



Prise en compte des particularités physiologiques, toxicologiques et comportementales pré- et postnatales de l'enfant dans l'évaluation des risques sanitaires

Marie Jailler, Nathalie Bonvallot, Aurélie Mathieu, Christophe Rousselle, Philippe Glorennec

► To cite this version:

Marie Jailler, Nathalie Bonvallot, Aurélie Mathieu, Christophe Rousselle, Philippe Glorennec. Prise en compte des particularités physiologiques, toxicologiques et comportementales pré- et postnatales de l'enfant dans l'évaluation des risques sanitaires. *Environnement, Risques & Santé*, 2016, 15 (6), pp.550-554. 10.1684/ers.2016.0940 . hal-02294825

HAL Id: hal-02294825

<https://hal.science/hal-02294825>

Submitted on 28 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



PRISE EN COMPTE DES PARTICULARITÉS PHYSIOLOGIQUES, TOXICOLOGIQUES ET COMPORTEMENTALES PRÉ- ET POSTNATALES DE L'ENFANT DANS L'ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES

Résumé. Lors de la réalisation d'une évaluation des risques sanitaires en France, on distingue habituellement l'adulte et l'enfant séparément, en leur attribuant des paramètres d'exposition spécifiques. Sur la base de l'état de l'art dans les domaines de la physiologie, l'épidémiologie, la toxicologie et du comportement de l'enfant, la section Méthodologie de l'évaluation des risques sanitaires de la Société française de santé et environnement (SFSE) a échangé sur ce thème au cours de l'année 2015. À l'issue de ces échanges, la section estime que les spécificités de l'enfant pourraient être davantage prises en compte dans les évaluations des risques sanitaires réglementaires (installations classées pour la protection de l'environnement [ICPE], sols pollués) en France. Pour tenir compte d'effets particuliers, des valeurs toxicologiques de référence spécifiques ou des facteurs d'ajustement pourraient être utilisés. De même, l'évaluation de l'exposition gagnerait à être réalisée avec un découpage plus fin des tranches d'âges. Des guides ou directives spécifiques seraient de nature à familiariser les évaluateurs de risque avec cette évolution souhaitable.

Abstract

Consideration of pre- and post-natal physiological, toxicological and behavioral characteristics of children in health risk assessments

Regulatory human health risk assessments in France usually consider adults and children separately and examine specific exposure factors for each. The "Methodology in human health risk assessment" Section of the SFSE held discussions on the latest developments in physiology, epidemiology, toxicology, and child behavior in 2015. Following these discussions, the Section concludes that children's characteristics should be considered in more detail in regulatory risk assessments in France. To take particular effects into account, specific toxicity values or adjustment factors could be used. Exposure assessment would also be improved if conducted for narrower age groups. Specific instructions or guidelines could help familiarize assessors with this valuable development.

Contexte

La santé des enfants peut être particulièrement affectée par des expositions environnementales, qu'elles soient *in utero* ou pendant les premières années de la vie, ainsi que l'illustrent les deux exemples suivants. À Corby, au Royaume-Uni, des malformations des mains et des pieds de 16 enfants ont été attribuées à une exposition environnementale. Leurs mères avaient été exposées pendant la grossesse aux poussières chargées en métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et dioxines émises lors d'un gigantesque chantier de réhabilitation d'un ancien site sidérurgique [1]. Le plomb, largement utilisé et présent dans l'environnement, a été identifié comme responsable d'effets sur le développement de l'enfant, y compris à faibles doses [2]. L'enfant est apparu plus sensible que l'adulte mais aussi, à contamination égale de

l'environnement, plus exposé. On peut également noter que l'exposition n'est pas uniforme pendant l'enfance, avec un pic aux alentours de cinq ans [3].

La section Méthodologie d'évaluation des risques sanitaires de la Société française de santé et environnement (SFSE) a pour objectif de favoriser les échanges entre ses membres et de contribuer à l'amélioration des évaluations des risques sanitaires. En 2015, la section a choisi de travailler sur la prise en compte des spécificités des enfants, incluant la période prénatale, dans les évaluations des risques sanitaires.

