



JFN Bordeaux 12 Décembre



Evaluation des risques alimentaires Approches comparées exposition / Imprégnation



J.F. Narbonne
Université Bordeaux 1
EPOC, UMR CNRS 5805



BRAINSTORMING : un outil de priorisation à mettre en place

**Exposition alimentaire ?
(dose externe)**

**Imprégnation Corporelle ?
(dose externe)**

**Quelles
Substances?**

**Quels critères?
Quelles échelles de notation?**

**Quelle
confiance?**



BRAINSTORMING: Critères de priorisation

Quels critères?



Risk de dépassement

Gravité des effets

Etendue

Niveau de confiance

Populations sensibles

Autres voies d'exposition

Bioaccumulation

Quelles échelles de notation?

Quel algorithme?

Comment intégrer la notion de confiance?

Quelle présentation finale?

Priorité	Substance	Actions
1	Aluminium	Diminuer les expositions
2	Chrome VI	Préciser les niveaux d'expo alimentaires
3	T2 HT2	Améliorer les techniques d'analyses
4	Substance X	Etc...

RISK ASSESSMENT PARADIGM

**Identify Hazard
Characterize Dose-Response
Animal / Human**

**Assess Exposure
External / Internal dose**

Estimate TRV (ADI, HBM...)

**Estimate Range/Distribution
of Human Intakes**

**Characterize Risk
What fraction of the
population, if any, incurs
intakes greater than the TVR?
To what extent do intakes
exceed the TRV?**

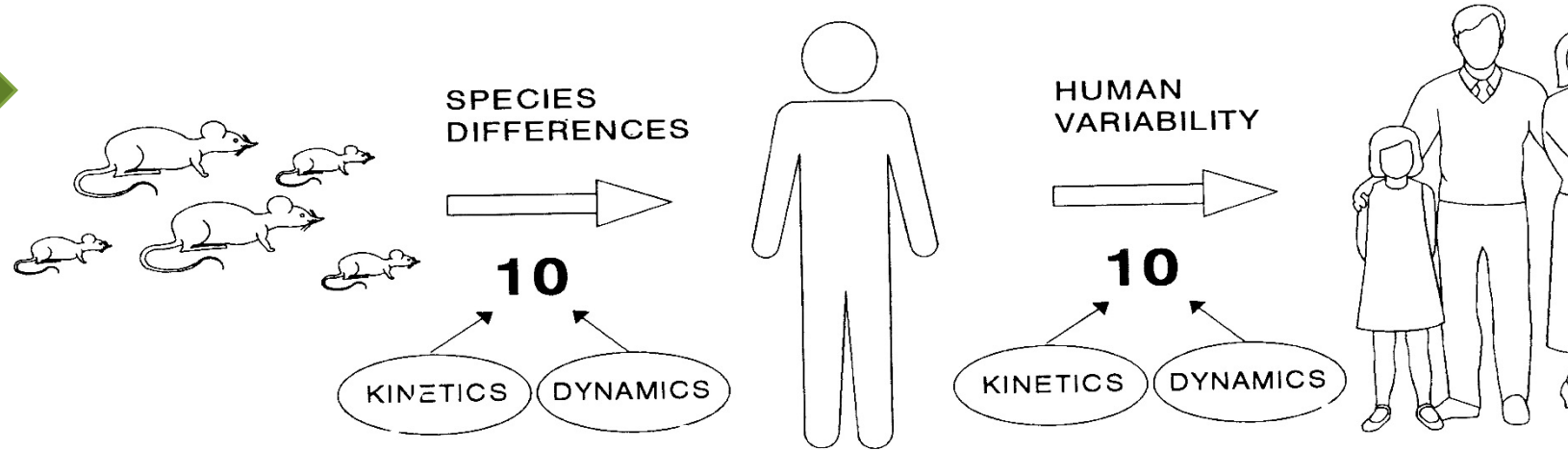
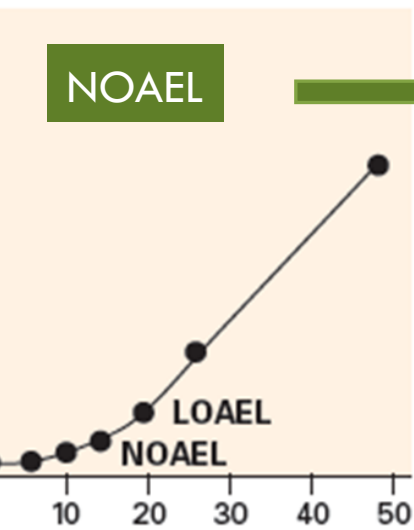
**Survey for target
population**



ESTIMATION DU RISQUE À PARTIR DE L'EXPOSITION ALIMENTAIRE

AJMT, AJE, AJ / DJA-DJT

ADI –TDI estimation



Safety Factor = 100

Toxico-kinetic
 AK_{UF}
 $10^{0,6}$
 (4,0)

Toxico-dynamic
 AD_{UF}
 $10^{0,4}$
 (2,5)

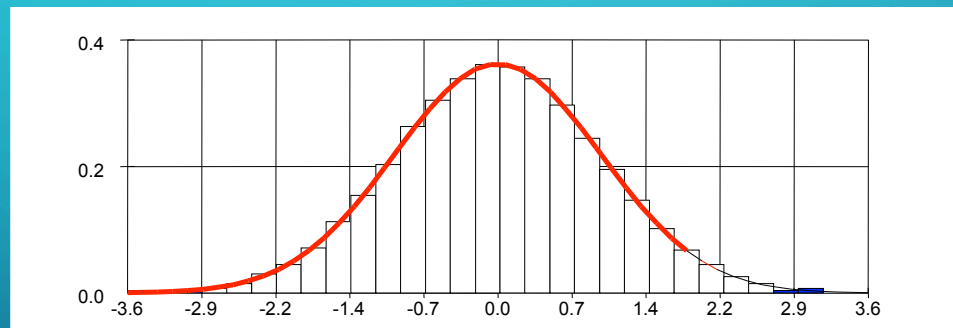
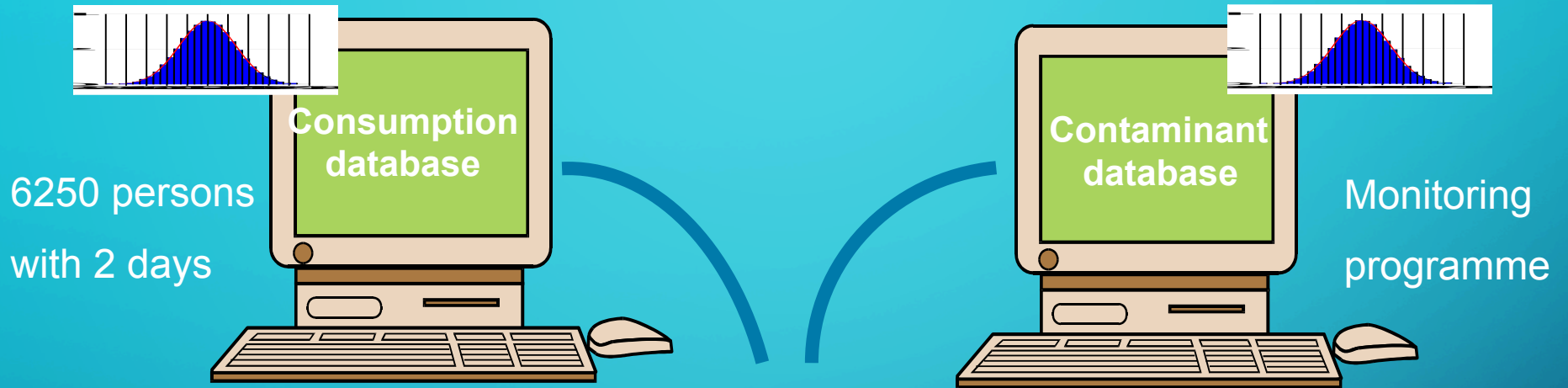
Toxico-kinetic
 HK_{UF}
 $10^{0,5}$
 (3,2)

Toxico-dynamic
 HD_{UF}
 $10^{0,5}$
 (3,2)

$$\frac{\text{NOEL}(\mu\text{g/kg bw/day})}{\text{safety factor}} = \text{ADI}(\mu\text{g/kg bw/day})$$

Probabilistic modelling

random sampling from a consumption and a compound database



Result: distribution of exposure



Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2)

Avis de l'Agence nationale
de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

21 juin

445 substances ont été recherchées

16 contaminants inorganiques

12 minéraux

12 additifs

17 congénères de PCDD/F)

18 congénères PCB (-DL -NDL)

283 substances phytosanitaires

16 composés perfluorés

14 composés bromés (RFB)

(phtalates, bisphénol A...)

