



(ID Modèle = 454913)

Ineris - 203525 - 2704768 - v2.0

19/01/2023

## Etat de l'art pour l'évaluation des risques de substances à effets sans seuil pour les enfants

## **PRÉAMBULE**

Le présent document a été réalisé au titre de la mission d'appui aux pouvoirs publics confiée à l'Ineris, en vertu des dispositions de l'article R131-36 du Code de l'environnement.

La responsabilité de l'Ineris ne peut pas être engagée, directement ou indirectement, du fait d'inexactitudes, d'omissions ou d'erreurs ou tous faits équivalents relatifs aux informations utilisées.

L'exactitude de ce document doit être appréciée en fonction des connaissances disponibles et objectives et, le cas échéant, de la réglementation en vigueur à la date d'établissement du document. Par conséquent, l'Ineris ne peut pas être tenu responsable en raison de l'évolution de ces éléments postérieurement à cette date. La mission ne comporte aucune obligation pour l'Ineris d'actualiser ce document après cette date.

Au vu de ses missions qui lui incombent, l'Ineris, n'est pas décideur. Les avis, recommandations, préconisations ou équivalents qui seraient proposés par l'Ineris dans le cadre des missions qui lui sont confiées, ont uniquement pour objectif de conseiller le décideur dans sa prise de décision. Par conséquent, la responsabilité de l'Ineris ne peut pas se substituer à celle du décideur qui est donc notamment seul responsable des interprétations qu'il pourrait réaliser sur la base de ce document. Tout destinataire du document utilisera les résultats qui y sont inclus intégralement ou sinon de manière objective. L'utilisation du document sous forme d'extraits ou de notes de synthèse s'effectuera également sous la seule et entière responsabilité de ce destinataire. Il en est de même pour toute autre modification qui y serait apportée. L'Ineris dégage également toute responsabilité pour chaque utilisation du document en dehors de l'objet de la mission.

Nom de la Direction en charge du rapport : Direction Sites et Territoires

Rédaction : DROISSART Aurelie -

Vérification : LETHIELLEUX LAURENCE

Approbation : Document approuvé le 19/01/2023 par DUPLANTIER STEPHANE

Liste des personnes ayant participé à l'étude : Roseline BONNARD, Vincent GRAMMONT

## Table des matières

1	Introduction .....	6
2	Revue bibliographique .....	7
2.1	Caractérisation des effets sans seuil .....	7
2.2	Sensibilité particulière des enfants .....	8
2.2.1	Toxicocinétique enfant versus adulte.....	8
2.2.2	Toxicodynamique enfant versus adulte.....	10
2.2.3	Pathologie cancéreuse.....	10
2.3	Méthodes de prise en compte de la sensibilité des enfants .....	11
2.3.1	Rappel sur le mode de construction des VTR.....	11
2.3.2	Allemagne : méthode développée par l'UBA.....	11
2.3.3	Danemark : méthode développée par le Danish EPA .....	11
2.3.4	Etats-Unis : méthode développée par l'US-EPA à la demande du NRC .....	11
2.3.5	Etats-Unis : méthode développée par l'OEHHA.....	13
2.3.6	Etats-Unis : méthode développée par l'ATSDR .....	14
2.3.7	Etats-Unis : méthode développée par l'Etat du Minnesota .....	14
2.3.8	Pays-Bas : méthode développée par le RIVM.....	14
2.3.9	Suède : Etat des lieux des actions.....	15
2.3.10	France : recommandations et applications de l'Anses.....	15
3	Proposition de méthodologie relative à l'application des facteurs d'ajustement pour la caractérisation des risques sans seuil pour une population d'enfants.....	17
3.1	Analyse du profil toxicologique de la substance.....	17
3.2	Substances concernées par les ADAF .....	17
3.4	Périodes de la vie concernées par l'exposition ? .....	23
3.5	Evaluation des risques sanitaires .....	23
3.6	Interprétation des risques et des VTR très contraignantes.....	23
4	Conclusion .....	24
5	Références.....	25
6	Annexes.....	27

## Liste des illustrations

Tableau 1 : Différences toxicocinétiques entre l'enfant et l'adulte (extrait de Anses, 2017).....	8
Tableau 2 : Liste des substances pour lesquelles l'application d'ADAF est recommandée par les organismes internationaux (à la date de février 2021).....	19
Tableau 3 : liste complémentaire de substances cancérogènes pour lesquelles la mise en application d'ADAF est envisagée selon l'arbre décisionnel proposé en Annexe 1 .....	21
Figure 1 : schéma de principe des mécanismes de cancérogénicité génotoxique et non génotoxique..	7
Figure 2 : Arbre décisionnel simplifié pour l'application d'ADAF dans des calculs de risque .....	18

## Résumé

Les modalités d'évaluation des risques sanitaires pour des enfants pendant leur période de croissance pour les substances à effets sans seuil constituent une question récurrente en cas de calculs de risque lors d'Evaluation de Risques sanitaires.

Les organismes internationaux travaillant sur la construction des VTR pour les calculs de risques sanitaires ont démontré la nécessité pour certaines substances, d'un facteur complémentaire d'ajustement lié à l'âge des personnes exposées (ADAF) pour tenir compte de la sensibilité des enfants aux effets sans seuil de substances cancérigènes mutagènes.

Le présent document est une revue bibliographique des méthodes d'évaluation des risques avec la mise en œuvre d'ADAF (Age Dependent Adjustements Factors). Il s'appuie sur différentes publications qui ont d'ores et déjà abordé cette thématique en particulier les travaux de l'US-EPA et les travaux de l'Anses publiés en 2017 par le Comité d'experts spécialisés (CES) « caractérisation des dangers et valeurs toxicologiques ».

L'Ineris s'est appuyé sur cette approche pour proposer la mise en œuvre concrète d'une démarche de calcul des risques sanitaires, afin d'adapter, le cas échéant, les pratiques de caractérisation des risques.

Au regard des éléments à disposition sur l'intégration d'ADAF dans la caractérisation des risques, il n'existe pas de méthodologie applicable systématiquement à toute une classe d'âge ou à toutes les substances. Il est important d'adapter la méthode tenant compte de la classe d'âge considérée, de la substance étudiée et surtout de la spécificité de la situation.

La méthode d'évaluation des ADAF est robuste et tient compte des avancées toxicologiques sur la connaissance du développement des enfants.

### **Pour citer ce document, utilisez le lien ci-après :**

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Etat de l'art pour l'évaluation des risques de substances à effets sans seuil pour les enfants, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 203525 - 2704768-v2.0, 19/01/2023.

### **Mots-clés :**

Evaluation des risques sanitaires  
Substances cancérigènes sans seuil

## Glossaire

**ADAF** : Age Dependent Adjustements Factors

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ASF** : age sensitivity factors

**ATSDR** : agency for toxic substances and disease registry

**B(a)P** : benzo(a)pyrène

**CES** : comité d'experts spécialisés

**ChRDs** : child-specific reference doses (VTR à seuil pour des effets non cancérigènes pour les enfants)

**CYP** : cytochrome

**DJE** : dose journalière d'exposition

**DON** : déoxynivalénol

**ERI** : excès de risque individuel

**ERU** : excès de risque unitaire

**ERU<sub>i</sub>** : excès de risque unitaire par voie inhalation

**ERU<sub>o</sub>** : excès de risque unitaire par voie orale

**FET** : facteur d'équivalent toxique

**HAP** : hydrocarbures aromatiques polycycliques

**ICPE** : installations classées pour la protection de l'environnement

**Ineris** : institut national de l'environnement industriel et des risques

**IRIS** : integrated risk information system (base de données toxicologiques de l'US EPA)

**KEMI** : swedish chemicals agency

**LCI** : Lowest Concentration of Interest),.

**MDH** : Minnesota department of health

**MoA** : mode of action

**MRL** : minimum risk level

**NHANES** : national health and nutrition examination survey

**NRC** : national research council

**OEHHA** : office of environmental health hazard assessment

**OMS** : organisation mondiale de la santé (**WHO** en anglais)

**QD** : quotient de danger

**REL** : reference exposure level

**RfC** : reference concentration

**RIVM** : rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (institut hollandais de santé environnementale)

**SSP** : Sites et sols pollués

**TCA** : tolerable concentration in air

**TCE** : trichloroéthylène

**US EPA** : United States environmental protection agency

**UBA** : umwelt bundesamt

**VTR** : valeur toxicologique de référence

**WHO** : world health organization (**OMS** en français)

# 1 Introduction

Les modalités d'évaluation des risques sanitaires pour des enfants pendant leur période de croissance pour les substances à effets sans seuil constituent une question récurrente en cas de calculs de risque lors d'Évaluation de Risques sanitaires. Dans le cadre du présent rapport, le terme « enfants » regroupe tous les individus âgés de 0 à 16 ans.

Une vigilance toute particulière doit être portée à cette tranche de population car les risques liés à l'exposition de cette population est souvent entachée d'incertitudes. Bien que l'évaluation des risques soit menée selon les principes de prudence et de précaution et tendent à conduire à des risques majorants, des précisions sont aujourd'hui nécessaires afin de mieux connaître les mécanismes d'action sans seuil et ainsi prévenir au mieux les expositions délétères vis-à-vis de cette population sensible.

De par leur constitution biologique, les enfants et les adolescents sont particulièrement sensibles aux expositions de substances chimiques à effets sans seuil. Ces individus subissent en effet un développement rapide, en poids et en taille sur une période relativement courte (généralement les 15 premières années de la vie) par rapport à la vie entière. Les effets des substances sur l'organisme en développement sont donc potentiellement plus importants s'agissant d'effets mutagènes.

De plus, le faible poids de ces individus leur confère une forte sensibilité aux polluants pour une dose ou une concentration donnée. En effet, pour une dose donnée, les effets sont beaucoup plus importants pour un individu de 15 kg que pour un individu de 70 kg).

Le présent document est une revue bibliographique des méthodes d'évaluation des risques pour ces populations particulières, tant pour des substances dont l'exposition est limitée à la période de l'enfance que celles pour lesquelles une exposition peut avoir lieu tout au long de la vie.

Ces travaux s'appuient sur différentes publications qui ont d'ores et déjà abordé cette thématique (voir chapitre 5. Références), en particulier :

- les travaux de l'US-EPA : en particulier le rapport de 2005 qui propose une méthode de prise en compte des substances à effets sans seuil et illustre les méthodes d'évaluation des risques pour la population des enfants ;
- les travaux de l'Anses publiés en 2017 par le Comité d'experts spécialisés (CES) « caractérisation des dangers et valeurs toxicologiques ». Ce CES a réalisé une bibliographie des pratiques existantes à l'international pour tenir compte de la sensibilité particulière des enfants pour les expositions aux substances à effets sans seuil.

L'Ineris s'est appuyé sur cette approche pour en proposer la mise en œuvre concrète dans le cadre des évaluations de risques sanitaires.

Ce document propose également un rappel sur la sensibilité des enfants au cours de leur différentes périodes de vie, afin d'identifier les périodes d'exposition les plus néfastes en fonction des stades de développement.

Une démarche de calcul des risques sanitaires est proposée à l'issue de cette revue, afin d'adapter, le cas échéant, les pratiques de caractérisation des risques.

## 2 Revue bibliographique

### 2.1 Caractérisation des effets sans seuil

D'après l'Ineris (Ineris, 2016), « les effets cancérigènes ont longtemps été considérés comme des effets sans seuil mais depuis une dizaine d'années, il est considéré que seuls les effets cancérigènes génotoxiques suivent cette hypothèse d'absence de seuil. La connaissance du mécanisme d'action ou du « Mode Of Action » (MoA) permet de caractériser une substance toxique. Il s'agit de la séquence des événements clefs et des processus à l'origine de l'interaction agent toxique – cellule ; générant des changements fonctionnels et anatomiques, et menant à la formation de tumeurs ».

Pour les substances cancérigènes, il existe deux MOA distincts, génotoxique réactif avec l'ADN et épigénétique (non génotoxique). Ces deux mécanismes seront pris en compte au niveau de la valeur toxicologique de référence (VTR) définie ci-dessous. Pour chaque substance, il est donc nécessaire d'évaluer son potentiel cancérigène et le mécanisme de genèse des cancers, le cas échéant, génotoxique ou pas.

