

BIO-TOX

Toxicologie, Ecotoxicologie,
Sécurité Produits et Environnement

www.bio-tox.fr

Mélanges de polluants: état des connaissances sur leur toxicité et écotoxicités

Etude Record n° 08-0668/1A

Daniel Ribera & Julie Taberly

et

Jean-François Narbonne

Journée de restitution Record - Paris 2012



RECORD

La Toxicologie et l'Ecotoxicologie sont des sciences récentes, axées essentiellement sur l'étude des effets de composés chimiques seuls.

Les organismes vivants sont rarement exposés à une seule substance. Les expositions sont multiples tant aux composés parents qu'aux substances filles (i.e. produits de combustion ou de dégradation).

Le sujet des multi-expositions et de leurs effets est aujourd'hui très important pour :

- la population générale,
- la communauté scientifique,
- les autorités de régulation.

Références: OMS (2009), Kortenkamp *et al.* (2009)

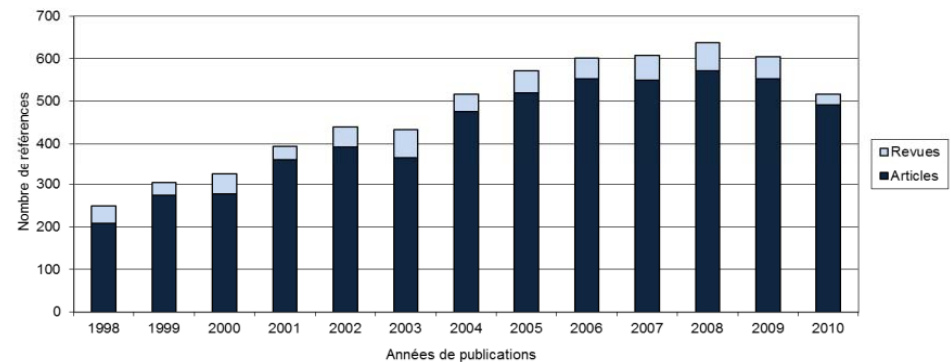
L'étude initiée par RECORD avait trois objectifs principaux:

- Réaliser un état de l'art sur les effets sanitaires et environnementaux des mélanges;
- Présenter les différentes méthodologies d'évaluation des risques sanitaires et écologiques.
- D'étudier la faisabilité des différentes méthodologies au travers d'études de cas portant sur des déchets ou effluents

Plus de 800 publications et rapports ont été analysés. Le rapport fait environ 300 pages.

Nous ne présenterons ici que quelques données clé.

Evolution du nombre de citations sur les dix dernières années pour la requête « mixture* and *toxic* » dans la base de données Pubmed



A. Effet additif Par exemple : $2 + 3 = 5$

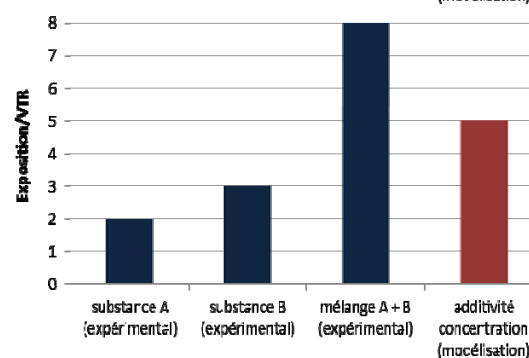
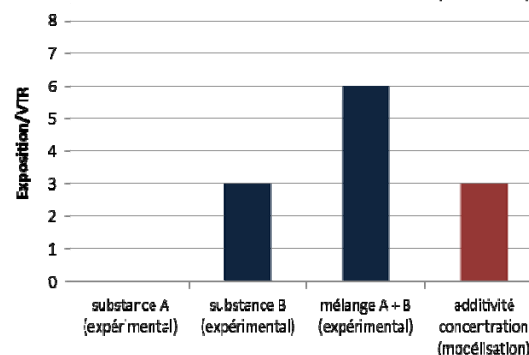
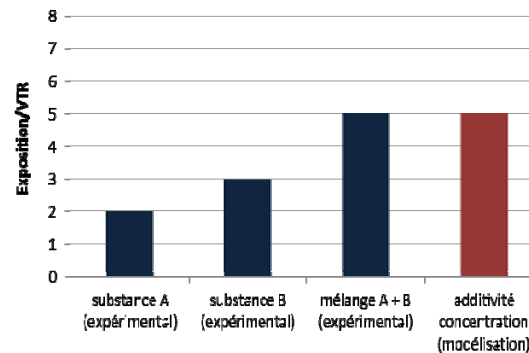
Un effet est additif lorsque l'effet combiné d'au moins deux produits chimiques est **égal à la somme des effets** de chaque produit chimique pris individuellement (aucune interaction directe).

B. Potentialisation Par exemple : $0 + 3 > 3$

La potentialisation survient lorsqu'une substance qui n'a habituellement **pas d'effet toxique** est combinée à un produit chimique, ce qui a pour effet de rendre ce dernier **beaucoup plus toxique**.

C. Synergie Par exemple : $2 + 3 > 5$

La synergie est un phénomène par lequel plusieurs facteurs ou influences agissant ensemble créent un **effet plus grand que la somme des effets** attendus s'ils avaient opéré indépendamment, ou créent un effet que chacun d'entre eux n'aurait pas créé isolément.

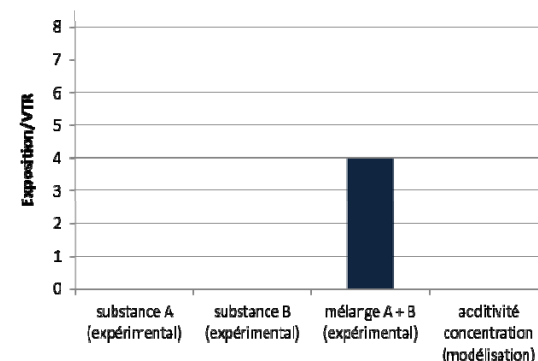
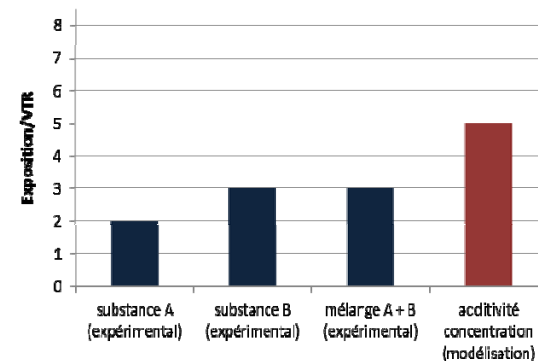


D. Antagonisme Par exemple: $2 + 3 < 5$

L'antagonisme est le contraire de la synergie. Il survient lorsque l'effet combiné d'au moins deux composés est **moins toxique** que les effets individuels des substances.

