
Substances chimiques en mélange : challenges pour la recherche et l'évaluation des risques sanitaires

Chemical mixtures : Challenges for research and risk assessment

Élodie LAPIERRE

 <https://www.peren-revues.fr/pollutionatmospherique/2658>

DOI : 10.4267/pollution-atmospherique.2658

Référence électronique

Élodie LAPIERRE, « Substances chimiques en mélange : challenges pour la recherche et l'évaluation des risques sanitaires », *Pollution atmosphérique* [En ligne], 221 | 2014, mis en ligne le 25 mars 2014, consulté le 03 mars 2026. URL : <https://www.peren-revues.fr/pollutionatmospherique/2658>

Droits d'auteur

CC-BY

Substances chimiques en mélange : challenges pour la recherche et l'évaluation des risques sanitaires

Chemical mixtures : Challenges for research and risk assessment

Élodie LAPIERRE

PLAN

1. Présentation de la journée
2. Introduction
3. Exposome - Un nouveau concept pour mieux comprendre les risques d'exposition ?
4. L'évaluation du risque environnemental et sanitaire des mélanges
 - 4.1 Évaluation du risque directement à partir d'un mélange
 - 4.2 Évaluation du risque à partir de la toxicité de chaque substance
 - 4.3 Cas particulier des perturbateurs endocriniens
5. Conclusion

TEXTE

1. Présentation de la journée

- 1 Les 10 et 11 décembre 2013, à la Maison de la RATP, Paris 12^e, s'est tenu le colloque « *Chemical mixtures : challenges for research and risk assessment* », initié par l'ANSES et avec le partenariat de BfR et DTU Food.
- 2 Pendant deux jours, les équipes de recherche invitées sont venues présenter leurs travaux. La conférence a permis de faire un état des lieux de l'évaluation des risques sanitaires des substances chimiques présentes en mélange. La méthodologie des études a largement été discutée, notamment la pertinence de mener des expériences *in vivo* et/ou *in vitro* et celle de choisir l'additivité par défaut, pour évaluer les risques sanitaires lorsque les données manquent.
- 3 Les substances chimiques principalement évaluées par ces équipes de recherche sont les pesticides ; largement utilisés au sein de l'agriculture et fréquemment retrouvés dans l'alimentation, ils constituent

un modèle de recherche reproductible. En effet, il est plus facile de détecter et de quantifier les pesticides présents dans l'eau et la nourriture que d'évaluer le risque sanitaire pour l'être humain, car la voie d'exposition majeure est l'ingestion, ce qui permet d'envisager une dose journalière admissible.

2. Introduction

4 À l'aube des années 90, l'impact sanitaire des substances chimiques en mélange a été questionné. Sibylle Ermler, (PhD-Brunel University, UK), cite la publication de Berenbaum¹ *What is synergy?* (1989). Dès lors qu'il a été acquis que des composés chimiques puissent interagir entre eux, la question de leur impact sanitaire et environnemental est devenue prioritaire. Cinq modes d'action ont été décrits pour essayer de prédire les effets des substances en mélange. Ainsi on peut observer :

- Un effet **additif** : en mélange, les effets des composés chimiques peuvent s'ajouter les uns aux autres ;
- Un effet **synergique** : où les composés chimiques en mélange peuvent amplifier les effets toxiques de chacun ;
- Un effet de **potentiation** : un composé chimique ne présente pas de toxicité particulière, mais en présence d'autres substances, il va être activé ;
- Un effet **antagoniste** : les effets d'un composé chimique sont contre-balançés par les effets d'un autre composé ;
- Un effet d'**indépendance** : les substances chimiques en mélange n'interagissent pas entre elles (effet indépendant).

