu'un très grand nombre de mélanges peut ainsi être évalué. Tout comme pour la méthode WOE, la principale limitation de l'outil réside dans la non prise en compte des niveaux d'exposition.

Toutes substances

- **modèles PBPK/PD**: l'utilisation de ces modèles doit permettre d'avoir une approche adaptée aux expositions étudiées en terme de voie et de niveaux d'exposition, ce qui n'est pas le cas des autres méthodes proposées, en cela très limitées. Ces modèles permettent la détermination d'un seuil d'interaction (LED₀₅: borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose qui conduit à une augmentation de 5 % du risque), utilisable ensuite comme une *benchmark dose* pour l'établissement d'une VTR. Le recours aux modèles PBPK/PD est ainsi très prometteur. En revanche en l'état actuel des connaissances et des pratiques, il n'est pas envisageable d'y avoir recours dans le cadre des ERS des études d'impact.

⁸ Somme valable pour des ERI inférieurs à 0,01 et une somme des ERI inférieure à 0,1.

4.2.2 PROFILS TOXICOLOGIQUES DE MÉLANGES PROPOSÉS PAR L'ATSDR

Les profils toxicologiques **finalisés** sont les suivants (tous datés de mai 2004) :

- Arsenic, Cadmium, Chrome, Plomb ;
- Benzène, Toluène, Ethylbenzène, Xylène ;
- Plomb, Manganèse, Zinc, Cuivre ;
- Substances chimiques persistantes contaminant le lait maternel (*Persistent chemicals found in breast milk*) ;
- Substances chimiques persistantes contaminant le poisson (*Persistent chemicals found in fish*) ;
- 1,1,1-Trichloroéthane, 1,1-Dichloroéthylène, Trichloroéthylène, Perchloroéthylène ;
- Césium, Cobalt, Polychlorobiphényles (PCB), Strontium, Trichloroéthylène ;
- Arsenic, Hydrazines, Jet Fuels, Strontium-90, Trichloroéthylène ;
- Cyanures, Fluorures, Nitrate, Uranium.

Les profils toxicologiques **version projet** (décembre 2004) sont les suivants :

- Atrazine, Diéthylatrazine, Diazinon, Nitrate, Simazine ;
- Chlorpyrifos, Plomb, Mercure, Méthylmercure.

4.2.3 ARBRE DÉCISIONNEL POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIÉS AUX MÉLANGES DE SUBSTANCES À SEUIL SELON L'ATSDR

La stratégie d'évaluation proposée par l'ATSDR pour les substances à seuil est formalisée sur la Figure 2 en page suivante.

Les synoptiques de l'approche ATSDR pour les substances à seuil et sans seuil sont reproduits en Annexe 1.

4.3 AUTRES APPROCHES

Plusieurs guides méthodologiques sont spécialement dédiés à l'évaluation des expositions aux **mélanges de pesticides** et des risques sanitaires associés (US-EPA, 1997 ; COT, 2002). Ils insistent plus sur les méthodes de détermination des expositions intégrées à ces substances (alimentation, eau, air et contact cutané lors des usages domestiques...) et pour ce faire, l'utilisation des bases de données fournissant des niveaux de concentration dans les milieux.

Dans le contexte des mélanges de pesticides, c'est ainsi le volet « détermination des expositions » de l'ERS qui est identifié comme nécessitant des améliorations de la démarche, ce qui ne correspond pas au besoin identifié dans le contexte des IC pour le présent rapport.

La caractérisation du risque⁹ se base sur les données toxicologiques disponibles pour identifier les substances ayant des effets similaires selon des mécanismes similaires et part de l'hypothèse de l'additivité des risques. Lorsque ceci n'est pas démontré, le COT estime que l'additivité ou la potentialisation ne peuvent être plausibles (même si ces phénomènes sont démontrés à de fortes doses). Autrement dit, l'hypothèse est posée que les interactions aux faibles doses d'exposition, soit ne se produisent pas du tout, soit sont suffisamment faibles pour être négligées dans l'évaluation des risques.

