

Saint-Charles-Borromée, le 4 mars 2003

Madame Ginette Giasson
Coordonnatrice du secrétariat de la commission
BAPE
Édifice Lomer-Gouin
575, rue Saint-Amable, bureau 210
Québec (Québec) G1R 6A6

**OBJET : REPONSE A LA QUESTION DE LA COMMISSION CONCERNANT
L'ÉVALUATION DE RISQUES D'UNE EXPOSITION A PLUSIEURS
CONTAMINANTS**

-

1. ÉTAPES DE L'ÉVALUATION DU RISQUE

Pour bien comprendre le contexte de l'évaluation du risque pour une exposition à plusieurs produits chimiques, voici tout d'abord un bref rappel des principales étapes de l'analyse du risque. Ces étapes sont les mêmes pour l'évaluation de l'exposition à un seul ou plusieurs produits :

1.1. Identification du danger

Cette première étape est très importante, car il s'agit d'une prise de conscience envers un problème potentiel (et non pas nécessairement un danger réel). Elle consiste à identifier et à présenter la situation pouvant comporter un risque pour la santé publique.

1.2. Evaluation de la relation dose/réponse (caractérisation toxicologique)

L'étape de la caractérisation toxicologique vise à déterminer les doses de contaminants pour lesquelles aucun effet néfaste sur la santé humaine n'est attendu. Une revue de la littérature portant sur les effets néfastes (avec une relation dose-réponse) est effectuée pour chaque contaminant. On tente d'obtenir des publications présentant des scénarios d'exposition similaires à ceux auxquels la population est soumise dans la réalité. Dans le cadre de l'étude de la toxicité d'un mélange, l'idéal serait de trouver des données toxicologiques obtenues après exposition simultanée à tous les produits, et dans des proportions semblables. Cependant, une telle adéquation entre le cas à l'étude et l'existence de données toxicologiques adéquates pour les mélanges d'intérêt est rarissime. Par défaut, les risques associés aux mélanges sont donc évalués à partir des données toxicologiques spécifiques pour chaque contaminant présent dans le mélange.

1.3. Estimation de l'exposition

Cette étape sert à évaluer dans quelle mesure les produits représentent un danger pour la population, en tenant compte de la contamination dans les divers médias et des différentes voies d'entrée dans l'organisme. L'analyste doit expliquer et justifier les scénarios d'exposition et les méthodes de calcul utilisées dans son évaluation de risque. Les doses potentiellement toxiques sont comparées avec des valeurs de référence acceptées par les organisations reconnues scientifiquement.

1.4. Caractérisation du risque

Cette dernière étape consiste en une analyse et une interprétation des trois étapes précédentes, qui vise à mesurer une probabilité ou un niveau de risque à la santé pour la population. Les doses d'exposition estimées à l'étape précédente sont comparées avec les niveaux de risques jugés acceptables par les autorités compétentes (par exemple le ministère de la Santé et des Services sociaux et Santé Canada).

2. INTERACTIONS ENTRE LES DIFFÉRENTS CONTAMINANTS

Dans le contexte de l'évaluation du risque pour une exposition à plusieurs substances, il faut tenir compte de la façon dont celles-ci peuvent interagir entre elles. Les effets d'une exposition simultanée à plusieurs produits sont regroupés en quatre catégories : additif, synergique, potentiateur et antagoniste.

2.1. Effet additif

La combinaison des effets de deux produits chimiques est égal à la somme des effets de ces deux produits administrés individuellement (exemple : $2+2=4$). C'est ce qui est généralement fait pour le calcul des risques liés aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou aux dioxines et furannes, qui sont de grandes familles de produits toxicologiquement semblables.

2.2. Effet synergique

La combinaison des effets de deux produits donne un effet plus grand que la somme des effets de chaque produit donné seul (exemple : $2+2=10$). Par exemple, le tabac et l'amiante sont tous deux des composés nocifs pour le poumon, mais l'exposition simultanée à ces deux substances peut engendrer beaucoup plus de dommage que la somme « mathématique » de leurs effets individuels sur cet organe.