25 mycotoxines

11 phyto-estrogènes

21 substances néoformées

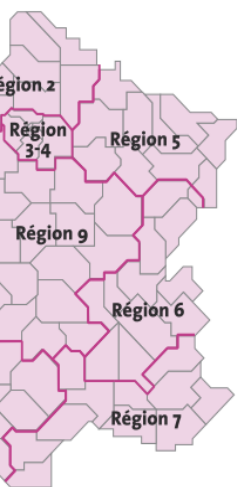
215 types d'aliments ont été analysés

(i) les aliments les plus consommés

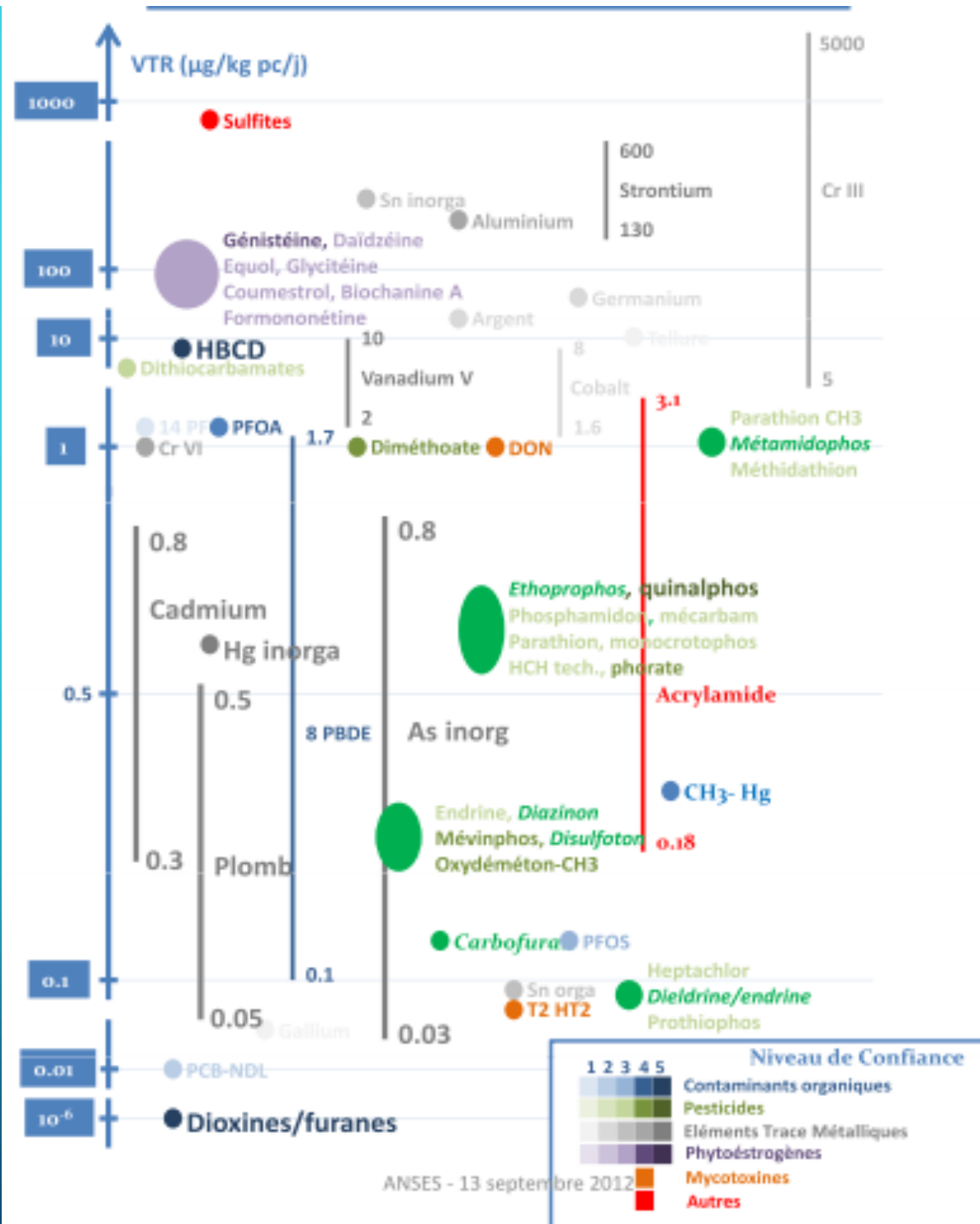
(ii) des aliments peu consommés mais susceptibles d'être fortement contaminés

212 types d'aliments différents ont été sélectionnés, couvrant environ 90 % de la consommation alimentaire des adultes et des enfants.

20 000 aliments ont été achetés dans une trentaine d'agglomérations sur 8 régions du territoire métropolitain et sur deux saisons



CLASSIFICATION DES SUBSTANCES PAR VTR



Critère quotient de danger

$$QD = DJE_{P95} / VTR$$

- Critère principal pour quantifier le risque
- Permet la classification des substances pour lesquelles il n'y pas de dépassement de VTR (% de population) décrit dans l'EAT2
- Préférence pour la DJE P95 plutôt que la DJE moyenne
- Scores distincts adulte - enfant
- **Nécessité de définir une VTR pour les substances « sans VTR »**
- Intérêt : profiter des DJE calculées pour toutes les substances

Critère Niveaux de confiance

- 13 VTR à approximer
- 78 niveaux de confiance à justifier

Exemple : le strontium

Strontium Max	VTR Max=RfD US EPA	600	µg/kg pc/j	PASSABLE pas prise en compte l'effet sur poids de la thyroïde (à 10 mg/kg pc/j) car observé que chez les mâles et non dose dépendant
Strontium Min	VTR Min (OMS 2010) même étude US EPA+ étude jeune rat nourri avec NOAEL=40 mg/kg pc/j TDI=0,13 mg/kg pc/j (mêmes effets)	130	µg/kg pc/j	