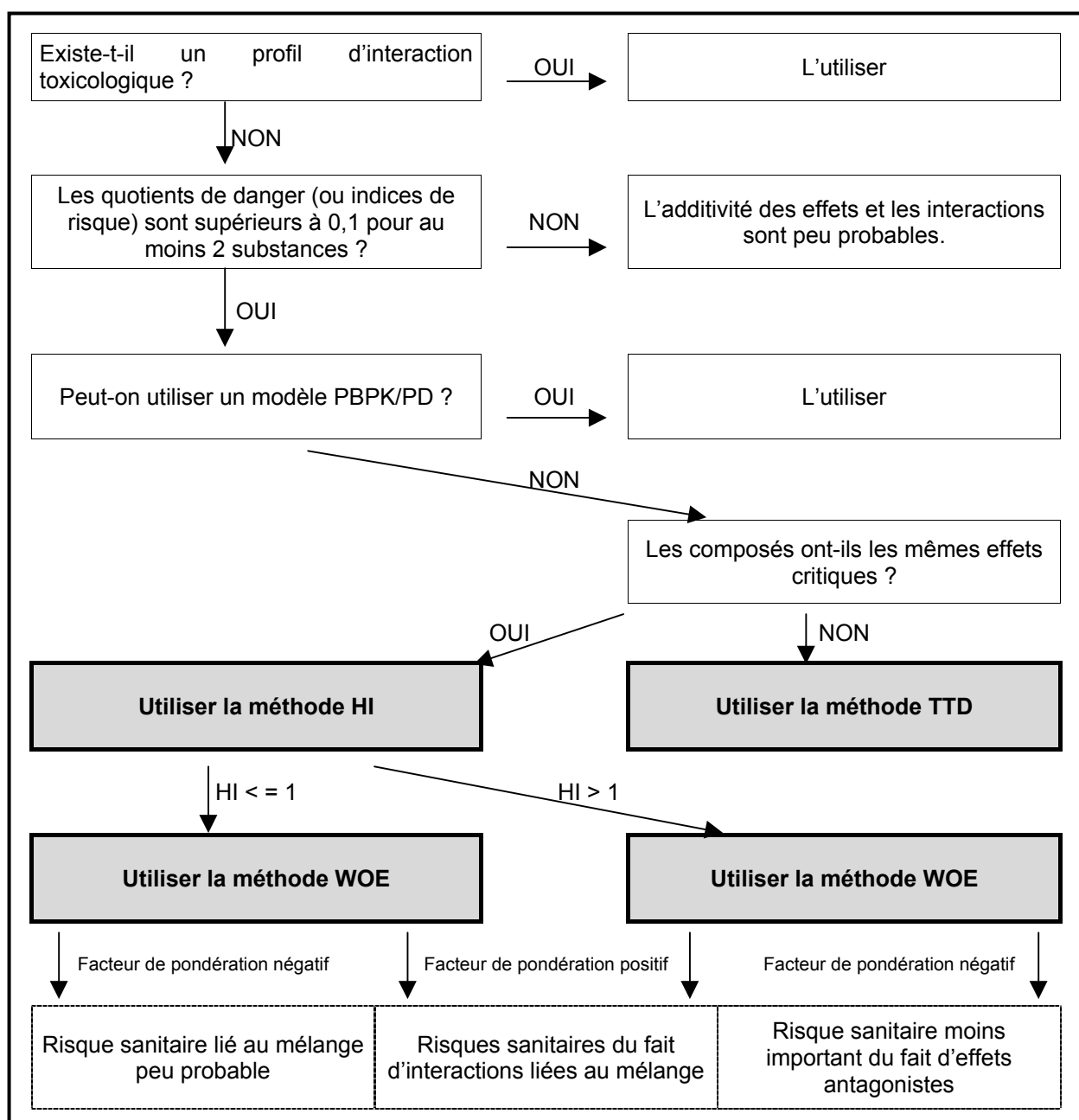


Figure 2 : Stratégie pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux mélanges de substances à seuil selon l'ATSDR (2004)

⁹ A noter qu'une approche probabiliste du risque est vivement préconisée.