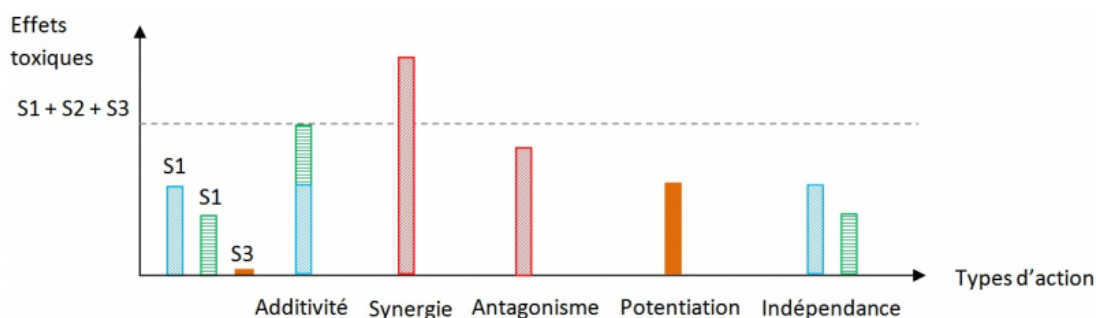


Figure 1. Illustration des effets toxiques possibles de substances chimiques en mélange.

Actuellement, afin de prédire les effets toxiques d'un mélange, on se base sur la similarité des composés. Il peut s'agir d'une :

- similarité dans la structure chimique ;
- similarité dans le mode d'action ;
- similarité dans les effets induits.

D'après ce consensus scientifique, dès lors que des substances chimiques ne présentent aucune similarité entre elles, on peut considérer, qu'en mélange, le risque est acceptable.

Néanmoins, ce consensus soulève une question fondamentale : « combien de substances chimiques peuvent interagir entre elles ? »

3. Exposome - Un nouveau concept pour mieux comprendre les risques d'exposition ?

- 5 L'exposome étudie les expositions auxquelles sont soumises un homme depuis sa conception (vie intra-utérine) jusqu'à sa mort. Ce champ disciplinaire vise à faire le lien entre les facteurs génétiques et les expositions environnementales dans la survenue de maladies, telles que les cancers.
- 6 Christopher Wild, de l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer, rappelle qu'en matière de prévention des cancers, c'est l'identification des facteurs génétiques à risque (appelés plus communément les « prédispositions génétiques ») qui est principalement prise en compte. Vu sous cet angle, le rôle des contaminants environnementaux dans les processus de cancérisation est largement sous-évalué, sous-estimé. De plus, il ajoute que la recherche est actuellement davantage orientée vers l'amélioration des traitements (plus efficaces avec moins d'effets secondaires) plutôt que vers la préven-

tion qui consisterait à limiter l'exposition de la population globale (l'exposition professionnelle est exclue de cette remarque).

- 7 Or Christopher Wild souligne que la plupart des maladies chroniques et des cancers ont une cause environnementale au sens large du terme, c'est-à-dire en prenant en compte les différents vecteurs d'exposition (l'eau, l'air, les sols) mais également le mode de vie (nourriture, comportement, etc.).
- 8 Ainsi, ce concept d'exposome ouvre de nouvelles portes vers l'épigénétique qui montre que l'environnement influence l'expression des gènes.

4. L'évaluation du risque environnemental et sanitaire des mélanges

- 9 L'évaluation du risque repose généralement sur le rapport entre le niveau d'exposition et la concentration maximale pour laquelle aucun effet nocif n'est observé (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*).
- 10 Pour caractériser le risque des effets toxiques à seuil :

Concentration d'exposition	< 1, aucun effet néfaste n'est anticipé
	= 1, des effets néfastes sont possibles
NOAEL ²	>1, des effets néfastes sont probables

- 11 La concentration d'exposition peut être, par exemple, la Dose Moyenne Journalière (DMJ) pour évaluer un risque lié à l'ingestion (nourriture et eau).

Deux approches ont été menées par les équipes de recherche présentes au colloque. La première est de tester directement la toxicité d'un mélange. La seconde est de prédire la toxicité du mélange, d'après la toxicité individuelle de chaque composé.