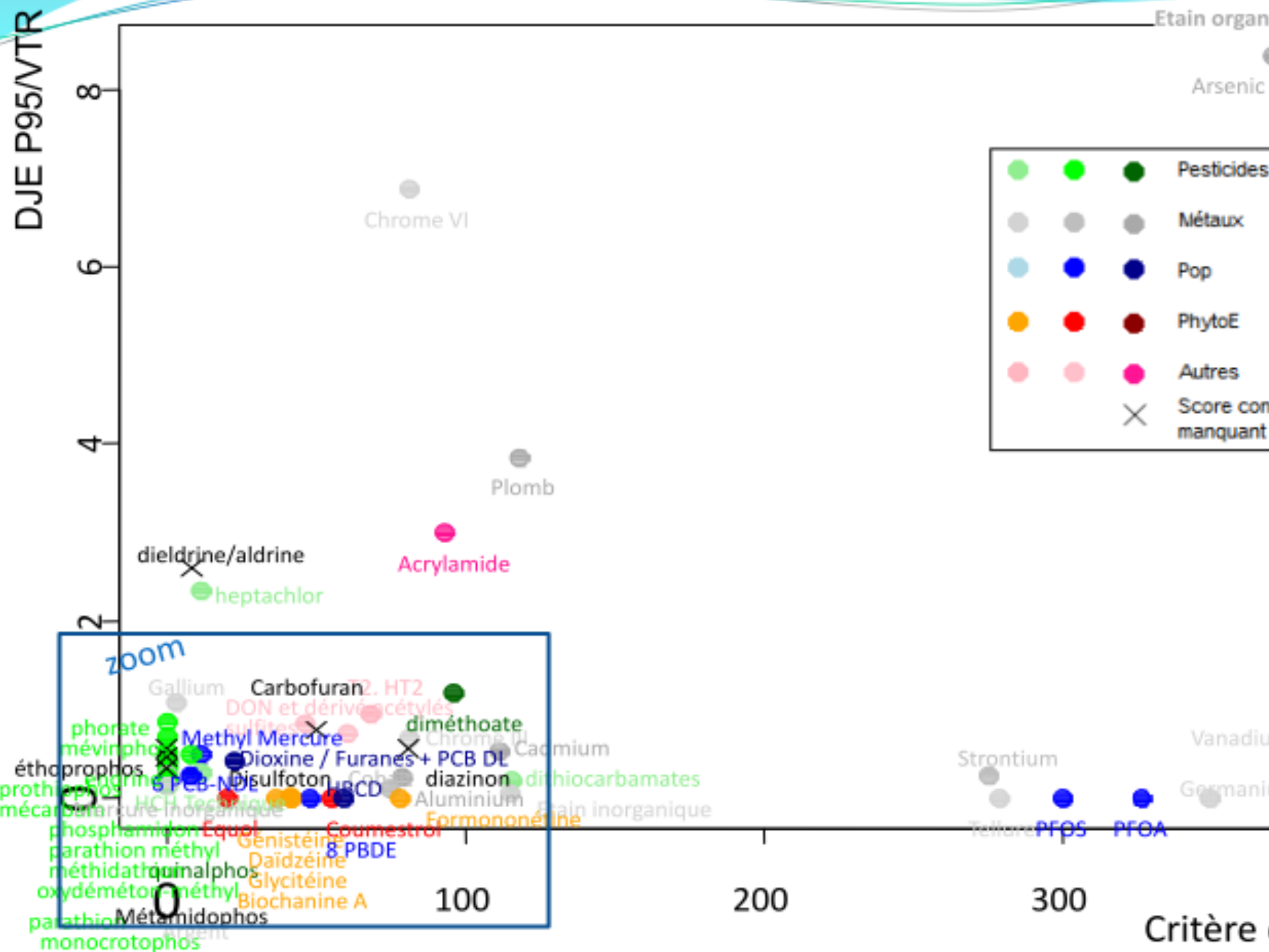
5 niveaux de confiance

TB: très bon
B: bon
Moy: Moyen
P: Passable
Ma: Mauvais

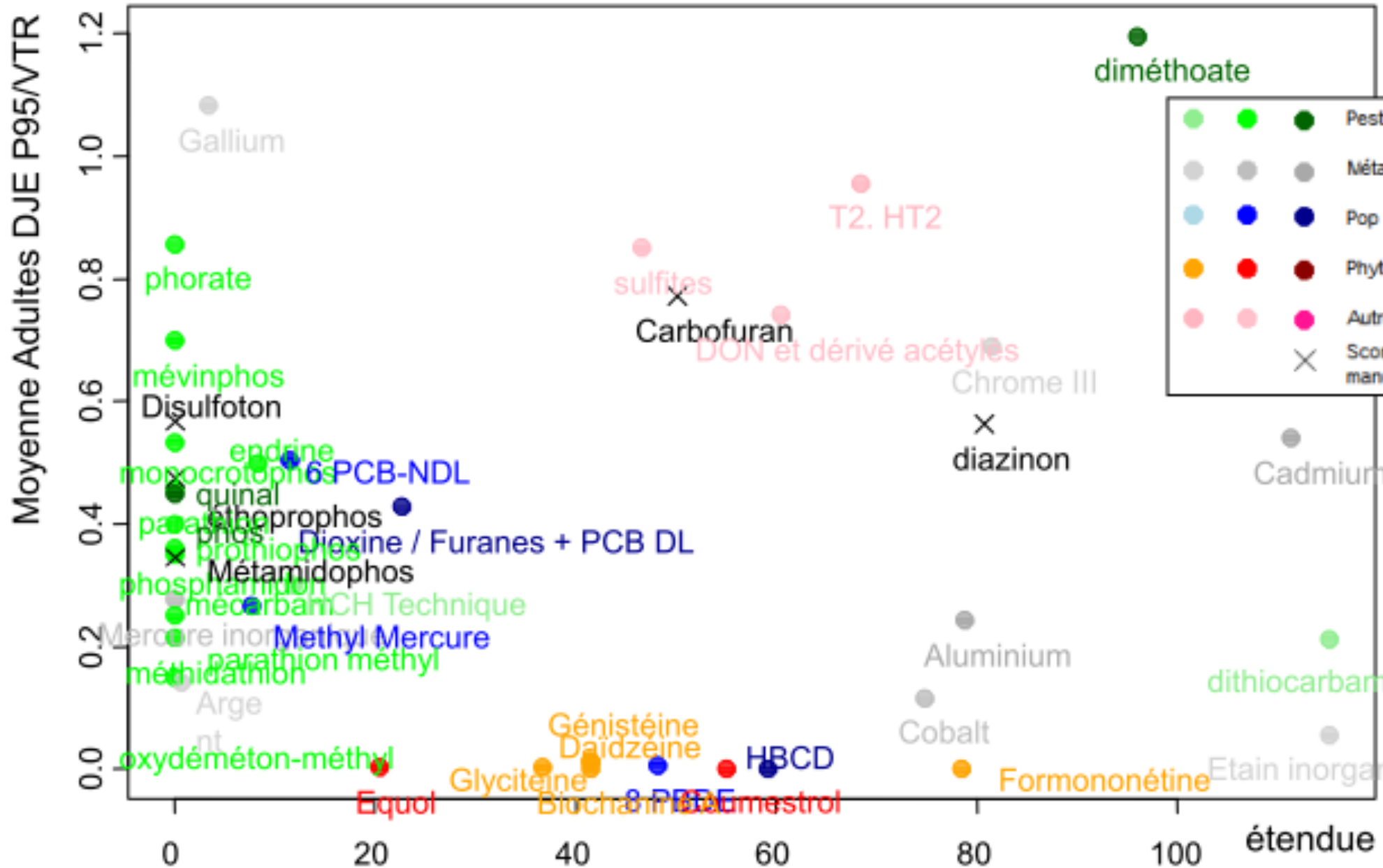
Critères de confiance :

- VTR récente?
- Étude pivot animale/homme?
- Contaminant proche?
- Données tox long terme?
- effets PE?

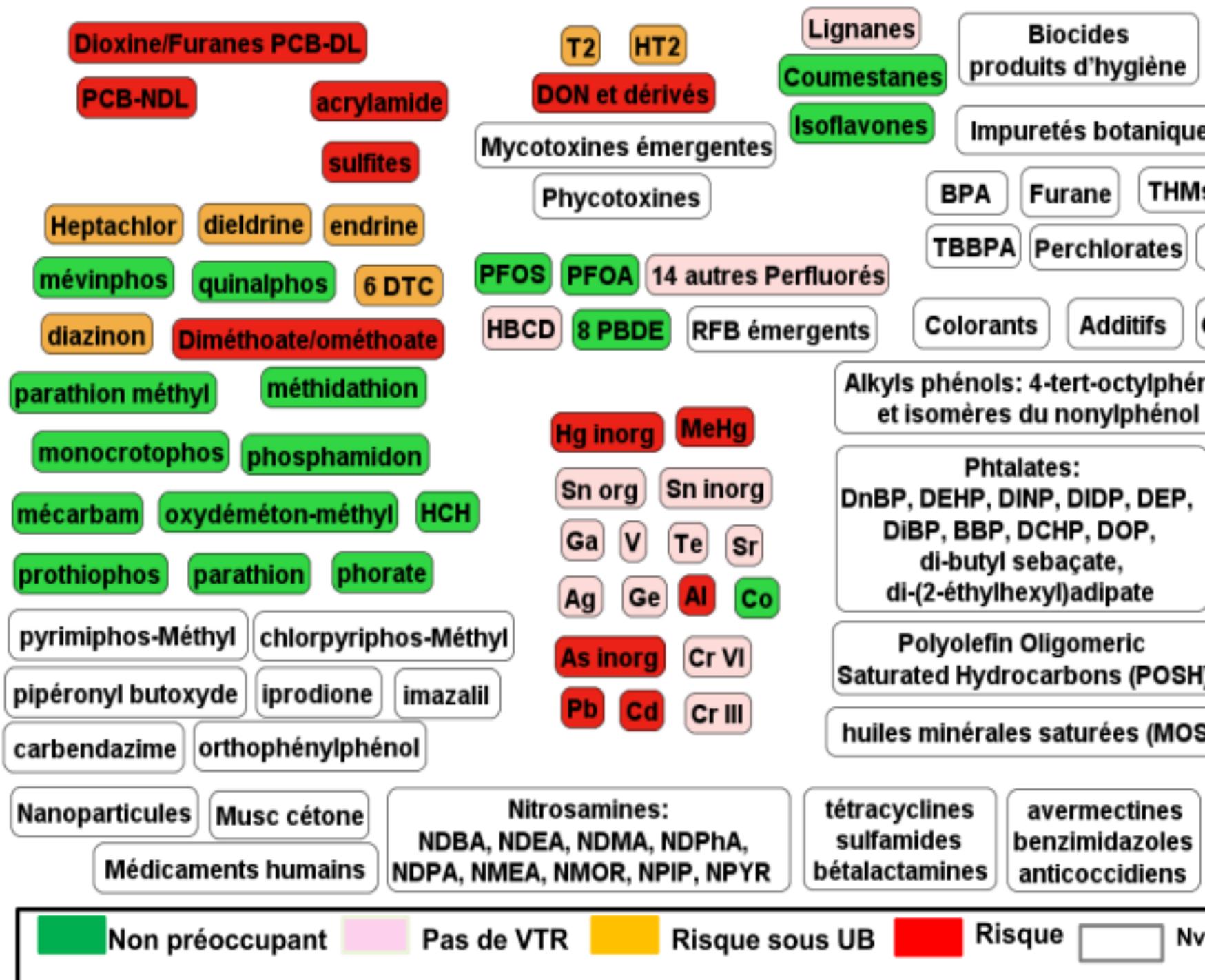
Classification finale des substances (ADULTES)



Classification finale des substances (ADULTES) Zoom



Statuts minaires



Substance dont le risque ne peut être écarté	Pondération Observations
Arsenic inorganique	OK
Plomb	OK
Acrylamide	Cancéro ?
Diméthoate/ométhoate	ARfD
Sulfites	Ré-évaluation ?
DON et dérivés	OK
Cadmium	OK
PCB NDL	OK
Dioxines/furanes/PCB DL	PCDD/F non
Méthyl mercure	OK
Aluminium	OK