5. APPROCHES DANS LE DOMAINE DE L'HYGIÈNE PROFESSIONNELLE

L'ACGIH, l'OSHA et le NIOSH préconisent une approche type HI, à savoir la somme des indices de risque lorsque les effets concernent le même organe cible selon le même mécanisme d'interaction (ACGIH, 2002 ; NIOSH, 2006). L'ACGIH recommande en outre d'examiner au cas par cas les possibilités de synergie et de potentialisation.

L'IRSST a mené un projet sur les interactions toxicologiques en milieu de travail (IRSST, 2005). Les résultats de ces travaux ont été conçus comme outil d'aide à la décision pour les hygiénistes, médecins, toxicologues du travail pour estimer la possibilité d'interaction des substances d'un mélange.

La phase 1 de ce projet a consisté à identifier les effets sur la santé, les données toxicocinétiques, les mécanismes d'action et les organes cibles impliqués dans la toxicité de toutes les substances chimiques du Règlement sur la qualité du milieu de travail au Québec.

Dans la phase 2, une revue exhaustive de la littérature a été menée pour étudier la possibilité d'une interaction toxicologique entre les substances listées. L'analyse de ces articles a permis de rédiger des « fiches d'expérience » sur 209 couples de substances débouchant sur un avis quant au type d'interaction à savoir supra-additivité, additivité, infra-additivité (antagonisme) et « impossible de se prononcer ».

Les couples pour lesquels une décision de supra-additivité, additivité ou infra-additivité a été rendue sont présentés dans le Tableau 4 en page suivante.

Substance 1	Substance 2	Décision finale
Acide acétylsalicylique	Alcool éthylique	Supra-additivité
Alcool éthylique	Alcool méthylique	Infra-additivité
Alcool éthylique	Aluminium, sels solubles	Supra-additivité
Alcool éthylique	Disulfure de carbone	Supra-additivité
Alcool éthylique	Poussières et brouillard de cuivre	Supra-additivité
Alcool éthylique	N, N-Diméthylformamide	Supra-additivité
Alcool éthylique	Xylènes (o,m,p)	Supra-additivité
Arsenic élémentaire et composés inorganiques (sauf arsine)	Cadmium élémentaire et composés	Supra-additivité
Arsenic élémentaire et composés inorganiques (sauf arsine)	Sélénium et composés	Supra-additivité
Dioxyde d'azote	Ozone	Supra-additivité
Cadmium élémentaire et composés	Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées	Additivité
Cadmium élémentaire et composés	Sélénium et composés	Infra-additivité
Dioxyde de carbone	monoxyde de carbone	Supra-additivité
Chrome III et composés	Cobalt élémentaire et composés inorganiques	Supra-additivité
Chrome VI, certains composés hydro-insolubles	Ozone	Supra-additivité
Chrome VI, composés hydrosolubles	Ozone	Infra-additivité
Manganèse, poussières et composés	Mercure, composés arylés et composés inorganiques	Supra-additivité
Manganèse, poussières et composés	Méthyl isobutyl cétone	Supra-additivité
Manganèse, poussières et composés	Plomb et ses composés inorganiques, poussières et fumées	Supra-additivité
Mercure, composés arylés et composés inorganiques	Sélénium et composés	Additivité
Mercure, toutes les formes à l'exception des composés alkylés, vapeurs de mercure	Sélénium et composés	Supra-additivité
Méthyl éthyl cétone	Xylènes (o,m,p)	Supra-additivité
Nickel, composés solubles	Pentoxyde de vanadium, fumées et poussières respirables	Supra-additivité
Nickel, composés solubles	Yttrium	Supra-additivité
Toluène	Xylènes (o,m,p)	Supra-additivité

Tableau 4 : Couples de substances chimiques pour lesquels une interaction toxique a été identifiée (IRSST, 2005)

Ce travail a abouti à des recommandations en situation de supra-additivité et d'infra-additivité.

6. APPROCHES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

La recherche bibliographique a principalement été conduite à partir des *Current Contents* (début 1998) via la requête : « exposure AND risk assessment AND mixture ». Ainsi, toutes les publications traitant exclusivement de la toxicologie des mélanges n'ont pas été collectées (hors champ du présent travail). 155 références ont été récupérées, puis 47 retenues et examinées pour leur intérêt.

