

**Biodisponibilité :
État des connaissances et pistes de
recherche pour une meilleure
évaluation du risque sanitaire par
ingestion de sol**

C. Dabin / A. Guignonnet-Sergent – ICF Environnement



E. Gardeur-Algros / A.M. Charissou – Eurofins Expertises Environnementales
(ex LEE d'IPL santé environnement durable Est)





Contexte et objectifs

CONTEXTE

- Retour d'expérience relatif aux évaluations de risque sanitaire sur les sites et sols pollués :
 - Ingestion de sol : voie d'exposition prépondérante chez l'enfant
 - Hypothèse sécuritaire : la totalité de la substance ingérée atteint les organes cibles et génère un effet toxique
 - Plusieurs études sur les animaux suggèrent que seule une fraction des substances présentes dans un sol parvient dans le sang

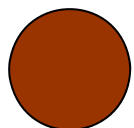
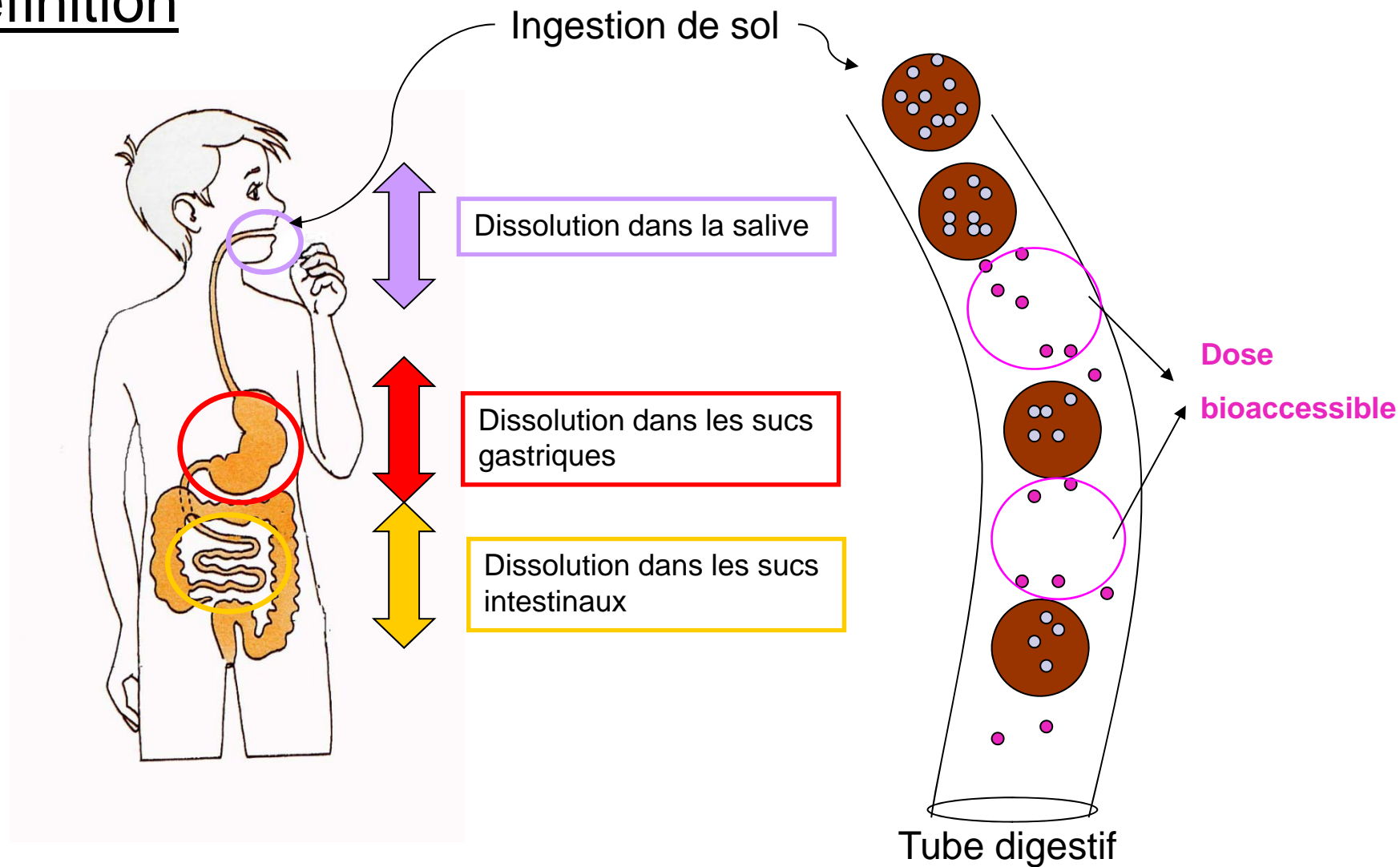
OBJECTIFS

- Étudier le facteur correctif à mettre en œuvre dans le calcul de risque afin de tenir compte des variations de la relation dose-effet entre la matrice étudiée (sol) et la matrice de référence dont sont issues les valeurs toxicologiques de référence (VTR)
- Quel test de mesure ? Quelles substances ?
- Quelle méthodologie ?



État des connaissances Bilan et Propositions

Définition



Particules de sol ingérées

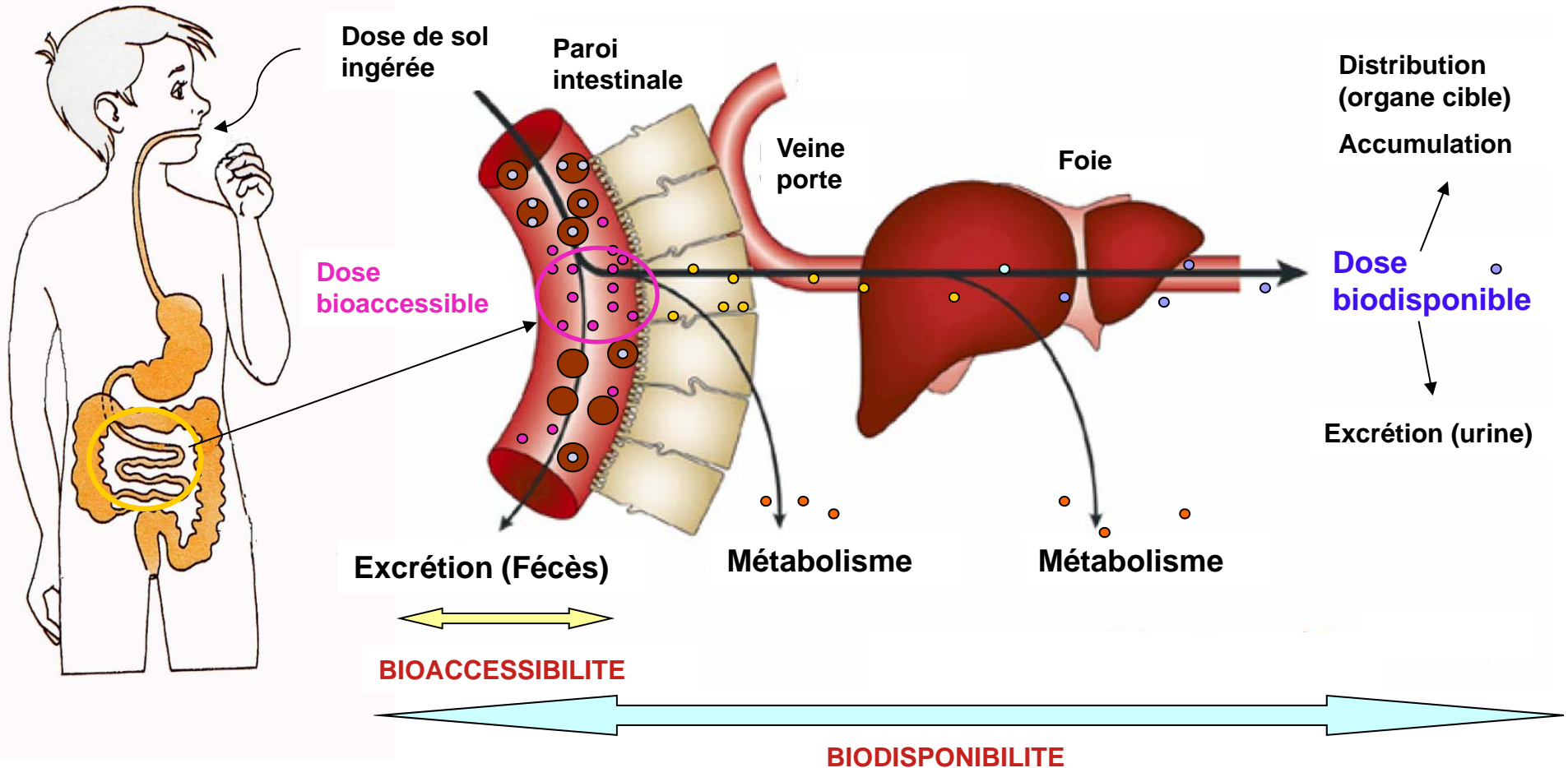
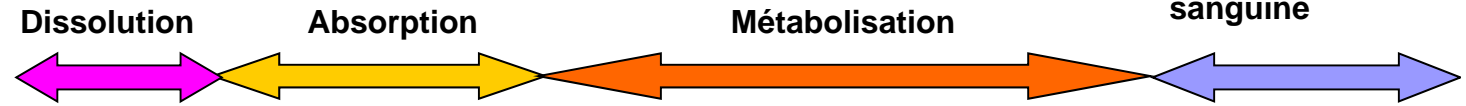


Substances toxiques adsorbées sur les particules de sol



Substances toxiques dissoutes

Définition



- Particule de sol ingérée ○ Substance toxique ingérée ● Substance toxique dissoute (bioaccessible)
- Substance toxique absorbée ● Substance toxique métabolisée ● Substance toxique biodisponible

Définition

■ Relation entre bioaccessibilité (BA) et biodisponibilité (BD)

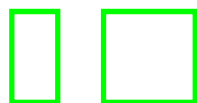
□ $BD_i = BA_i \times AB_i \times M_i$

A speech bubble containing the equation $BD_{sol} = BA_{sol} \times [AB \times M]$. A bracket above the term $[AB \times M]$ is labeled "100%".