Substances dont l'exposition es
Etain organique
Chrome VI
Chrome III
T2 HT2
Mercure inorganique
Substances avec une VTR peu
Gallium
Vanadium
Strontium
Argent
Cobalt
Etain inorganique
Tellure
<u>Perfluorés</u>
HBCD
8 PBDE
<u>Lignanes</u>
<u>Isoflavones (equol, Glycité</u> <u>Formononétine, Daïdzéine, Gé</u> <u>Biochanine A)</u>
<u>Coumestanes (Coumestr</u>

SAIS DE HIÉRARCHISATION DES RISQUES PAR EXPOSITION ALIMENTAIRE (% DE LA VTR POUR LA MOYENNE ET LE 95° PERCENTILE DE LA POPULATION ADULTE ÉTUDE EAT2 ANSES 2011)

Classement des risques
par la DGCCRF

% de la DJA

< à 0,1%

entre 0,1% et 10%

entre 10% et 100%

> à 100 %

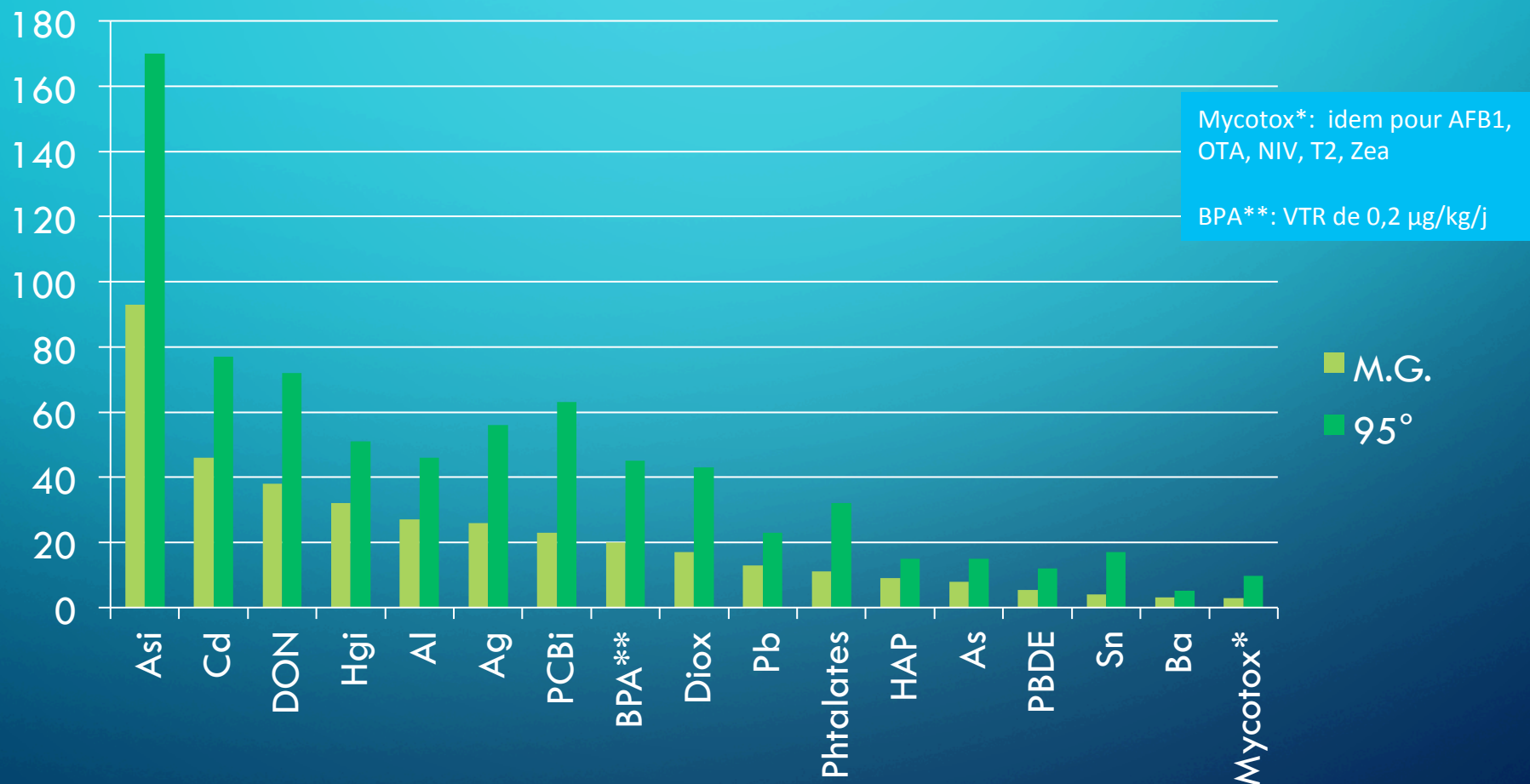
Conclusions

NEGLIGEABLE

ACCEPTABLE

A SURVEILLER

DANGEREUX



ESTIMATION DU RISQUE À PARTIR DES IMPREGNATIONS

Biomarqueurs / Valeurs Biologiques de référence

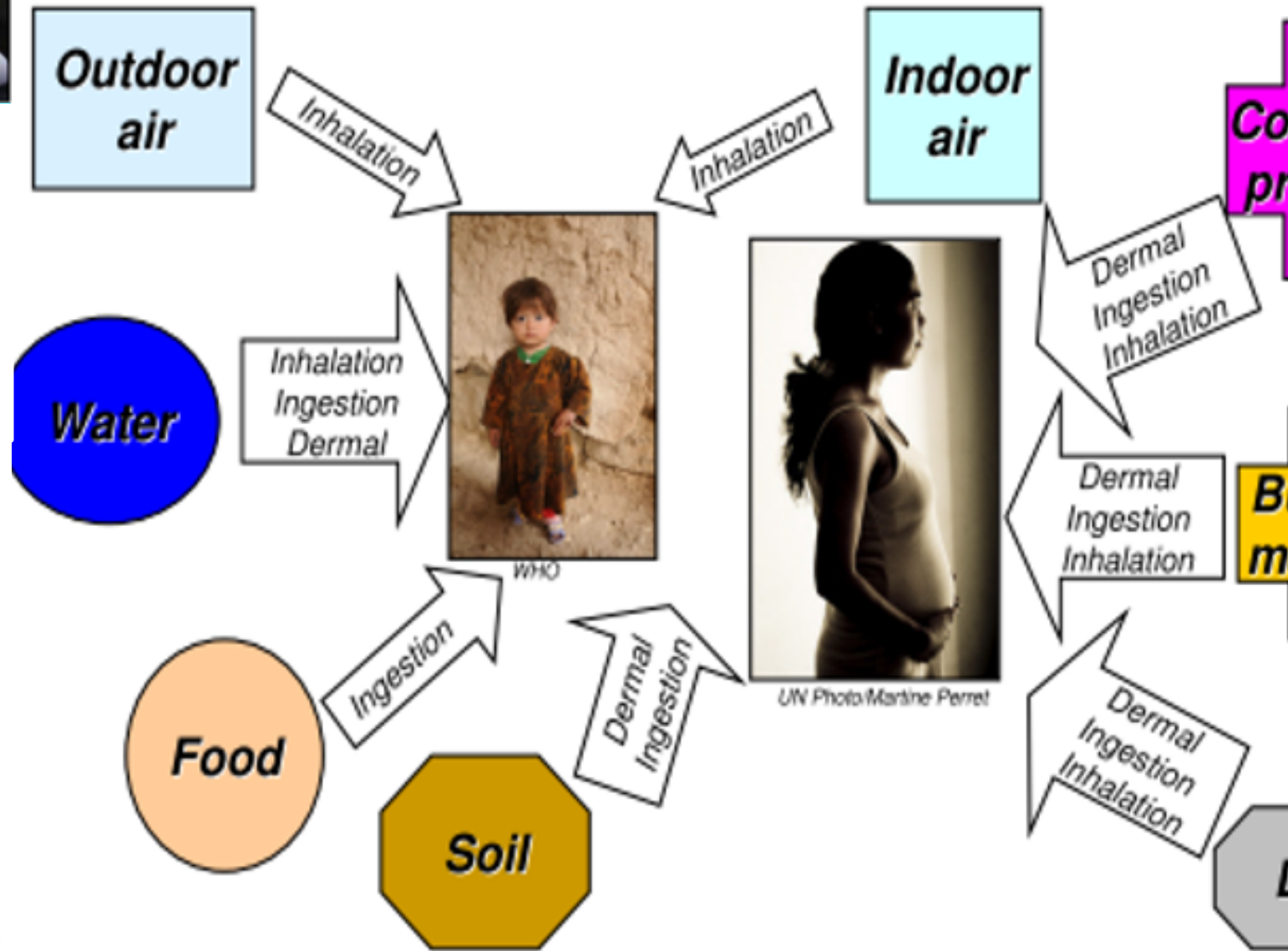
Biomarkers and Human Monitoring

nnnnnnnnnn



e Matrix”