Un grand nombre des publications examinées reprend les approches de l'ATSDR (Pohl, 1997 ; Pohl, 2003 ; De Rosa, 2004 ; Wilbur, 2004) et de l'US-EPA (Cassee, 1998 ; Dybing, 2002 ; Costa, 2004 ; Monosson, 2005). Elles n'apportent de fait pas d'éléments nouveaux vis-à-vis de la problématique des mélanges.

Par ailleurs, de nombreux autres articles conceptualisent la thématique (besoins, perspectives) sans apporter les pistes méthodologiques recherchées. Enfin, même si la recherche bibliographique a été orientée au regard des besoins pour la caractérisation des expositions et des risques, de nombreux articles traitent exclusivement de toxicologie (Borgert, 2001 ; Price, 2001 ; Carpenter, 2002 ; Borgert, 2004 ; Andersen, 2004). Ces travaux ne sont pas directement exploitables dans le cadre de ce travail.

Un certain nombre de publications collectées rapportent **les effets associés à des mélanges connus ou pouvant être caractérisés**. Les résultats sont par exemple obtenus chez des populations de travailleurs exposés à des mélanges de substances variées, gazeuses ou particulaires (Zeliger, 2003). Il peut par ailleurs s'agir d'expositions à des mélanges de dioxines (Walker, 2005), de médicaments (Hamm, 2005), d'insecticides (Achmadi, 1998 ; Rosa, 2005) ou d'expositions aux BTX (benzène, toluène, xylènes ; Dennison, 2005), aux fluides industriels (Gordon, 2004)...

On pourrait envisager un recensement de ce type d'études pour disposer d'une base de données toxicologiques relatives aux mélanges. Cette base serait consultée pour chaque ERS afin d'y rechercher des informations sur le mélange étudié. La validité de ces études devrait au préalable être vérifiée par des toxicologues, qui pourraient en outre éventuellement proposer la construction d'une VTR permettant la quantification des risques. Cependant, ceci constitue un travail conséquent sans que, pour autant, l'utilité dans le cadre des ERS d'installations classées ne soit vraiment garantie.

Par ailleurs, parmi les pistes intéressantes, il est proposé d'avoir recours aux **biomarqueurs** pour identifier et quantifier les expositions et les effets liés aux mélanges (Viau, 2002). On distingue alors les biomarqueurs :

- d'exposition aux pesticides (Castorina, 2003), à la pollution atmosphérique urbaine ou à la fumée de tabac environnementale (Scherer, 2005) ;
- d'effets (Calderon, 1998).

Cette approche présente en effet l'avantage d'être intégratrice des expositions et des effets. Cependant, **dans le contexte des évaluations de risques sanitaires liés aux installations classées *stricto sensu*, cette méthode n'apparaît pas appropriée :**

- dans certains cas, elle ne permet pas de discriminer les expositions strictement attribuables aux rejets des installations si des expositions peuvent avoir lieu via d'autres vecteurs, l'alimentation notamment ;
- dans la plupart des cas, elle apparaît *a priori* trop lourde à mettre en œuvre matériellement et socialement (forte implication des riverains indispensable) en regard des moyens généralement disponibles et des objectifs des ERS en premier niveau d'approche.

Enfin, plusieurs publications présentent les apports des **techniques émergentes**, incontournables pour faire progresser la connaissance de la toxicité des mélanges et facilitant dès lors l'évaluation des risques sanitaires associés (Feron, 2002-a ; Feron, 2002-b ; Suk 2002 ; Robinson, 2004 ; Monosson, 2005 ; Suk, 2005) :

- la « bio-informatique » et ses modèles prédictifs ;
- la génomique, la toxicogénomique, la protéomique et la métabonomique, plus généralement dénommées sciences des « omiques », qui permettront de mieux comprendre les effets biologiques des toxiques de l'environnement.

Ces méthodes en pointe sont, à ce jour, bien en amont des besoins dans le contexte des évaluations de risques sanitaires liés aux installations classées.

En conclusion, la littérature scientifique relative aux mélanges identifie les besoins et dégage les perspectives plus qu'elle ne fournit d'éléments de réponse à court terme. Les guides proposés par les agences restent à ce jour les seuls outils méthodologiques utilisables.