$BD_{sol} = BA_{sol} \times [AB \times M]$

- BD_i : Fraction biodisponible de la substance i
- BA_i : Fraction bioaccessible (pour une substance i)
- AB_i : Fraction de la substance i absorbée à travers la paroi intestinale
- M_i : Fraction de la substance i non métabolisée

Schéma général



Pertinence, coût, délais ?

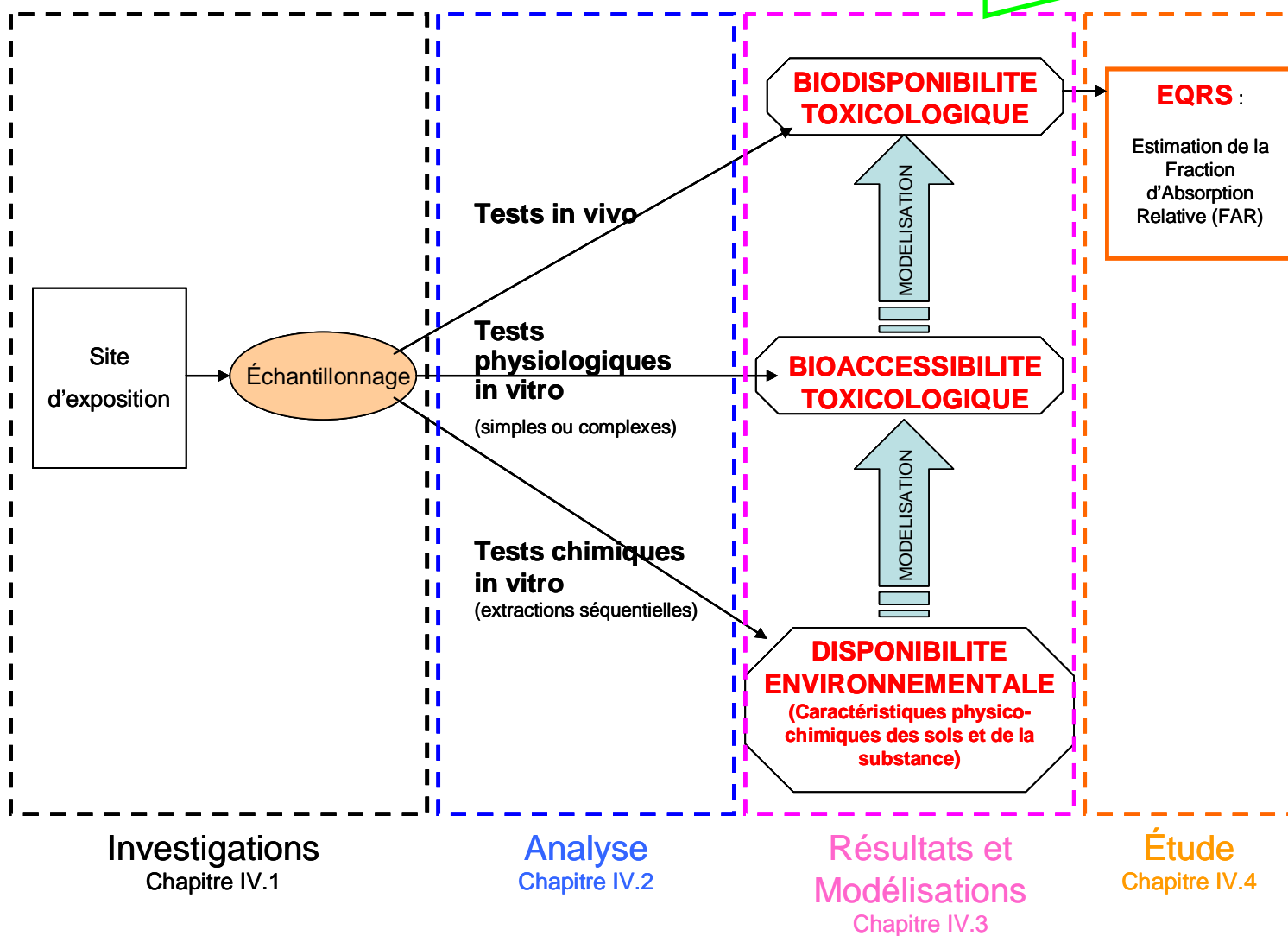


Schéma général

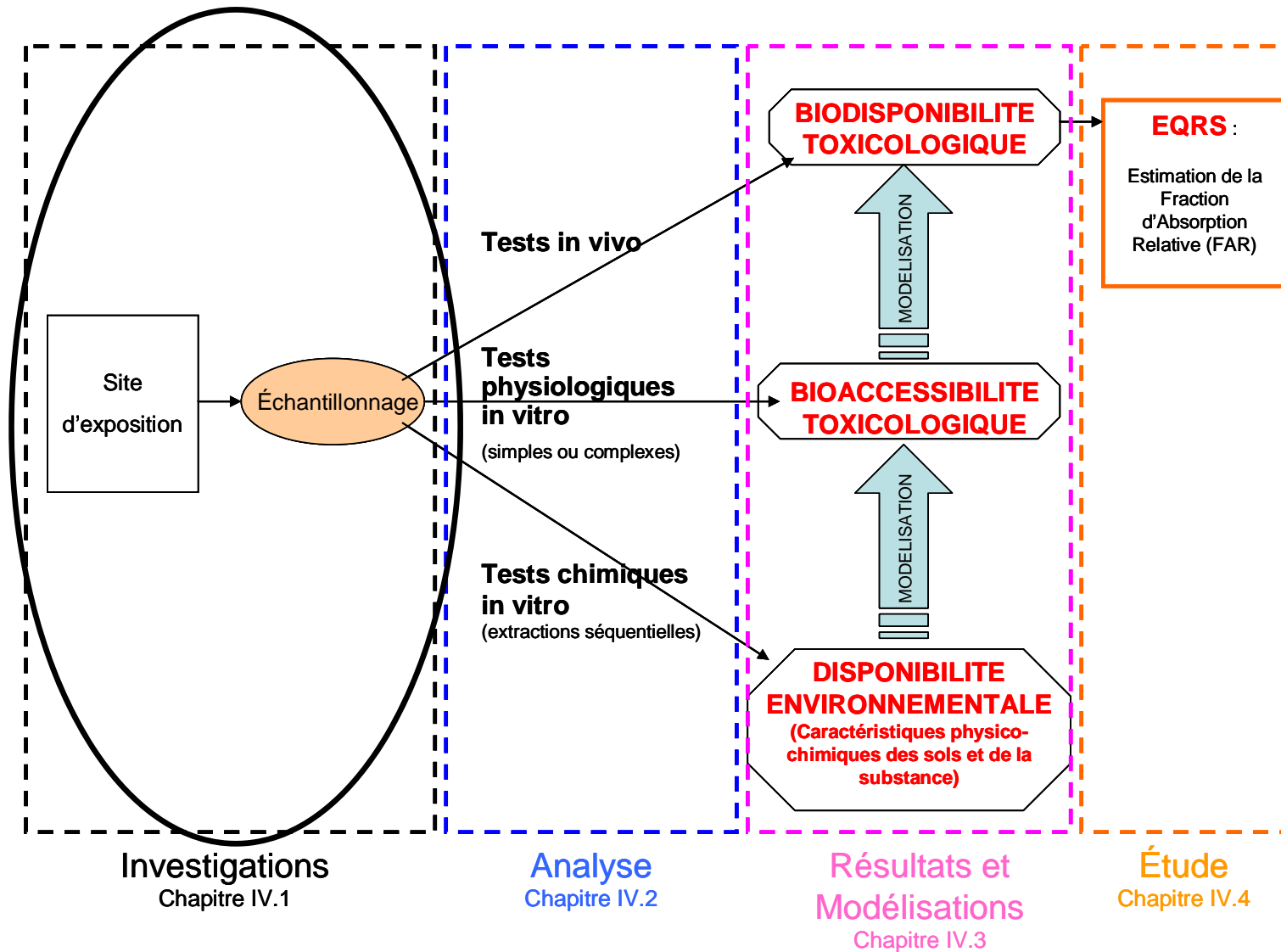
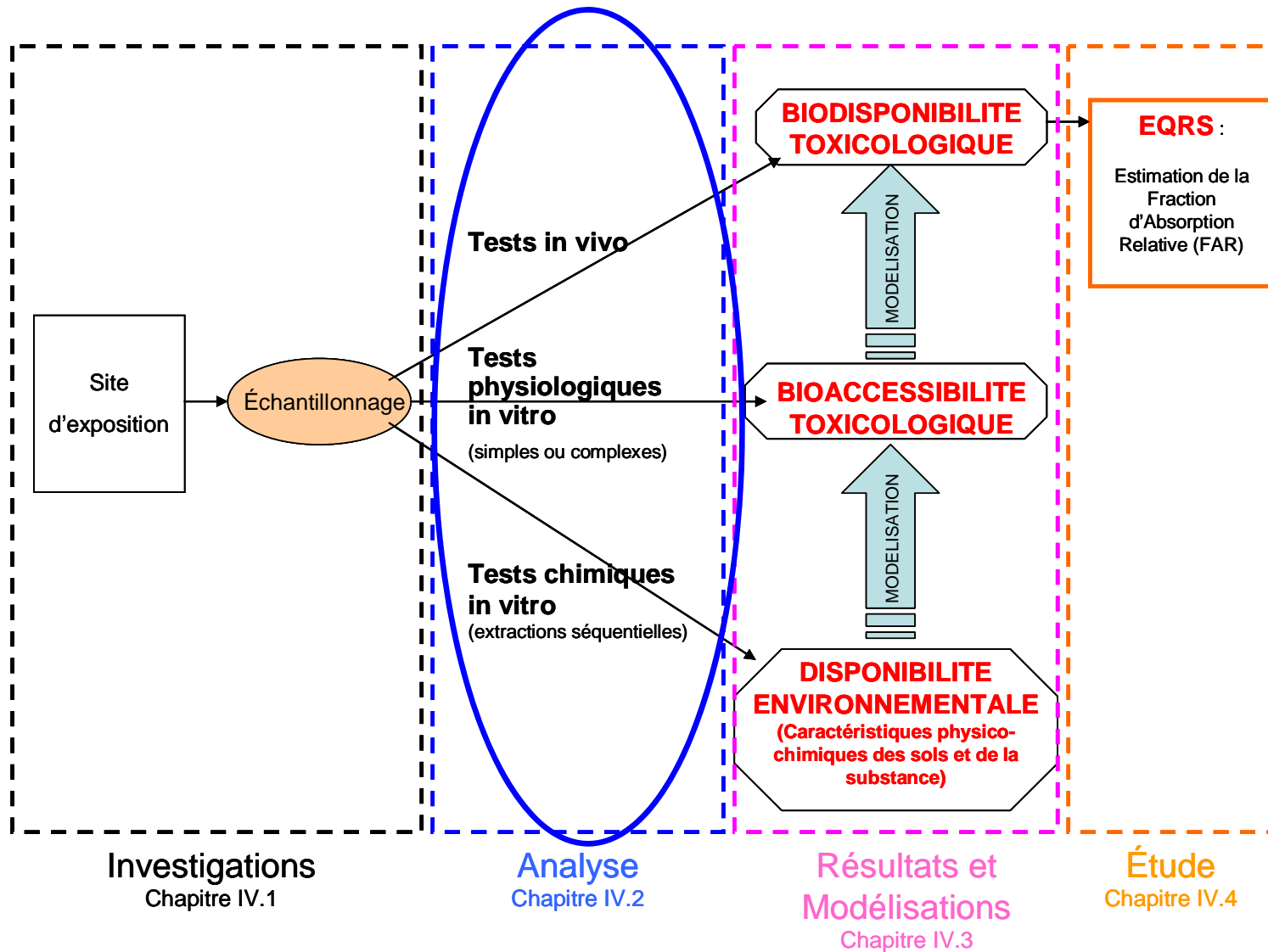