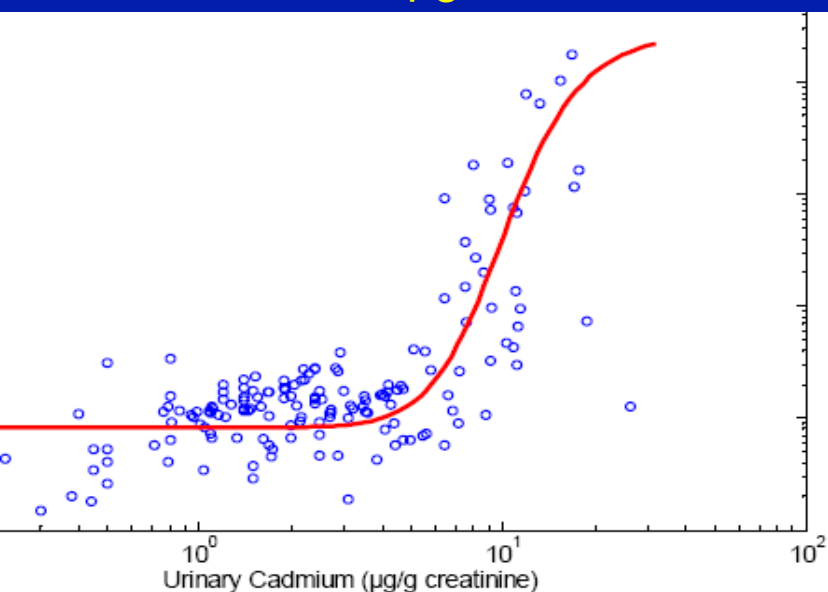
- ❖ Blood
- ❖ Urine
- ❖ Breast milk
- ❖ Expelled air
- ❖ Hair
- ❖ Nails
- ❖ Saliva
- ❖ Teeth
- ❖ Meconium
- ❖ Amniotic fluid
- ❖ Adipose tissue
- ❖ Other tissues and fluids



Health risk assessment: HBM values derived on the basis of toxicological/epidemiological studies by expert judgement

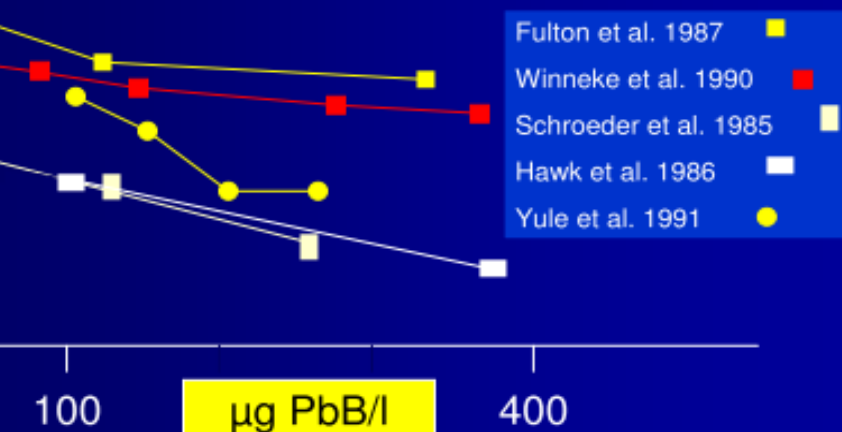


Hill model Cd / B2 µglobuline



in blood of children/mothers and IQ-levels
line with CDC „level of concern“ 10 µg/dl

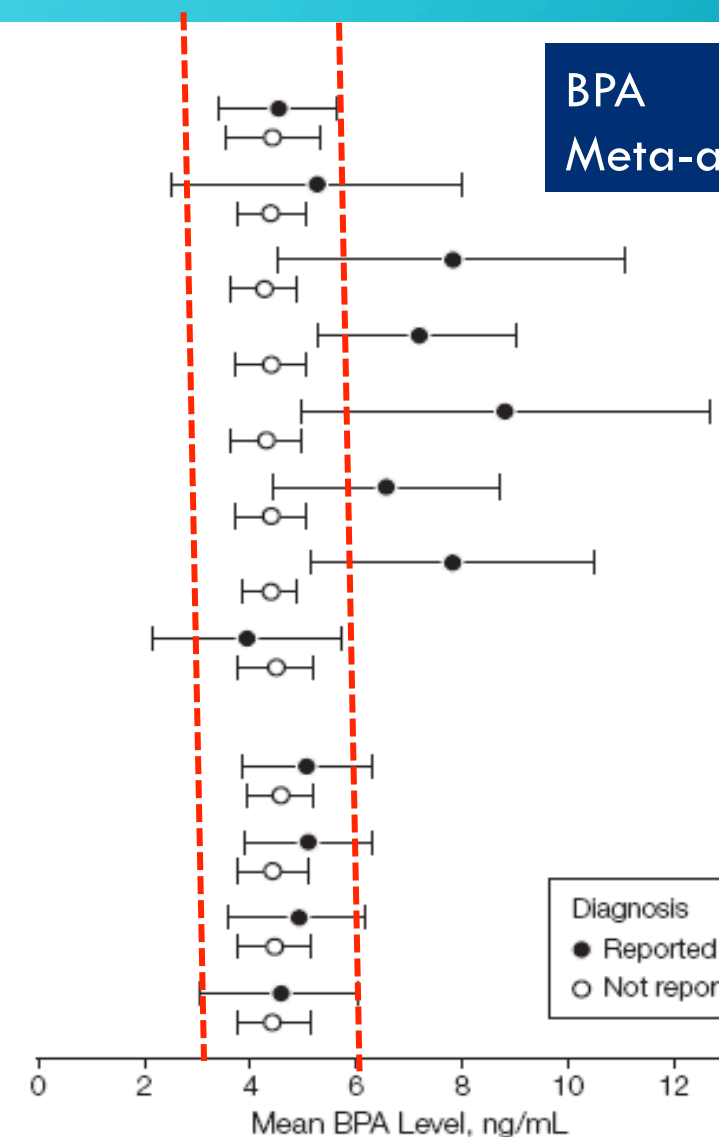
⇒ HBM I: 100 µg/l



Fulton et al. 1987
Winneke et al. 1990
Schroeder et al. 1985
Hawk et al. 1986
Yule et al. 1991

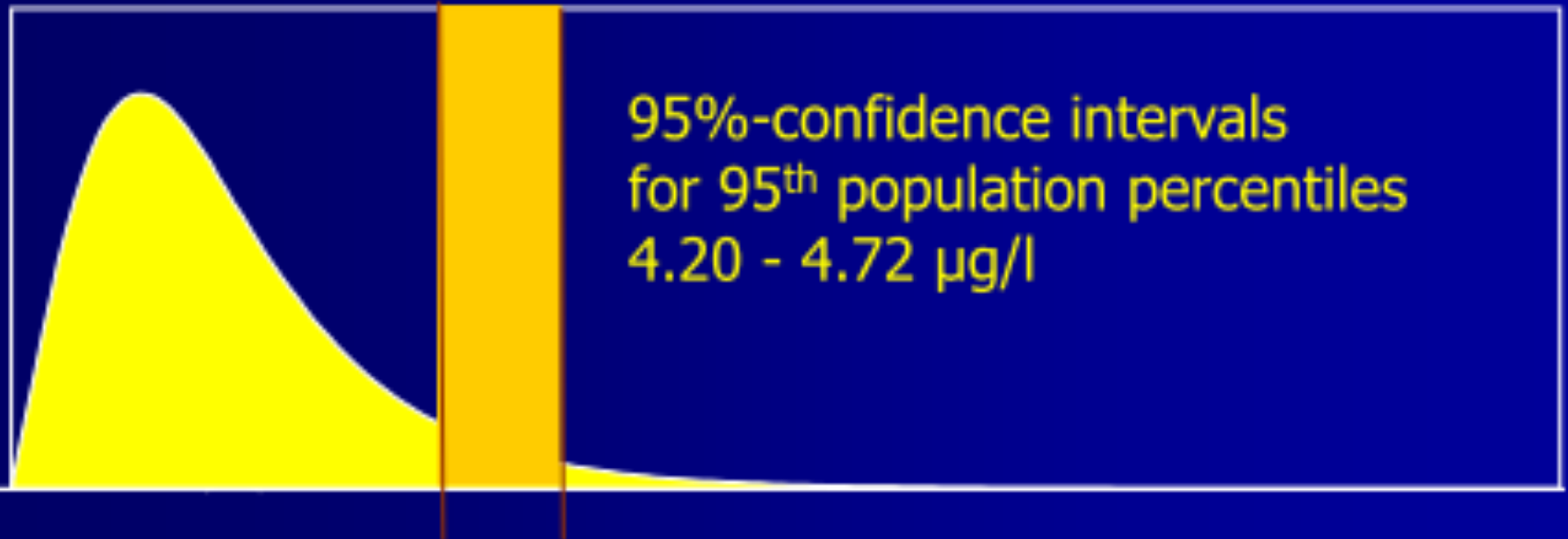
Exemple of Biological Limits

- Condition
- Arthritis
- Cancer
- Cardiovascular disease
- Angina
- Coronary heart disease
- Heart attack
- Diabetes
- Liver disease
- Respiratory disease
- Asthma
- Bronchitis or emphysema
- Stroke
- Thyroid disease