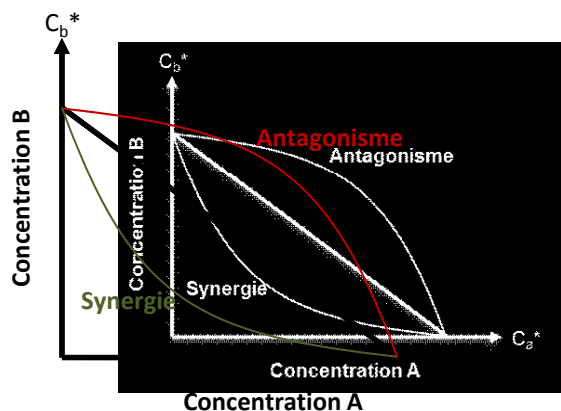
E. Action coalitive Par exemple : $0 + 0 = 4$

L'action coalitive est constatée lorsque chacune des substances prises individuellement ne produit **pas d'effets toxiques**, mais que leur **combinaison est toxique**.



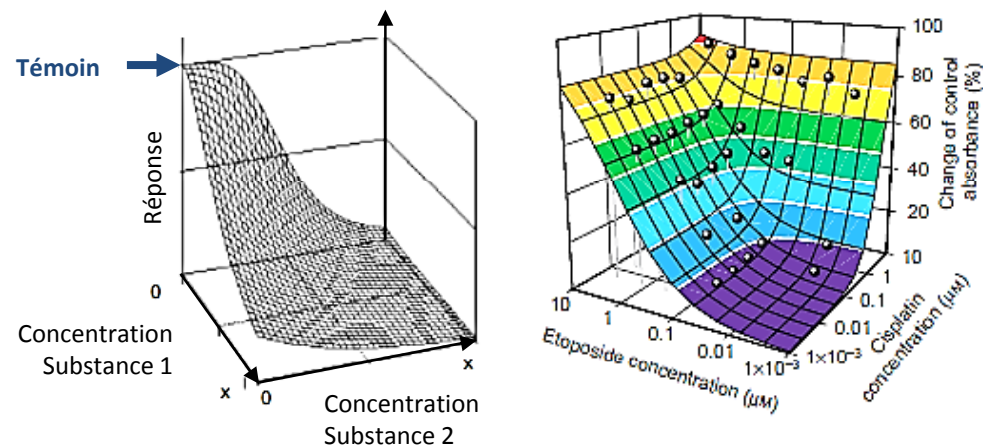
Illustrations de la toxicité d'un mélange

Isobologramme



C_i^* représente la concentration de la substance i d'un mélange de n composés ($i=1...n$) ayant un effet total E .