Schéma général



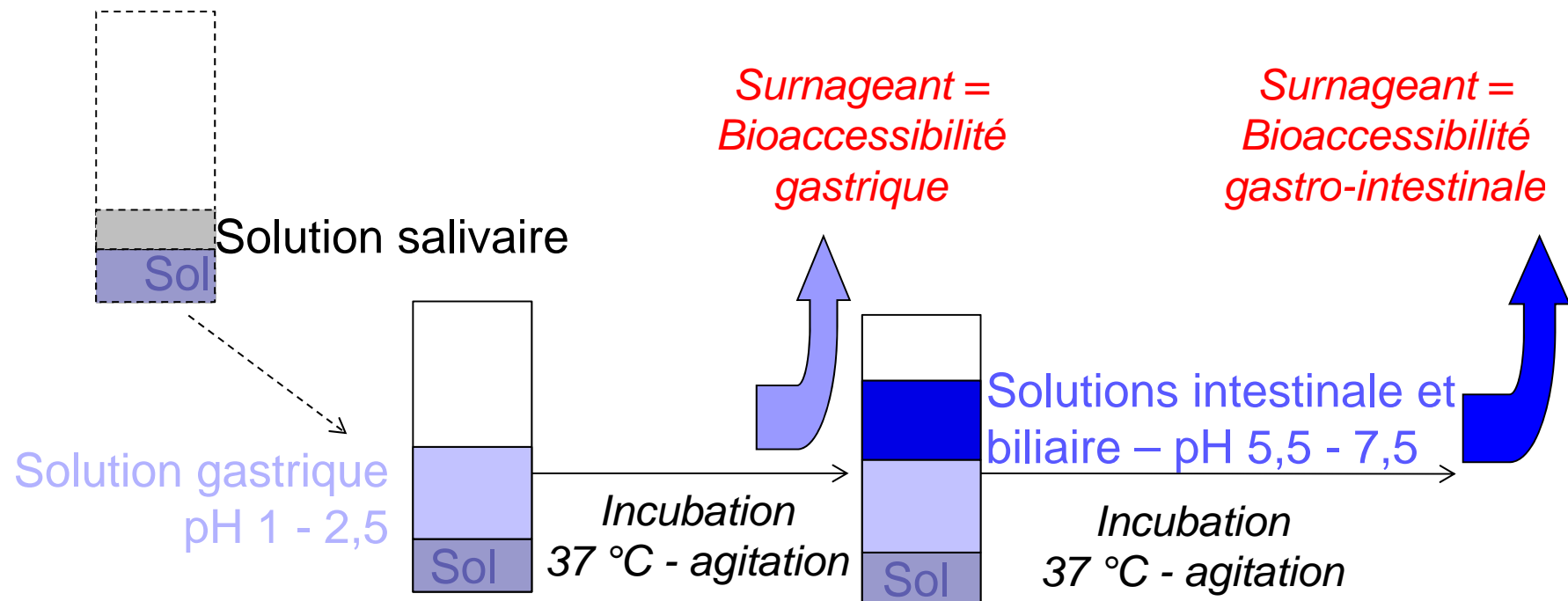
Analyse

- Des tests *in vivo* de **biodisponibilité** :
 - Modèles animaux « proches » de l'Homme (ex : porcs, rats).

- Des tests *in vitro* de **bioaccessibilité**:
 - Des tests simples avec mise ou non en conditions physiologiques
 - Des tests avec analogues gastro-intestinaux

Analyse

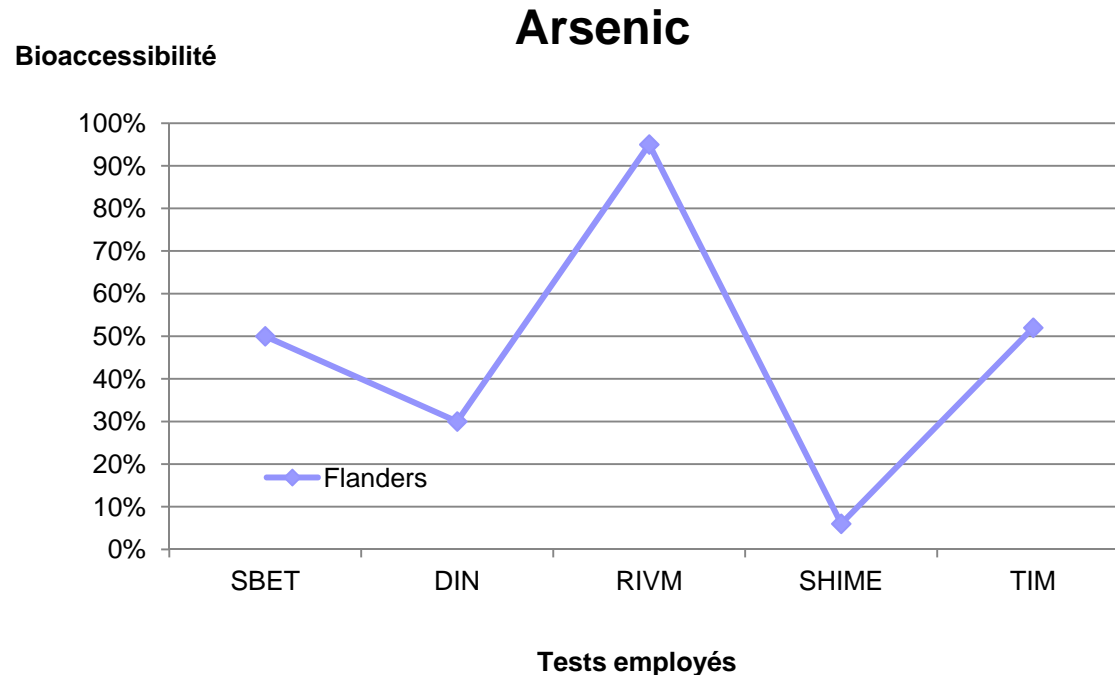
→ Principes généraux des **tests de mesure *in vitro***