7. CONCLUSION

De l'examen de la littérature scientifique et de la littérature grise, il ressort :

- que, depuis 2000, le cadre des approches méthodologiques proposées par les agences américaines (US-EPA et ATSDR) pour évaluer les risques sanitaires liés à des mélanges chimiques a principalement évolué pour l'évaluation des effets à seuil et ne remet pas en cause, à court terme, les pratiques actuelles dans les études d'impact des installations classées ;
- qu'il demeure un réel besoin pour une meilleure connaissance de la toxicité des mélanges de substances chimiques et une meilleure évaluation des expositions et des risques sanitaires associés, le challenge étant à relever plutôt pour les toxicologues. Les outils disponibles et leur déclinaison pratique pour l'évaluation des risques sanitaires n'en sont qu'à leur tout début. A ce jour, les approches des agences américaines ATSDR et US-EPA sont les seules opérationnelles. Elles sont globalement identiques.

Dans le contexte des évaluations de risque sanitaire pour les installations classées, on peut retenir les éléments suivants :

Application au cas des ERS des études d'impact des installations classées :

- **mélanges connus**¹⁰ :
 - dioxines/furanes, PCD-DL et PCB → utilisation des TEF (OMS, 1999) ;
 - HAP → utilisation des TEF (INERIS, 2003-b) ;
 - hydrocarbures aliphatiques → utilisation des VTR du RIVM pour différentes coupes (RIVM, 2001) ;
- **mélanges non connus** :
 - *a minima*, la conduite d'une ERS autour d'une installation classée pourrait évoluer (si besoin) en présentant systématiquement des indices de risque cumulés uniquement pour les substances ayant les mêmes effets selon les mêmes mécanismes (**méthode HI**), l'expérience montrant que les IR sont très souvent additionnés dans leur totalité ;
 - les données de **l'ATSDR (interaction profiles) et de l'IRSST (2005)** pourraient également être utilisées *pour une analyse qualitative* ;
 - la **méthode TTD** paraît également opérationnelle pour mieux appréhender les effets identiques de plusieurs substances, non identifiés si seuls les effets critiques sont considérés ;
 - **l'approche WOE** est intéressante, mais n'apparaît pas réalisable dans le contexte des ERS des IC en l'état actuel des pratiques (examen poussé de la littérature en toxicologie, recours aux modèles PBPK/PD...). Elle nécessite impérativement la participation d'un toxicologue.

¹⁰ Pour les mélanges connus, seuls ceux susceptibles d'être émis par une exploitation industrielle sont mentionnés.

8. RÉFÉRENCES

ACGIH (2005) TLV[®] and BEI[®] based on the documentation on Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents, Appendix C. Threshold Limit Values for mixtures.

ATSDR (2004) Guidance Manual for the Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures. <http://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ipga.html>

Achmadi U.F. and Pauluhn J. (1998) Household insecticides: evaluation and assessment of inhalation toxicity: a workshop summary. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 50(1): 67-72.

Andersen M.E. and Dennison J.E. (2004) Mechanistic approaches for mixture risk assessments - Present capabilities with simple mixtures and future directions. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 16(1-2): 1-11.

Borgert C.J., Price B. et al. (2001) Evaluating chemical interaction studies for mixture risk assessment. *Human and Ecological Risk Assessment*, 7(2): 259-306.

Borgert C.J., Quill T.F. et al. (2004) Can mode of action predict mixture toxicity for risk assessment? *Toxicology and Applied Pharmacology*, 201(2): 85-96.

Calderon-Garciduenas L., Rodriguez-Alcaraz A. et al. (1998) Nasal epithelium as a sentinel for airborne environmental pollution. *Tox. Sciences*, 46(2): 352-364.

Carpenter D.O., Arcaro K. et al. (2002) Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environmental Health Perspectives*, 110(suppl. 1): 25-42.

Cassee F.R., Groten J.P. et al. (1998) Toxicological evaluation and risk assessment of chemical mixtures. *Critical Reviews in Toxicology*, 28(1): 73-101.