4.1 Évaluation du risque directement à partir d'un mélange

- 12 Laurence Gamet-Payraastre² présente les résultats d'une étude menée sur plusieurs mélanges de pesticides. Les pesticides visés sont ceux fréquemment utilisés en agriculture : il s'agit du chlorpyrifos, de l'atrazine et de l'endosulfan. Ils ont été testés individuellement et en mélange.
- 13 Les résultats montrent que les effets du cocktail (les 3 substances en mélange) sur l'hématopoïèse³ sont plus faibles ou égaux aux effets du pesticide le plus toxique (endosulfan), alors que les effets sur l'hippocampe sont plus élevés.
- 14 Ainsi Laurence Gamet-Payraastre conclut que des effets antagonistes et synergiques peuvent avoir lieu en même temps, pour un même mélange, en fonction de l'organe ciblé.

4.2 Évaluation du risque à partir de la toxicité de chaque substance

- 15 La grande majorité des études repose sur ce principe. Le risque est calculé d'après les données disponibles et individuelles pour chaque substance chimique.
- 16 Nathalie Printemps, de l'ANSES, rappelle que pour évaluer la toxicité d'un mélange, on s'intéresse à chaque substance, de manière individuelle. Puis les substances sont regroupées selon qu'elles partagent une même structure chimique ou des mécanismes d'action similaires ou des effets toxiques semblables. Enfin, le risque est évalué en additionnant les doses (effets additifs).
- 17 Les effets antagonistes et synergiques sont marginaux, ils sont même qualifiés de « rares » par Sybille Ermler (Brunel University, UK).
- 18 Néanmoins, Richard Hertzberg (Emory University, USA) ajoute que même si on arrivait à prédire exactement les effets d'un mélange, il ne faut pas oublier d'autres facteurs extrinsèques qui peuvent influencer la toxicité du mélange, tels que des facteurs :

- physiques : bruit, chaleur, son, odeur, vibration ;
- biologiques : bactéries, virus, champignons ;

- psychologiques : stress, nutrition, accès aux soins, origine raciale ;
- radioactifs : radon.

- 19 Enfin, Hermine Reich (EFSA) précise que, pour le moment, la toxicité des sous-produits en mélange est exclue (non accessible), on s'intéresse uniquement aux composés parents.

4.3 Cas particulier des perturbateurs endocriniens

- 20 À l'heure actuelle, peu de données permettent un recul nécessaire pour savoir comment traiter les perturbateurs endocriniens. En effet, Ulla Hass (DTU) indique que l'humain est exposé dans son environnement quotidien à une dizaine, voire une vingtaine, de perturbateurs endocriniens. Elle ajoute qu'à l'heure actuelle, environ 1 000 substances sont suspectées d'être des perturbateurs endocriniens, et que pour 30 000 à 100 000 composés chimiques, les données manquent pour savoir s'ils sont à classer ou non dans la catégorie des perturbateurs endocriniens.
- 21 Néanmoins, elle précise que, par défaut et faute de mieux, le risque que représentent les perturbateurs endocriniens en mélange, peut être appréhendé en additionnant les concentrations de chaque composé (effets additifs), même si l'on sait pertinemment que la relation dose-réponse ne s'applique pas aux perturbateurs endocriniens.

5. Conclusion

- 22 Aujourd'hui, pour évaluer les risques sanitaires et environnementaux liés à une exposition de substances en mélange, il est nécessaire d'identifier les substances individuellement. Si elles ne présentent aucune similarité parmi celles citées ci-dessous, alors le risque est jugé acceptable.
- 23 Les différentes similarités prises en compte sont :
- une structure chimique similaire (ex : les hydrocarbures aromatiques) ;
 - des modes d'action similaires (ex : perturbation du système hormonal – perturbateurs endocriniens) ;
 - Mêmes cibles biologiques (ex : substances neurotoxiques).