Analyse

→ Différentes procédures développées

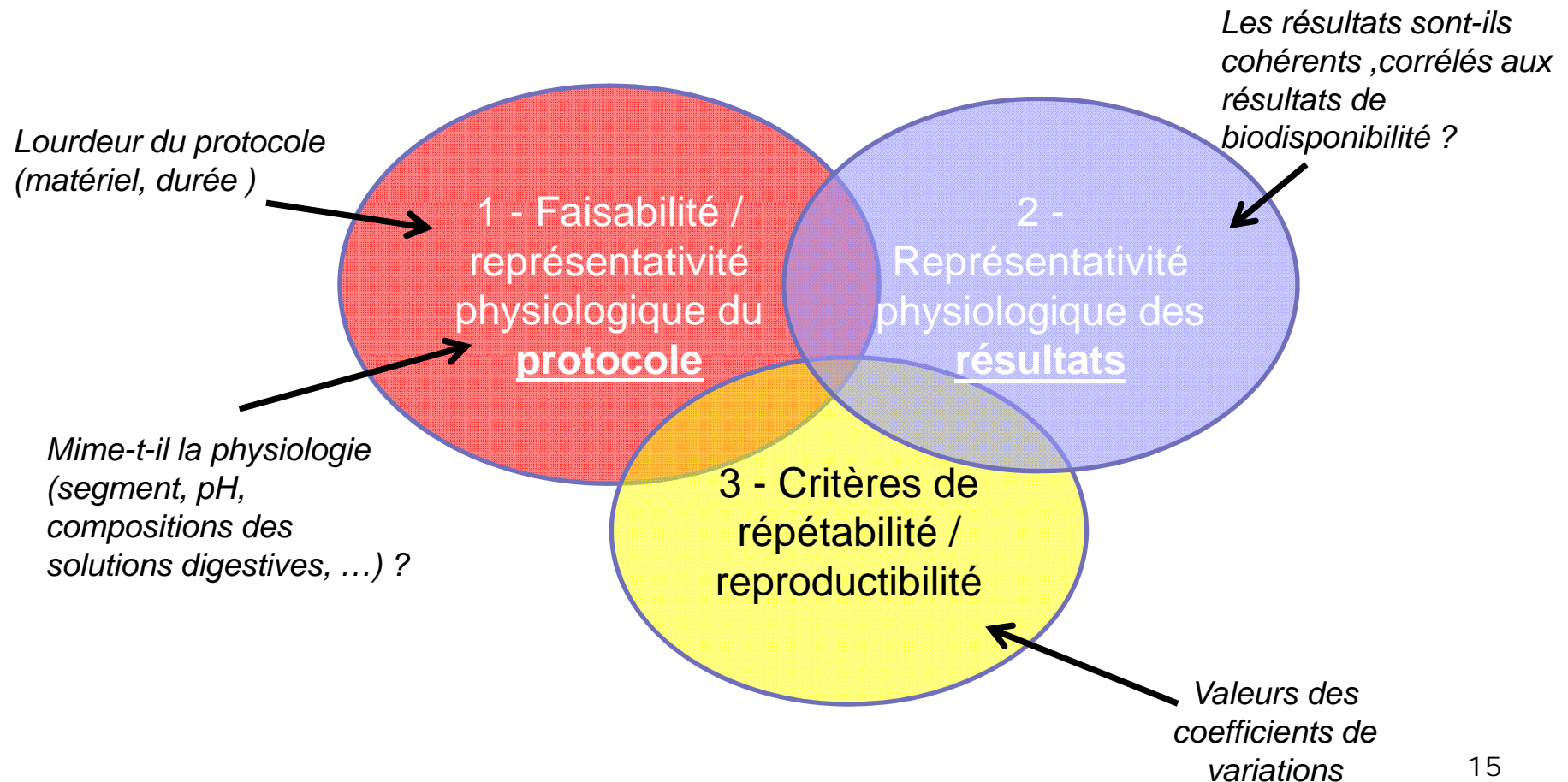
→ ***Des résultats variables***



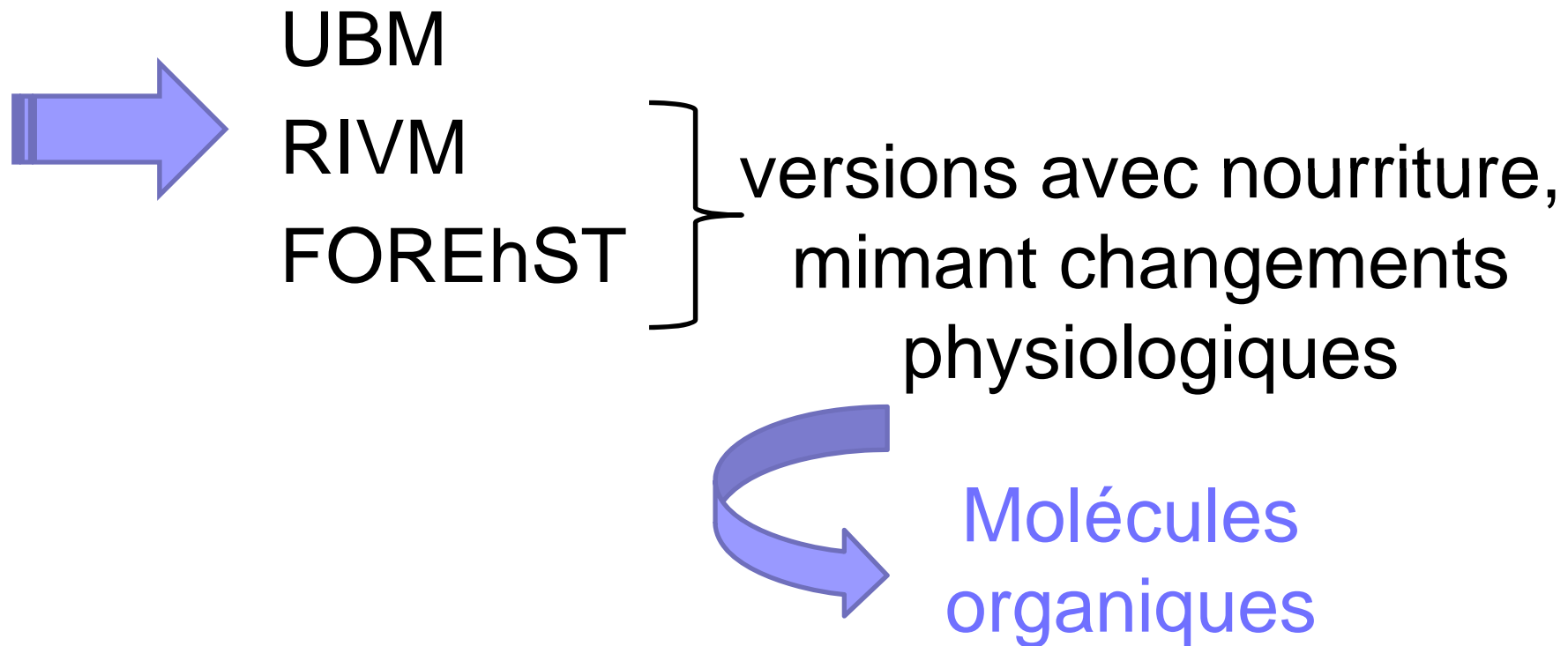
■ Quelle(s) procédure(s) employer ?

Quelle(s) procédure(s) ?

■ Analyse critique



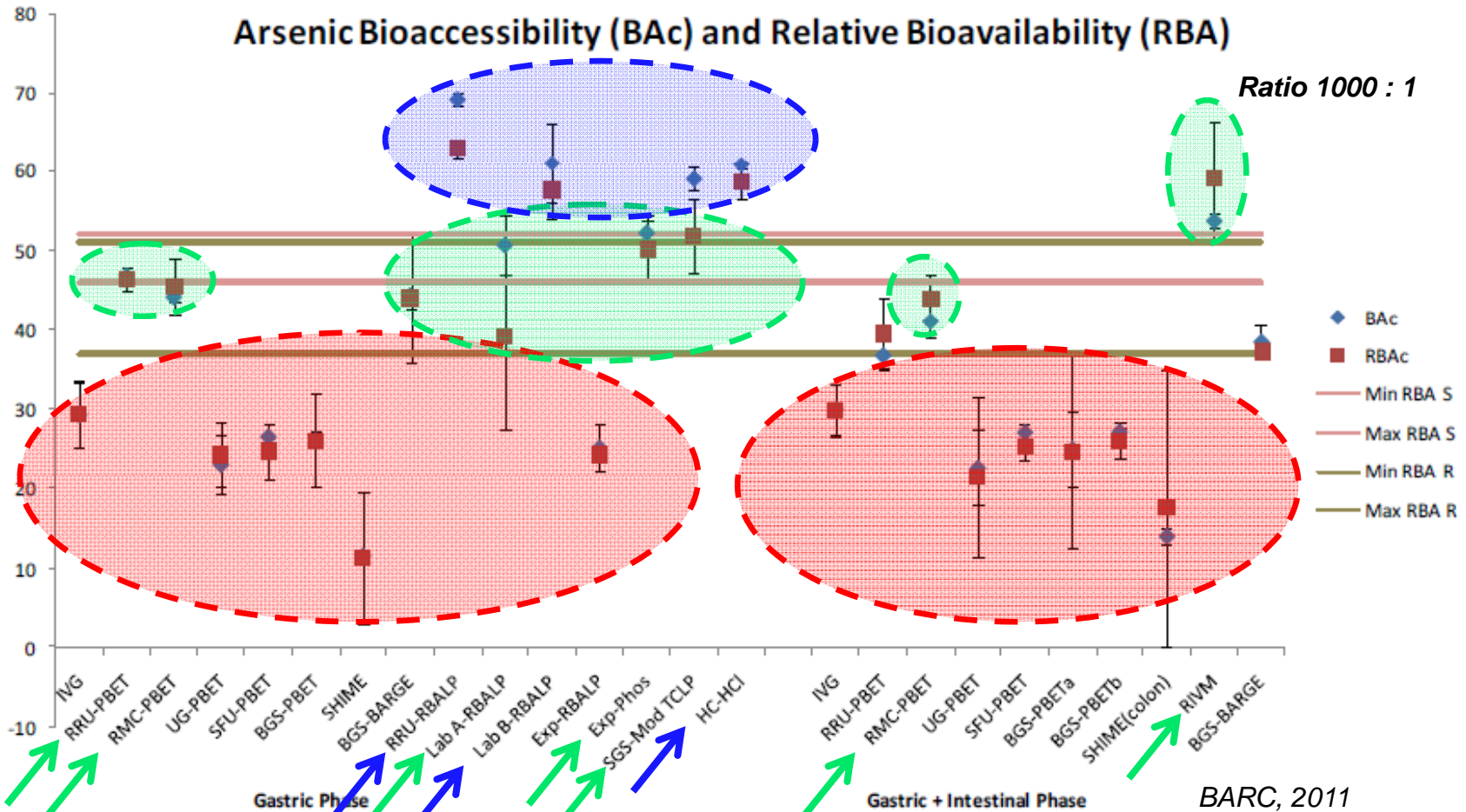
1 - Faisabilité / représentativité physiologique du protocole



2- Représentativité physiologique des résultats :

- Bioaccessibilité $>$ ou $=$ Biodisponibilité ?
- Peut-on utiliser le résultat brut d'un essai de bioaccessibilité ?