- **Cancérigène génotoxique réactif avec l'ADN :** Un agent cancérigène génotoxique est une substance qui peut créer des liaisons covalentes au niveau de l'ADN du noyau cellulaire pour former des adduits. Il existe des mécanismes de réparation qui se mettent en place mais ils ne sont pas toujours suffisants pour protéger la cellule. Ainsi, ces adduits peuvent alors mener à des mutations par des erreurs lors de la réplication de l'ADN ou par des réparations erronées. Ces sont ces altérations qui conduiraient à la genèse de tumeurs. Les substances cancérigènes génotoxiques sont d'autant plus préoccupantes qu'elles agiraient quelle que soit la dose : il n'y a donc pas de seuil d'action dans la relation dose-réponse. Une substance mutagène est une substance qui induit des mutations. Les mutations sont des modifications permanentes de la structure du matériel génétique (ADN) dans l'organisme. Une substance est génotoxique si elle induit des changements génétiques héréditaires qui peuvent se manifester au niveau phénotypique et les modifications sous-jacentes de l'ADN lorsque celles-ci sont connues (y compris un changement portant sur une paire de bases déterminée ou des translocations chromosomiques).
- **Cancérigène épigénétique (non génotoxique)** Un agent cancérigène est non génotoxique lorsqu'il ne réagit pas directement avec l'ADN mais répond à certains mécanismes tels que le stress oxydant ou la méthylation de l'expression des gènes ; ces effets ne modifient pas la structure de l'ADN mais interviennent au niveau de sa fonctionnalité. Pour ces cancérigènes, il est généralement admis qu'en deçà d'un niveau d'exposition défini, aucun effet significatif n'est induit.

La figure suivante illustre la différence entre ces mécanismes (extrait de formation Ineris)

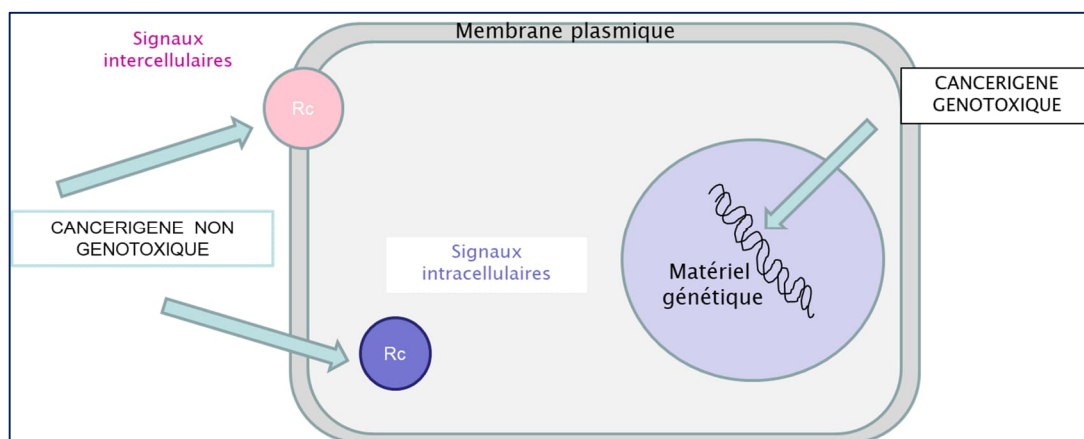


Figure 1 : schéma de principe des mécanismes de cancérogénicité génotoxique et non génotoxique

Ces effets sans seuil sont caractérisés par des VTR sans seuil correspondant à la relation entre la probabilité d'effets associée à une faible dose et cette faible dose. Cette relation est linéaire. Il s'agit d'un Excès de Risque Unitaire (ERU). L'ERU (ou Slope factor) est alors la pente de cette droite. Cette hypothèse permet de calculer la probabilité associée à une faible dose en deçà du domaine des doses réellement expérimentées (Ineris, 2016).

En évaluation des risques, des Excès de Risque Individuel (ERI) sont calculés. Ils correspondent à la probabilité que la cible a de développer l'effet associé à une substance cancérigène pendant sa vie du fait de l'exposition considérée. La pratique est de sommer tous les ERI pour un individu donné pour calculer un excès de risque pour tout effet sans seuil confondu (Ineris, 2013).

Il est rappelé qu'une substance mutagène est une substance qui induit des mutations. Les mutations sont des modifications permanentes de la structure du matériel génétique (ADN) dans l'organisme (Ineris, 2016).

## 2.2 Sensibilité particulière des enfants

### 2.2.1 Toxicocinétique enfant versus adulte

La physiologie des enfants se distingue de celle des adultes. Par leur constitution, les enfants et les adultes ne présentent pas les mêmes paramètres toxicocinétique et toxicodynamique. Ces différences influencent directement l'exposition et la réponse de l'organisme à cette exposition.

Le tableau ci-dessous extrait du rapport de l'Anses (Anses, 2017) et complétant le document de Felter et al., 2015, récapitule ces différences physiologiques.

Tableau 1 : Différences toxicocinétiques entre l'enfant et l'adulte (extrait de Anses, 2017)

<b>Absorption</b>	
<i>Tractus gastro-intestinal</i>	<p>Par voie orale, les enfants sont plus exposés que les adultes car ils consomment plus d'eau relativement par rapport à leur masse (consommation environ 2-5 fois plus importante chez le nourrisson en fonction du poids corporel) et d'aliments (besoins énergétiques et consommation alimentaire relative 3-4 fois plus importants chez les nourrissons que chez les adultes) et l'ingestion de sols est plus importante (comportement main-bouche).</p> <p>Des facteurs spécifiques aux enfants peuvent influencer l'absorption des substances telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le pH gastrique : pH gastrique plus élevé à la naissance (presque neutre à la naissance dû à la présence de liquide amniotique) qui diminue rapidement à un pH comparable à celui chez l'adulte → Différences d'ionisation des toxiques observées chez les nouveau-nés pouvant modifier l'absorption intestinale ;</li> <li>- une vidange gastrique retardée (taux de vidange gastrique irrégulier à la naissance jusqu'à l'âge de 6-8 mois) → Le temps de vidange gastrique influence la fraction de la dose qui passe dans la circulation systémique et la vitesse de passage ;</li> <li>- une motilité gastro-intestinale réduite et plus irrégulière par rapport aux adultes ;</li> <li>- l'activité des enzymes digestives : la concentration des enzymes digestives est plus faible à la naissance et augmente progressivement pendant la première année de vie ;</li> <li>- la paroi intestinale est plus perméable aux macromolécules chez les nouveau-nés ;</li> <li>- la flore bactérienne intestinale est mise en place rapidement après la naissance mais change de composition au fil du temps ;</li> <li>- la composition de la bile et du flux biliaire.</li> </ul>
<i>Pulmonaire</i>	<p>Volume d'air inhalé/kg pc/min environ 3 fois plus important chez les nouveau-nés que chez les adultes. Demande calorique plus importante chez les enfants et en conséquence une activité respiratoire augmentée → absorption de substances présentes dans l'air sur une certaine période de temps devrait être augmentée chez les enfants en fonction du poids corporel.</p> <p>Poumons structurellement immatures à la naissance et continue leur maturation pendant l'enfance avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une augmentation du nombre d'alvéoles jusqu'à environ 8 ans (10 millions à la naissance, 300 millions vers 8 ans) suivi par une augmentation de leur taille ;</li> <li>- une augmentation de la surface alvéolaire importante pendant les 2 premières années de vie (3 m<sup>2</sup> à la naissance, 75 m<sup>2</sup> à l'âge adulte) ;</li> <li>- une augmentation de la taille des poumons : la croissance pulmonaire continue pendant l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte où elle atteint un plateau puis diminue avec l'âge (surface pulmonaire augmente de plus de 20 fois entre la naissance et l'âge de 8 ans) ;</li> <li>- la vascularisation pulmonaire est moins étendue chez les nouveau-nés par rapport aux adultes.</li> </ul> <p>Dépôt de particules inhalées plus important chez l'enfant (plus petit diamètre des voies respiratoires)</p>



<i>Cutanée</i>	<i>Peau plus fine chez l'enfant / adultes. Stratum corneum mature chez les nouveau-nés avec des propriétés de barrière similaires à l'adulte. Hydratation de l'épiderme plus importante chez le nouveau-né par rapport à l'enfant suggérant une absorption plus importante des composés hydrophiles. Perméabilité plus importante chez les nouveau-nés par rapport aux adultes due à une faible kératinisation (en particulier les prématurés). Plus grande surface cutanée par rapport au poids corporel chez les enfants en comparaison des adultes (ratio surface corporelle/poids corporel est environ 2,5 fois plus important chez les nouveau-nés par rapport aux adultes).</i>
<b>Distribution</b>	
<i>Masse hydrique totale</i>	<i>Proportionnellement plus importante chez les nouveau-nés et les enfants (environ 75% chez les nouveau-nés, 40-60% chez les adultes).</i>
<i>Masse corporelle grasse totale</i>	<i>Augmente chez le fœtus tout au long de la grossesse pour atteindre environ 11-16% à la naissance. Atteint un pic vers 6-9 mois (25%) puis diminue vers 6-7 ans à des valeurs « adultes » (environ 20%) → distribution différente des substances toxiques lipophiles et hydrophiles dans l'organisme entre les adultes et les enfants. Par exemple, chez l'enfant, la majorité des substances hydrosolubles ont proportionnellement un plus grand volume de distribution et une clairance moins rapide chez l'adulte</i>
<i>Taux de perfusion des organes</i>	<i>Spécifique aux besoins de chaque organe (ex. taux de perfusion plus important du cerveau entre 3 et 6 ans car fort besoin d'apport lors de sa phase de développement)</i>
<i>Protéines plasmatiques</i>	<i>Concentration des protéines plasmatiques et capacités de liaison réduites à la naissance et n'atteignent leur valeur « adulte » que vers 1 an : Puisque la fraction non liée dans le sang détermine le degré de distribution dans les tissus, une diminution de la fraction de la substance liée aux protéines plasmatiques pourrait augmenter sa distribution tissulaire et donc son potentiel toxique. En revanche, une faible liaison aux protéines plasmatiques pourrait aussi augmenter l'élimination (en particulier rénale) d'une substance et par conséquent son potentiel toxique.</i>
<i>Poids relatif des organes</i>	<i>Poids relatif du foie varie considérablement au cours de la vie (chez le nouveau-né 37g.kg<sup>-1</sup> et chez l'adulte 25 g/kg<sup>-1</sup>). Taille relative du cerveau plus importante chez l'enfant (10,8% de la masse d'un nouveau-né vs 2% chez l'adulte) mais composition différente (moins de myéline, flux cérébral augmenté chez les nouveau-nés et enfants). Masse musculaire relative plus faible chez les enfants.</i>
<i>Barrière hématoencéphalique</i>	<i>Capacité adulte entre 3 et 6 mois</i>
<b>Métabolisme</b>	
<i>Métabolisme hépatique</i>	<i>La capacité hépatique est environ 1/3 de la capacité adulte 3 mois après la naissance et atteint la capacité adulte vers 2 ans. Les enzymes de biotransformation sont fonctionnels à différents moments. Les niveaux de Cytochrome P450 (CYP P450) (phase I) sont plus faibles chez les nouveaux nés et les adultes : - la maturation du CYP2D6 se fait au cours des premières heures, celle du CYP3A4 dans les premiers jours, du CYP1A2 dans les premiers mois ; - les concentrations du CYP 2E1 augmentent graduellement après la naissance pour atteindre 1/3 du niveau adulte à 1 an et le niveau adulte vers 10 ans ; - faible niveau hépatique de CYP 2D6 chez le fœtus puis augmente après la naissance à 'environ les 2/3 du niveau adulte entre 1 mois et 5 ans. - Les CYP 2C9 et 2C19, les plus abondants des CYP 2 dans le foie adulte, apparaissent dans la première semaine après la naissance (environ 30% des niveaux adultes jusqu'à 1 an) ; - Le CYP 1A2 apparaît entre 1 et 3 mois et atteint 50% du niveau adulte à 1 an. L'activité des enzymes de la phase II est généralement réduite à la naissance ce qui pourrait entraîner une plus faible détoxification et élimination chez les enfants : - capacités de glucuronidation très faibles chez les nouveau-nés (activité 2,5 fois plus faible à la naissance/adulte) qui atteignent le niveau adulte vers 3-4 ans, - acétylation et sulfatation plus importantes que la glucuronidation chez les nouveau-nés atteignent rapidement le niveau adulte ; - activité estérase 2 à 10 fois plus faible chez les nouveau-nés / adultes ; - maturation complexe des capacités métaboliques du glutathion : les isoenzymes mûrent à différents moments ; → Au niveau hépatique, le taux de détoxification (ou activation) pourrait être moins efficace et les temps de demi-vie des xénobiotiques allongés chez les nouveau-nés.</i>
<i>Métabolisme au niveau pulmonaire</i>	<i>Système enzymatique se développe encore après la naissance (CYP P450 monooxygénase, glutathion S-transférase, hydrolases époxyde, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase).</i>