- 24 Dès lors que les composés chimiques présents en mélange ont une similarité, le risque peut être évalué à partir de la toxicité individuelle de chaque composé (le plus fréquent), ou le mélange peut être directement testé (marginal). Parmi tous les effets possibles (effets additifs, antagonistes, synergiques, indépendants) de potentiation, c'est l'addition des effets toxiques individuels qui prévaut pour connaître la toxicité finale du mélange.
- 25 Cependant il faut garder à l'esprit que la plupart des substances évaluées en mélange sont des substances à seuil (non cancérigènes) et que les sous-produits ne sont pas pris en compte. Or les sous-produits peuvent être aussi toxiques ou plus toxiques que le composé parent, et persistants dans l'environnement. Les substances largement présentes dans l'air n'ont également pas été investiguées (mélange de HAP, NOx, particules, etc.).
- 26 Ensuite, les mélanges directement testés en laboratoire sont constitués de peu de substances (les travaux présentaient des mélanges de 3 composés chimiques maximum) et prévisibles (combinaison de pesticides fréquemment utilisés ensemble en agriculture). Les mélanges dits « imprévisibles » (réaction avec des composés secondaires, par exemple, ou réaction avec des composés inattendus, non envisagés) n'ont ainsi pas été abordés ; or, dans l'environnement, les substances réagissent entre elles et avec leurs milieux. Ainsi, ces premiers résultats, bien qu'essentiels pour donner les premiers éléments de réponses, ne sont que les prémices de la recherche.
- 27 Enfin, conscient des enjeux qu'ils soulèvent, Jean-Marie Durand du MEEDE⁴ indique que les effets cocktails seront au cœur du 3^e Plan National Santé Environnement et conclut : « aujourd'hui plus que jamais, le principe de précaution doit s'opérer concernant les effets en mélange ».
- 28 **Et REACH dans tout ça...**
- 29 Timothy Bowner de l'ECHA (Agence Européenne des Produits Chimiques) rappelle qu'avec toutes les normes européennes et nationales en vigueur (REACH, Directive Cadre sur l'Eau sur les micropolluants, le plan Ecophyto sur les pesticides, etc.), de nombreuses substances sont déjà surveillées et possèdent des valeurs réglementaires. Toutefois, ces concentrations ne reflètent pas une exposition

humaine. Il insiste donc sur un besoin de faire converger la législation afin d'homogénéiser les valeurs guides.

- 30 Hélène Budzinski, de l'université de Bordeaux, ajoute qu'il faut faire un travail d'investigation pour savoir qui rejette quoi, et à quelle concentration. D'après leurs travaux de recherche, et contrairement aux idées reçues, les industries pharmaceutiques rejettent peu d'œstrogènes dans le réseau d'assainissement, mais beaucoup de composés de la famille des corticoïdes.
- 31 Rikke Doncil, de l'Agence Danoise de Protection de l'Environnement, soulève la question du commerce de marchandises contenant des phtalates. Ils sont interdits au sein de l'Union Européenne depuis 2008 mais, en Chine, ils continuent d'être utilisés. Or les produits plastifiés en provenance de Chine sont toujours commercialisés dans l'espace européen.
- 32 Malgré tout, le règlement européen REACH (Enregistrement, Évaluation et Autorisation des Produits Chimiques), lancé en 2007, devrait permettre de mieux connaître les substances chimiques présentes sur le marché et de mieux évaluer leurs impacts sanitaires et environnementaux, sans toutefois oublier que le règlement ne porte que sur les substances qui sont fabriquées ou importées dans l'Union Européenne, à hauteur de 1 tonne et plus par an.

NOTES

- 1 Berenbaum M.-C. (1989). What is synergy?, *Pharmacol Rev.*, n° 41, p. 93-141.
- 2 *Research Centre in Food Toxicology.*
- 3 L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines (université de médecine de Tours).
- 4 Ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie.

AUTEUR

Élodie LAPIERRE