**Current example: nickel in urine of children
(age 3-14 years) - German Environmental
Survey for Children (GerES IV 2003-06)**

N=1567; Range < 0.5 – 15.0 $\mu\text{g/l}$



Reference value 4.5 $\mu\text{g/l}$

RefV and HBM

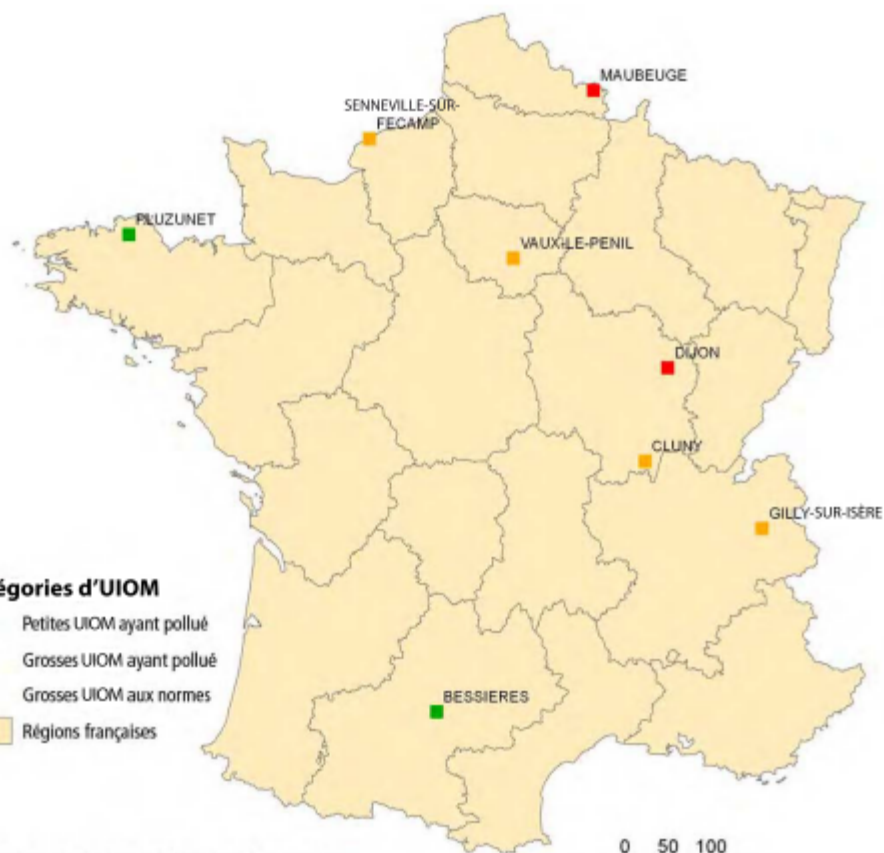
- Published 50 comments published
- Derived reference values >20 substances
- **But only 4 HBM values (Cd, PCP, Hg, Pb) set:** due to the lack of studies in humans on relevant biological effects
- **Derivation of HBM values based on tolerable intake doses (TDI, RfD, ADI)**

Paramètre et matrice	Groupe de population	HBM I Value	HBM II Value
Pentachlorophénol dans le sérum [1997]	Population générale	40 µg/L	70 µg/L
Pentachlorophénol dans l' urine [1997]	Population générale	20 µg/g de créatinine 25 µg/L	30 µg/g de créatinine 40 µg/L
Somme des PCB (138+153+180) x 2 dans le sérum [2012]	Nourrissons, Jeunes enfants, Femmes en âge de procréer	3,5 µg/L	7 µg/L
Lead in blood	Children <12 years and females of a reproductive age	suspended in 2010 since no threshold (cf. Efsa) (40 µg/L)	suspended in 2010 since no threshold (cf. Efsa)
Cadmium in urine [11]	Children, adolescence and adults <25 years Adults >25 years	1 µg/g Crea. 2 µg/g Crea.	3 µg/g Crea. 5 µg/g Crea.
Mercury in urine [13]	Children and adults	5 µg/g Crea. 7 µg/l	20 µg/g Crea. 25 µg/l
Mercury in blood [13]	Children and adults* * derived from females in reproductive age. The use is recommended for other groups.	5 µg/l	15 µg/l

Paramètre et matrice	Groupe de population	HBM I	HBM II
PCDD/F sérum (ANSES 2008)	Femme en âge de procréer Population générale	50 pg/g MG 80 pg/g MG	150 pg/g
PCB-NDL sérum (ANSES 2010)	Femme en âge de procréer Enfants Population générale	700 ng/g MG 500 ng/g MG	1800 ng/g
BPA urinaire	Femme en âge de procréer Population générale	2 µg/ g créat 3 µg/g créat	6 µg/g
Phtalates urinaires (Dérivé de la DJT, Allemagne)	Femme en âge de procréer Enfants Population générale	300 µg/L 500 µg/L 750 µg/L	

Les dioxines (PCDD/F)
Les PCB (DL, NDL)
Plombémie
Cadmiurie
N= 1030 année 2005

Étude d'imprégnation par les dioxines
des populations vivant à proximité
d'usines d'incinération d'ordures ménagères





Exposition de la population française aux polluants de l'environnement

marqueurs:
métaux, 6 PCB
familles de
pesticides
1991-2007

Volet environnement
de l'Étude nationale
nutrition santé –
Premiers résultats

Contaminant	Substances dosées	Nombre de dosages
Métaux	11 métaux	2 000
Pesticides	Pesticides (organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides)	400
PCB	PCB Non dioxin like	400
Mercur	Mercur	400
Mercur	Mercur	1 400



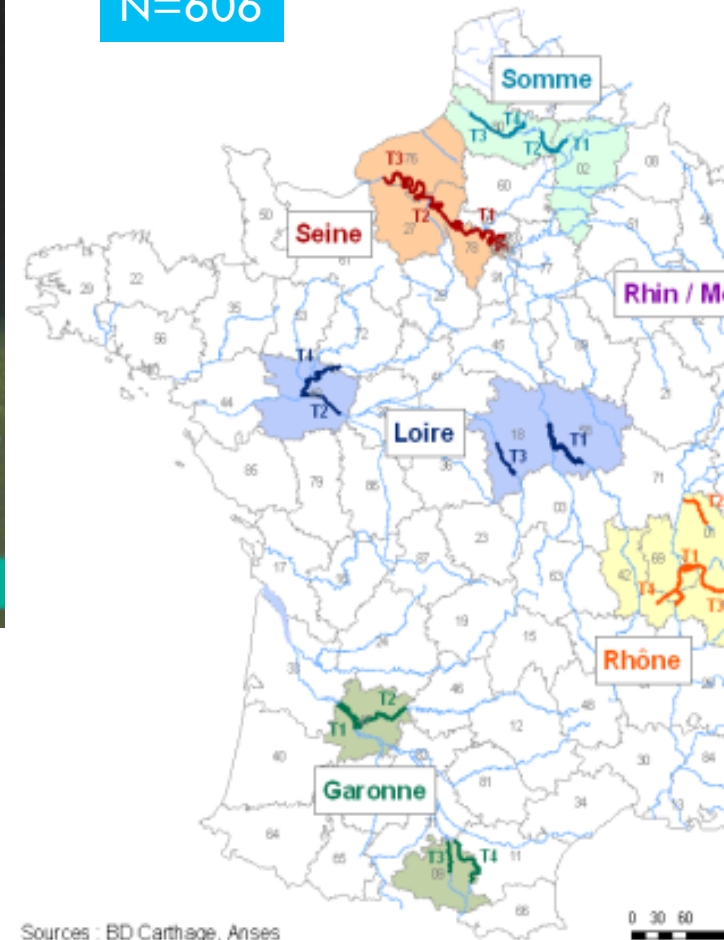
Étude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce

Rapport d'étude scientifique

Novembre 2011

Édition scientifique

N=606



anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



- PHAHs: PCDD/F, PCB-DL, PCB-NDL,
- BFRs: PBDE, PBB, HBCD,
- PFCs: PFOS, PFOAs

Continues	Âge de l'enfant	Enquêtes spécifiques
	(Grossesse)	
Démogra-	Naissance	Enquête face-à-face (mère) + dossier médical + prélèvements biologiques
la (SNIRAM)		Questionnaire auto-administré sur nutrition et expositions pendant la grossesse
ur		Remise de pièges à poussière (collecte pendant deux mois)
	6-8 semaines	Enquêtes par téléphone (mère et père)
	3-5 mois 6-8 mois 9-12 mois	} Questionnaires nutrition
	1 an	Enquêtes par téléphone (mère et père)
	2 ans	Enquêtes par téléphone (mère et père) + questionnaire médecin traitant
	3 ans (entrée en maternelle)	Enquêtes en face-à-face (mère) et par téléphone (père) + jeu avec l'enfant + « pièges à poussière » + prélèvements biologiques
	5 ans	Enquêtes par téléphone (mère et père) + bilan compétences scolaires
	6 ans (entrée à l'école primaire : CP) ou 7 ans	Enquêtes en face-à-face (mère) et par téléphone (père) + test psychomoteur + examen médical et prélèvement sanguin
	8 ans	Enquêtes par téléphone (mère et père)
	11 ans (entrée en 6 ^e)	Enquêtes par téléphone (mère et père) + bilan compétences scolaires (+ examen médical ?)
	14 ans ?	Enquête en face-à-face