Elle s'est fixée comme objectif de rassembler les connaissances provenant de domaines variés (physiologie, épidémiologie, toxicologie, comportement) permettant de mieux appréhender les spécificités de l'exposition de l'enfant dans le cadre de l'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS). À ce jour, l'évaluation des risques considère souvent séparément deux cibles : l'enfant et l'adulte en leur attribuant globalement un poids, un volume respiratoire et un comportement alimentaire différent. Pourtant, l'*United States Environmental Protection Agency* (US EPA) recommande déjà en 2005 de ne plus considérer l'enfant comme une sous-population unique [4] et d'estimer son exposition en la pondérant selon différents groupes d'âge, ceci afin de tenir compte des périodes plus sensibles d'exposition à certains polluants [5]. D'après l'US EPA [6, 7], les enfants peuvent être plus exposés et plus sensibles que les adultes car :

- ils consomment plus de certains aliments par unité de poids que les adultes ;
- ils ont un comportement main-bouche et une évolution au sol plus importante ;
- ils ont un ratio surface corporelle/poids supérieur à celui de l'adulte ;
- ils présentent de rapides changements comportementaux et physiologiques.

Pour mener ces travaux, la section a organisé deux ateliers sous forme de présentations-discussions.

– L'atelier du 24 mars 2015 était consacré à la susceptibilité des enfants et leur prise en compte en évaluation des risques sanitaires avec trois interventions discussions avec Nathalie Bonvallot (École des hautes études en santé publique [EHESP]-Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail [Irset]), Cécile Chevrier (Institut national de la santé et de la recherche médicale [Inserm]-Irset) et Aurélie Mathieu (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Anses]).

– Celui du 22 septembre 2015 était consacré à l'évaluation de l'exposition avec la présentation d'un séminaire de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) « *Report On OECD Workshop On Children's Exposure To Chemicals* » de 2014 (Vincent Grammont), une discussion autour du « *Child-specific Exposure Factor Handbook* » de l'US EPA (Sylvaine Ronga), et un comparatif de facteurs d'exposition (quantité de sol ingéré, consommation de légumes, autoconsommation, etc.) sélectionnés par différents pays (Marie Jailler).

Cet article résume les échanges de la section sur ce thème.

Spécificités de l'enfant

Depuis la fécondation jusqu'à l'âge adulte, « l'être en construction » subit de multiples évolutions notamment sur le plan physiologique. Les périodes pré- et postnatales ainsi que la période de la puberté peuvent être considérées comme critiques, selon les polluants et les effets. Des différences toxicocinétiques peuvent influencer l'absorption et la distribution des substances dans l'organisme (différences de flux sanguin, de capacité de liaisons plasmatiques, etc.). La période prénatale est critique, à un moment ou un autre, lors de la formation des organes, des systèmes ou de leur maturation. Cela est principalement lié au fait que le développement est un processus extrêmement complexe pendant lequel l'organisme subit de nombreuses migrations cellulaires et des processus morphogénétiques influencés par des mécanismes moléculaires très précis et aboutissant à la mise en place des tissus fondamentaux (formation du tube neural, structures uro-génitales primitives, différenciation sexuelle, mise en place des voies aériennes et de tous les organes, différenciation des cellules du système nerveux central, etc.). La vulnérabilité du fœtus aux facteurs environnementaux est donc critique, principalement à partir de la 3^e semaine de grossesse lorsque la circulation foeto-maternelle est opérationnelle. En période postnatale, les systèmes tissulaires poursuivent leur croissance et leur maturation. Ainsi par exemple, le système respiratoire ne sera complètement opérationnel que vers l'âge de 7 ans (formation des sacs alvéolaires définitifs, défenses anti-oxydantes, immunité) [8]. D'un point de vue neurodéveloppement, la période jusqu'à 2-3 ans est physiologiquement cruciale du fait de la mise en place des gaines de myéline (permettant le passage de l'influx nerveux), de la croissance des neurones et de la formation de très nombreuses connexions synaptiques [9]. Ensuite, des phénomènes « d'élagage synaptique », importants vers l'âge de 3-6 ans, permettent de remodeler le cortex cérébral jusqu'à la fin de l'enfance (et même après). Ces connexions synaptiques ont un rôle important dans le développement cognitif. Pour les effets sur la reproduction, la période prénatale est critique pour le développement des organes tandis que la période post-natale (jusqu'à la puberté) l'est pour la maturation. Dans tous les cas, l'influence hormonale est