<b>Elimination</b>	
<i>Reins</i>	<i>La capacité rénale du jeune enfant atteint la capacité rénale adulte vers 1 an. Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire sont faibles à la naissance et atteignent les niveaux adultes respectivement à environ 3-5 mois et 7-12 mois. La sécrétion tubulaire est faible chez le nouveau-né et atteint des niveaux adultes vers 1 an. Allongement du temps de demi-vie des xénobiotiques ou de leurs métabolites dans le plasma sanguin (jusqu'à 3 fois) qui atteint sa valeur « adulte » entre 2 et 6 mois après la naissance.</i>
<i>Voies biliaires</i>	<i>Capacité à éliminer les substances chimiques dans la bile chez les nouveau-nés diminuée. La sécrétion des acides biliaires est faible chez les nouveau-nés et atteint des niveaux adultes vers 6 mois.</i>
<i>Poumons</i>	<i>Débit respiratoire proportionnellement augmentée chez l'enfant à cause d'une demande calorique importante entraînant d'une part une augmentation de l'absorption par inhalation des xénobiotiques volatils ou sous forme d'aérosol et d'autre part, une augmentation du potentiel pour éliminer ces toxiques ou leurs métabolites par expiration.</i>

## 2.2.2 Toxicodynamique enfant versus adulte

La toxicodynamique (ou étude des relations entre une substance et les récepteurs des cellules de l'organisme récepteur) a également été étudiée. D'après le document Anses, 2017, « l'organisme en développement subit de nombreux événements complexes de régulation de la croissance, de différenciation cellulaire et de morphogénèse. L'interférence avec ces événements, de mutations ou altérations des divisions cellulaires, des activités hormonales ou enzymatiques par exemple, peut entraîner des impacts négatifs significatifs sur le développement. De nombreux facteurs environnementaux, incluant les substances chimiques, peuvent avoir un impact sur le développement. En général, la sensibilité des effets dépend de la substance chimique, de l'effet toxique observé et de la période de développement pendant laquelle l'exposition a lieu. Jusqu'à l'adolescence, certains organes et tissus continuent de se développer et arrivent à maturité à différents moments :

- Le système nerveux central : maturation à l'adolescence ;
- Le système pulmonaire : maturation alvéolaire vers 2 ans ;
- Le système immunitaire : développement terminé à 12 ans ;
- Les reins : pleinement fonctionnels vers 1 an ;
- Le squelette : en développement jusqu'à l'âge adulte ;
- Les organes et/ou systèmes impliqués dans l'absorption et le métabolisme : système gastro-intestinal : mature vers 1 an ;
- Les organes reproducteurs : fonctionnels à l'adolescence.

Les phases de développement et de croissance rapide lors de l'enfance (prolifération, différenciation, migration et maturation cellulaire) constituent des fenêtres de sensibilité aux substances chimiques pouvant entraîner une perturbation de certains systèmes ou organes non matures à la naissance. Ainsi, les enfants pourraient être plus sensibles aux effets pouvant être induits par des substances chimiques que les adultes dans certains cas et moins sensibles dans d'autres cas. »

## 2.2.3 Pathologie cancéreuse

D'après l'Anses (Anses, 2017), « le risque de cancer, suite à une exposition entre la période de conception et la puberté à des polluants environnementaux cancérigènes, peut être différent du risque suite à une exposition à l'âge adulte. L'exposition à des cancérigènes tôt dans la vie pourrait entraîner un risque plus important de cancer vie entière pour plusieurs raisons :

- Le cancer est un processus multi-étapes et l'occurrence des premières étapes pendant l'enfance augmente les chances que le processus entier ait lieu et qu'un cancer apparaisse au cours de la vie.
- Les tissus en développement ou subissant une croissance rapide pourraient être particulièrement vulnérables aux agents cancérigènes. Pendant ces périodes de prolifération cellulaire, il existe un rapide renouvellement de l'ADN et un risque accru de mauvaises réparations des lésions (i.e. cassure de l'ADN, liaisons transversales, adduits) ou des altérations entraînant des modifications permanentes de l'ADN (i.e. mutation, altération de la méthylation de l'ADN).
- Pendant le développement, une forte proportion de cellules sont des cellules souches indifférenciées et donc représente une population cible de cellules somatiques capables de transmettre les modifications de l'ADN lors de futures divisions cellulaires.
- Une plus grande sensibilité aux cancérigènes hormonaux pourrait être attendue lors d'une exposition pendant l'enfance puisque le développement d'un grand nombre d'organes/systèmes est sous contrôle hormonal.

- D'autres facteurs pourraient jouer un rôle sur l'augmentation du risque de cancer suite à une exposition pendant une période de développement tels que des altérations de l'immunité, des différences dans l'absorption intestinale, l'excrétion biliaire et rénale, la distribution dans le sang et les graisses ou l'activité de systèmes enzymatiques pouvant activer ou détoxifier les cancérigènes. »

D'autres études ont été réalisées pour vérifier la sensibilité d'individus en fonction de l'âge ou du genre à différentes substances (médicaments, métaux lourds...) (Felter et al., 2015).

## 2.3 Méthodes de prise en compte de la sensibilité des enfants

Différents organismes ont travaillé sur la sensibilité des enfants aux expositions aux substances sans seuil d'effet. Ils ont suggéré l'ajout d'un facteur d'incertitudes complémentaire dans la construction des valeurs toxicologiques de référence (VTR) ou dans le calcul de risque lui-même. Des méthodes prenant en compte la sensibilité des enfants dans les évaluations des risques sanitaires ont ainsi été développées par différents organismes nationaux.

### 2.3.1 Rappel sur le mode de construction des VTR

La construction d'une VTR se fait de la manière suivante (Ineris, 2016) :

- Sélection d'étude source
- Détermination de l'effet critique et de la dose critique associée au regard du profil toxicologique de la substance
- Calcul la valeur toxicologique de référence (Modélisation, ajustement des durées d'exposition extrapolation de l'animal à l'homme)
- Application de facteurs d'incertitudes

### 2.3.2 Allemagne : méthode développée par l'UBA

L'UBA (Umwelt Bundesamt), bureau fédéral de l'environnement allemand, a démontré, au niveau moléculaire, l'augmentation de la sensibilité des enfants aux substances cancérigènes, mutagènes et génotoxiques (UBA, 2001). Il recommande de considérer un risque de cancer accru chez les enfants exposés à des substances cancérigènes et mutagènes. La VTR applicable (ERU ou « Unit Risk » ou « Slope factor ») est alors multipliée par un facteur de 10 pour les enfants âgés de 0 à 5 ans ou d'un facteur de 2 pour les enfants de 6 ans à l'âge adulte, quels que soient le mode d'action de la substance et les paramètres et études qui ont permis de construire la VTR retenue pour l'évaluation de risques. L'approche d'UBA s'appuie également sur les travaux de l'US-EPA (US-EPA, 2005) (FoBiG, 2005).

### 2.3.3 Danemark : méthode développée par le Danish EPA

Le Danemark a étudié l'exposition des plus jeunes en tenant compte de leur sensibilité pour les substances telles que le toluène dans des espaces clos (chambre à coucher). Il propose l'application de facteurs correcteurs pour la détermination du niveau maximal d'exposition pour les enfants (LCI : Lowest Concentration of Interest). Ce facteur correctif d'une valeur de 2 est appliqué à la concentration et non à la VTR (DanishEPA, 2016).

### 2.3.4 Etats-Unis : méthode développée par l'US-EPA à la demande du NRC

Le NRC (National Research Council) dans son rapport intitulé « *pesticides in diet of infants and children* » en 1993 (NRC, 1993) recommande que les différences de susceptibilité des individus matures ou immatures soient étudiées systématiquement lors des études de toxicité. A défaut d'éléments d'étude toxicologique, un facteur inter-individu de 10 est appliqué dans la construction de l'ERU pouvant être soit ramené à 3 ou 1 en fonction des informations disponibles ou augmenté d'un facteur 10 complémentaire.

Le NRC a alors recommandé à l'US-EPA de réaliser une évaluation de risques sanitaires pour les enfants. L'US-EPA (US-EPA, 2005) a pu démontrer que l'exposition pendant l'enfance à des substances cancérigènes non mutagènes et à des substances cancérigènes mutagènes pourrait entraîner une augmentation de l'incidence de tumeurs par rapport à une exposition à l'âge adulte. La sensibilité des enfants aux substances cancérigènes dépend du mécanisme d'action de la substance et de l'âge de l'enfant au moment de son exposition.

L'étude réalisée a conduit à la construction de facteurs d'ajustement pour évaluer les risques cancérigènes chez les enfants (ADAF, Age Dependent Adjustements Factors), s'appliquant strictement aux **substances cancérigènes mutagènes**.

Pour les substances cancérigènes non mutagènes, les données sont trop limitées pour appliquer des ADAF par défaut.

Ainsi, sans imposer l'application de ces facteurs, l'US-EPA recommande des valeurs par défaut (US-EPA, 2005, Anses, 2017) :

- Un ADAF de 10 pour les 2 premières années de vie. Cette classe d'âge a été sélectionnée car l'enfant, au cours de ces 2 premières années, semble plus sensible en raison du taux de divisions cellulaires rapides et des différences toxicocinétiques et toxicodynamiques très importantes entre les très jeunes enfants et les adultes ;
- Pour les enfants de 2 à 15 ans, l'US-EPA a retenu une valeur de 3 par défaut<sup>1</sup> (absence de donnée). Cette période correspond à une période de changements moins rapides que la toute petite enfance intégrant également la période de changement de la puberté et la fin de la croissance (enquête NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)) ;
- Au-delà de 16 ans, un ADAF de 1 s'applique.

Cet ADAF ne s'applique pas à la VTR mais à la concentration d'exposition au moment du calcul de risque afin de tenir compte de la sensibilité particulière de cette population définie. Conformément aux pratiques, la VTR ne peut pas être ajustée par les évaluateurs de risque même dans ce cas particulier de sensibilité d'une classe d'âge.

Cette démarche proposée par l'US-EPA s'applique en cas d'absence de donnée. En présence de données particulières sur le mode d'action de la substance sur la population « enfants », ces valeurs par défaut ne s'appliquent pas. Ainsi pour les évaluateurs de risques, il est important en cas d'exposition d'enfants, d'étudier avec attention la construction des VTR pour s'assurer de l'éventuelle prise en compte de la sensibilité des enfants. De plus, bien qu'un facteur inter-individu est généralement pris en compte dans la construction de la VTR, ce paramètre n'est pas suffisant en cas de sensibilité connue des enfants à la substance.

Si la sensibilité des enfants n'est pas prise en compte dans la construction de la VTR, une étude du mécanisme d'action de cancérogénicité des substances est recommandée avant d'appliquer les ADAF.

**Il faut en effet, pour appliquer ces facteurs, que la substance ait un mécanisme d'action cancérigène mutagène** (avec effet direct sur le patrimoine génétique).

Ainsi, pour évaluer les risques cancérigènes, l'US-EPA préconise d'utiliser des données spécifiques à l'âge aussi bien à l'étape d'évaluation de l'exposition qu'aux étapes d'identification des dangers et de caractérisation de la relation dose-réponse. Une étude bibliographique solide préalable est donc requise pour mettre en œuvre ces facteurs.