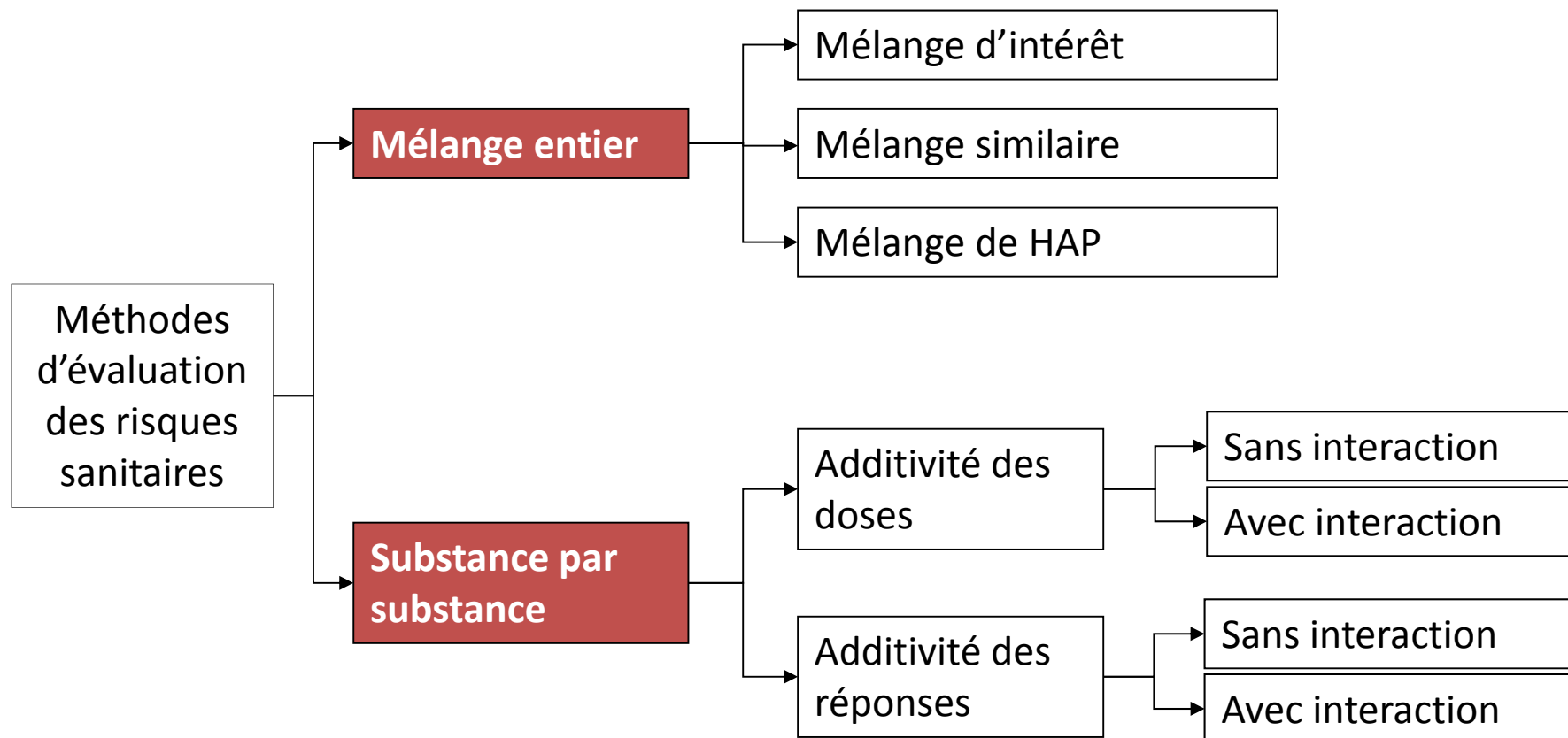
Surfaces de réponse



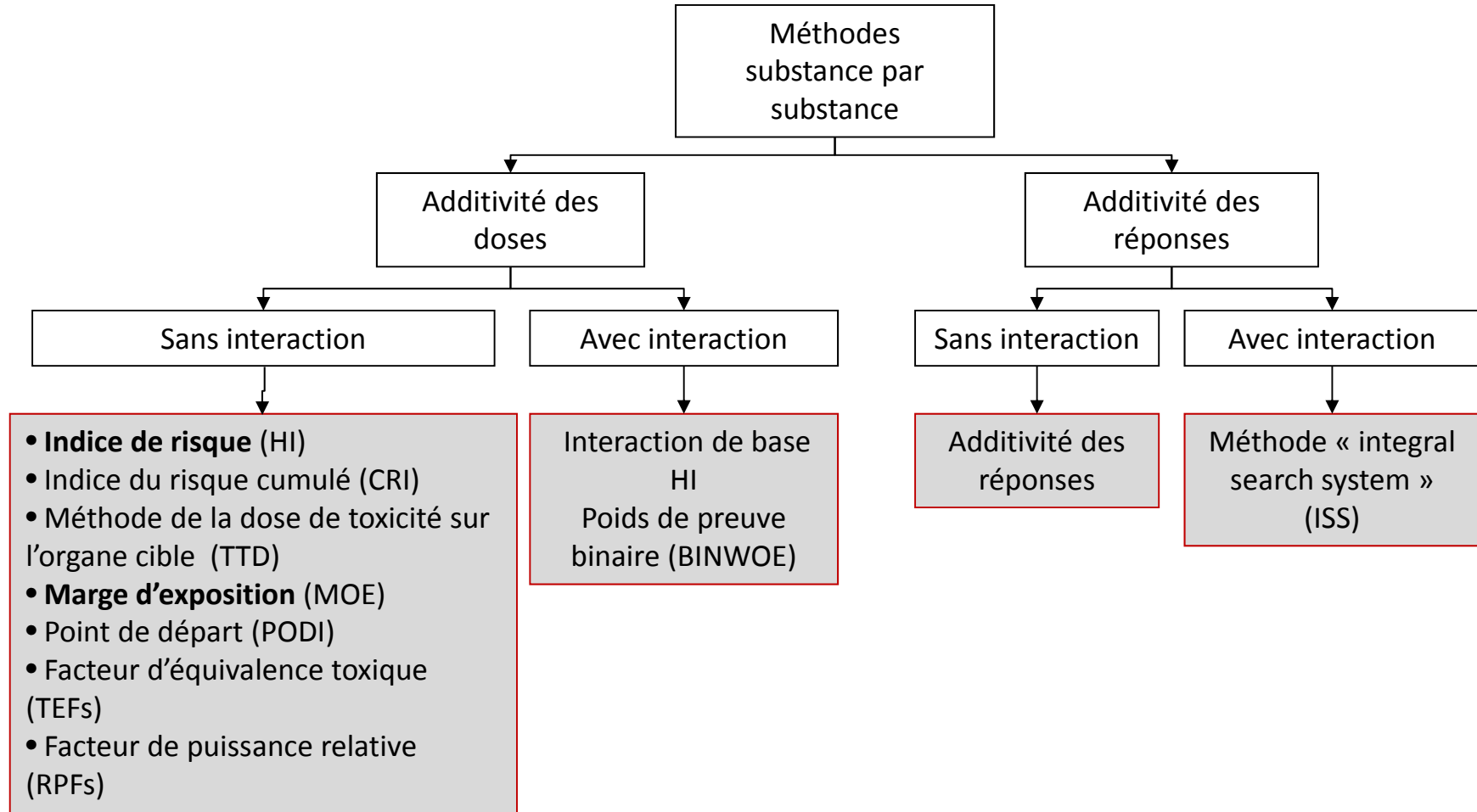
La toxicité d'un mélange dépend de :

- la concentration de chaque constituant,
- de la durée d'exposition,
- de la séquence d'administration,
- de la fréquence d'exposition,
- de la susceptibilité individuelle ...