BFRs,
phtalates
bisphénol A
pesticides
métaux



elfe

Etude Longitudinale
Française depuis
l'Enfance

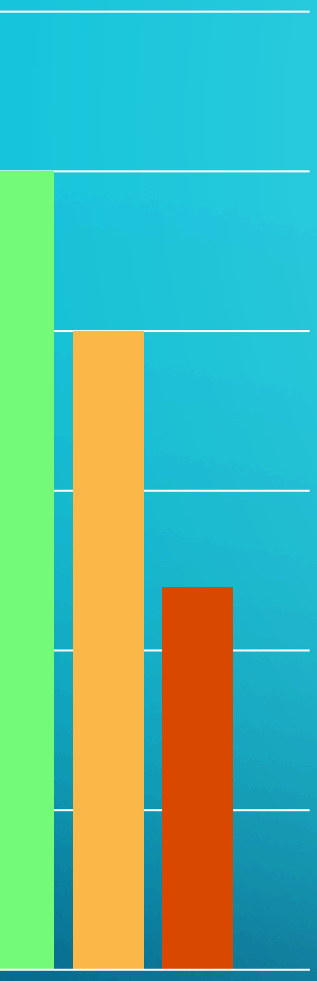


Octobre 2010

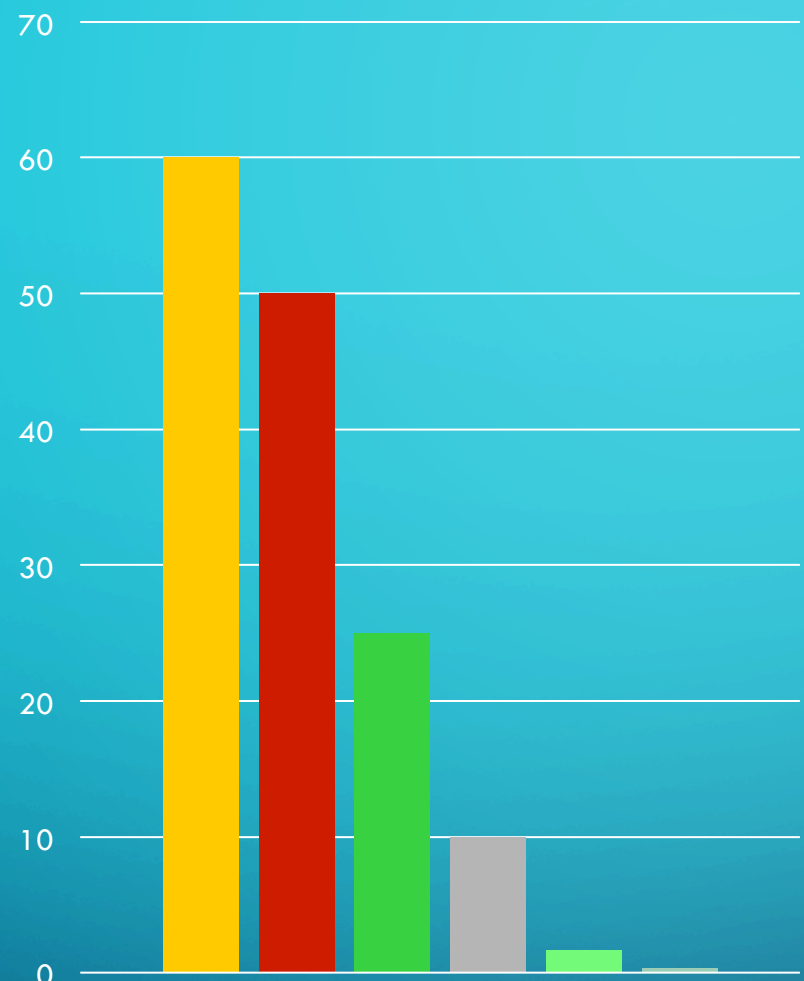
Grandir en France

Une enquête auprès de 20 000 enfants

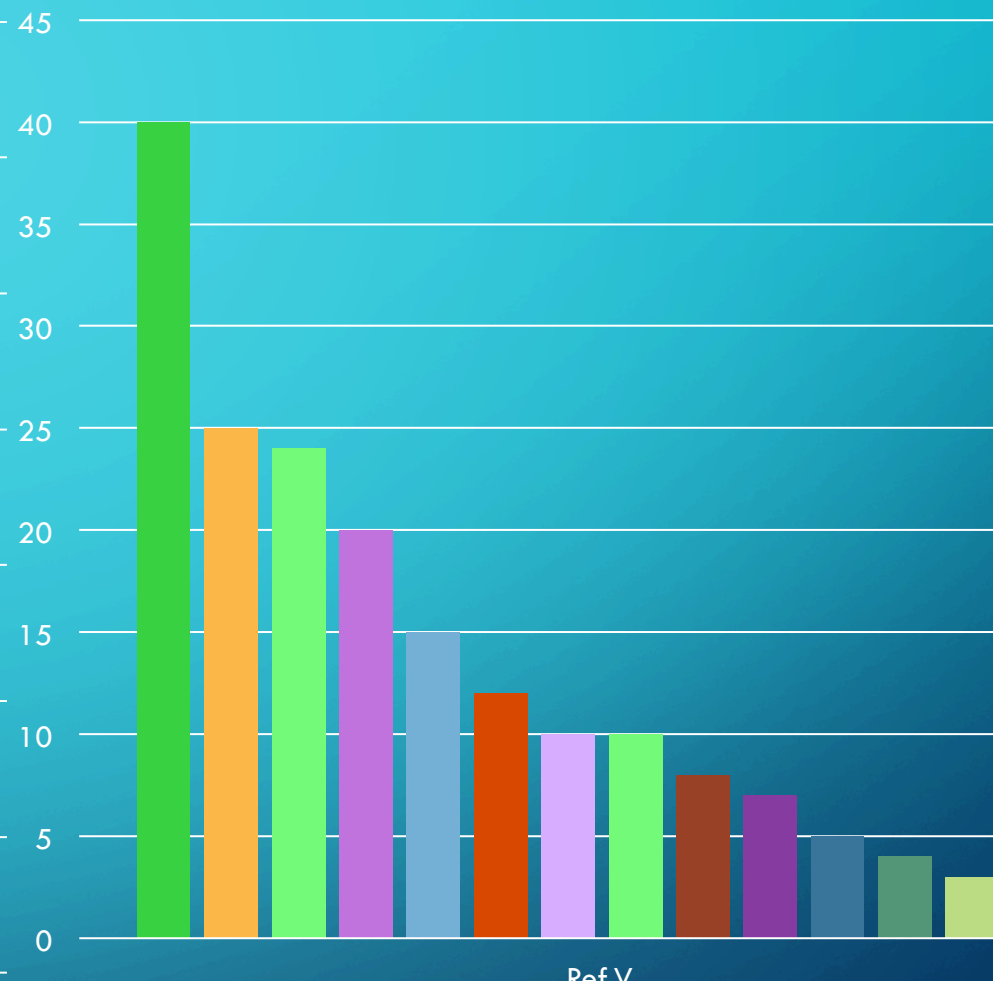




HBM II
BPA PCB



HBM I
BPA PCB Phthal Hg Pb Cd



Ref.V.
Phthal B-HCH Cd Pyr OP PCBs Hg Co PFOS Pb Ni Sb Ur As



Comparaison hiérarchie EAT 2 / ENNS

EAT 2	ENNS
As	Pb
Pb	BPA
Cd	PCB
PCB	Phtal
Hg	Hg
Sn	Cd

Comparaison des expositions estimées EAT / Imprégnation

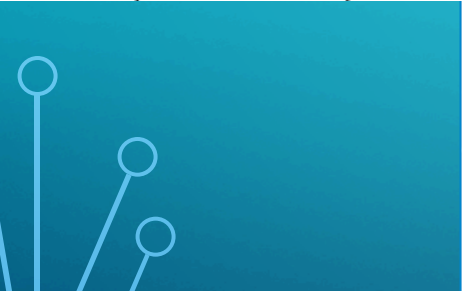
composés perfluorés
Equation : $D=C * k * V_D$



dépassement des DJA

	V_D volume de distribution (mL/kg bw)	k taux d'élimination (jour ⁻¹)	C imprégnation (ng/mL)	D exposition estimée (ng/kg bw/jour)	Autres d' d'expo
PFOA	170 (Thompson et al, 2010)	0.0008 (Bartell et al, 2010)	p5 : 1.55 p50 : 4.02 p95 : 8.76	p5 : 0.21 p50 : 0.54 p95 : 1.19 max : 10.9	EAT 2 : moyenne max : 2.6 DJA (EFSA 2
PFOS	230 (Thompson et al, 2010)	0.0003 (Olsen et al, 2007)	p5 : 5.29 p50 : 16.5 p95 : 96.2	p5 : 0.36 p50 : 1.13 p95 : 6.64 max : 27	EAT 2 : moyenne max : 4.0 DJA (EFSA 2

composés bromés
Equation: $D = (C * BFM * k) / Abs$



dépassement des DJA

	BFM fraction de masse lipidique (g/kg bw)	Abs facteur d'absorption	k taux d'élimination (jour ⁻¹)	C imprégnation (ng/g MG)	D exposition estimée (ng/kg bw/jour)	Autres d' d'expo
PBDE 47	200 (Efsa)	0.94 (Mc Donald, 2005)	$\ln 2/1086$ (Geyer et al, 2004)	p5 : 0.03 p50 : 0.30 p95 : 1.84	p5 : 0.004 p50 : 0.04 p95 : 0.25 max : 0.67	EAT 2 : moyenne max : 0.9 DJA (JECFA
PBDE 99	200 (Efsa)	0.78 (Mc Donald, 2005)	$\ln 2/1955$ (Geyer et al, 2004)	p5 : 0.03 p50 : 0.11 p95 : 0.32	p5 : 0.003 p50 : 0.01 p95 : 0.03 max : 0.06	EAT 2 : moyenne max : 0.1 DJA (JECFA