2.3. Effet potentiateur

Se produit lorsqu'une substance ne cause pas d'effets toxiques, mais lorsque celle-ci est additionnée à une autre substance, la première devient beaucoup plus toxique (exemple : $0+2=10$). Par exemple, l'isopropanol n'est pas toxique pour le foie, mais lorsque combiné à du tétrachlorure de carbone, la toxicité de ce dernier sur le foie est plus grande que s'il avait été administré seul.

2.4. Effet antagoniste (inhibiteur)

La combinaison de deux produits chimiques administrés ensemble interfère avec les actions de l'un et de l'autre (exemple : 2+2=1). Ce phénomène est à la base de plusieurs antidotes.

2.5. Différentes approches pour tenir compte des interactions entre les contaminants

Dans des cas concrets, les différents types d'interactions décrits ci-dessus sont très difficiles à déterminer et à quantifier, et il existe encore trop peu de connaissances sur la toxicité des mélanges pour qu'une approche standardisée soit développée en analyse de risques. Dans ses lignes directrices sur l'analyse du risque, le MSSS recommande de considérer comme additifs les effets des substances produisant un même effet sur un organe ou un système d'organes par un même mécanisme d'action. Cette approche est également utilisée par plusieurs organismes scientifiques.

Une nouvelle avenue dans l'évaluation de l'exposition à des mélanges est l'utilisation de modèles pharmacocinétiques¹ à base physiologique (*Physiologically based pharmacokinetic [PBPK] model*). Ce modèle est le développement d'une série d'équations mathématiques permettant de prédire le devenir des produits chimiques dans l'organisme à partir de la dose d'exposition. Depuis peu, les modèles PBPK sont utilisés pour modéliser des expositions à plusieurs produits en même temps, en considérant des interactions métaboliques entre ces produits. Cependant, ces modèles en sont encore au stade de recherche.

3. ESTIMATION ET ÉVALUATION DES RISQUES

L'évaluation du risque se fait différemment dans le cas des substances cancérigènes et non cancérigènes.

3.1. Substances non cancérigènes

Les risques associés à des substances non cancérigènes sont estimés en comparant la dose d'exposition pour la situation à l'étude avec la dose de référence (dose présumée sécuritaire). L'expression des résultats sous forme d'indice de risque (IR), correspondant au ratio dose d'exposition/dose de référence, facilite l'interprétation : un IR <1,0 suggère que la situation ne présente pas de risque significatif pour la santé, alors qu'un IR >1,0 suggère l'existence d'un risque potentiel pour la santé humaine.

Lorsque les individus sont exposés simultanément à plusieurs substances ayant des effets toxiques sur un même organe et selon un mécanisme semblable, les indices de risques estimés pour chaque substance peuvent être additionnés. La somme des indices de risque doit alors être inférieure à 1,0 pour pouvoir conclure à l'absence de risque pour la santé.

$$IR = \frac{\text{Dose A}}{\text{Dose de référence A}} + \frac{\text{Dose B}}{\text{Dose de référence B}} + \frac{\text{Dose C}}{\text{Dose de référence C}} + \dots$$

¹ La pharmacocinétique concerne l'étude et la caractérisation de la vitesse et de l'importance de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un produit chimique dans l'organisme.

3.2. Substances cancérigènes

Les substances cancérigènes peuvent agir selon deux types de mécanismes. Tout d'abord, les substances génétoxiques sont des composés dont l'effet cancérigène est qualifié de « sans seuil », car toute exposition à un composé génotoxique, si faible soit-elle, aurait la capacité d'induire une tumeur. Pour ces substances, un coefficient de cancérogénicité est déterminé afin de permettre l'estimation de l'incidence de cancer associé à une dose d'exposition donnée. Le produit de ce coefficient et de la dose d'exposition moyenne sur la durée de vie permet d'estimer la probabilité de l'incidence de cancer au sein de la population (exprimée comme un nombre de cas de cancer additionnel pour un million de personnes, par exemple) :

$$P(d) = q^* \times d$$

Où :