L'US-EPA propose un arbre décisionnel (repris dans Anses, 2017) afin d'identifier les situations où les ADAF peuvent être utilisés :

- « *Si le mode d'action ne peut être établi, l'approche d'extrapolation linéaire aux faibles doses est utilisée par défaut, sans ajustement supplémentaire, pour évaluer le risque cancérigène* ». Les calculs de risque se font alors en se référant aux VTR sans seuil sans appliquer de facteur supplémentaire pour caractériser le risque cancérigène sans seuil.
- « *Si un mode d'action autre que mutagène est établi, qu'il soit linéaire<sup>2</sup> ou non linéaire<sup>3</sup> aucun ajustement spécifique n'est préconisé*. Les calculs de risque se font alors en se référant aux VTR sans seuil sans appliquer de facteur supplémentaire pour caractériser le risque cancérigène sans seuil.
- « *Si un mode d'action mutagène est mis en évidence, les études disponibles indiquent un risque cancérigène accru lors d'une exposition dans l'enfance par rapport à une exposition à l'âge adulte*.

---

<sup>1</sup> Correspondant à la moitié de la différence entre 1 et 10 à l'échelle logarithmique

<sup>2</sup> Mode d'action de la substance mutagène linéaire : le modèle utilisé pour déterminer l'approche peut utiliser la méthode RfC ou RfD par défaut qui prend en compte intrinsèquement les ajustements pour des classes d'âge sensibles.

<sup>3</sup> Mode d'action non linéaire : le modèle utilise les mêmes extrapolations linéaires quelle que soit la classe d'âge sans information spécifique à la substance sur la classe d'âge ou sur la population,

- *Si des données sont disponibles spécifiques à une substance, notamment des études épidémiologiques mettant en évidence des effets pendant l'enfance ou des études animales en lien avec une exposition au début de vie, ces études doivent être analysées pour développer un ERU (ex : chlorure de vinyle) prenant en compte la susceptibilité de la classe d'âge étudiée.*
- *En l'absence de données, une extrapolation linéaire aux faibles doses doit être appliquée avec l'application d'ADAF les calculs de risque se font alors en appliquant les ADAF pour déterminer le risque cancérigène sans seuil.*

Ainsi, l'application d'un ADAF par défaut pour des groupes d'âge pour toutes les substances chimiques avec un mode d'action mutagène est complètement inadapté et peut conduire à un calcul de risque surprotecteur (si la sensibilité est déjà prise en compte dans l'ERU) ne permettant pas une conclusion adaptée à la situation.

La méthode de calcul de risque proposée par l'US EPA en cas d'application d'ADAF est détaillée dans le document (US-EPA, 2005) dans le chapitre 6. L'US EPA recommande de considérer des niveaux d'exposition spécifiques à chaque période de vie plutôt que de considérer un niveau d'exposition moyen pour toute la durée de la vie.

En conclusion, selon l'US-EPA, l'utilisation d'ADAF pour le calcul de risque sanitaire ne doit se faire que pour des substances pour lequel le mécanisme d'action de la substance est la mutagénicité, et pour lesquelles la construction de la VTR ne tient pas déjà compte de cette sensibilité spécifique des classes d'âge « enfant ». Les ADAF sont appliqués aux concentrations ou aux doses d'exposition et non à la VTR.

### 2.3.5 Etats-Unis : méthode développée par l'OEHHA

L'OEHHA propose également une méthode proche de celle de l'US-EPA avec l'application de facteurs d'ajustement pour calculer les risques cancérigènes chez les enfants (ASF, Age sensitivity factors).

*« Ce facteur supplémentaire est utilisé par défaut pour les enfants en absence de données spécifiques sur une substance pour prendre en compte l'augmentation de sensibilité aux substances cancérigènes pendant l'enfance »* (OEHHA, 2009, Anses, 2017).

Une étude statistique poussée basée sur plusieurs études sur des substances cancérigènes dont le mode d'action varie a permis de conduire à des ASF de :

- 10 pour des fœtus exposés à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse à moins de 2 ans,
- 3 pour des enfants de 2 ans à 15 ans,
- 1 pour des enfants de 16 ans et plus.

Le détail des calculs et des interprétations produits par l'OEHHA est présenté dans le rapport de l'Anses (Anses, 2017) :

*« L'OEHHA applique ces ASF à tous les cancérigènes quel que soit leur mode d'action contrairement à ce que propose l'US-EPA. Selon l'OEHHA, l'enfance constitue une période de sensibilité aux cancérigènes non mutagènes (ex : diéthylstilbestrol). De plus, il peut être difficile de définir un mode d'action mutagène. Enfin, les cancérigènes pourraient avoir plusieurs modes d'action et un mode d'action pourrait être prédominant à une période donnée de la vie. Ainsi, la complexité de la cancérogénèse est contraire à une restriction d'application des ASF aux seuls composés cancérigènes mutagènes.*

*Ces ASF s'appliquent lors du calcul du risque et non sur l'excès de risque unitaire lui-même. L'OEHHA ne propose pas d'ASF par défaut pour les 2 premiers trimestres de grossesse du fait de la variabilité importante des données pour les différents cancérigènes et du peu de données pour faire l'analyse. Il recommande cependant une évaluation au cas par cas si des données sont disponibles. L'OEHHA peut recommander l'application d'ASF spécifique à la puberté pour les cancérigènes induisant des cancers des organes reproducteurs et les organes annexes ou agissant selon un mode d'action hormonal qui subissent pendant cette période une croissance impliquant des divisions cellulaires rapides et une différenciation des cellules. »*

En conclusion, selon l'OEHHA, l'utilisation d'ASF pour le calcul de risque sanitaire se fait systématiquement quel que soit le mode d'action cancérigène de la substance. Les ASF sont appliqués à la concentration ou à la dose d'exposition et non à la VTR.

*Remarque : L'OEHHA propose également une liste de **VTR à seuil** pour des effets **non cancérigènes pour les enfants** (ChRDs) : atrazine, cadmium, chlordane, chlorpyros, deltmethrin, heptachlor, heptachlor époxide, plomb, manganèse, mathoxychlor, nickel, pentachlorophenol<sup>4</sup>.*

### 2.3.6 Etats-Unis : méthode développée par l'ATSDR

L'ATSDR (ATSDR, 2017) s'appuie sur l'expertise proposée par l'US-EPA (US-EPA, 2005) pour l'application des ADAF. Dans son document portant sur la qualité de l'eau du camp Lejeune en Caroline du Nord, l'ATSDR dresse une liste de 18 substances pour lesquelles, en cas d'exposition d'enfants à ces substances, l'application d'ADAF doit être envisagée. La méthode est la même que celle développée par l'US-EPA. Les substances doivent être cancérigènes et présenter un mode d'action mutagène.

L'ATSDR mentionne deux substances très courantes pour lesquelles une attention particulière des évaluateurs de risques est attendue :

- le trichloroéthylène est un cancérigène du rein, du foie et provoque des lymphomes non hodgkiniens. Cependant le mécanisme d'action par mutagénicité est spécifique au cancer du rein. Ainsi les ADAF s'appliquent uniquement sur la partie « cancer du rein » de l'excès de risque unitaire. L'ATSDR renvoie vers la fiche de l'US-EPA (IRIS) du trichloroéthylène (TCE) (US-EPA, 2000) ;
- Le chlorure de vinyle est une substance cancérigène avec un mode d'action mutagène. Cependant la méthodologie appliquée pour le calcul de risque cancérigène tient compte des sensibilités des différentes périodes de vie (US-EPA, 2000).

### 2.3.7 Etats-Unis : méthode développée par l'Etat du Minnesota

L'Etat du Minnesota a travaillé sur l'application d'ADAF dans les calculs de risque à partir des éléments mis à disposition par l'US-EPA (US-EPA, 2005). Les listes des substances retenues sont proposées dans les documents suivants : Minnesota, 2016 et MDH, 2020. Cette liste est reprise au paragraphe 3.2, identifiant les substances concernées par l'application d'ADAF.

### 2.3.8 Pays-Bas : méthode développée par le RIVM

Le RIVM (RIVM, 2014) a travaillé à la prise en compte de l'exposition des jeunes enfants à des substances génotoxiques et cancérigènes. La capacité d'un individu à développer des mutations ou des dommages sur l'ADN, dépend de son âge et du mécanisme d'action de la substance. Plusieurs études ont été réalisées par le RIVM. Des groupes d'individus d'âges différents ont été testés afin d'observer des éventuels effets de substance génotoxiques<sup>5</sup> (induisant par différents mécanismes des ruptures d'ADN). Ces études n'ont pas montré de différence de réponse entre les groupes « jeunes » et les groupes « adultes ». Ces études sont en contradiction avec celles menées sur le benzo(a)pyrène qui augmente de manière significative la fréquence des mutations chez le jeune individu.

L'étude du RIVM suggère que la sensibilité des plus jeunes aux substances génotoxiques dépend spécifiquement du mécanisme d'action de la substance. Le RIVM recommande la réalisation d'études plus larges sur plus de substances considérées comme mutagènes génotoxiques afin de faire le lien entre les mécanismes d'action et l'augmentation de la sensibilité des populations les plus jeunes à ces substances.

Ainsi il apparaît qu'il ne peut être considéré de manière systématique un lien entre l'exposition à une substance génotoxique et une sensibilité augmentée de populations d'enfants. Il est important de considérer au cas par cas chaque substance et de vérifier si la sensibilité des enfants a été étudiée par des organismes internationaux de toxicologie. Le profil toxicologique de la substance doit donc être systématiquement étudié avant de statuer sur la mise en place d'un facteur complémentaire au moment de la caractérisation des risques.

---

<sup>4</sup> <https://oehha.ca.gov/risk-assessment/chrd/table-all-chrds>

<sup>5</sup> Acrylamide, cisplatine et etoposide

### 2.3.9 Suède : Etat des lieux des actions

La Suède a recensé et s'appuie sur les actions portées par les différents organismes internationaux et nationaux sur la prise en compte des effets des substances sur les enfants (KEMI, 2012). Des recommandations en matière de développement de la connaissance des mécanismes d'action des substances et des sensibilités particulières des enfants à ces substances et le développement de méthodes standardisées de caractérisation des risques sont formulées.

### 2.3.10 France : recommandations et applications de l'Anses

Le Comité d'experts spécialisés (CES) « caractérisation des dangers et valeurs toxicologiques » de l'Anses a travaillé à la prise en compte de ces ADAF. Ainsi cette entité recommande qu'un facteur d'incertitude additionnel soit utilisé au cas par cas pour protéger les populations sensibles lorsque des données montrent que les enfants sont plus sensibles que les adultes mais que celles-ci ne sont pas exploitables pour la construction d'une VTR. Ce facteur d'incertitude ne s'applique pas lors de la construction de la VTR mais lors du calcul de risque. De façon systématique, l'Anses précise qu'« *une mention sera ajoutée [dans ses bases de données] afin d'avertir les utilisateurs de VTR et d'expliquer [l'] utilisation [de ces facteurs]* ».

*« En présence de données quantitatives montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes, ces données sont prises en compte pour la construction d'une VTR (choix de l'étude clé) qui est ainsi applicable à l'ensemble de la population.*

*En l'absence de données montrant une susceptibilité particulière des enfants, l'application de l'extrapolation linéaire aux faibles doses est considérée comme protectrice pour la santé des populations. »*

L'Anses a également abordé la problématique de l'exposition des enfants en bas âge aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans son rapport sur la sécurité des couches pour bébé publié en 2019 (Anses, 2019). Dans cette évaluation des risques, des ADAF ont ainsi été appliqués compte-tenu de la classe d'âge, objet de l'étude :

*« Pour les HAP, tous les organismes (OEHHA et US-EPA) ayant proposé des VTR cancérigènes sans seuil pour le chef de file, le BaP, recommandent d'appliquer des facteurs spécifiques pour calculer les risques cancérigènes chez les enfants (ADAF pour l'US-EPA, ASF pour l'OEHHA). [...]. Ces facteurs ne s'appliquent pas lors de la construction de la VTR mais lors du calcul de risque. Ainsi, les calculs de risques ont été réalisés comme suit, en appliquant un facteur de 10 de 0 à 2 ans et un facteur 3 de 2 à 3 ans :  $ERI = ERU \times DJE \times FET \times [(10 \times 2 \text{ ans} / 70 \text{ ans}) + (3 \times 1 \text{ an} / 70 \text{ ans})]$  », (Anses, 2019).*

Une vérification sur le site IRIS de l'US-EPA (US-EPA, 2017) confirme l'utilisation d'ADAF pour cette catégorie de substances en cas d'exposition des classes d'âges enfant -« *Note: ADAF -- EPA has concluded that benzo[a]pyrene is carcinogenic by a mutagenic mode of action. Application of age-dependent adjustment factors (ADAFs) to the oral slope factor is recommended in combination with appropriate exposure data when assessing risk associated with early-life exposure* »<sup>6</sup>

L'Anses dans son document sur l'étude de l'alimentation infantile (Anses, 2016a, Anses, 2016b) propose la prise en compte de la sensibilité des enfants aux expositions à certaines substances.

