



Document d'orientation provisoire sur l'évaluation des risques pour la santé humaine associés à une exposition de courte durée aux substances cancérigènes présentes dans les sites contaminés



Évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada

Canada

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.

Publication autorisée par la ministre de la Santé.

L'Évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada, Document d'orientation provisoire sur l'évaluation des risques pour la santé humaine associés à une exposition de courte durée aux substances cancérogènes présentes dans les sites contaminés est disponible sur Internet à l'adresse suivante :
www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contamsite/index-fra.php

Also available in English under the title:
Federal Contaminated Sites Risk Assessment in Canada, Interim Guidance on Human Health Risk Assessment for Short-Term Exposure to Carcinogens at Contaminated Sites

La présente publication est disponible sur demande sous d'autres formes.

Coordonnées :
Publications
Santé Canada
IA 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télééc. : 613-941-5366
TTY : 1-800-267-1245 (Santé Canada)
Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2013

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H144-11/2013F-PDF
ISBN : 978-9-780-66277-6
Pub. : 120161

L'ÉVALUATION DES RISQUES POUR LES SITES CONTAMINÉS FÉDÉRAUX AU CANADA

Document d'orientation provisoire sur

l'évaluation des risques pour la santé humaine
associés à une exposition de courte durée aux
substances cancérigènes présentes dans les
sites contaminés

2013

Préparé par :

Division des sites contaminés

Direction de la sécurité des milieux

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE.....	iii
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	iv
SOMMAIRE.....	1
Évaluation des risques de cancer : effets cancérigènes sans seuil.....	1
Évaluation des risques de cancer : effets cancérigènes à seuil	2
Évaluation des effets non cancérigènes potentiels sur la santé liés à une exposition de courte durée	3
1.0 INTRODUCTION	4
1.1 Approche actuelle pour l'évaluation des risques de cancer	4
1.2 Préoccupations liées à l'exposition d'une durée moindre que la durée de vie aux sites contaminés	4
1.3 Application de l'amortissement de l'exposition	5
2.0 AMORTISSEMENT DE L'EXPOSITION POUR LES EFFETS CANCÉROGÈNES SANS SEUIL.....	5
2.1 Amortissement de l'exposition chez l'adulte d'une durée moindre que la durée de vie.....	7
2.1.1 Conséquences de l'amortissement de l'exposition d'après des essais biologiques chez des animaux adultes	7
2.1.2 Conséquences de l'amortissement de l'exposition d'après les études épidémiologiques chez l'adulte.....	11
2.1.3 Études théoriques de modélisation du cancer associé à une exposition d'une durée moindre que la durée de vie	12
2.1.4 Résumé relatif à l'amortissement de l'exposition chez l'adulte d'une durée moindre que la durée de vie.....	14
2.2 Amortissement de l'exposition en début de vie d'une durée moindre que la durée de vie.....	14
2.3 Amortissement de l'exposition prénatale (cancérigénicité transplacentaire).....	16
2.4 Amortissement de l'exposition durant la puberté d'une durée moindre que la durée de vie.....	17
3.0 MESURE PROVISoire PROPOSÉE POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES POUR LA SANTÉ HUMAINE ASSOCIÉS À UNE EXPOSITION D'UNE DURÉE MOINDRE QUE LA DURÉE DE VIE À DES SUBSTANCES CANCÉROGÈNES PRÉSENTES DANS LES SITES CONTAMINÉS	18
3.1 Évaluation des risques de cancer associés aux effets cancérigènes sans seuil	18
3.1.1 Effets cancérigènes par un mode d'action mutagène	18
3.1.2 Effets cancérigènes par un mode d'action inconnu.....	20
3.2 Évaluation des risques pour la santé associés aux substances cancérigènes à seuil.....	20
3.3 Évaluation des risques pour la santé associés aux effets non cancérigènes	21
4.0 EXEMPLES DÉTAILLÉS.....	21
4.1 Évaluation des risques à vie associés à l'exposition à une substance cancérigène ayant un mode d'action mutagène	21
4.1.1 Exemple 1 : Exposition ayant lieu tout au long de la vie	21
4.1.2 Exemple 2 : Exposition survenant avant l'âge de 2 ans.....	22
5.0 RÉFÉRENCES	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 Résumé des études de modélisation comparant les risques de cancer liés à une exposition de courte durée à une exposition équivalente sur toute la vie (ampleur de la sous-estimation/surestimation indiquée quantitativement pour l'exposition de courte durée à l'âge adulte seulement)	6
Tableau 2.2 Résumé des études comparant les risques de cancer liés à une exposition de courte durée (âge adulte seulement) à une exposition équivalente sur toute la vie (avec la même exposition totale)	8
Tableau 3.1 Facteurs provisoires d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) recommandés pour l'évaluation des risques de cancer aux sites contaminés (pour les effets cancérigènes fondés sur un mode d'action mutagène)	20