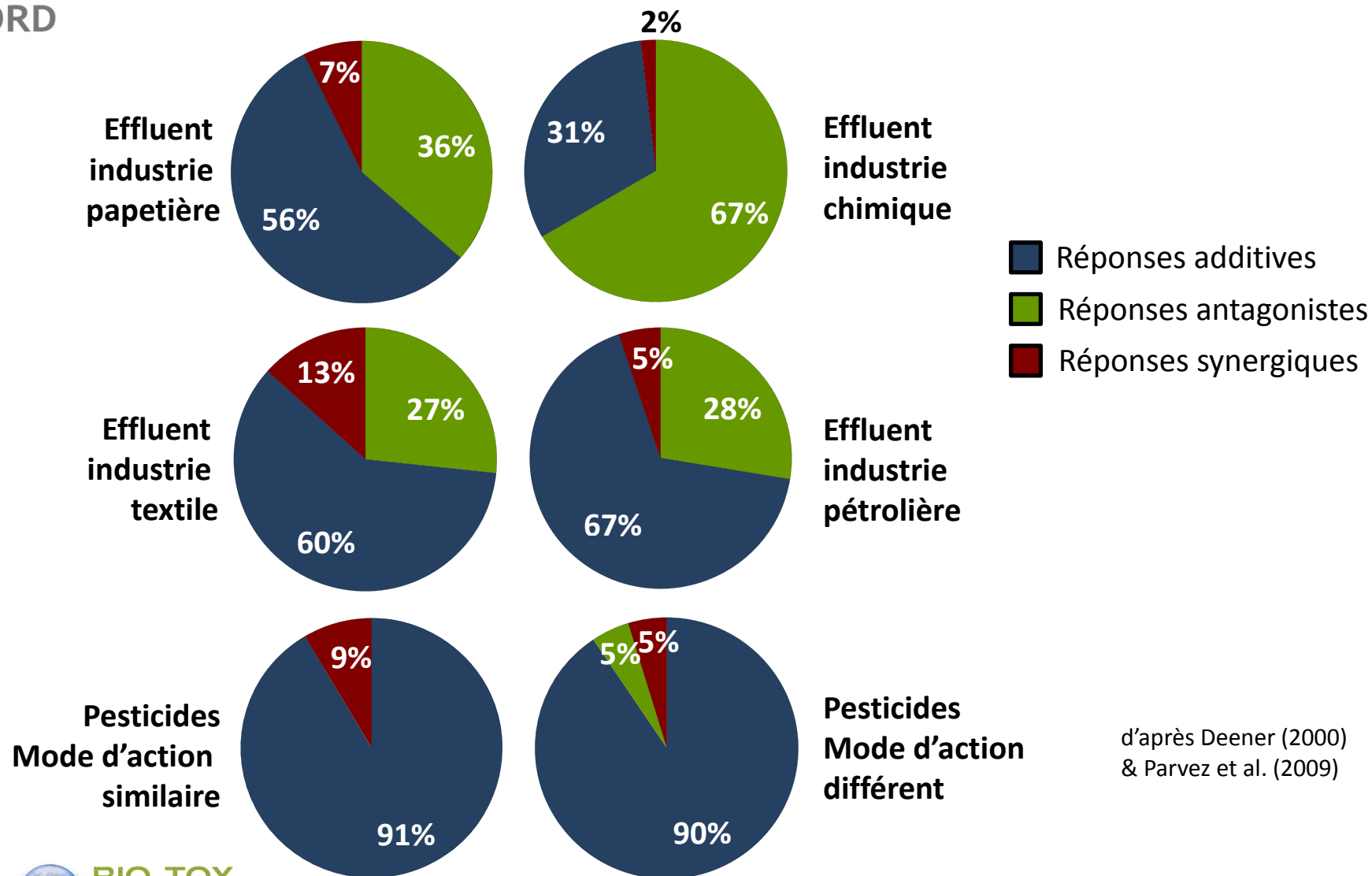
deux types d'approches pour évaluer les mélanges



Exemple de méthodes d'évaluation des risques sanitaires



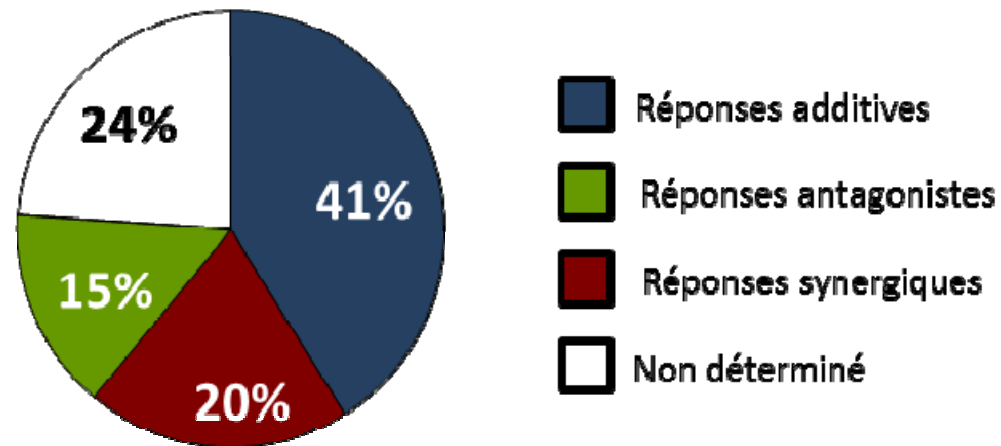
Occurrence des interactions (écotoxicité)



d'après Deener (2000) & Parvez et al. (2009)

Occurrence des interactions (toxicité)

Interactions binaires issues d'études d'évaluation des risques sanitaires de sites de déchets dangereux (d'après Pohl *et al.* 2009)



Problèmes:

la plus part des études ne sont pas « designées » pour étudier des interactions
Quid des mélanges plus complexes?



RECORD

Bilan

interactions toxicologiques

1. Des interactions sont possibles.
2. Interactions si « même mode d'action » ou « même(s) organe(s) cible(s) » (les 2 ensembles pas obligatoirement).
3. Hors biais méthodologique, Kortenkamp et al (2009) pensent que les résultats sont proches des modèles d'additivité.

interactions écotoxicologiques

1. Des interactions sont possibles (effets aigus et chroniques).
2. Plus le mélange est complexe plus le principe d'additivité des concentrations est vérifié (« hypothèse de l'entonnoir »).
3. Possibilité de s'affranchir du mode d'action des substances.

Mais,
nombre limité d'études sur des mélanges « réalistes »

les faibles doses

à des doses inférieures à leur NOAEL, des interactions sont possibles (effets combinés)
mode d'action similaire => additivité des concentrations ou des réponses
mode d'action différents => résultats plus ambigus (tantôt effet combiné, tantôt pas)

Développement de nouveaux outils permettant:

- Une meilleure appréhension de la phase toxicocinétique: **modèles PBPK**
- De collecter des informations toxicologiques ou écotoxicologiques sur les substances qui en sont dénuées: **modèles QSAR**
- D'explicitier les mécanismes d'action: **méthodes « omiques »**
- Développement de **tests de screening** sur les mélanges (ex. programme Cotox de l'ADEME)

- ❖ Toxicité et écotoxicité d'un mélange suit généralement un **modèle d'additivité des concentrations/doses ou des réponses** (*y compris lorsque les substances sont présentes à très faibles doses (inférieures à leurs NOAEL/NOEC)*)
- ❖ Mais : **Limites et incertitudes** à ces modèles (sur les modes d'action, le nombre de substances constitutives, les ratios de doses, les délais et fréquences d'expositions ...)
- ❖ **Méthode à privilégier: méthodes du mélange d'intérêt** pour s'affranchir des possibles interactions supra- ou infra-additives.
- ❖ **En absence de données sur le mélange: HI** pour les risques sanitaires et **PEC/PNEC** pour les risques écologiques



RECORD

Composition du groupe de suivi

Nous tenons à remercier l'ensemble des tuteurs. Leur contribution a été très importante tout au long de cette étude tant par leur connaissances sur ce sujet que par leurs remarques et soutiens.