Pour acrylamide et déoxynivalénol, les VTR à seuil sont diminuées respectivement d'un facteur 10 et 3 pour des populations d'enfants de moins de 3 ans. L'arsenic inorganique semble également concerné par la prise en compte de cette sensibilité particulière de cette population (Anses, 2016a).

Dans l'étude EAT (tome 2 partie 3 sur les composés organiques Anses, 2016b), il est indiqué une sensibilité particulière des populations d'enfants de moins de 3 ans (neurotoxicité) à l'acrylamide. L'application d'un facteur complémentaire de 10 à la VTR à seuil adulte est proposée en cas d'exposition d'enfant de moins de 3 ans<sup>7</sup>. Il est en de même pour le déoxynivalénol pour lequel un facteur de sécurité

---

<sup>6</sup> Note ADAF : l'EPA a conclu que le benzo(a)pyrène est une substance cancérigène avec mode d'action mutagène L'application d'ADAF à l'excès de risque unitaire oral est recommandée en cas de données d'exposition avérée sur des populations de jeunes enfants lors d'évaluation des risques.

<sup>7</sup> La seule VTR disponible pour l'acrylamide est celle de l'US-EPA qui recommande dans sa monographie l'utilisation d'ADAF pour cette substance

de 3 est appliqué à la VTR à seuil adulte en cas d'exposition d'enfants de moins de 3 ans. L'hexabromocyclododécane est également pointé comme une substance pour laquelle les plus jeunes auraient une sensibilité plus importante. Un facteur de sécurité complémentaire dans la construction de la VTR à seuil est proposé en cas d'exposition lors de la période fœtale.

Cette méthode de modification de la valeur numérique de la VTR est antérieure aux recommandations de 2017 (Anses, 2017). Une vigilance particulière à l'application d'un facteur correctif de risque devra être observée en cas d'exposition à ces substances, en maintenant la VTR choisie et en appliquant ce facteur correctif au moment du calcul de risque.



### 3 Proposition de méthodologie relative à l'application des facteurs d'ajustement pour la caractérisation des risques sans seuil pour une population d'enfants

**Au regard des éléments à disposition sur l'intégration d'ADAF dans la caractérisation des risques, il n'existe pas de méthodologie applicable systématiquement à toute une classe d'âge ou à toutes les substances. Il est important d'adapter la méthode tenant compte de la classe d'âge considérée, de la substance étudiée et surtout de la spécificité de la situation.**

Au travers de ce chapitre, sur la base des recommandations formulées dans le chapitre 2, l'Ineris propose ainsi une méthode relative à l'application des facteurs d'ajustement pour les évaluations des risques sanitaires associés aux émissions d'Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE) ou aux pollutions de sites relevant de la méthodologie de gestion des sites potentiellement pollués ainsi qu'à tout autre contexte d'EQRS

#### 3.1 Analyse du profil toxicologique de la substance

L'Ineris recommande :

- d'étudier les profils toxicologiques mis à disposition par l'Ineris, l'US-EPA, l'ATSDR, et/ou l'OEHHA :
  - o la cancérogénicité de la substance ainsi que son mode d'action doivent être recherchés. Le mécanisme de mutagénicité (capacité à induire des modifications directes du patrimoine génétique de la cellule) de la substance doit être identifié.
  - o une sensibilité plus importante des plus jeunes à la substance est à identifier.
- d'analyser la construction de la VTR retenue : si la sensibilité des plus jeunes à la substance est déjà prise en compte dans la construction de la VTR (inclus explicitement dans le paramètre intra-espèces), la prise en compte d'ADAF n'est pas nécessaire. En revanche si cette sensibilité n'est pas prise en compte dans la construction de la VTR alors les ADAF seront appliqués au moment du calcul de risque (voir § 3.5).

Cette phase d'étude amont est indispensable à une bonne utilisation des ADAF pour la caractérisation des risques. Un accompagnement par un toxicologue maîtrisant les données des profils toxicologiques et la construction de VTR peut permettre de statuer plus facilement sur la nécessité ou non d'intégrer des ADAF à un calcul de risque.

Les listes des substances présentées dans le tableau 2 et tableau 3 établies en fonction des données à disposition à la date de février 2021 ont pour but d'informer les évaluateurs de risque sur les substances susceptibles d'être concernées par l'utilisation d'ADAF. Ces listes non exhaustives sont vouées à évoluer en fonction des travaux toxicologiques.

#### 3.2 Substances concernées par les ADAF

Conformément à la proposition de l'US-EPA et reprise par l'Anses dans ses recommandations, seules les substances ayant un mécanisme d'action cancérigène mutagène sont concernées par l'utilisation des ADAF.

Pour certaines de ces substances, la construction de la VTR sans seuil (ERU) tient compte de la sensibilité des enfants dans l'étude utilisée pour la construction de la VTR sans seuil. Dans ce cas, les ADAF ne seront pas appliqués lors de calcul de risque. C'est le cas notamment de l'ERU établi par l'US-EPA à partir de l'étude Feron et al., 1981 pour le chlorure de vinyle. Cette étude est également retenue par l'Anses pour construire sa VTR sans seuil.

La figure suivante résume la démarche recommandée pour identifier les substances auxquelles appliquer des ADAF.

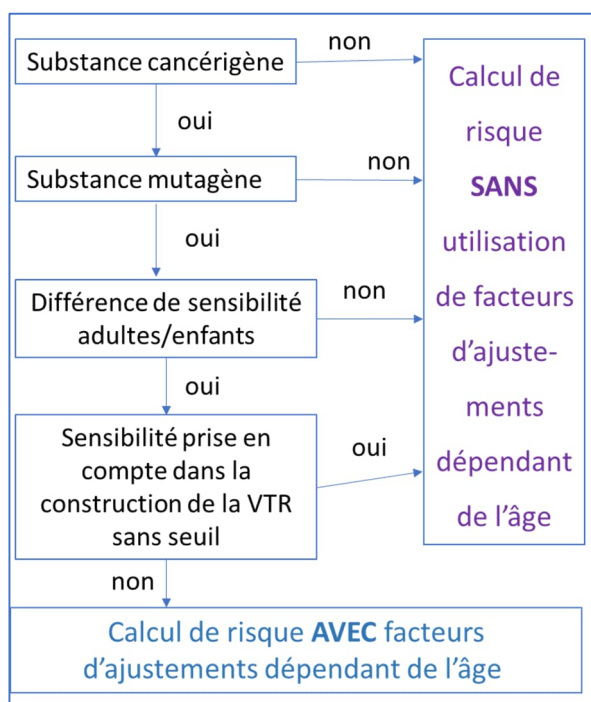


Figure 2 : Arbre décisionnel simplifié pour l'application d'ADAF dans des calculs de risque

Les tableaux ci-dessous dressent :

- Une liste en Tableau 2 présente de manière non exhaustive des substances pour lesquelles l'application d'ADAF est recommandée par différents organismes (US-EPA, ATSDR, Minnesota ...) ; ;
- Une liste en Tableau 3 recense également de manière non exhaustive des substances potentiellement concernées par la mise en application d'ADAF dans des calculs de risque en cas d'exposition d'enfant au regard de leur propriétés toxicologiques. Cette liste complète le tableau 2 par des substances communément retrouvées dans le contexte d'étude des émissions des ICPE et des sites pollués, pour lesquelles il existe des VTR sans seuil.

Ces tableaux sont voués à évoluer en lien avec les travaux toxicologiques et la construction des VTR associées. Les informations ont été collectées sur le Portail Substances Chimiques de l'Ineris<sup>8</sup> et dans les bases d'organismes de référence de données fournissant des valeurs toxicologiques (US EPA<sup>9</sup>, ATSDR ...).

Il est important de rappeler que le choix d'utiliser des ADAF lors de calculs de risque va dépendre du choix de VTR pour l'étude. En effet si la VTR choisie tient compte dans sa construction de la sensibilité des enfants à la substance, les ADAF ne seront pas appliqués.

*Remarque* : la proposition de prise en compte d'ADAF dans les profils toxicologiques de l'US-EPA est postérieure à 2005. Ainsi les profils toxicologiques antérieurs à cette date ne font pas mention d'ADAF. En cas de mise à jour des fiches US-EPA IRIS, il est attendu d'y trouver des recommandations sur l'application d'ADAF.

<sup>8</sup> <https://substances.ineris.fr/>

<sup>9</sup> US-EPA (2020). "Additional Information, Adjustments and Special Cases for Dose-Response Values in Tables 1 and 2." extrait de <https://www.epa.gov/fera/additional-information-adjustments-and-special-cases-dose-response-values-tables-1-and-2>.

Tableau 2 : Liste des substances pour lesquelles l'application d'ADAF est recommandée par les organismes internationaux (à la date de février 2021)

Substance	CAS	US-EPA (US-EPA, 2021)	Minnesota (Minnesota, 2016)	ATSDR (ATSDR, 2017)	Lien vers les sources / justification <sup>20</sup>
1.2.-dibromo-3-chloropropane	96-12-8	non	non	<b>oui</b>	<a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=414">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=414</a>
1.2.3.-trichloropropane	96-18-4	oui	non	<b>oui</b>	<a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=200">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=200</a>
1,2-dichloroéthane	107-06-2	non	<b>oui</b> <sup>10</sup>	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0149_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0149_summary.pdf</a>
Acénaphène	83-32-9	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Acénaphylène	208-96-8	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Acrylamide	79-06-1	<b>oui</b> <sup>12</sup>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0286_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0286_summary.pdf</a>
Anthracène	120-12-7	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Benzène	71-43-2	non <sup>13</sup>	<b>oui</b>	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/439">https://substances.ineris.fr/fr/substance/439</a> <a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=276">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=276</a>
Benzidine	92-87-5	non	non	<b>oui</b> <sup>14</sup>	<a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=135">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=135</a>
Benzo(a)anthracène	56-55-3	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Benzo(a)pyrène	50-32-8	<b>oui</b> <sup>15</sup>	non	<b>oui</b>	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Benz(b)fluoranthène	205-99-2	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Benzo(ghi)pérylène	191-24-2	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Benz(k)fluoranthène	207-08-9	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Chlorure de vinyle	75-01-4	non	non	non	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp20-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp20-c3.pdf</a>
Chrysène	218-01-9	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Di(2-ethylhexyl)phthalate	117-81-7	non	<b>oui</b> <sup>16</sup>	non	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp9.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp9.pdf</a> <a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=14">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=14</a>
Dibenzo(ah)anthracène	53-70-3	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	<b>oui</b>	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Dichlorométhane	75-09-2	<b>oui</b> <sup>17</sup>	non	<b>oui</b>	<a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=70">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=70</a>
Dieldrine	60-57-1	non	non <sup>18</sup>	non	<a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=225">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=225</a> <a href="https://www.health.state.mn.us/communities/environment/iris/docs/quidance/adafrecmd.pdf">https://www.health.state.mn.us/communities/environment/iris/docs/quidance/adafrecmd.pdf</a>
Diethylnitrosamine	55-18-5	non	non	<b>oui</b> <sup>19</sup>	<a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=42">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=42</a>

<sup>10</sup> Le Minnesota recommande l'application d'ADAF en cas d'exposition d'enfants à cette substance

<sup>11</sup> Les VTR des 16 HAP pour les effets cancérogènes sans seuil sont construites à partir de la VTR du benzo(a)pyrène. Les ADAF s'appliquant pour le B(a)p ils s'appliquent donc pour les autres HAP.