absolument cruciale pendant ces périodes, à la fois pour le système reproducteur et le système nerveux (hormones stéroïdiennes et hormones thyroïdiennes principalement). De plus, chez le garçon, ce n'est qu'à partir de la puberté que les spermatogonies se différencieront en spermatozoïdes sous l'influence de la testostérone de nouveau sécrétée par les cellules de Leydig. Une altération des cellules souches à tout moment de l'enfance peut donc conduire à une altération de la production des spermatozoïdes qui ne sera visible qu'après la puberté [10]. Sur les aspects cancérogènes, les enfants sont plus sensibles du fait d'une division cellulaire plus rapide, et d'une moindre maturité des mécanismes de réparation de l'ADN.

En toxicologie, les études doivent tenir compte de ces susceptibilités particulières. Si, en recherche, le protocole est toujours adapté à l'objectif, en termes d'observations et de fenêtre d'exposition, les évaluations réglementaires doivent se conformer aux lignes directrices de l'OCDE [11] et [12], qui concernent uniquement les effets sur la fertilité et le développement (en lien principalement avec la reproduction et la neurotoxicité). Pour les essais de cancérogénèse, les rongeurs sont généralement exposés à l'âge adulte uniquement, ce qui ne reflète pas les vulnérabilités potentielles de l'enfant. Dans REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*), ces tests sont appliqués pour les substances produites à plus de 100 t/an, voire plus de 1 000 t/an pour les études de cancérogénèse.

Grâce au développement des cohortes longitudinales, l'épidémiologie a pu, ces dernières années, apporter de nouvelles preuves du rôle des substances chimiques sur la santé développementale. En s'appuyant sur des hypothèses de mécanismes biologiques de toxicité classique mais aussi de perturbation endocrinienne et de programmation épigénétique, ces recherches s'intéressent à la mesure d'effets subcliniques pendant l'enfance, qui pourraient avoir des conséquences sur la santé à plus long terme. Les difficultés spécifiques des recherches menées sur le neurodéveloppement des enfants sont liées à la sensibilité des outils de mesure du neurodéveloppement en fonction des âges et des cultures, à la prise en compte des fenêtres critiques d'exposition, à la sélection et au choix des nombreux facteurs de confusion (vulnérabilité sociale, co-morbidité et trajectoire de santé, susceptibilité génétique, etc.), à la possibilité de mécanismes compensatoires et à l'évaluation des relations « dose-réponse » possiblement non linéaires. À travers deux exemples de neurotoxiques connus, le plomb et les insecticides organophosphorés, il est clairement montré un rôle néfaste des expositions à la fois pré- et postnatales sur le neurodéveloppement des enfants de façon répétée dans plusieurs cohortes. Les polluants étudiés et *a fortiori* ceux avec des conclusions concordantes dans la littérature sont encore peu nombreux par rapport à l'ensemble des substances chimiques auxquelles sont exposés aujourd'hui les enfants.

Concernant la prise en compte des susceptibilités des enfants lors de la construction des valeurs toxicologiques de référence (VTR), les pratiques diffèrent selon les agences.