2- Représentativité physiologique des résultats :



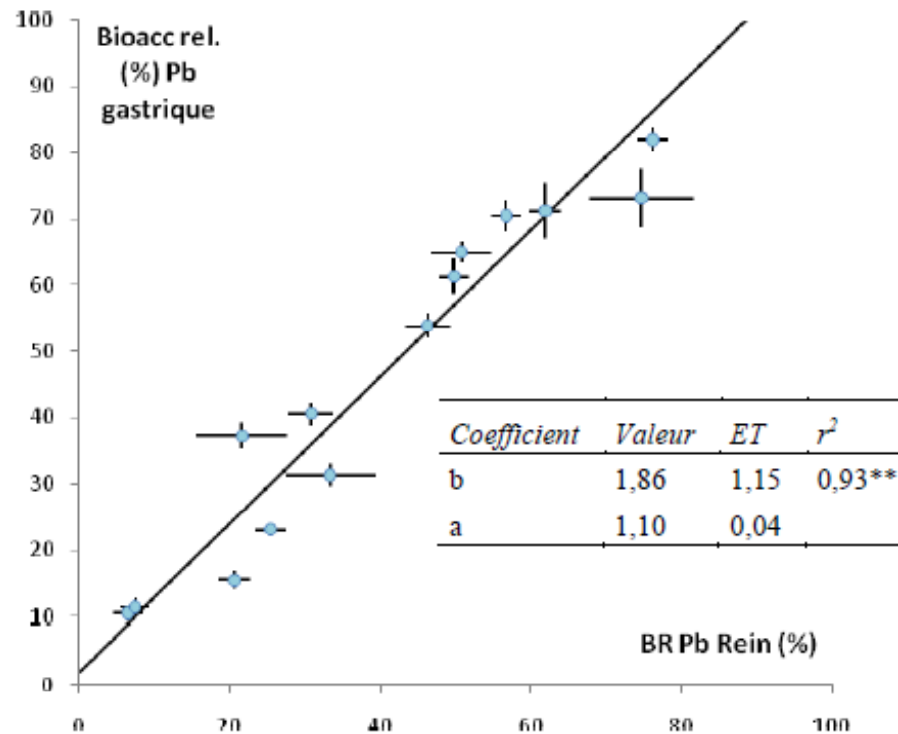
- ➔ Valeurs de BAc les + proches de la RBA porcs (diff en % < répétabilité)
- ➔ Valeurs de BAc > RBA

2- Représentativité physiologique des résultats :

- Y a-t-il corrélation des résultats de bioaccessibilité à ceux de biodisponibilité ?
- La BAc est-elle le facteur limitant de la BD ?

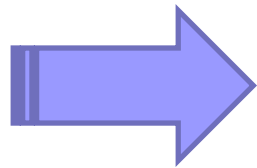
2 - Représentativité physiologique des résultats :

■ Critères de « validation » du test *in vitro*:



- un coefficient de corrélation *in vivo/ in vitro* significatif ($r^2 > 0,6$)
- gamme de valeurs étendue ; bonne répartition
- plusieurs sols / types

2 - Représentativité physiologique des résultats :



UBM : Pb, Cd, As

RIVM : Pb, Cd, Benzo(a)pyrène

! : Dépend des études réalisées / publiées

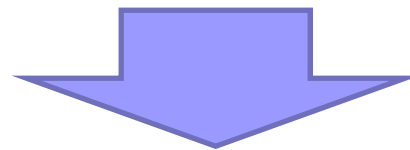
3 - Critères de répétabilité / reproductibilité du test *in vitro*:

- Critères proposés par auteurs :
 - la répétabilité au sein du même laboratoire
En général satisfaisante

 - la reproductibilité inter laboratoire
Peu d'études :
 - ✓ RBALP
 - ✓ UBM
Pas toujours satisfaisant
Des travaux se poursuivent

Résultats Bioaccessibilité

- Variable fonction :
 - Sol (caractéristiques)
 - Substance étudiée
 - Forme, origine de cette substance
 - Test de bioaccessibilité utilisé