<sup>12</sup> La construction de la VTR ne tient pas compte de la sensibilité des enfants. L'US-EPA recommande l'application d'ADAF en cas d'utilisation de sa VTR, le Minnesota également.

<sup>13</sup> L'US-EPA et l'ATSDR ne recommandent pas l'utilisation d'ADAF, seul le Minnesota le recommande. L'application d'ADAF pour cette substance doit donc être argumentée.

<sup>14</sup> Le profil toxicologique de l'US-EPA date de 1991. Les recommandations plus récentes de l'ATSDR peuvent donc être suivies.

<sup>15</sup> L'US-EPA recommande l'application d'ADAF en cas d'utilisation de sa VTR.

<sup>16</sup> Le profil toxicologique de l'US-EPA date de 1987. Les recommandations plus récentes du Minnesota peuvent donc être suivies pour l'application d'ADAF en cas d'exposition d'enfants à cette substance.

<sup>17</sup> L'US-EPA recommande l'application d'ADAF en cas d'utilisation de sa VTR.

<sup>18</sup> Le profil toxicologique de l'US-EPA date de 1988. Les recommandations plus récentes du Minnesota peuvent donc être suivies. Le HRL (Health reference level) prend en compte la sensibilité des enfants-pas d'application ADAF en cas d'exposition d'enfants à cette substance.

<sup>19</sup> Le profil toxicologique de l'US-EPA date de 1987, les recommandations plus récentes de l'ATSDR peuvent donc être suivies pour l'application d'ADAF en cas d'exposition d'enfants à cette substance.

Substance	CAS	US-EPA (US-EPA, 2021)	Minnesota (Minnesota, 2016)	ATSDR (ATSDR, 2017)	Lien vers les sources / justification <sup>20</sup>
Dimethylbenz(az)anthracène	57-97-6	non	non	<b>oui</b> <sup>20</sup>	
Diméthylnitrosamine	62-75-9	non	non	oui <sup>21</sup>	<a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=45">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=45</a>
Ethylnitrosurea	759-73-9	non	non	<b>oui</b> <sup>20</sup>	
Fluoranthène	206-44-0	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Fluorène	86-73-7	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Indéno(123-cd) pyrène	193-39-5	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
3-methylcholanthrene	56-49-5	non	non	<b>oui</b> <sup>20</sup>	
Methylnitrourea	684-93-5	non	non	<b>oui</b> <sup>20</sup>	
Naphtalène	91-20-3	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
<b>Phénanthrène</b>	85-01-8	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Pyrène	129-00-0	<b>oui</b> <sup>11</sup>	non	non	<a href="https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749">https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/24749</a>
Safrole	94-59-7	non	non	<b>oui</b> <sup>20</sup>	
Tétrachlorure de carbone	56-23-5	non	oui <sup>22</sup>	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0020_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0020_summary.pdf</a> <a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp30-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp30-c3.pdf</a>
Trichloroéthylène	79-01-6	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b> <sup>23</sup>	<a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=199">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=199</a> <a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp19-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp19-c3.pdf</a>
Uréthane	51-79-6	non	non	<b>oui</b> <sup>20</sup>	

<sup>20</sup> En l'absence de profil toxicologique de l'US-EPA, les recommandations de l'ATSDR peuvent donc être suivies pour l'application d'ADAF en cas d'exposition d'enfants à cette substance.

<sup>21</sup> Le profil toxicologique de l'US-EPA date de 1987, les recommandations plus récentes de l'ATSDR peuvent donc être suivies pour l'application d'ADAF en cas d'exposition d'enfants à cette substance.

<sup>22</sup> Le Minnesota recommande l'application d'ADAF en cas d'exposition d'enfant à cette substance

<sup>23</sup> US-EPA, le Minnesota et l'ATSDR recommandent l'application d'ADAF en cas d'utilisation de la VTR. L'effet retenu doit être le risque de développement de cancer du rein qui est le seul mécanisme cancérigène mutagène.

Le tableau ci-après présente une revue bibliographique des éléments nécessaires à la décision d'appliquer ou non des ADAF à d'autres substances pour lesquelles des VTR sans seuil existent complémentaire au tableau 2. Ce tableau ne présume pas de leur utilisation systématique. L'évaluateur de risque doit s'assurer à chaque étude des éléments de construction des VTR avant de se positionner.

La revue bibliographique montre que dans certaines monographies, il est clairement indiqué le mécanisme de cancérogénicité, la sensibilité des enfants, la prise en compte de cette sensibilité dans la construction de la VTR. Ce n'est pas le cas dans tous les éléments consultés. Ainsi il a été fait le choix de considérer qu'en cas d'absence de données (« ND »), l'utilisation d'ADAF ne serait pas retenue.

*Tableau 3 : liste complémentaire de substances cancérogènes pour lesquelles la mise en application d'ADAF est envisagée selon l'arbre décisionnel proposé en Annexe 1*

Substance	CAS	Effet cancérogène	Effet mutagène	Sensibilité enfants par rapport adultes	VTR construite en tenant compte de sensibilité	Utilisation potentielle ADAF à la date de 2021	Source / justification
1,1,2,2-tétrachloroéthane	79-34-5	oui	ND	ND	non	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0193_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0193_summary.pdf</a>
1,1,2-trichloroéthane	79-00-5	oui	ND	ND	non	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0198_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0198_summary.pdf</a>
1,1-dichloroéthane	75-34-3	oui	oui	ND	non	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0409_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0409_summary.pdf</a>
1,1-dichloroéthylène	75-35-4	oui	oui	ND	non	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0039_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0039_summary.pdf</a>
Acétochlor	34256-82-1	oui	non (réponse non linéaire) <sup>25</sup>	ND	ND	non	<a href="https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/adafrecmd.pdf">https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/adafrecmd.pdf</a> <a href="https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=521">https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&amp;substance_nmbr=521</a>
Arsenic inorganique	7440-38-2	oui	oui	oui	oui	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0278_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0278_summary.pdf</a> <a href="https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/adafrecmd.pdf">https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/adafrecmd.pdf</a>
Bromodichlorométhane	75-27-4	oui	oui	non	non	non	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp129-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp129-c3.pdf</a> <a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0213_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0213_summary.pdf</a>
Bromoforme	75-25-2	oui	oui	non	non	non	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp130-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp130-c3.pdf</a>
<b>Cadmium</b>	7440-43-9	oui	oui	oui	non	<b>oui</b> <sup>24</sup>	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5-c3.pdf</a>

<sup>24</sup> Au regard des éléments à disposition dans les profils toxicologiques des substances, l'application d'ADAF est envisagée en cas d'exposition à cette substance.

Substance	CAS	Effet cancérigène	Effet mutagène	Sensibilité enfants par rapport adultes	VTR construite en tenant compte de sensibilité	Utilisation potentielle ADAF à la date de 2021	Source / justification
<b>Chlordane</b>	12789-03-6	oui	oui	oui	ND	<b>oui</b> <sup>24</sup>	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0142_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0142_summary.pdf</a> <a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp31-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp31-c3.pdf</a>
Chloroforme	67-66-3	oui	non (rep. non linéaire) <sup>25</sup>	ND	ND	non	<a href="https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/adafrecmd.pdf">https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/adafrecmd.pdf</a>
Chrome VI	18540-29-9	oui (inh)	oui	ND	ND	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0144_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0144_summary.pdf</a> <a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp7-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp7-c3.pdf</a>
DDT	50-29-3	oui	non évidente	ND	ND	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0147_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0147_summary.pdf</a>
Dibromochlorométhane	124-48-1	oui	oui	non	ND	non	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp130-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp130-c3.pdf</a> <a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0222_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0222_summary.pdf</a>
Dioxines		A déterminer en fonction des profils					
<b>Hexachorobenzène</b>	118-74-1	oui	oui	oui	non	<b>oui</b> <sup>24</sup>	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp90-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp90-c3.pdf</a>
PCB (N-DL) congénères	1336-36-3	oui	non	oui	oui	non	<a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0294_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0294_summary.pdf</a> <a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp17-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp17-c3.pdf</a>
Plomb	7439-92-1	oui	non	oui	oui	non	<a href="https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0219Ra.pdf">https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0219Ra.pdf</a> <a href="https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf</a>
Tétrachloroéthylène	127-18-4	oui	oui	ND	ND	non	<a href="https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp18-c3.pdf">https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp18-c3.pdf</a> <a href="https://iris.epa.gov/static/pdfs/0106_summary.pdf">https://iris.epa.gov/static/pdfs/0106_summary.pdf</a>

<sup>25</sup>La dose-réponse pour l'effet cancérigène est considérée comme non linéaire dans le cas des expositions étudiées "the carcinogen dose-response is considered to be non-linear in the appropriate exposure range"

### 3.4 Périodes de la vie concernées par l'exposition ?

Les ADAF ont été définis afin de protéger les populations lors de périodes où elles sont les plus sensibles aux expositions de substances cancérigènes mutagènes. Après étude de la toxicocinétique et de la toxicodynamique des substances, l'US-EPA a considéré 3 périodes distinctes dans le

développement, reprises par les autres organismes :

- entre la naissance et l'âge de 2 ans (exclus),
- entre l'âge de 2 ans et l'âge de 15 ans (inclus) et,
- au-delà de l'âge de 16 ans.

En fonction des situations, selon les recommandations de l'OEHHA, la vie fœtale lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse est généralement considérée dans la période 0-2 ans.

### 3.5 Evaluation des risques sanitaires

Conformément aux recommandations de l'US-EPA et de l'Anses, les ADAF ne sont pas à appliquer directement à la VTR. La VTR est une valeur construite par les toxicologues selon une méthode standardisée, fondée sur l'analyse approfondie d'études expérimentales ou épidémiologiques permettant de déterminer une dose critique qui protège la population générale. L'application de facteurs de sécurité est codifiée et n'est pas à la main des évaluateurs de risques sauf exception.

Ainsi au regard de ce contexte, l'US-EPA et l'Anses ont proposé une méthode, reprise par l'Ineris permettant d'introduire ces facteurs au moment du calcul de risque. Après sélection de la VTR la plus adaptée, selon les méthodes en vigueur, et analyse de la nécessité d'ADAF, un facteur 1, 3 ou 10 est ajouté au calcul de risque selon la méthode suivante, pour chaque classe d'âge concernée :

$$ERI = \text{Dose d'exposition (ou Concentration)} \times ERU \times \mathbf{ADAF} \times \frac{\text{durée d'exposition}}{\text{durée de la vie}}$$

Les ERI calculés pour chaque classe d'âge sont ensuite sommés.

Dans le cas d'une exposition durant toute la vie, d'une durée conventionnelle de 70 ans (durée de vie), le calcul de l'ERI revient donc à :

$$ERI_{vie} = Expo_{0-2\text{ ans}} \times ERU \times 10 \times \frac{2}{70} + Expo_{2-15\text{ ans}} \times ERU \times 3 \times \frac{14}{70} + Expo_{adulte} \times ERU \times 1 \times \frac{54}{70}$$

soit un facteur 1,6 par rapport à un calcul sans prise en compte d'ADAF

Des exemples de calculs pour différentes situations d'exposition ont été détaillées par l'US-EPA dans son document (US-EPA, 2005). La traduction de cet extrait est proposée en annexe du présent document.

### 3.6 Interprétation des risques et des VTR très contraignantes

La politique de gestion des émissions des ICPE et des pollutions de sites et sols pollués repose sur la maîtrise des sources d'émission pour réduire autant que possible les transferts et les expositions associées. La caractérisation des risques constitue un outil d'aide à la décision mis à disposition contribuant à la mise en place d'une gestion globale, les risques sanitaires et environnementaux étant gérés selon l'usage des milieux.

Les aspects techniques, financiers, réglementaires autour de la gestion des pollutions sont traités selon un objectif global de protection sanitaire des populations.

Dans des contextes d'exposition à de multiples substances, l'ajout d'un paramètre complémentaire peut complexifier la gestion à mettre en œuvre.

Il est important de rappeler que la gestion d'un risque ne doit pas dépendre uniquement d'un seul paramètre comme une valeur toxicologique de référence qui peut évoluer en fonction des avancées toxicologiques.