José-Javier ALONSO AGUADO (TOTAL)

Lauro CIMOLINO (SOCOTEC)

Marion CREST (SUEZ ENVIRONNEMENT)

Isabelle DEPORTES (ADEME)

Matthias GROTE (EDF)

Kémi SERIKI (VEOLIA ENVIRONNEMENT)

Jeanne SERRE (VEOLIA)

Magali BOIZE (EDF)

Bénédicte Couffignal (Association Record),

Gérard Keck (VETAGRO Lyon / RECORD)

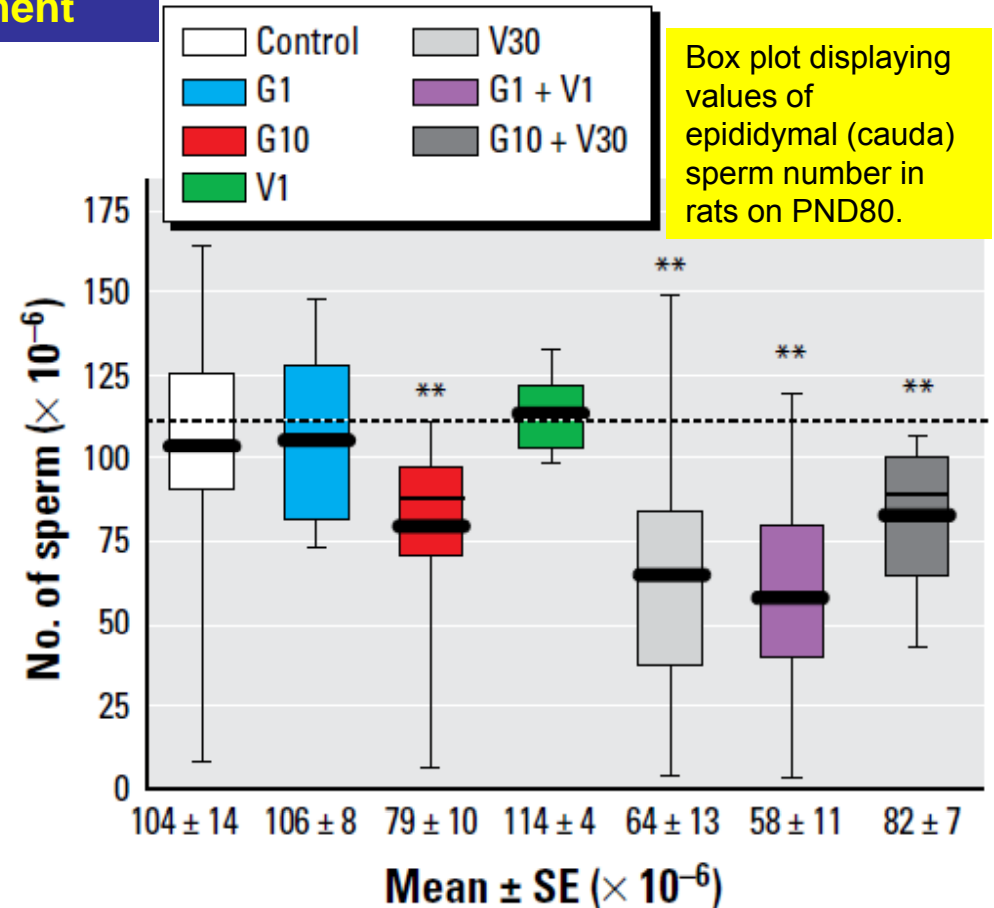
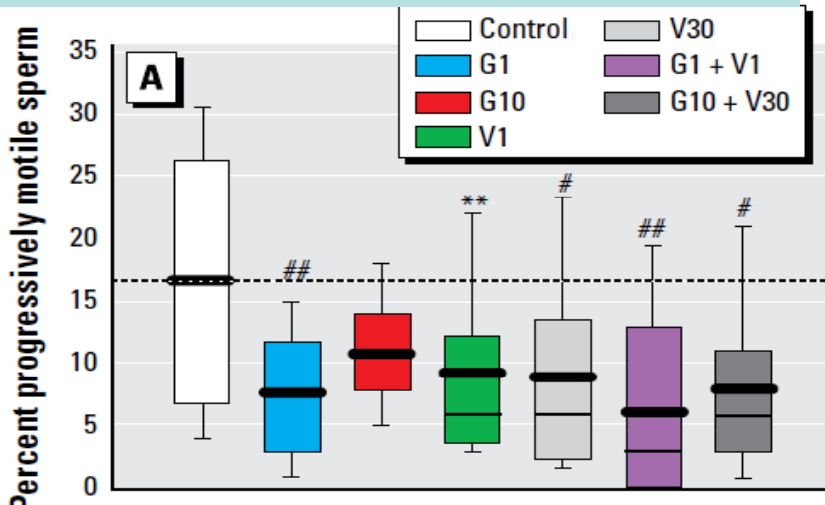
Effets des faibles doses et des cocktails: Etude expérimentale et dans l'environnement