Pourcentage de dépassement des valeurs sanitaires pour la population générale, les adultes, les enfants (3-17 ans), ou les femmes de moins de 45 ans en âge de procréer, *suivant une approche soit biomarqueur d'exposition/VLB soit calcul exposition alimentaire/VTR*

Polluant	Dépassement (VLB)	Dépassement (VTR)
Pb	Adultes : 1,7% (plombémie, 100µg/l)	Adultes : 0% (0,63 µg/kg/j) Enfants : 5% (0,5 µg/kg/j)
Cd	Adultes : 1,5% (2,5 µg/g créat. Urinaire)	Adultes : 0,6% (0,35 µg/kg/j) Enfants : 15% (0,35 µg/kg/j)
Hg	Adultes : 19% (1 µg/g cheveux) Enfants : 9,2% (idem) Femmes <45 : 3,9% (idem)	Adultes : 0,84% (0,23 µg/kg/j MeHg) Enfants : 1,1% (idem) Femmes <45 : 0,72% (idem)
Sb	Adultes : 5% (2,5 µg/g créat. Urinaire)	Population : 0% (6 µg/kg/j)
Dioxines -like	Amateurs : 0,1% (80 pg TEQ/kg/j), Professionnels : 12%	Adultes : 1% (2,33 pg TEQ/kg/j), Enfants : 1%, Femmes <45 : 0,2%
PCBi	ENNS : Adultes : 0,4% (1,8 µg/g lipide sang) Femmes <45 : 3,6% (0,7 ng/g lipide sang) Conso de poisson : Amateurs : 2,4%, Professionnels : 44%	Adultes : 1% (10 ng/kg/j) Enfants : 2%, Femmes <45 : 1,5% Conso. Poissons : 72%

CONCLUSION

Ne pas se fier aveuglément aux modèles

Assez bonne convergence pour les évaluations des risques
entre dose externe / dose interne

Ceci n'est valable que pour les substances dont l'exposition
est majoritairement alimentaire

Coordonner les deux approches

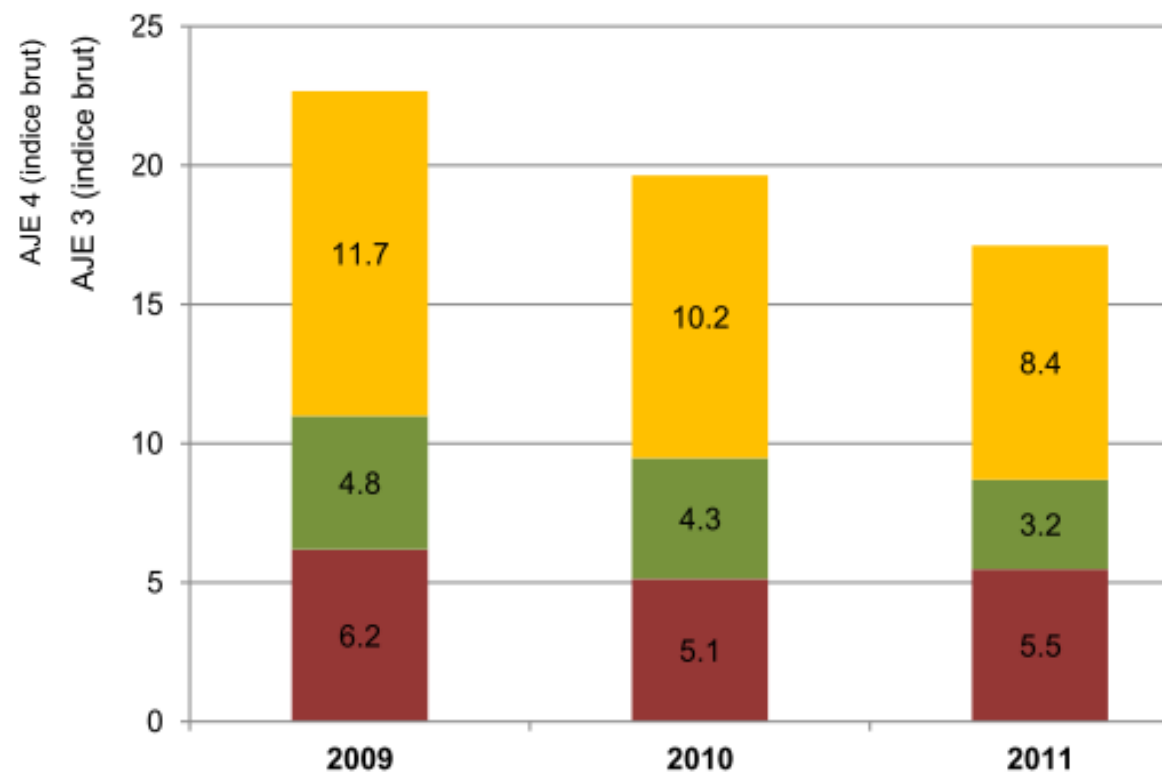
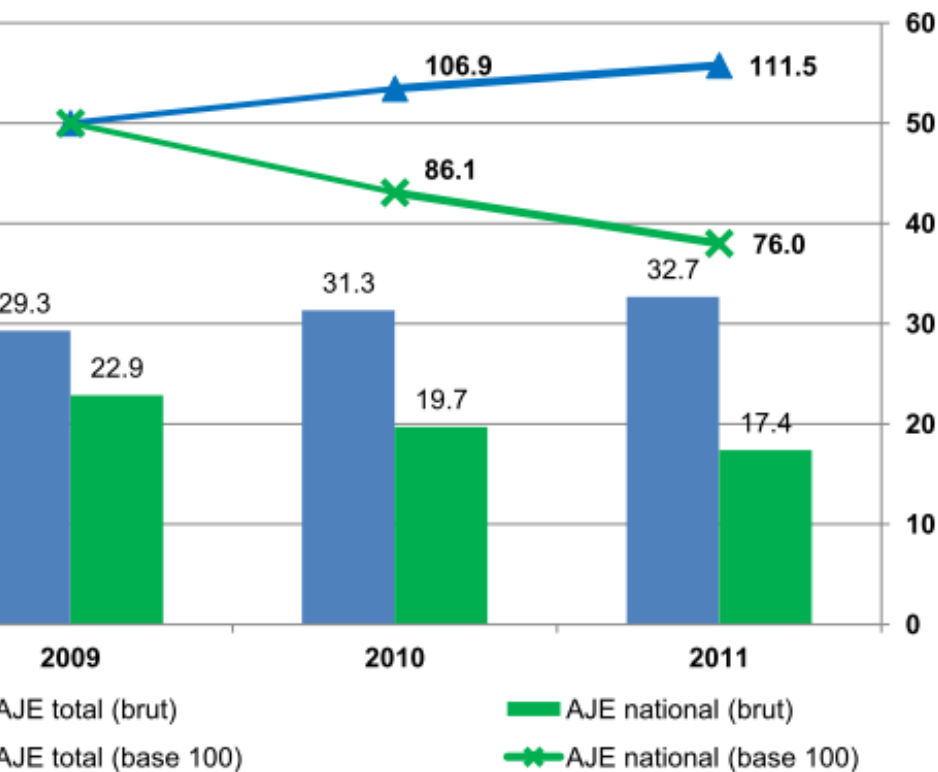
Développer les études épidémiologiques biomarqueurs
d'exposition / Biomarqueurs d'effets

Etablir des HBM pour d'autres substances (comité spécifique)

Résultats 2009-2011 de l'indicateur d'exposition alimentaire Ecophyto

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
aliments, médicaments, produits cosmétiques, environnement, travail

ÉCOPHYTO
RÉDUIRE ET AMÉLIORER
L'UTILISATION DES PESTICIDES



de l'AJE global (AJE 4) toutes origines et nationale

Evolution de l'AJE 3 (groupes de denrées) en production nationale



Merci de votre attention