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 particulièrement pour des substances les plus problématiques d'un point de vue sanitaire telles que le trichloroéthylène, les métaux ou les HAP.

## 4 Conclusion

Les organismes internationaux travaillant sur la construction des VTR pour les calculs de risques sanitaires ont démontré la nécessité pour certaines substances, de prendre en compte un facteur complémentaire dans les calculs de risque. Ce facteur complémentaire d'ajustement lié à l'âge des personnes exposées (ADAF) permet de tenir compte de la sensibilité des enfants aux effets sans seuil de substances cancérigènes mutagènes. La méthode d'évaluation des ADAF est robuste et tient compte des avancées toxicologiques sur la connaissance du développement des enfants.

L'Ineris recommande d'adopter la méthode proposée par l'US-EPA et reprise par l'Anses pour identifier les substances pour lesquelles cet ajustement est nécessaire ainsi que l'adaptation des calculs de risques associés.

Cependant, il est important de rappeler que la gestion d'une pollution doit aller au-delà d'un simple calcul de risque. La robustesse de la gestion à mettre en œuvre tant pour un site pollué que pour une ICPE en fonctionnement dépend également d'autres paramètres telles que la faisabilité des techniques à mettre en œuvre, le contexte global de la situation (réglementaires, économiques, géologiques...). En prenant en compte l'intégralité des éléments qui influencent la chaîne de calculs et plus largement les éléments les plus sensibles qui « tirent le risque », l'évaluation de risque ne permet pas simplement de statuer sur un problème mais bien sur une démarche de gestion globale, nuancée, adaptée et proportionnée.



## 5 Références

Anses (2016a). Etude de l'alimentation totale infantile - tome 1. Saisine n° 2010-SA-0317. Maisons Alfort Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail: 96 p

Anses (2016b). Etude de l'alimentation totale infantile - tome 2 partie 3. Saisine n° 2010-SA-0317. Maisons Alfort Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail: 378 p.

Anses (2017). Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses. Maisons Alfort Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Saisine n° 2017-SA-0016. 186 p

Anses (2019). Sécurité des couches pour bébé, Avis rédigé et rapport de l'Anses. Maisons Alfort, Agence nationale de sécurité sanitaire alimentaire environnement travail, saisine n°2017-SA-0019. 244 p.

ATSDR (2017). Camp Lejeune Drinking water - Us marine Corps base camp Lejeune, North Carolina. Atlanta, U.S. department of health and human services Public Health Service - Agency for toxic substances and disease registry

DanishEPA, D. M. o. t. e.-E. P. A.-. (2016). Survey and risk assessment of toluene and other neurotoxic substances in children 's room Copenhagen, The Danish Environmental Protection Agency 116 p.

Felter, S. P., G. P. Daston, S. Y. Euling, A. H. Piersma and M. S. Tassinari (2015). "Assessment of health risks resulting from early-life exposures: Are current chemical toxicity testing protocols and risk assessment methods adequate?" *Crit Rev Toxicol* **45**(3): 219-244.

*"Abstract Over the last couple of decades, the awareness of the potential health impacts associated with early-life exposures has increased. Global regulatory approaches to chemical risk assessment are intended to be protective for the diverse human population including all life stages. However, questions persist as to whether the current testing approaches and risk assessment methodologies are adequately protective for infants and children. Here, we review physiological and developmental differences that may result in differential sensitivity associated with early-life exposures. It is clear that sensitivity to chemical exposures during early-life can be similar, higher, or lower than that of adults, and can change quickly within a short developmental timeframe. Moreover, age-related exposure differences provide an important consideration for overall susceptibility. Differential sensitivity associated with a life stage can reflect the toxicokinetic handling of a xenobiotic exposure, the toxicodynamic response, or both. Each of these is illustrated with chemical-specific examples. The adequacy of current testing protocols, proposed new tools, and risk assessment methods for systemic noncancer endpoints are reviewed in light of the potential for differential risk to infants and young children."*

Feron, V. J., C. F. Hendriksen, A. J. Speek, H. P. Til and B. J. Spit (1981). "Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats." *Food Cosmet Toxicol* **19**(3): 317-333.

FoBiG (2005). Verfahren zur Ableitung von Höchstgehalten für krebserzeugende Umweltkontaminanten in Lebensmitteln. Freiburg, Forschungs- und beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG), : 119 p.

Ineris (2013). Evaluation de l'état des milieux et des risques sanitaires - démarche intégrée pour la gestion des émissions de substances chimiques par les installations classées Verneuil en Halatte, Institut national de l'environnement industriel et des risques DRC12-125929-13162B. 104 p

Ineris (2016). Choix de valeurs toxicologiques de référence ( VTR ) - méthodologie appliquée par l'Ineris Verneuil en Halatte, Institut national de l'environnement industriel et des risques DRC16-156196-11306A. 66 p.

KEMI (2012). Children and Chemical Safety - An inventory of Activities by International and national organizations and agencies Stockholm, Swedish chemicals agency, 3/12. 71 p.

MDH (2020). "MDH Health Risk assessment methods : incorporating Early-life sensitivity into cancer Risk assessments for linear carcinogens ". Retrieved mars, 2020, extrait de <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/adafrecmd.pdf>.

Minnesota (2016). Health Risk Limits Table minnesota.

NRC (1993). Pesticides in the Diets of Infants and Children. Washington DC, The National Academies Press.

OEHHA (2009). In utero and early life susceptibility to carcinogens : The derivation of Age-at-Exposure sensitivity measures, California Environmental Protection Agency Office of Environmental Health Hazard Assessment Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch

**Appendix J:** 140 p.

RIVM (2014). Exposure to genotoxic carcinogens at young age : experimental studies to assess children's susceptibility to mutagenic effects of environmental chemicals Bilthoven, National Institute for Public Health and the Environment, 2014-0008. 22 p.

UBA (2001). Schneider K. Zur Frage von Unterschieden der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen., Umwelt Bundesamt.

US-EPA (2000). "Chlorure de vinyle." Retrieved 08/02/2021, 2021, extrait de [https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance\\_nmbr=1001](https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=1001).

US-EPA (2005). Supplemental guidance for assessing susceptibility from Early-life Exposure to carcinogens. Washington, EPA/630/R-03/003F. 127 p

US-EPA (2017). "Benzo[a]pyrene (BaP)." Retrieved 05/01/2021, 2021, extrait de [https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance\\_nmbr=136](https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=136).

US-EPA (2020). "Additional Information, Adjustments and Special Cases for Dose-Response Values in Tables 1 and 2." extrait de <https://www.epa.gov/fera/additional-information-adjustments-and-special-cases-dose-response-values-tables-1-and-2>.

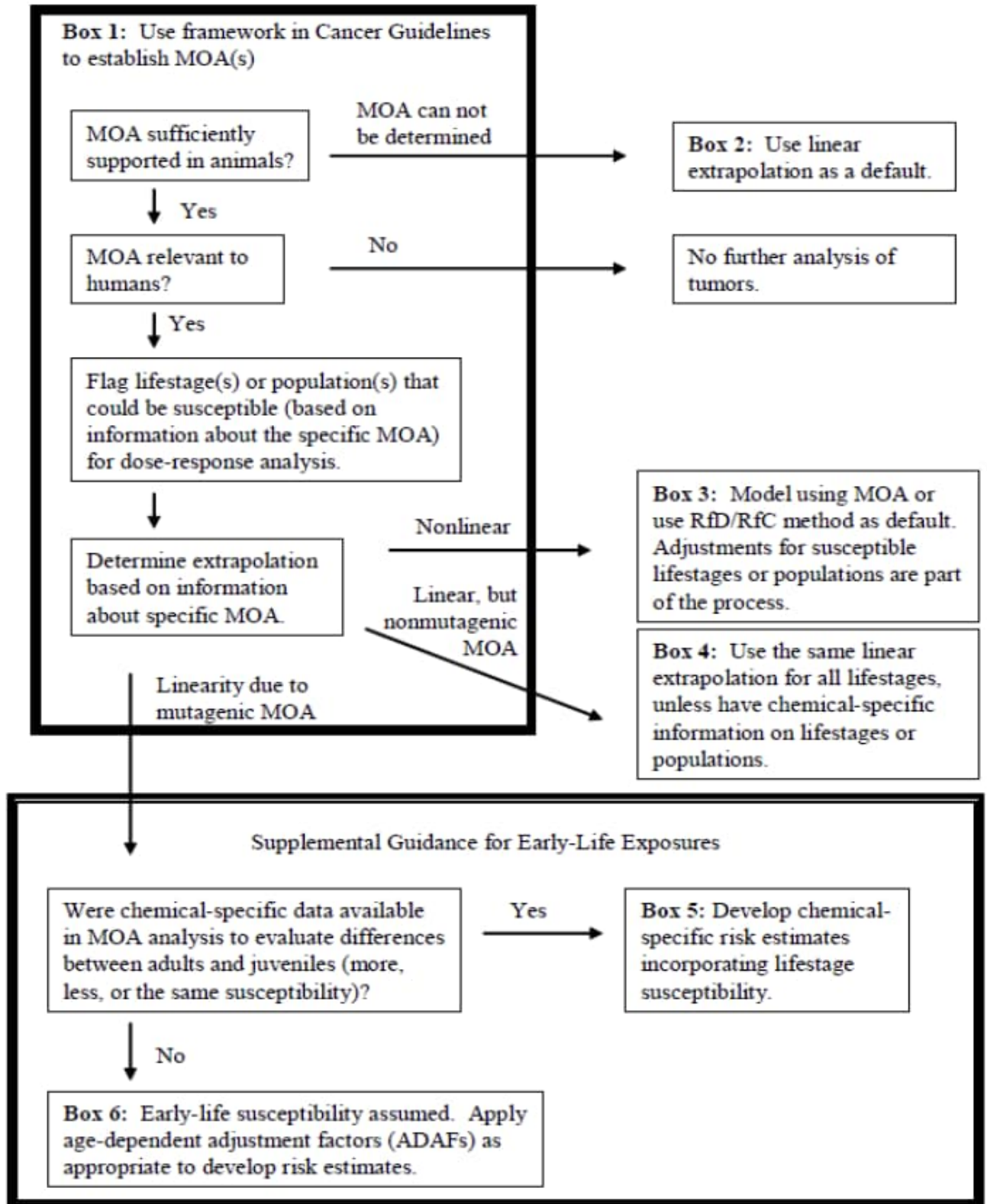
US-EPA (2021). "Base de données IRIS : Integrated Risk Information System." Retrieved 08/02/2021, 2021, extrait de [https://iris.epa.gov/AtoZ/?list\\_type=alpha](https://iris.epa.gov/AtoZ/?list_type=alpha).

## 6 Annexes

Liste des annexes :

- Annexe 1 : Arbre décisionnel pour l'utilisation d'ADAF (extrait du rapport de l'US-EPA, 2005)
- Annexe 2 : Exemples de calculs de risque en tenant compte des ADAF proposé par l'US-EPA - Traduction de l'extrait du rapport (US-EPA, 2005)

**Annexe 1 : Arbre décisionnel pour l'utilisation d'ADAF (extrait du rapport de l'US-EPA, 2005)**



## Annexe 2 : Exemples de calculs de risque en tenant compte des ADAF proposé par l'US-EPA - Traduction de l'extrait du rapport (US-EPA, 2005)

### Calculs de risque sans seuil (risque cancérigène) pour différentes situations d'exposition pendant différentes périodes d'âge – exemples de substances cancérigènes qui agissent par un mécanisme d'action de mutagénicité

Il est important pour un évaluateur de risque de prendre en considération les différences de période d'exposition de la vie tant dans l'exposition que dans les calculs de doses-réponses lors de l'évaluation des risques cancérigènes résultant de l'exposition dans les premières années de la vie. Les facteurs d'ajustement dépendant de l'âge (ADAF) dans la dose réponse (c'est-à-dire le slope factor) sont combinés avec des expositions spécifique à des âges d'exposition et permettent d'estimer le risque cancérigène sans seuil. Il s'agit d'un écart par rapport à la façon dont les risques cancérigènes ont toujours été fondés sur le postulat que le risque est proportionnel à la moyenne quotidienne de la dose à vie.