Jean François NARBONNE
Université Bordeaux 1

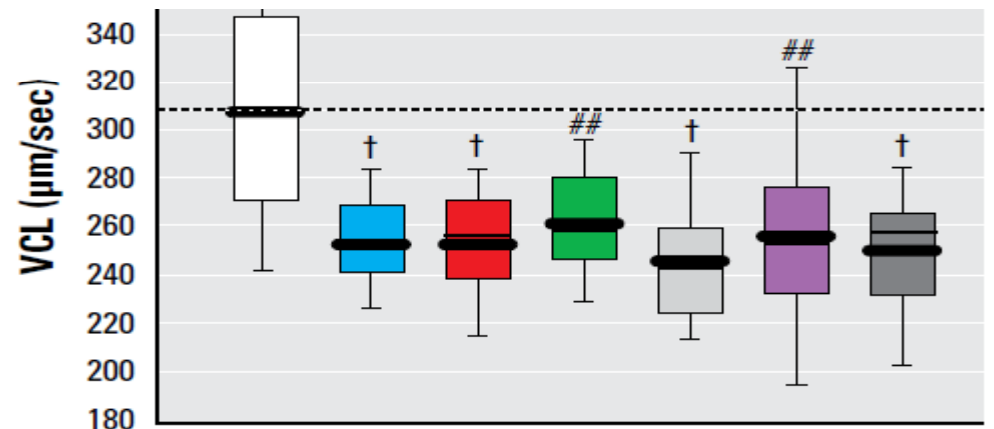
Exposure to a Low-Dose Mixture of Genistein and Vinclozolin Modifies the Reproductive Axis, Testis Transcriptome, and Fertility

Florence Eustache et al.

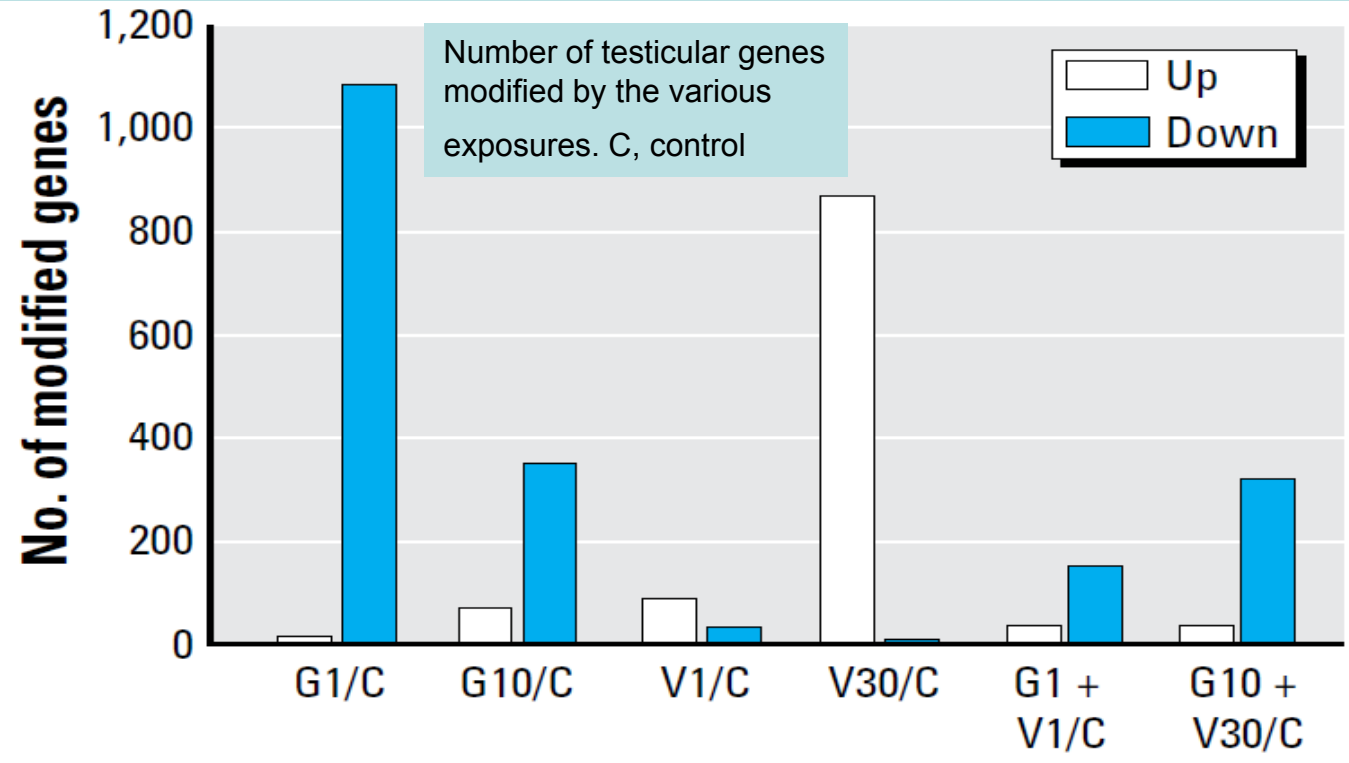
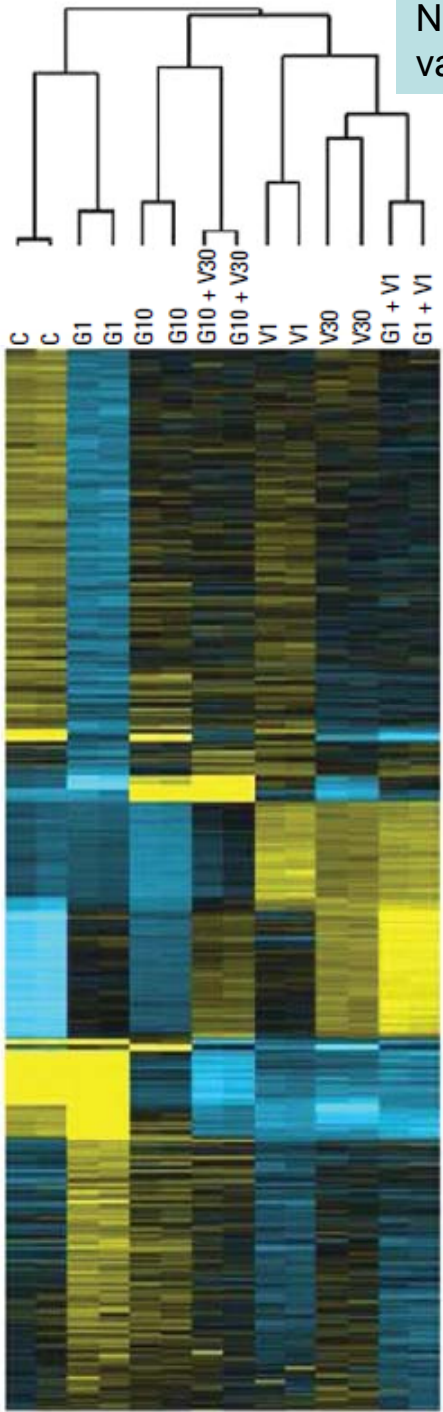
Box plot displaying values, of sperm progressive motility
(A), and curvilinear velocity (VCL) (C) in rats on PND80



Box plot displaying values of epididymal (cauda) sperm number in rats on PND80.