accentue la **nécessité de réaliser des mesures sur site**

Schéma général

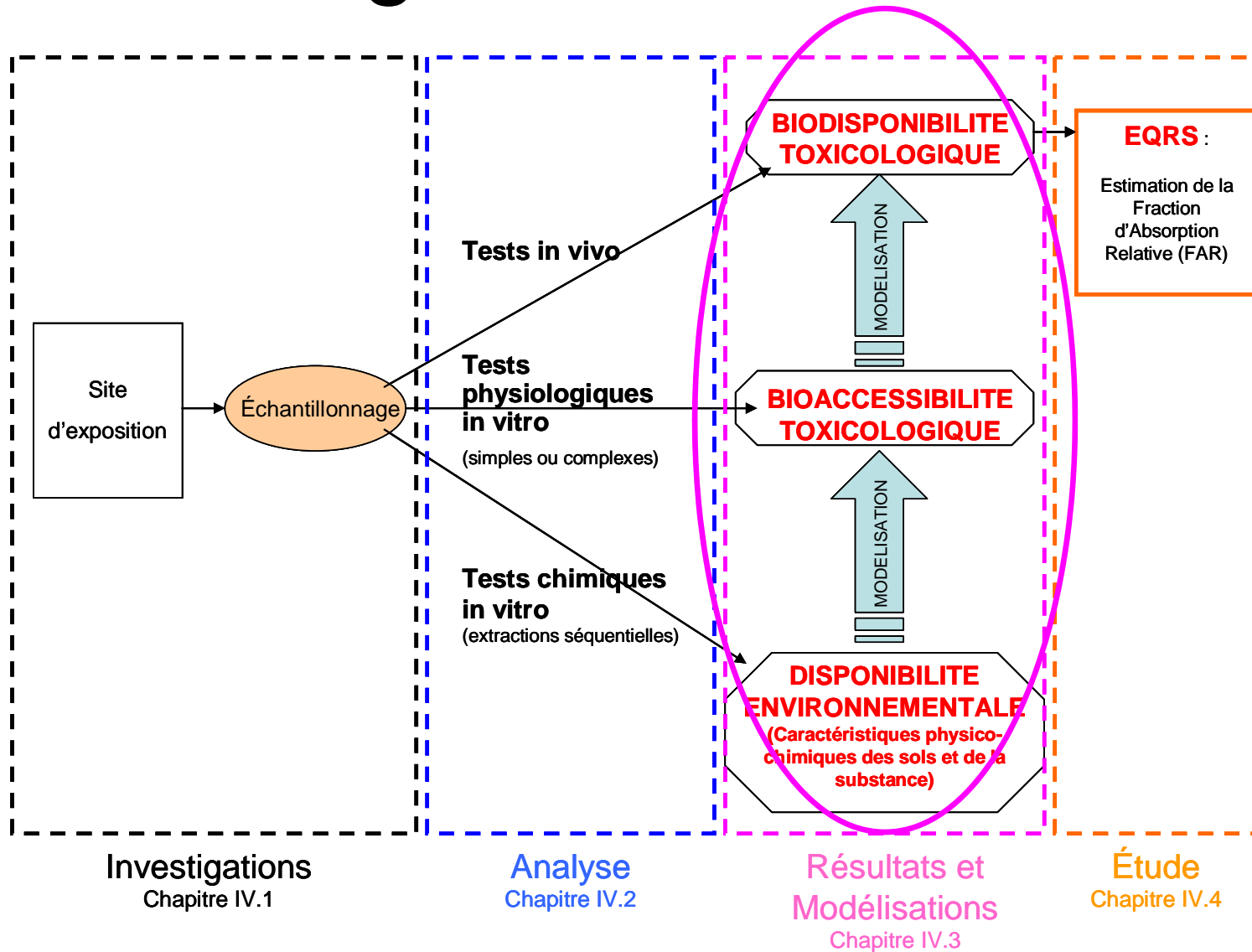


Schéma général

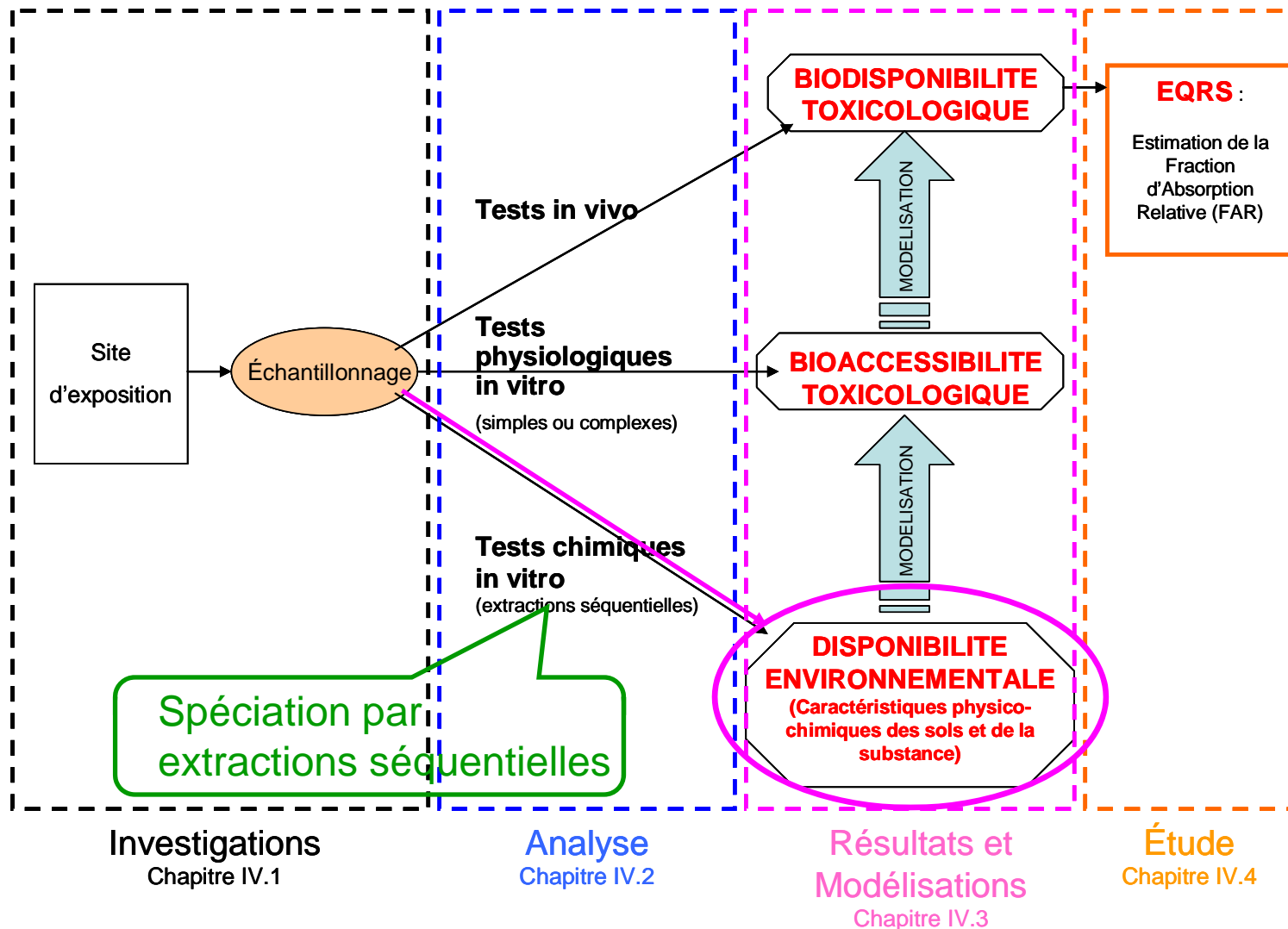


Schéma général

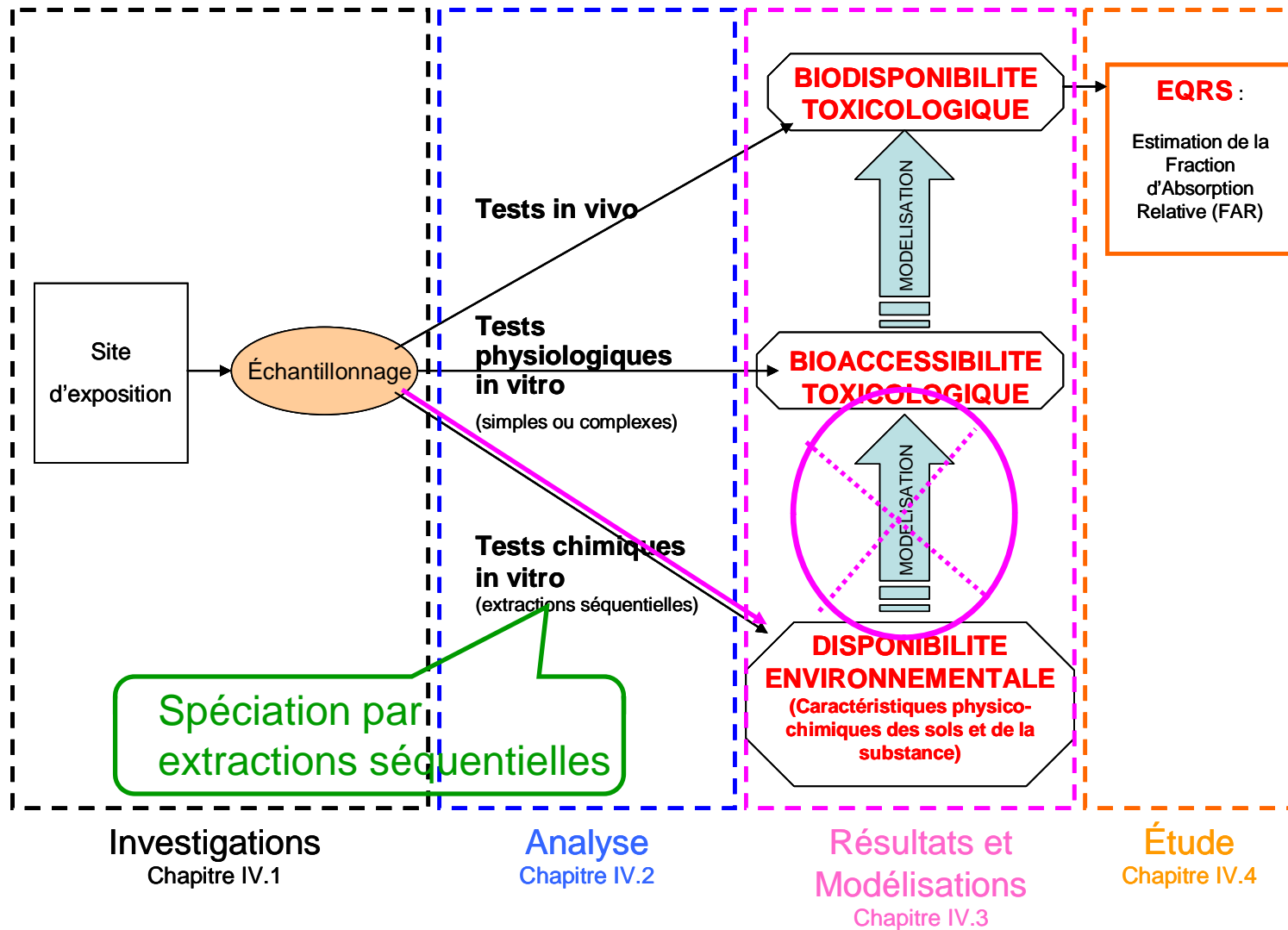


Schéma général