Castorina R., Bradman A. et al. (2003) Cumulative organophosphate pesticide exposure and risk assessment among pregnant women living in an agricultural community: A case study from the CHAMACOS cohort. *Environmental Health Perspectives*, 111(13): 1640-1648.

COT (2002) Risk assessment of mixtures of pesticides and similar substances, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Food Standards Agency, UK

Costa D.L. (2004) Issues that must be addressed for risk assessment of mixed exposures: The US EPA experience with air quality. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 67(3): 195-207.

Dennison J.E., Bigelow P.L. et al. (2005) Evaluation of potential toxicity from co-exposure to three CNS depressants (toluene, ethylbenzene, and xylene) under resting and working conditions using PBPK modeling. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2(3): 127-135.

DeRosa C. and El-Masri H. (2004) Implications of chemical mixtures in public health practice. *J Toxicol Env Health B*, 5: 339-350.

Dybing E., Doe J. et al. (2002) Hazard characterisation of chemicals in food and diet: dose response, mechanisms and extrapolation issues. *Food and Chemical Toxicology*, 40(2-3): 237-282.

Feron V.J., Cassee F.R. et al. (1998) Toxicology of chemical mixtures: International perspective. *Environmental Health Perspectives*, 106: 1281-1289.

Feron V.J. and Groten J.P. (2002-a) Toxicological evaluation of chemical mixtures. *Food and Chemical Toxicology*, 40(6): 825-839.

Feron V.J., Cassee F.R. et al. (2002-b) International issues on human health effects of exposure to chemical mixtures. *Environ. Health Persp.*, 110: 893-899.

Gordon T. (2004) Metalworking fluid - The toxicity of a complex mixture. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part a Current Issues*, 67(3): 209-219.

Haddad S., Charest-Tardif G. et al. (2000-a) Validation of a physiological modeling framework for simulating the toxicokinetics of chemicals in mixtures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 167(3): 199-209.

Haddad S., Charest-Tardif G. et al. (2000-b) Physiologically based modeling of the maximal effect of metabolic interactions on the kinetics of components of complex chemical mixtures. *J. of Tox. and Environ. Health-Part A*, 61(3): 209-223.

Haddad S., Beliveau M. et al. (2001) A PBPK modeling-based approach to account for interactions in the health risk assessment of chemical mixtures. *Toxicological Sciences*, 63(1): 125-131.

Hamm A.K., Carter W.H. et al. (2005) Analysis of an interaction threshold in a mixture of drugs and/or chemicals. *Statistics in Medicine*, 24(16): 2493-2507.

INERIS (2003-a) Substances chimiques, Évaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des installations classées ISBN 2-85498-0023-9. <http://www.ineris.fr/>

INERIS (2003-b) Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs), Évaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérogènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélanges, Évaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérogènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). <http://www.ineris.fr/>

INERIS (2006) Réflexion sur la mise en œuvre de l'additivité des risques pour le calcul des objectifs de dépollution des sols et des eaux souterraines dans les évaluations des risques sanitaires liés aux sols pollués - Première partie : Recommandations des instances concernant l'additivité des risques, rapport d'étude pour le ministère de l'écologie et du développement durable réf. INERIS-DRC-05-57615 /DESP-R16

InVS (2000) Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact. Institut de Veille Sanitaire. Consultable sur Internet : www.invs.sante.fr

IRSST (2005) Impact des interactions toxicologiques sur la gestion des situations d'exposition à des contaminants multiples, Institut québécois de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. 52 p.

Monosson E. (2005) Chemical mixtures: considering the evolution of toxicology and chemical assessment. *Environmental Health Perspectives*, 113(4): 383-390.

Mumtaz M.M., Durkin P.R. (1992) A weight-of-evidence approach for assessing interactions in chemical mixtures. *Toxicol. Ind. Health*, 8: 377.

Mumtaz M.M., De Rosa C.T., Durkin P.R. (1994) Approaches and challenges in risk assessment of chemical mixtures. In: Yang R.S.H., Toxicology of chemical mixtures, Academic Press, San Diego, 525 p.

Mumtaz M.M., De Rosa C.T., Groten J. et al. (1998) Estimation of toxicity of chemical mixtures through modeling of chemical interactions. Environmental Health Perspectives, 106: 1353-1360.