Nonsupervised hierarchical classification revealing seven gene clusters according to the various exposure protocols. C, control.

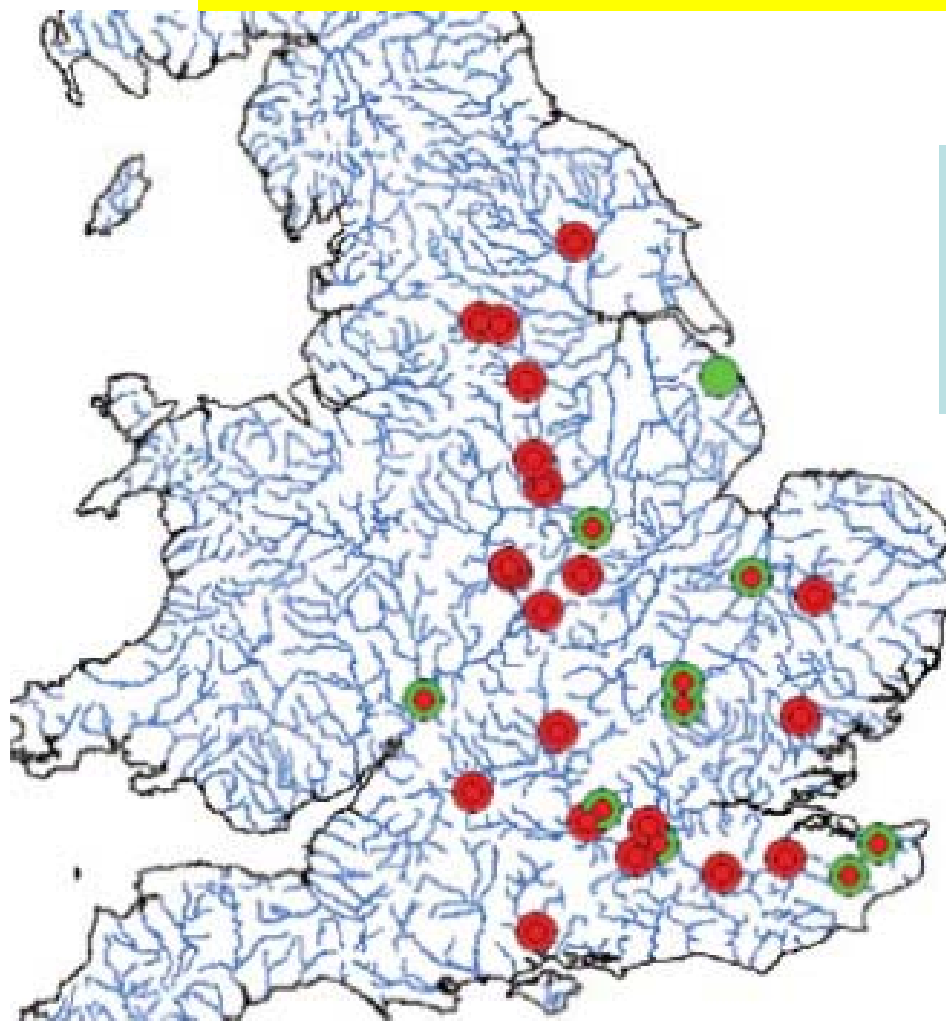


CONCLUSION

- The low-dose mixture and high-dose vinclozolin produced the most significant alterations in adults: decreased sperm counts, reduced sperm motion parameters, decreased litter sizes, and increased postimplantation loss
- Our study shows that chronic exposure to a mixture of a dose of a phytoestrogen equivalent to that in the human diet and a low dose—albeit not environmental—of a common antiandrogenic food contaminant may seriously affect the male reproductive tract and fertility