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Estimations du risque relatif de cancer pour différents âges et durées d'exposition chez des adultes en utilisant un modèle multistade Armitage-Doll à 6 stades pour estimer les risques de cancer associés à des profils d'exposition en fonction du temps par rapport à la dose journalière moyenne à vie (DJMV)	13
---	----

PRÉFACE

Mis sur pied par le gouvernement du Canada, le Plan d'action pour les sites contaminés fédéraux (PASCf) a été conçu pour assurer la poursuite et l'amélioration du programme fédéral d'intendance environnementale se rapportant aux sites contaminés situés sur des propriétés fédérales ou exploités par le gouvernement fédéral. Divers documents d'orientation sur l'évaluation des risques pour la santé humaine (ÉRSH) à l'appui du PASCf ont été préparés par la Division des sites contaminés (DSC) de Santé Canada et on peut se les procurer sur notre site Web ou auprès de la Division (cs-sc@hc-sc.gc.ca).

Le présent document d'orientation provisoire a été préparé dans le but de fournir aux ministères gardiens des conseils supplémentaires en matière d'amortissement de l'exposition de courte durée aux substances cancérigènes présentes dans les sites contaminés. Cela est particulièrement important dans le cas de sites éloignés ou rarement visités. Ce document, qui se veut de nature consultative, sera régulièrement mis à jour en fonction des révisions à l'expertise actuelle, des normes applicables et des recommandations soumises par les intervenants. Aussi, les lecteurs sont invités à consulter la DSC pour s'assurer qu'ils disposent de sa plus récente version et que l'utilisation des évaluations des risques pour la santé humaine reflète les meilleures pratiques actuelles. Ce document ne saurait être considéré comme un substitut aux conseils d'un praticien professionnel qualifié.

Ce document d'orientation repose sur le travail et les opinions de divers consultants, universitaires et organismes gouvernementaux. À cet égard, il convient de souligner particulièrement la contribution des personnes suivantes de Santé Canada : Angela Li-Muller, Margaret Yole, Norm Healey et Sanya Petrovic.

Le Ministère demande que toutes les questions, commentaires, critiques, suggestions additionnelles ou révisions à apporter au présent document soient envoyés à l'adresse suivante : Division des sites contaminés, Direction de la sécurité des milieux, Santé Canada, 269, avenue Laurier Ouest, 4^e étage, indice de l'adresse : 4904A, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.
Courriel : cs-sc@hc-sc.gc.ca.