NIOSH (2006) Mixed Exposures Research Agenda, A Report by the NORA Mixed Exposures Team. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2005-106/pdfs/2005-106.pdf>

NRC (1994) Science and judgment in risk assessment. Committee on risk assessment of hazardous air pollutants, Commission on life sciences, NRC. Washington DC : National Academy Press

Pohl H.R., Hansen H. et al. (1997) Public health guidance values for chemical mixtures: Current practice and future directions. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 26(3): 322-329.

Pohl H.R., Roney N. et al. (2003) Six interaction profiles for simple mixtures. Chemosphere, 53(2): 183-197.

Price B., Borgert C.J. et al. (2002) Assessing toxicity of mixtures: The search for economical study designs. Human and Ecological Risk Assessment 8(2): 305-326.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, RIVM Report 711701 025

Robinson P. and MacDonell Margaret (2004) Priorities for mixtures health effects research, Env. Tox. Pharma, 18: 201-213.

Rosa P., Barnett J. et al. (2005) Characterization of thymic atrophy and the mechanism of thymocyte depletion after in vivo exposure to a mixture of herbicides. Journal of Toxicology and Environmental Health part A, 68: 80-98.

Scherer G. (2005) Biomonitoring of inhaled complex mixtures – ambient air, diesel exhaust and cigarette smoke, Exp. Tox. Pathology, 57: 75-110

Suk W.A., Olden K. et al. (2002) Chemical mixtures research: Significance and future perspectives. Environmental Health Perspectives, 110: 891-892.

Suk W. and Olden K. (2005) Multidisciplinary research: strategies for assessing chemical mixtures to reduce risk of exposure and disease. Human and Ecological Risk Assessment, 11: 141-151.

US-EPA (1989) Risk assessment guidance for Superfund. Volume I: Human health evaluation manual (Part A). Washington, DC, 248 pages.

US-EPA (1990) Technical support document on health risk assessment of chemical mixtures. EPA/600/8-90/064

US-EPA (1999) Guidance for conducting health risk assessment of chemical mixture. Washington DC.

US-EPA (2000) Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. Washington DC.

Viau C. (2002) Biological monitoring of exposure to mixtures. *Toxicology Letters*, 134(1-3): 9-16.

Walker N.J., Crockett P.W. et al. (2005) Dose-additive carcinogenicity of a defined mixture of "dioxin-like compounds". *Environmental Health Perspectives*, 113(1): 43-48.

Wilbur S.B., Hansen H. et al. (2004) Using the ATSDR Guidance Manual for the Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 18(3): 223-230.

Zeliger H.I. (2003) Toxic effects of chemical mixtures. *Archives of Environmental Health*, 58(1): 23-29.

Autres articles examinés mais non référencés dans le texte

Bartsch R., Forderkuntz S. et al. (1998) Maximum workplace concentration values and carcinogenicity classification for mixtures. *Environmental Health Perspectives*, 106: 1291-1293.

Feron V.J., van Vliet P.W. et al. (2004) Exposure to combinations of substances: a system for assessing health risks. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 18(3): 215-222.

Groten J.P. (2000) Mixtures and interactions. *Food and Chemical Toxicology*, 38: S65-S71.

Keeler G.J. Morishita M., Young L.H. (2005) Characterisation of complex mixtures in urban atmospheres for inhalation exposure studies, *Exp. Tox. Pathology*, 57: 19-29.

Teuschler L.K., Rice G.E. et al. (2004) Feasibility study of cumulative risk assessment methods for drinking water disinfection by-product mixtures. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues*, 67(8-10): 755-777.

Teuschler L.K., Hetzberg R.C., Rice G.E. et al. (2004) EPA project-level research strategies for chemical mixtures: targeted research for meaningful results, *Env. Tox. Pharm.*, 18: 193-199.

9. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Synoptiques de l'ATSDR	2

Évaluation des risques sanitaires liés aux mélanges de nature chimique

Perspectives dans le cadre des études d'impact sanitaire des dossiers de demande d'autorisation d'exploiter des installations classées

ANNEXE 1

Synoptiques de l'ATSDR

Extraits de (ATSDR, 2004)

Figure 2. Strategy for Exposure-Based Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures: Noncarcinogenic Effects (See text for detailed explanation)

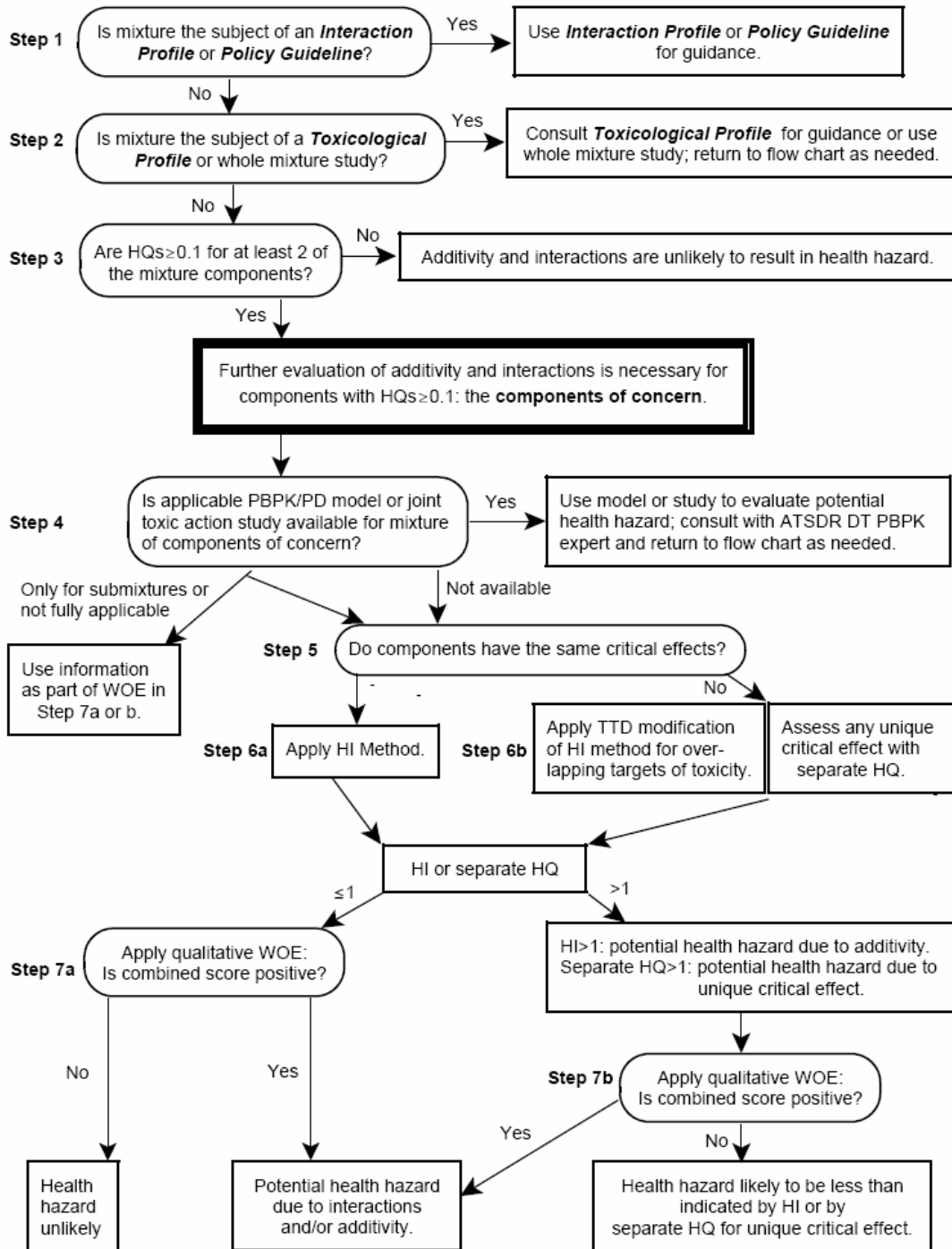


Figure 3. Strategy for Exposure-Based Assessment of Joint Toxic Action of Chemical Mixtures: Carcinogenic Effects (See text for detailed explanation)