Pour les effets à seuil, l'US EPA, Santé Canada et l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) estiment que les VTR qu'ils élaborent sont protectrices pour la population générale y compris les enfants, car la prise en compte d'un facteur d'incertitude intra-espèce (UF_H) est suffisamment protectrice. D'autres agences – Danish EPA, Agence suédoise des produits chimiques (KEMI), *National Institute for Public Health and the Environment* (RIVM), *Office of Environmental Health Hazard Assessment* (OEHHA), *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA), *Food and agriculture organisation*-Organisation mondiale de la santé (FAO-OMS) et *European Chemicals Agency* (ECHA) – considèrent, *a contrario*, que la VTR ne protège pas les enfants. Le Centre national de référence (NRC), le Danish EPA, le RIVM, le KEMI et l'OEHHA suggèrent de vérifier que le facteur d'incertitude intra-espèce (UF_H) est suffisamment protecteur et recommandent d'appliquer au cas par cas un facteur d'incertitude supplémentaire. Le JECFA considère que les doses journalières admissibles (DJA) couvrent l'ensemble de la population mais ne s'appliquent pas aux nouveau-nés et nourrissons de moins de 12 semaines. Enfin, l'ECHA et l'OEHHA ont choisi de construire des VTR spécifiques aux enfants. L'Anses considère que les VTR à seuil existantes protègent l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles telles que les enfants, sauf si des données spécifiques à la substance suggèrent une sensibilité accrue des enfants [13]. Dans ces cas, ces données doivent être utilisées pour construire une VTR spécifique, ou un facteur additionnel pourra être utilisé.

Pour les effets sans seuil, l'US EPA, le *German Environment Agency* (UBA) et l'OEHHA suggèrent d'appliquer un facteur multiplicatif d'ajustement lors du calcul de risque, et non lors du calcul de la VTR elle-même. Ce facteur est de 10 pour les plus jeunes (0-5 ans pour l'UBA, jusqu'à 2 ans pour l'US EPA et allant du 3^e trimestre de grossesse jusqu'à 2 ans pour l'OEHHA) et de 3 jusqu'à 16 ou 18 ans selon les agences. L'Anses estime que l'extrapolation à l'origine pour calculer l'excès de risque unitaire (ERU) est protectrice, y compris pour les enfants. Comme pour les effets à seuil, si des données suggèrent une sensibilité spécifique des enfants, ces données doivent être utilisées pour le calcul d'un ERU. Si elles ne le permettent pas, un facteur d'ajustement doit être discuté au cas par cas.

Enfin, dans le cadre d'une évaluation des risques sanitaires, les doses d'exposition des enfants aux contaminants sont calculées en prenant en compte des paramètres représentatifs du comportement et des habitudes alimentaires des enfants,

en fonction de la tranche d'âge. Ces paramètres, appelés aussi variables humaines d'exposition, sont préférentiellement obtenus à partir d'une base de données régionale ou nationale. Sur la base d'une recherche bibliographique de nombreuses études, l'US EPA a sélectionné les valeurs les plus pertinentes de facteurs d'exposition pour la population américaine et les a rassemblées dans un guide spécifique aux enfants [6] et [7]. Ces valeurs apparaissent dans la mise à jour du document de référence « *Exposure Factors Handbook* » publié en 2011 [14, 15]. Conformément à leurs recommandations, les données proposées par l'US EPA sont disponibles pour les tranches d'âge prédéterminées : de la naissance à 1 mois, 1 à 3 mois, 3 à 6 mois, 6 à 12 mois, 1 à 2 ans, 2 à 3 ans, 3 à 6 ans, 6 à 11 ans, 11 à 16 ans et 16 à 21 ans. L'exposition des femmes enceintes est étudiée, quant à elle, dans la catégorie « adulte » en utilisant les facteurs d'exposition définis pour les adultes. Une comparaison des variables humaines d'exposition retenues pour estimer l'exposition des enfants dans certains pays (États-Unis, France, Belgique, Canada) montre peu de variabilité dans le choix de la masse corporelle (autour de 15 kg) mais des variabilités plus importantes pour le choix de la quantité de terre et de poussières ingérées (entre 87 et 200 mg/j – Belgique et US EPA respectivement), ou la quantité de légumes et de fruits consommés (entre 130 et 210 g/j – Belgique et France respectivement).