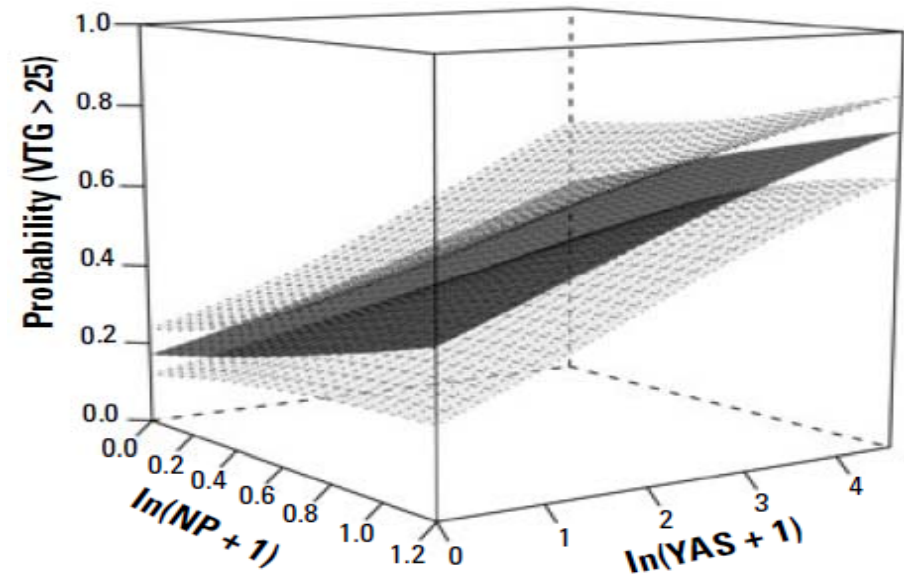
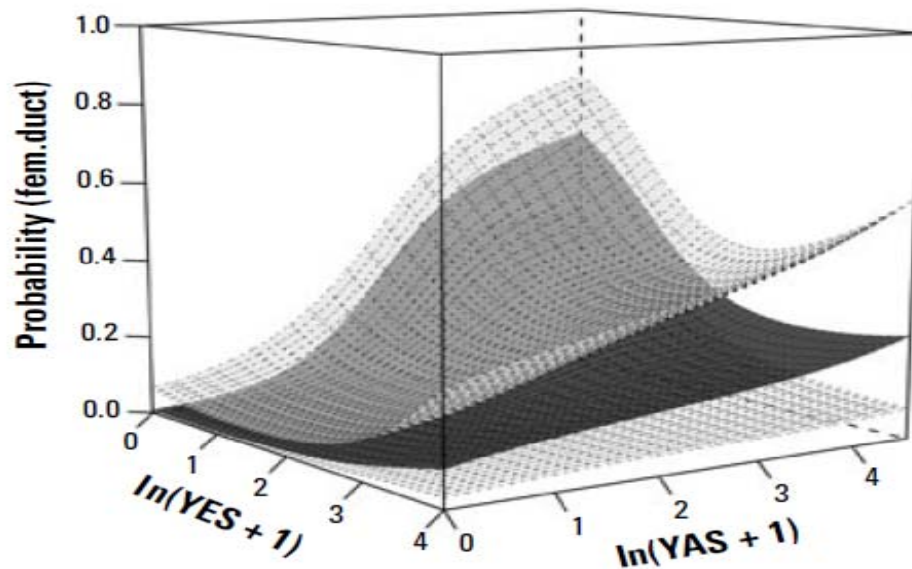
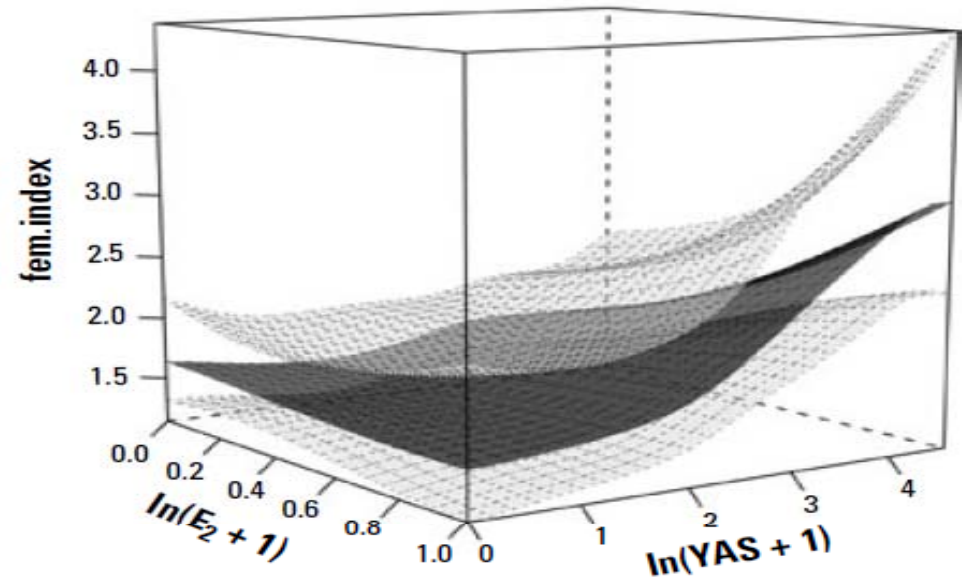
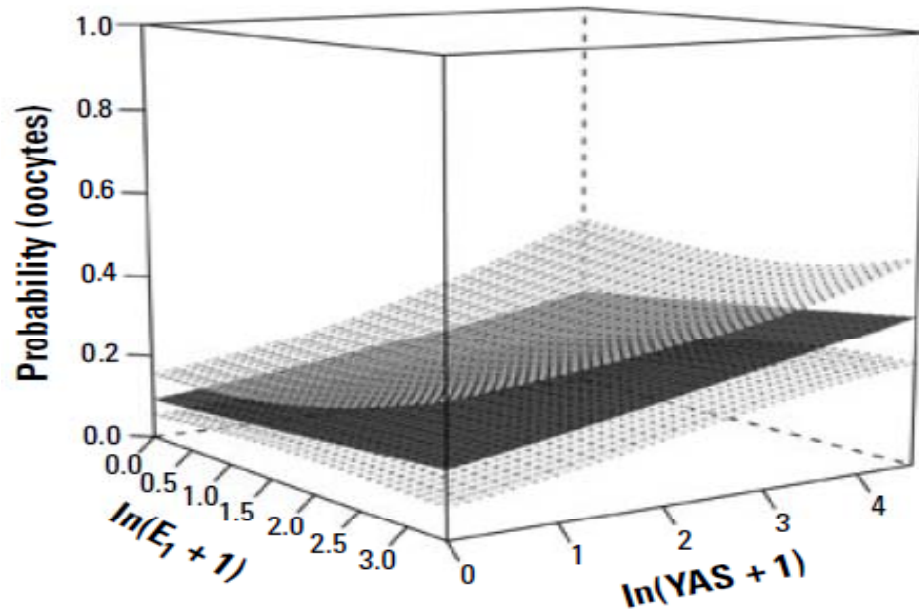
Statistical Modeling Suggests that Antiandrogens in Effluents from Wastewater Treatment Works Contribute to Widespread Sexual Disruption in Fish Living in English Rivers

Susan Jobling, Robert.W. Burn, Karen Thorpe, Richard Williams and Charles Tyler



Estrogenic activities in the rivers ranged from 0.04 to 23.21 ng EEQ/L Antiandrogenic from 0 to 100.12 µg flutamide equivalents/L
NP and E1 were present in river water, with concentrations of NP ranging from 0.003 to 2.079 µg/L, and at E1 concentrations ranging from 0.01 and 24.09 ng/L

Map showing the overlap in spatial distribution of estrogenic (small circles) and antiandrogenic (large circles) activity in the U.K WWTWs sampled. Red indicates the presence of activity; green indicates that no activity was found.



CONCLUSION

- In addition to the estrogenic substances, antiandrogenic activity was prevalent in almost all treated sewage effluents tested.
- The interactions between the cocktail constituents differs related to the parameter measured in fish reproductive function (cumulative, antagonist, synergic...).