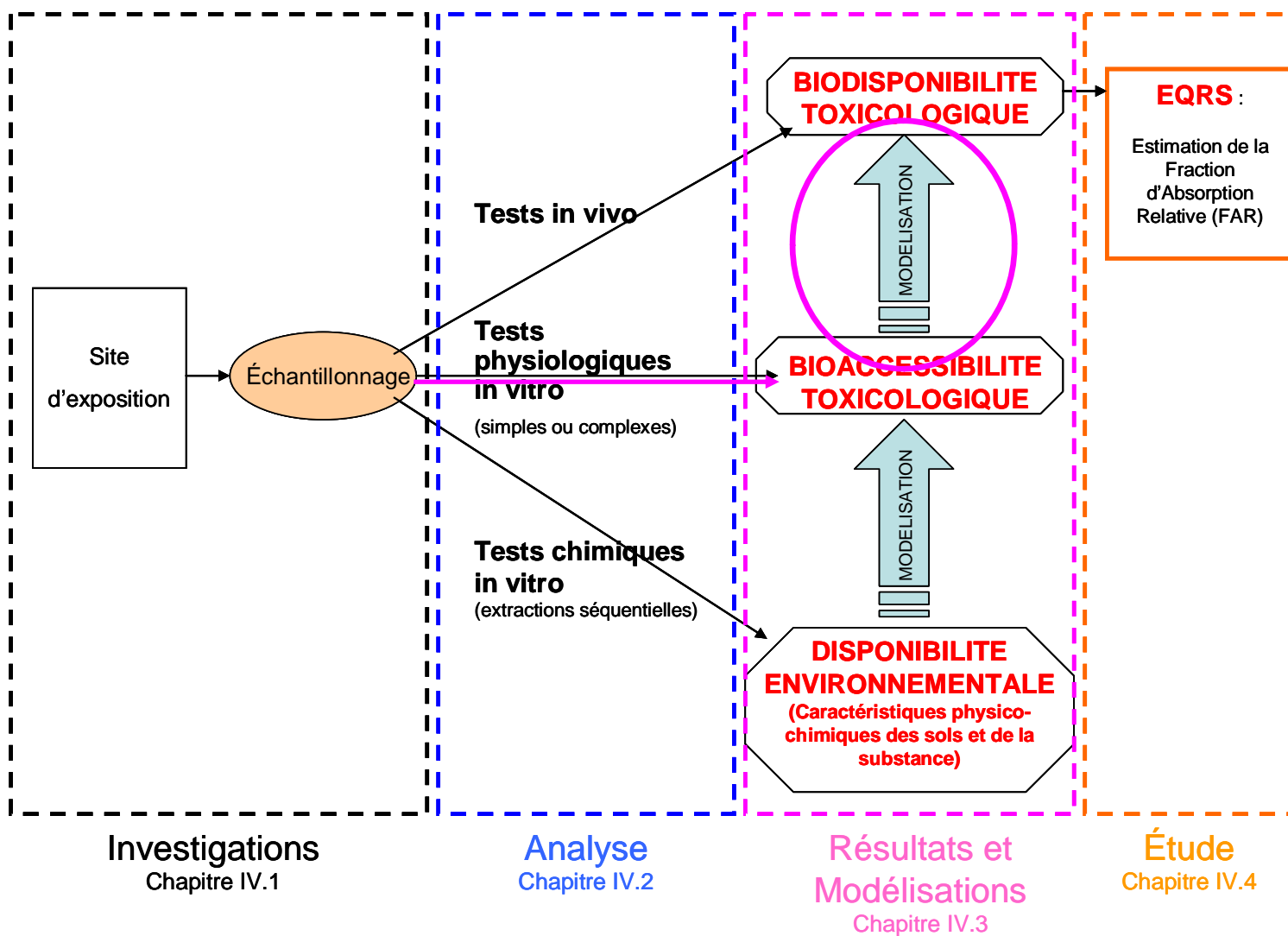


Schéma général

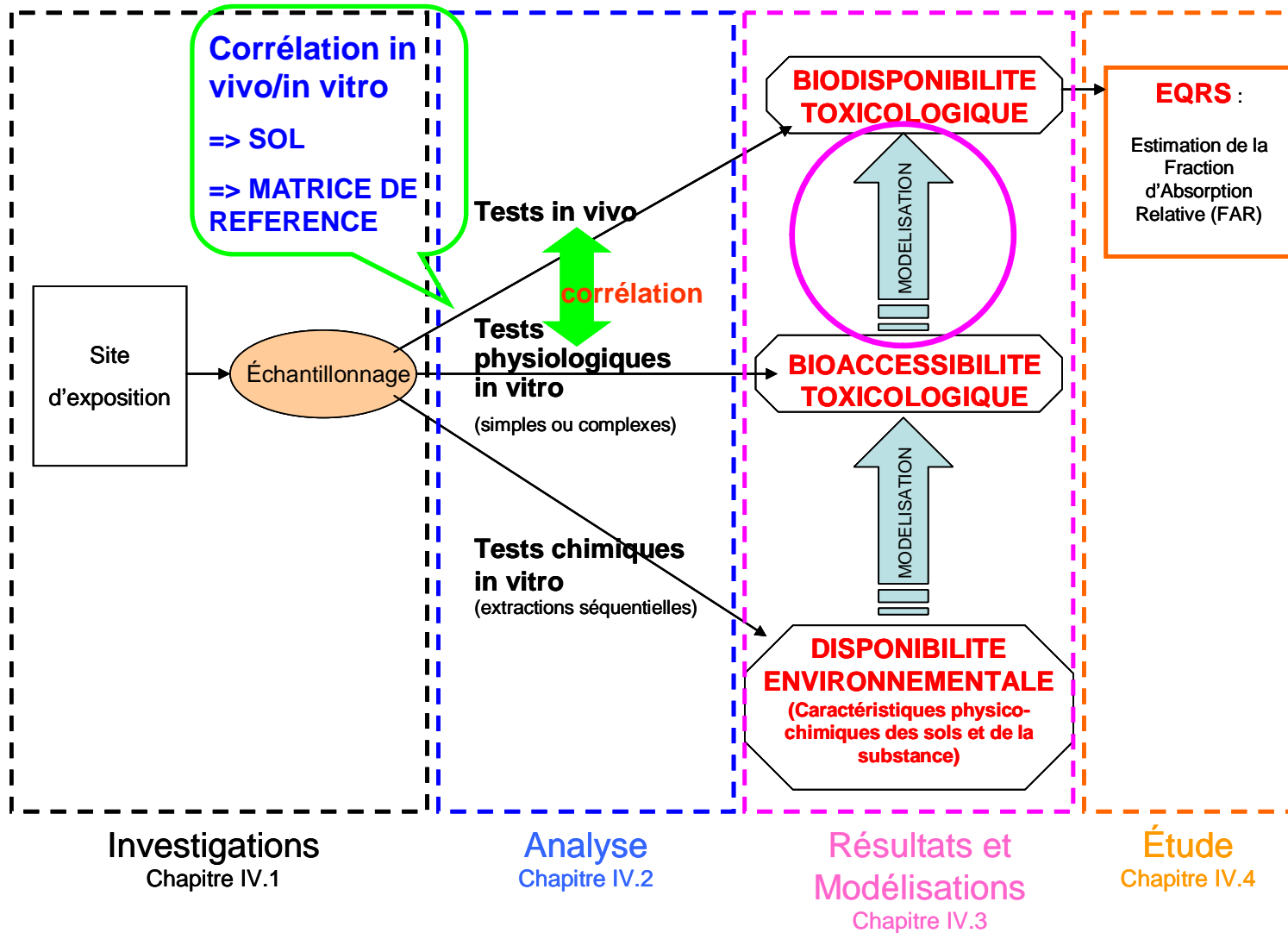


Schéma général

Équation de corrélation :

$$BD_{rel} = f(BA_{rel}) = BD_{sol} / BD_{ref}$$

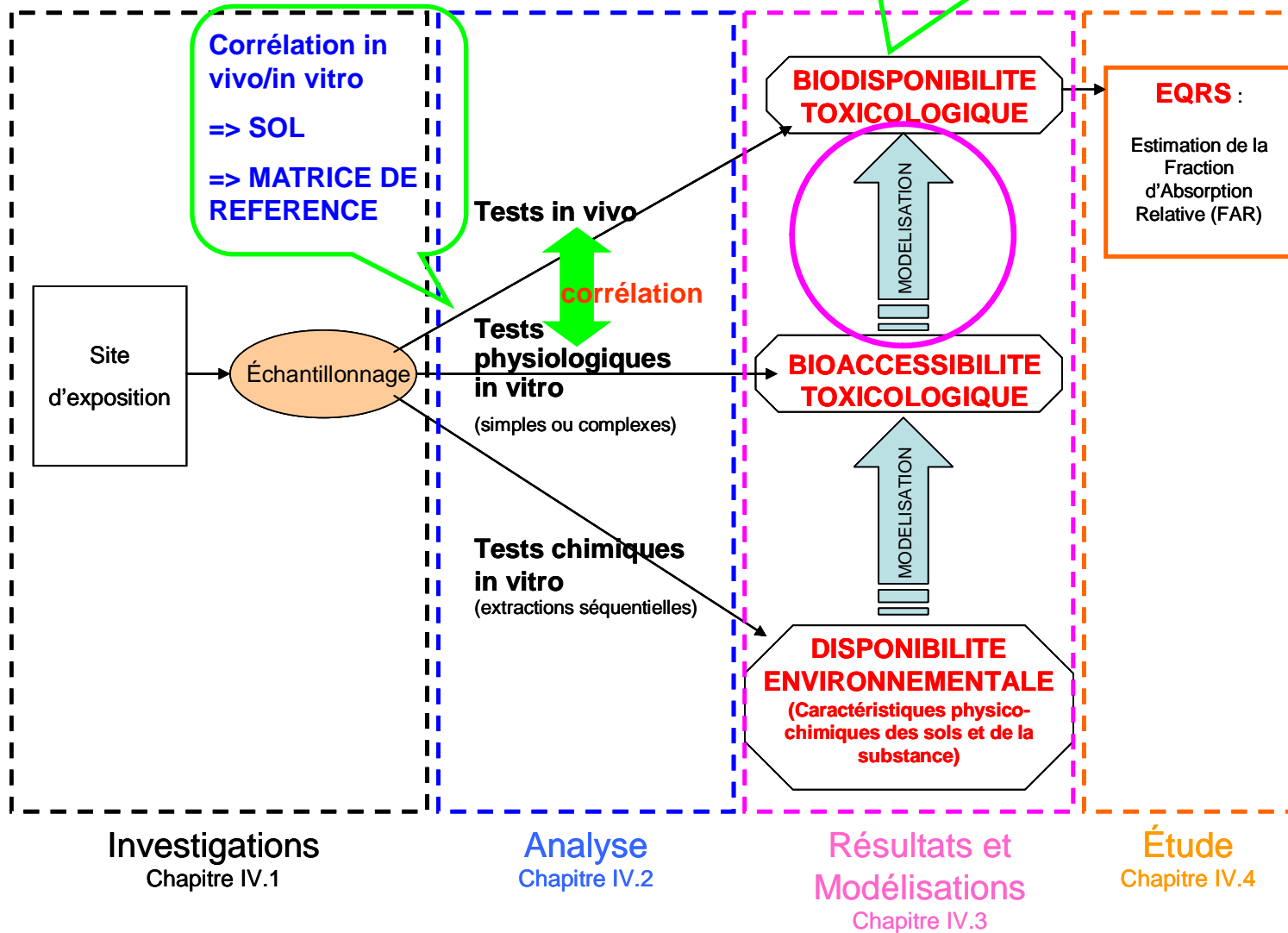


Schéma général

Équation de corrélation :