Conclusions et perspectives

À l'issue de cette mise en lumière des avancées scientifiques récentes pour mieux appréhender l'exposition de l'enfant aux substances chimiques, il apparaît qu'il serait souhaitable de prendre en compte ces informations concrètement lors de la réalisation d'une EQRS, *a minima* lorsque les composés ont des effets sur les systèmes en développement (appareil respiratoire, système nerveux, système reproducteur, etc.).

Concernant l'étape relation dose-réponse, le choix de VTR spécifiques à l'enfant n'est pas d'une pratique courante et les facteurs d'ajustement ne sont pas utilisés pour les évaluations des risques sanitaires réglementaires (ICPE, sols pollués) en France. Pour les cas où les valeurs toxicologiques de référence ne sont pas *de facto* protectrices pour les enfants, des progrès sont donc possibles. Les VTR spécifiques choisies ou calculées par l'Anses lors de ses travaux, par exemple dans le cadre de l'EAT infantile (Étude de l'alimentation totale française), pourraient être utiles dans d'autres contextes et mériteraient donc d'être publiées.

Concernant l'étape de l'évaluation de l'exposition, certains modèles d'exposition prennent déjà en compte les recommandations de l'US EPA relatives aux tranches d'âge en calculant séparément les doses d'exposition par tranche d'âge (modul'ERS développé par l'Institut national de l'environnement industriel et des risques [INERIS]), S-RISK développé par le VITO, trois tranches d'âge dans RBCA (*Risk Based Corrective Action*) développé par GSI Environmental), ce qui permet de sommer les doses ou de les considérer séparément selon que l'on s'intéresse à une fenêtre d'exposition ou à l'exposition cumulée.

Les spécificités physiologiques, toxicologiques et comportementales des enfants sont des données récentes qui, pour être appliquées dans l'évaluation des risques en routine, nécessiteraient une familiarisation que pourrait faciliter un guide ou des directives officielles.

Enfin, la recommandation récente de la SFSE sur la prise en compte des mélanges (<http://www.sfse.org/article/recommandation-sur-les-melanges>) revêt une importance particulière pour les enfants, notamment du fait de nombreuses expositions possibles à des neurotoxiques environnementaux [16].

Marie Jailler
 <mjailler@spaque.be>
 Nathalie Bonvallot
 Aurélie Mathieu
 Christophe Rousselle
 Philippe Glorennec

Références

1. Corby Judgment. *Judgment approved by the court for handing down*. 29 juillet 2009.
2. [Anonymous]. *Monograph on health effects of low-level lead*. Washington (USA): U.S : National Toxicology Program, 2012.
3. Etchevers A, Bretin P, Lecoivre C, et al. Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008-2009. *Int J Hyg Environ Health* 2014 ; 217 : 528-37.
4. US EPA. *Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens*. EPA/630/R-03/003F. 2005.
5. US EPA. *Guidance on selecting age groups for monitoring and assessing childhood exposures to environmental contaminants*. EPA/630/P-03/003F. 2005.
6. US EPA. *Child-specific exposure factors handbook*. EPA/600/R-06/096F. 2008.
7. US EPA. *Highlights of the child-specific exposure factors handbook*. EPA/600/R-08/135. 2009.
8. Dilly SA. Scanning electron-microscope study of the development of the human respiratory acinus. *Thorax* 1984 ; 39 : 733-42.
9. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology* 2000 ; 54 : 241-57.
10. Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 1998 ; 9 : 411-6.
11. OCDE. *Assessing the risk of chemicals to children's health: an OECD-wide survey*. ENV/JM/MONO(2013)20. 2013.
12. OCDE. *Report on OECD workshop on children's exposure to chemicals*. ENV/JM/MONO(2014)29. 2014.
13. Anses. *Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de VTR. Rapport d'expertise collective*. Seconde édition. Maisons-Alfort : Anses, 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VTR2012SA0275Ra.pdf>.
14. US EPA. *Exposure factors handbook: 2011 edition*. EPA/600/R-090/052F. 2011.
15. US EPA. *Highlights of the exposure factors handbook*. EPA/600/R-10/030. 2011.
16. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet* 2006 ; 368 (9553) : 2167-78.