$P(d)$ = Probabilité de développer un cancer pour une substance donnée

q^* = Coefficient de cancérogénicité (*Risque unitaire*) (nombre de tumeurs / (mg/kg/jour))

d = Dose à laquelle la population est exposée (mg/kg/jour) durant 70 ans

Le niveau de risque de cancer additionnel accepté par plusieurs organismes scientifiques et gouvernementaux est de 1 sur 1 million. Cela veut dire qu'il ne faut pas dépasser une dose d'exposition qui induira plus d'un cancer pour un million de personnes exposées, sur une période standardisée (durée de vie) de 70 ans.

A l'opposé, les substances cancérigènes à mécanisme épigénétique n'ont pas le pouvoir de produire des tumeurs, mais peuvent les faire proliférer. Le niveau d'exposition à ces composés doit atteindre un seuil minimal avant de produire des effets. Pour ces composés, des « marges d'exposition » (comparables à des doses de référence) sont définies. Les risques de cancer associés à une exposition à des composés épigénétiques sont estimés de la même façon que pour les composés non cancérigènes.

Tout comme dans le cas des substances non cancérigènes, des indices de risques peuvent être calculés pour les composés cancérigènes, en divisant le nombre de cancer additionnel attendus par le niveau de risque jugé négligeable. Par exemple :

$$IR = \frac{4 \text{ cas sur 1 million}}{1 \text{ cas sur 1 million}} = 4$$

Si on considère que l'incidence globale de cancer (i.e. peu importe le type) additionnel prévaut sur le type de cancer, les indices de risques de cancer estimés pour chaque substance peuvent être additionnés. Cette approche a été retenue par le ministère de l'Environnement de l'Ontario dans son étude comparative sur les risques de l'enfouissement et de l'incinération des déchets (étude citée lors des audiences du BAPE). Toutefois, d'autres organismes considèrent chaque risque de cancer de façon indépendante.

4. ETUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

À l'opposé des évaluations toxicologiques, les études épidémiologiques intègrent l'ensemble des risques de l'exposition multiple, mais également des facteurs tout à fait extérieurs à l'exposition évaluée, qualifiés alors de biais. Les études épidémiologiques permettent de mettre en évidence les effets sur la santé, mais n'en permettent pas la prévention. Dans le contexte du site d'enfouissement de Lachenaie, le recours aux études épidémiologiques est limité par la quantité de cas à comptabiliser pour prouver un excès de risque qui soit statistiquement significatif, particulièrement lorsqu'il s'agit de prouver un effet relativement rare et à long terme comme certains cancers.

5. PRIORISATION DES COMPOSÉS DANS UNE ÉVALUATION DU RISQUE

Le cumul des risques pour l'exposition à plusieurs produits pose donc certaines difficultés lors d'évaluations toxicologiques. Il faut alors prioriser les substances à évaluer. Par exemple, il est possible d'établir une liste réaliste des substances (potentiellement dangereuses pour la santé humaine) présentes sur le site. Par la suite, un pointage indicatif basé sur la concentration présente et le niveau de toxicité des produits est assigné à chacun d'entre eux. Les produits à la tête de cette liste seront des composés indicateurs pour l'analyse de ce site : il est plus facile de retenir 5 à 10 produits indicateurs que plusieurs centaines. À noter que les produits cancérigènes sont toujours considérés parmi les indicateurs les plus importants.

Nous espérons que ces éléments répondent à vos interrogations. De plus, vous trouverez ci-joints quelques documents pour ajouter à la compréhension de l'évaluation des expositions à plusieurs produits chimiques. Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires, n'hésitez pas à communiquer de nouveau avec nous.

Christine Blanchette, M. Sc.
Dr. Marcel Bélanger
DSPE Lanaudière
1000 Boulevard Ste-Anne
St-Charles-Borromée (Québec) J6E 6J2
tél: 450-759-1157
télé.: 450-755-3961
courriel: christine_blanchette@ssss.gouv.qc.ca