Le guide [de l'US-EPA] recommande une approche intégratrice qui peut être utilisée pour déterminer le risque sur la vie entière résultant de l'exposition vie entière ou sur une partie définie de la vie.

Ces exemples ont été développés pour illustrer la méthode développée dans le guide [de l'US-EPA] en intégrant dans les calculs de risque les différences d'exposition aux différents âges de la vie, les différences doses-réponses et ainsi illustrer l'impact de cette méthode sur les résultats de calculs de risque.

Ces exemples hypothétiques prennent en compte le risque sur la vie entière et sur des périodes plus courtes en lien avec une exposition par voie orale. Les risques pour exposition par inhalation de substances mutagènes sont calculés de la même manière (utilisation d'ADAF et VTR sans seuil pour la voie inhalation après estimation de la concentration d'exposition)

Remarque : les ADAF sont uniquement utilisés pour des substances dont le mode d'action est la mutagénicité en l'absence d'information spécifique sur la période d'exposition étudiée. Pour tous les autres modes d'action de cancérogénicité, en cas d'information spécifique à la substance sur l'exposition pendant l'enfance les ADAF peuvent être utilisés.

#### **(A) CALCUL DE RISQUE « VIE ENTIERE » ASSOCIE A UNE EXPOSITION VIE ENTIERE**

**Exemple 1 :** Considérant un scénario d'exposition à une substances cancérigène avec un **mode d'action non mutagène**, un excès de risque unitaire par voie orale (ERU<sub>o</sub>) égal à 2 (mg/kg/j)<sup>-1</sup> dérivé d'une étude expérimentale sur des animaux adulte, et d'une dose d'exposition constante tout au long de la vie de 0,0001 mg/kg/j. Le risque pour une exposition vie entière est alors calculé en multipliant l'ERU<sub>o</sub> par la dose d'exposition :

$$\text{Risque} = (2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}) \times (0,0001 \text{ mg/kg/j}) = 2.10^{-4}$$

**Exemple 2 :** considérant le même scénario d'exposition à une substance cancérigène avec un mode d'action mutagène, un ERU<sub>o</sub> égal à 2 (mg/kg/j)<sup>-1</sup> dérivé d'une étude expérimentale sur des animaux adulte. Dans ce cas, l'utilisation des ADAF se fait de la manière suivante

- a. Pour calculer le risque vie entière pour une population avec une espérance de vie de 70 ans, les risques des 3 périodes de vie doivent être sommés :
  - Risques pendant la période 0-2 ans (exclus) (ADAF = 10) ;
  - Risques pendant la période 2-16 ans (exclus) (ADAF = 3) et
  - Risques pendant la période 16-70 ans (ADAF = 1).

Ainsi le risque est calculé en sommant les risques calculés pour les 3 périodes :

- Risque pour la période 0-2 ans =  $(2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}) \times 10 \text{ (ADAF)} \times (0,0001 \text{ mg/kg/j}) \times (2\text{ans}/70\text{ans})$   
 $= 0,6.10^{-4}$

- Risque pour la période 2-16 ans =  $(2(\text{mg/kg/j})^{-1}) \times 3 \text{ (ADAF)} \times (0,0001 \text{ mg/kg/j}) \times (14^{26}\text{ans}/70\text{ans})$   
=  $1,1 \cdot 10^{-4}$
- Risque pour la période 16-70 ans =  $(2 (\text{mg/kg/j})^{-1} \times 1 \text{ (ADAF)} \times (0,0001 \text{ mg/kg/j}) \times (55\text{ans} /70\text{ans})$   
=  $1,6 \cdot 10^{-4}$

$$\text{Risque} = 0,6 \cdot 10^{-4} + 1,1 \cdot 10^{-4} + 1,6 \cdot 10^{-4} = 3,3 \cdot 10^{-4}$$

- b. Si l'exposition varie en fonction de l'âge d'exposition, ce paramètre doit être pris en compte. Considérant le même exemple (2) avec une exposition entre 1 an et 12 ans (exclus) deux fois supérieure à celle des autres périodes d'exposition. Dans ce cas, la somme des risques associés aux cinq périodes identifiées pendant laquelle l'exposition varie :

Le risque est égal à la somme de :

- Risque de la naissance à 1 an exclu (soit 1 an) =  $(2 (\text{mg/kg/j})^{-1}) \times 10 \text{ (ADAF)} \times 0,0001 \text{ mg/kg/j} \times 1\text{an}/70\text{ans}$   
=  $0,3 \cdot 10^{-4}$
- Risque de 1 an à 2 ans (exclus) (soit 1 an) =  $(2 (\text{mg/kg/j})^{-1}) \times 10 \text{ (ADAF)} \times 0,0002 \text{ mg/kg/j} \times 1\text{an}/70\text{ans}$   
=  $0,6 \cdot 10^{-4}$
- Risque de 2 ans à 12 ans (exclus) (soit 10 ans) =  $(2 (\text{mg/kg/j})^{-1}) \times 3 \text{ (ADAF)} \times 0,0002 \text{ mg/kg/j} \times 10\text{ans}/70\text{ans}$   
=  $1,7 \cdot 10^{-4}$
- Risque de 12 ans à 16 ans (exclus) (soit 4 ans) =  $(2 (\text{mg/kg/j})^{-1}) \times 3 \text{ (ADAF)} \times 0,0001 \text{ mg/kg/j} \times 4\text{ans}/70 \text{ ans}$   
=  $0,3 \cdot 10^{-4}$
- Risque de 16 ans à 70 ans (soit 55 ans) =  $(2 (\text{mg/kg/j})^{-1}) \times 1 \text{ (ADAF)} \times 0,0001 \text{ mg/kg/j} \times 55\text{ans}/70 \text{ ans}$   
=  $1,6 \cdot 10^{-4}$

$$\text{Risque} = 0,3 \cdot 10^{-4} + 0,6 \cdot 10^{-4} + 1,7 \cdot 10^{-4} + 0,3 \cdot 10^{-4} + 1,6 \cdot 10^{-4} = 4,5 \cdot 10^{-4}$$

### **(B) CALCUL DE RISQUE « VIE ENTIERE » POUR UNE EXPOSITION SUR UNE PERIODE RESTREINTE DE VIE**

En cas d'exposition pendant un nombre limité d'années (exemple d'une famille qui vit près d'une source de pollution pendant 5 ans puis qui déménage), il est essentiel de combiner les différences de durée de vie en termes d'exposition et de dose-réponse pour l'intervalle de temps pertinent. Les exemples présentés ci-dessous démontrent comment les ajustements peuvent affecter le résultat final de l'évaluation des risques sans seuil.

**Exemple 3** : Considérant un scénario d'exposition à une substance cancérigène avec un **mode d'action non mutagène**, un excès de risque unitaire par voie orale ( $\text{ERU}_o$ ) égal à  $2 (\text{mg/kg/j})^{-1}$  et une exposition de 5 ans pendant la période adulte. La moyenne quotidienne de dose est pondérée par le paramètre temps d'un facteur 5/70

$$\text{Risque} = (2 (\text{mg/kg/j})^{-1}) \times (0,0001 \text{ mg/kg/j}) \times (5\text{ans}/70\text{ans}) = 1,4 \cdot 10^{-5}$$

**Exemple 4** : si les 5 ans d'exposition à cette substance cancérigène avec un mode d'action mutagène interviennent pendant la période de l'enfance, le calcul de risque est ajusté pour prendre en compte le plus grand potentiel cancérigène de la substance pendant cette période

<sup>26</sup> L'US-EPA a compté 13 ans entre la période 2 ans inclus et 16 ans exclus. Le calcul réalisé ci-dessus est en fait réalisé sur 14 ans.

particulière. L'évaluateur de risque doit garder en tête que les ADAF ne sont utilisés que pour une période d'exposition inférieure à l'âge de 16 ans.

- a. Pour un enfant exposé entre l'âge de 5 ans et l'âge de 10 ans, un ADAF de 3 est alors utilisé (exposition entre 2 ans et 16 ans).

$$\text{Risque} = 3 \text{ (ADAF)} \times (2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}) \times (0,0001 \text{ mg/kg/j}) \times (5 \text{ ans}/70 \text{ ans}) = 4,3 \cdot 10^{-5}$$

- b. Pour une exposition entre l'âge de 13 ans et 18 ans (exclus), un ADAF de 3 est appliqué pour la période de 3 ans entre 13 ans et 16 ans.

Le risque est alors égal à la somme du :

- Risque entre 13 ans et 16 ans (exclus) (période de 3 ans) = 3 (ADAF) x (2 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>) x (0,0001 mg/kg/j) x (3 ans /70 ans) = 2,6.10<sup>-5</sup>
- Risque entre l'âge de 16 ans et 18ans (exclus) (période de 2 ans) = 1 (ADAF) x (2 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>) x (0,0001 mg/kg/j) x (2 ans/70 ans) = 0,6.10<sup>-5</sup>

$$\text{Risque} = 2,6 \cdot 10^{-5} + 0,6 \times 10^{-5} = 3,2 \cdot 10^{-5}$$

- c. Pour une exposition entre la naissance et l'âge de 5 ans, différents ADAF sont appliqués avant et après l'âge de 2 ans :

Le risque est égal à la somme du :

- Risque de la naissance jusqu'à à l'âge de 2 ans (exclus) (période de 2 ans) = 10 (ADAF) x (2 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>) x (0,0001 mg/kg/d) x (2 ans/70 ans) = 5,7.10<sup>-5</sup>
- Risque de l'âge de 2 ans jusqu'à l'âge de 5 ans (exclus) (période de 3 ans) = 3 (ADAF) x (2 (mg/kg-j)<sup>-1</sup>) x (0,0001 mg/kg-d) x (3 ans /70 ans) = 2,6 x 10<sup>-5</sup>

$$\text{Risque} = 5,7 \cdot 10^{-5} + 2,6 \cdot 10^{-5} = 8,3 \cdot 10^{-5}$$

**Exemple 5 :** les calculs de risque sur la vie entière pour une exposition inférieure à la vie entière à une substance cancérigène avec un mode d'action mutagène doivent tenir compte des variations de sensibilité pendant la période de vie d'exposition

Dans cet exemple, un scénario de 5 ans d'exposition à une substance cancérigène avec un mode d'action mutagène a été pris en compte. La concentration d'exposition est de 0,0002 mg/kg/j pendant les 2 premières années de vie puis de 0,0001 mg/kg/j les 3 années qui suivent.

- a. Pour un enfant exposé entre sa naissance et ses 5 ans, le risque se calcule en sommant les risques des deux périodes étudiées :

Le risque est donc égal à :

- Risque entre la naissance jusqu'au deux ans (exclus) (soit 2 ans) = 10 (ADAF) x (2 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>) x (0,0002 mg/kg/j) x (2 ans/70 ans) = 11,4.10<sup>-5</sup>
- Risque entre 2 ans et 5 ans exclus (soit 3 ans) = 3 (ADAF) x (2 (mg/kg/j)<sup>-1</sup>) x (0,0001 mg/kg/j) x (3 ans/70 ans) = 2,6.10<sup>-5</sup>

$$\text{Risque} = 11,4 \cdot 10^{-5} + 2,6 \times 10^{-5} = 1,4 \cdot 10^{-4}$$

A titre de comparaison, le risque a été calculé pour une période d'exposition de 5 ans qui aurait lieu plus tard dans la vie (après l'âge de 16 ans). La concentration d'exposition est double les deux premières années par rapport à celles des 3 années qui suivent

Le risque est égal à la somme du :

- Risque pour les deux premières années d'exposition (âge adulte) =  $1 \text{ (ADAF)} \times (2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}) \times (0,0002 \text{ mg/kg/j}) \times (2 \text{ ans/70 ans}) = 1,1 \cdot 10^{-5}$
- Risque pour les 3 dernières années d'exposition (âge adulte) =  $1 \text{ (ADAF)} \times (2 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}) \times (0,0001 \text{ mg/kg/j}) \times (3 \text{ ans/70 ans}) = 0,9 \times 10^{-5}$

$\text{Risque} = 1,1 \times 10^{-5} + 0,9 \times 10^{-5} = 2 \times 10^{-5}$
--