$$BD_{rel} = f(BA_{rel}) = BD_{sol} / BD_{ref}$$

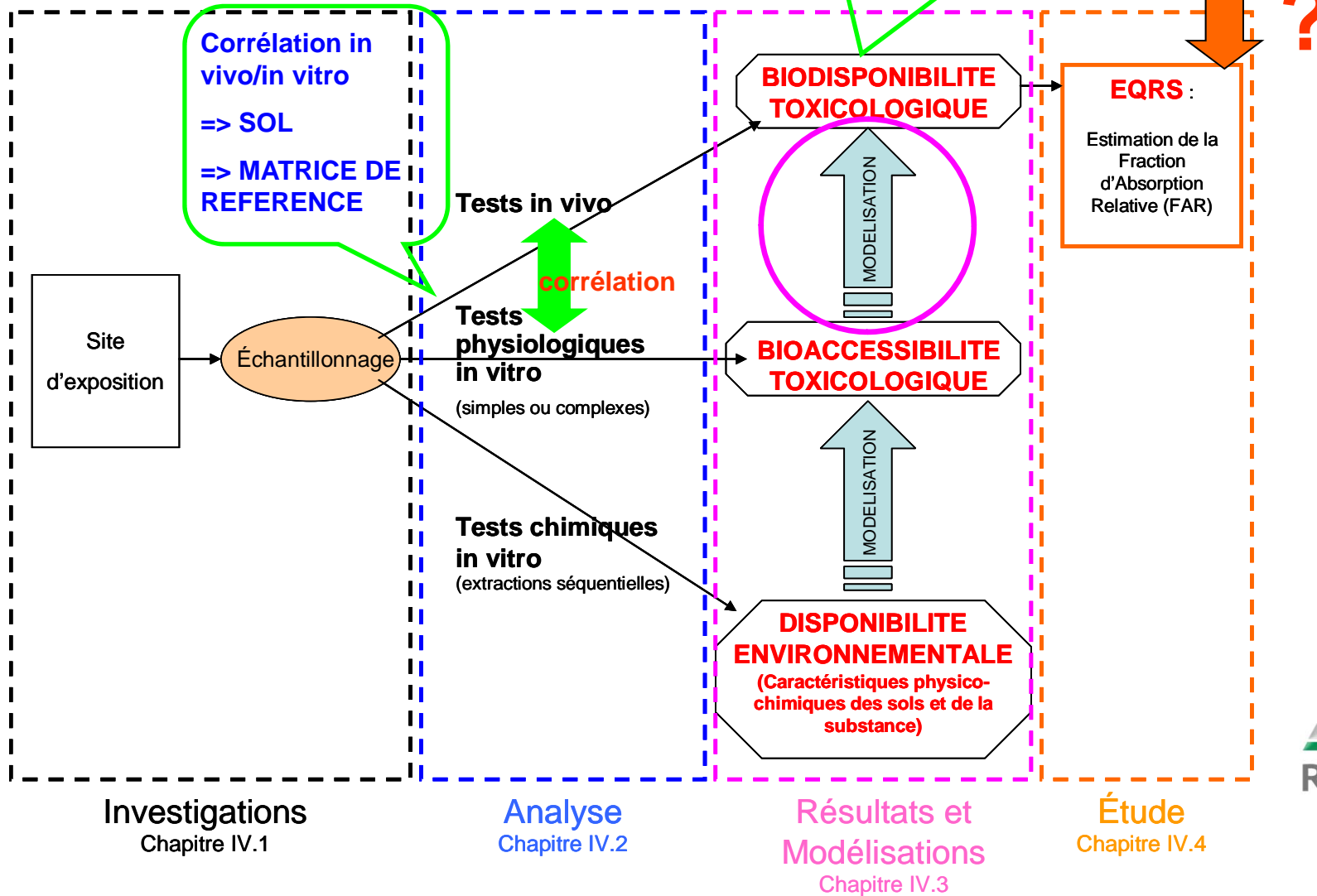
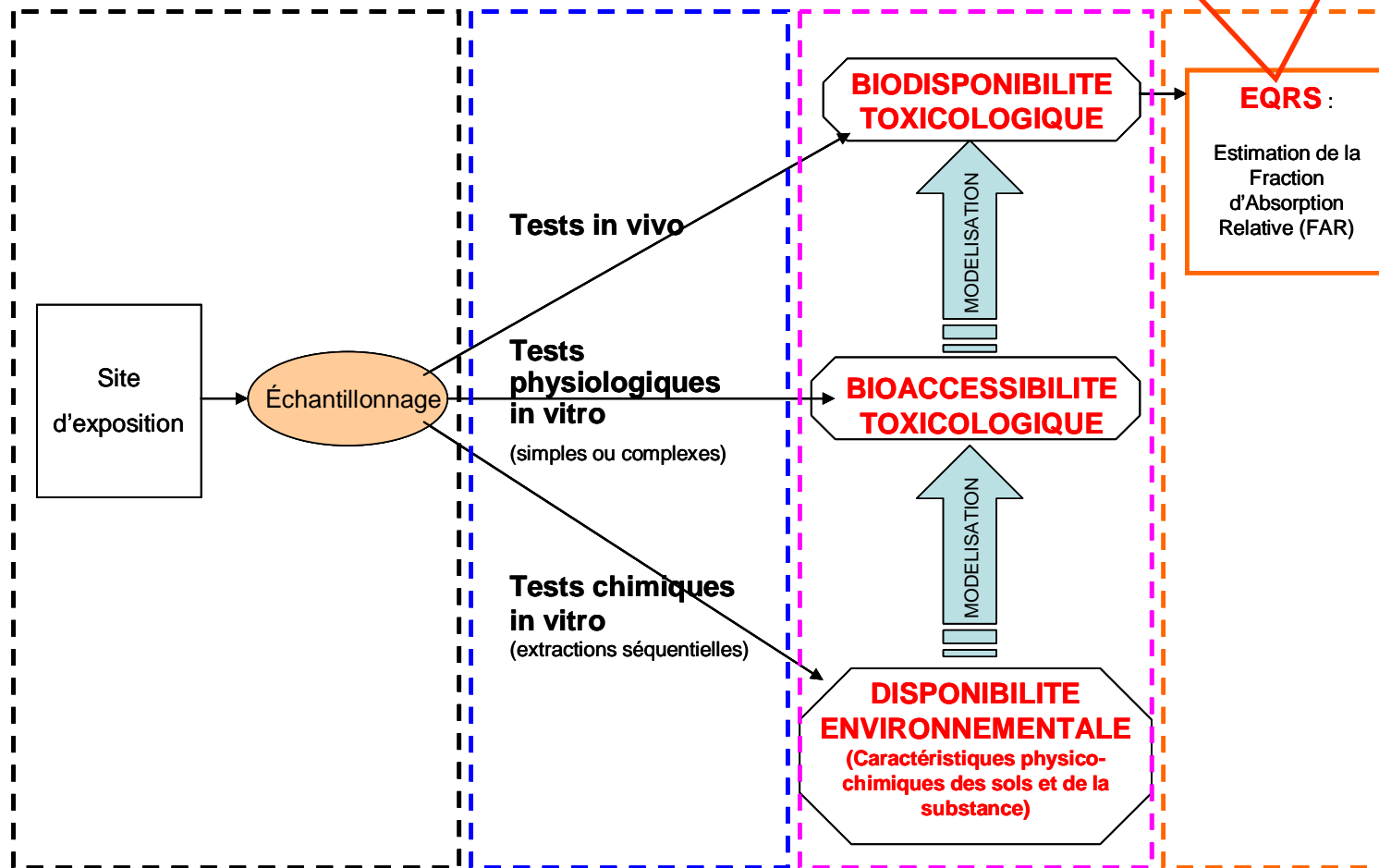


Schéma général

$$FAR = BD_{sol} / BD_{ref\ VTR}$$



Investigations
Chapitre IV.1

Analyse
Chapitre IV.2

Résultats et
Modélisations
Chapitre IV.3

Étude
Chapitre IV.4



Détermination de FAR



- Utilisation des **équations de corrélation** issues des validations *in vivo/ in vitro*

À condition que... les matrices de référence et modèles expérimentaux animaux dans l'étude toxicologique VTR et l'étude de corrélation in vivo/in vitro soient similaires

$$BD_{sol} = BA_{sol} \times \overbrace{[AB \times M]}^{100\%}$$

- A partir du **résultat brut de bioaccessibilité absolue** (**BA_{sol}**), puis estimation théorique du FAR

$$(FAR = BD_{sol} / BD_{ref} VTR \approx BA_{sol} / BD_{ref} VTR)$$

À condition que... il n'y ait pas de sous-estimation potentielle du résultat brut de bioaccessibilité (BA_{sol}), et que la BD_{ref} VTR soit connue.

L'intégration des notions de bioaccessibilité/biodisponibilité est-elle pertinente ?

OUI

NON

- Choix du test *in vitro* validé *in vivo* (RIVM, FOREhST, UBM)
- Détermination du **FAR**. En fonction des conditions remplies ou non, la **valeur** sera :

- Étude de la spéciation « *minéralogique* » de la substance via des extractions séquentielles
- Recherches bibliographiques

Intégrée dans le calcul, en étude principale de l'EQRS

Intégrée en analyse des incertitudes de l'EQRS
Discussion avec Administration

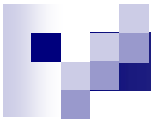
Non intégrée dans l'EQRS

Données intégrées en analyse des incertitudes de l'EQRS
Discussion avec Administration



Application

Équations de corrélation utilisables (matrice et/ou modèles animaux similaires)	Équations de corrélation non utilisables (matrice et/ou modèles animaux différents)
Arsenic (UBM, RIVM, SBRC) Cadmium (UBM, RIVM)	Plomb => RBALP / SBRC ? Antimoine => pas d'intégration des notions BA/BD HAP => pas d'intégration des notions BA/BD



Perspectives

Perspectives

- Suites de l'étude :
 - Développer les connaissances sur les composés organiques – versions avec nourriture
 - Étude de marché sur le coût et la qualité des tests physiologiques *in vitro* développés en Europe

- Applications pratiques

Applications pratiques - ICF

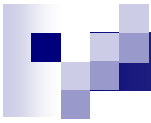


- Cas d'étude : réhabilitation environnementale d'un ancien site industriel d'environ 20 ha
- Pollution diffuse, anthropique, à l'arsenic (entre autre)
- Diagnostics, EQRS, travaux de réhabilitation, ARR
- **Demande de la DREAL** d'approfondir la notion de bioaccessibilité/biodisponibilité de l'arsenic (établie initialement à 2% sur l'ensemble du site)
- Approfondir les connaissances sur l'estimation de la biodisponibilité en réalisant des tests physiologiques *in vitro* (en cours)
- Calcul du FAR et intégration dans les calculs de risque => optimisation des mesures de gestion (recouvrement)

Applications pratiques - EEE



- Partenariat avec groupe : recherches de HAP dans des solutions digestives obtenues selon divers protocoles
- Sollicitations pour réalisation de tests de bioaccessibilité (As, Pb, Cd, Cu)
- Essais UBM sur sols de référence (en cours) et sols pollués : BAC As
- Inclusion dans projets de recherche



Valorisations



Valorisations de l'étude

- Présentation d'un poster et résumé lors du Colloque Adebitech : 15-16 novembre 2011
- Articles soumis (réponse en attente) à ERS :
Environnement Risques et Santé
Intégration de la notion de bioaccessibilité/biodisponibilité dans les évaluations de risque sanitaire :
 - Partie 1 : État des connaissances
 - Partie 2 : Proposition d'une méthode dans le cas particulier des sites et sols pollués
- Traduction anglaise du rapport final en cours
- Mise en ligne du rapport final sur le site de RECORD prochainement

MERCI DE VOTRE ATTENTION

C. Dabin / A. Guignonnet-Sergent – ICF Environnement

claire.dabin@icfenvironnement.com



E. Gardeur - Algros / A.M. Charissou – Eurofins Expertises Environnementales

emiliegardeur-algros@eurofins.com





Membres du comité de suivi

■ RECORD – coordination

- Bénédicte Couffignal
- Gérard Keck

■ Tuteurs du projet

- ADEME : Franck Marot puis Hélène Roussel
- EDF : Julie Charton
- MEDDE : Claudine Choquet
- SITA REMEDIATION : Jean-Yves Richard
- SOCOTEC : Lauro Cimolino
- SOLVAY : Roger Jacquet
- TOTAL SA : Jean-Paul Cazalets
- TREDI : Marie-Thérèse Petit