Voir aussi : www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contamsite/index-fra.php

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

A-D	Armitage-Doll
ADN	acide désoxyribonucléique
BHT	hydroxytoluène butylé
BPB	biphényles polybromés
C	concentration
CalEPA	California Environmental Protection Agency
CC	coefficient de cancérogénicité
CT	concentration tolérable
DE	durée d'exposition
DES	diéthylstilbestrol
DJMV	dose journalière moyenne à vie
DJT	dose journalière tolérable
DMBA	diméthylbenzanthracène
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
DSC	Division des sites contaminés
DSENO	dose sans effet nocif observé
ED ₀₁	estimation du maximum de vraisemblance de la dose correspondant à un risque additionnel de cancer de 1 %
ÉQDR	évaluation quantitative détaillée des risques
ÉQPR	évaluation quantitative préliminaire des risques
ÉRSR	évaluation des risques pour la santé humaine
FA	facteur d'absorption
FAFA	facteurs d'ajustement en fonction de l'âge
FSA	facteur de sensibilité avec l'âge
HAP	hydrocarbures aromatiques polycycliques
LMS	multistade linéarisé
MVK	Moolgavkar-Venzon-Knudson
PASCF	Plan d'action pour les sites contaminés fédéraux
PBPK	pharmacocinétique à base physiologique
PC	poids corporel
RAC	risque additionnel de cancer à vie
RU	risque unitaire
SC	Santé Canada
TC	taux de contact
TE	taux d'exposition
USEPA	United States Environmental Protection Agency
VTR	valeur toxicologique de référence

SOMMAIRE

Ce document, qui est un guide d'orientation provisoire, s'applique aux sites contaminés fédéraux financés par le Plan d'action pour les sites contaminés fédéraux (PASCFC). Il est fondé sur l'évaluation de la documentation scientifique actuelle. Ce document ne représente pas l'opinion de Santé Canada autrement que pour son utilisation sur des sites contaminés fédéraux financés par le PASCFC.

L'approche actuelle pour évaluer les risques pour la santé humaine associés à l'exposition aux substances cancérigènes présentes dans les sites contaminés se concentre sur les risques additionnels de cancer à vie. L'approche pour l'évaluation des risques de cancer varie en fonction du mode d'action au site de la tumeur en question. À moins qu'il y ait des preuves appuyant un mode d'action à seuil, la pratique actuelle présume une relation dose-effet linéaire à de faibles doses (c.-à-d. sans seuil). Le risque additionnel de cancer (RAC) à vie est calculé comme étant le produit de la dose (ou concentration) journalière sur toute la vie et la valeur toxicologique de référence (VTR) exprimée sous forme de coefficient de cancérigénicité (ou risque unitaire par inhalation).

Il est possible d'appliquer une approche fondée sur un seuil lorsqu'on dispose de suffisamment de données pour déterminer le mode d'action au site de la tumeur en question et conclure que la relation dose-effet n'est pas linéaire à de faibles doses. Pour de tels effets cancérigènes, les VTR seront exprimées sous forme de doses journalières tolérables (DJT) ou concentrations tolérables (CT), soit les doses ou concentrations auxquelles l'on juge qu'une personne peut être exposée sur une base journalière durant toute sa vie sans subir d'effets nocifs. Lorsque cela est approprié, on compare l'exposition humaine à ces VTR pour déterminer les risques pour la santé.

La caractérisation des risques de cancer chez l'humain nécessite généralement le recours à des VTR qui ont été dérivées d'études épidémiologiques ou toxicologiques avec des profils d'exposition comparables. Les VTR pour les substances cancérigènes sont souvent fondées sur les résultats d'études animales où les animaux ont été exposés sur une base journalière pendant toute leur vie adulte. Les expositions aux sites contaminés peuvent parfois refléter ces profils d'exposition; toutefois, dans certaines circonstances, les expositions peuvent se produire sur des périodes beaucoup plus courtes que la vie entière de la personne exposée. Dans un contexte d'exposition de courte durée, un dépassement (ou une excursion) au-dessus de l'exposition journalière moyenne chronique pourrait survenir à la suite d'une variation des taux de contact ou de la fluctuation journalière des concentrations chimiques dans le milieu environnemental. En conséquence, la question des risques pour la santé associés à l'exposition de courte durée doit souvent être abordée.

Pour les évaluations des risques associés aux sites contaminés, la pratique actuelle pour caractériser les risques additionnels de cancer (RAC) à vie, associés aux expositions d'une durée moindre

que la durée de vie à des substances cancérigènes qui agissent par un mode d'action sans seuil, consiste à amortir la courte période d'exposition sur toute la durée de vie pour calculer la dose journalière moyenne à vie (DJMV). Plusieurs problèmes ont été soulevés à propos de cette pratique d'amortissement de l'exposition, notamment :

- la possibilité de sous-estimer les risques de cancer en raison de l'amortissement du temps d'exposition (DJMV);
- la variabilité de la sensibilité à différents stades de vie qui pourrait ne pas être pleinement prise en compte.

De plus, dans le cas de l'exposition de courte durée, et selon l'ampleur de l'exposition, les substances cancérigènes pourraient provoquer d'autres effets non cancérigènes chroniques ou à court terme. À l'heure actuelle, ces effets ne sont souvent pas évalués.

La Division des sites contaminés (DSC) continuera à examiner l'information liée aux évaluations des risques pour les substances cancérigènes, incluant l'exposition de courte durée et l'amortissement de la dose.

Évaluation des risques de cancer : effets cancérigènes sans seuil

Une revue de la documentation a été entreprise afin d'évaluer si l'amortissement de l'exposition de courte durée sur la durée d'une vie serait une approche adéquate pour estimer les risques de cancer au moyen de coefficients de cancérigénicité dérivés d'études chroniques réalisées chez l'animal. Des études théoriques fondées sur des modèles mathématiques de cancérigénèse, de même que des études empiriques avec exposition au cours de périodes distinctes, suggèrent que les expositions dans les premiers stades de vie sont généralement associées à des risques plus élevés pour les substances cancérigènes agissant par un mode d'action mutagène. Cela a permis de conclure que l'application d'un facteur d'ajustement au coefficient de cancérigénicité, en fonction de l'âge, accompagnée de l'estimation de l'exposition moyenne sur la vie entière peut fournir une estimation généralement prudente des risques de cancer à vie. À titre de mesure provisoire, l'approche de l'USEPA a été adoptée comme recommandation par défaut pour les évaluations des risques associés aux sites contaminés.

Le RAC à vie peut être estimé par la somme du risque associé à chaque période d'exposition distincte. Pour les substances cancérigènes sans seuil agissant par un mode d'action mutagène, il est recommandé d'appliquer des facteurs d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) au coefficient de cancérigénicité (ou risque unitaire par inhalation) en amortissant l'exposition sur la vie entière pour tenir compte de la sensibilité de la période d'exposition en fonction de l'âge. Des FAFA par défaut ont été élaborés en ajustant les FAFA de l'USEPA en

fonction des groupes d'âge recommandés par la DSC. Il est possible d'appliquer ces facteurs d'ajustement par défaut lorsque l'on ne dispose pas de coefficients de cancérogénicité en fonction de l'âge (ou risques unitaires par inhalation) ou de données propres à la substance chimique.

Dans les cas où les périodes d'exposition ne correspondent pas aux groupes d'âge de la DSC, celle-ci recommande d'appliquer les FAFA de l'USEPA. Par exemple, si l'exposition se produit

seulement de l'âge de sept mois à moins de deux ans, le facteur d'ajustement de 10 s'appliquera. De même, si l'exposition se produit seulement entre 12 ans et moins de 16 ans, on appliquera le FAFA de 3.

Lorsqu'on dispose de données propres à la substance chimique pour un stade de vie sensible, il est possible d'utiliser ces données directement, au cas par cas, pour évaluer les risques associés à cette substance et à ce stade de vie.

Facteurs provisoires d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) recommandés pour l'évaluation des risques de cancer aux sites contaminés (pour les effets cancérogènes fondés sur un mode d'action mutagène)

Stade de vie	Âge	Facteur provisoire d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) ^a
Nourrisson	0 à 6 mois	10
Tout-petit	7 mois à 4 ans	5 ^b
Enfant	5 à 11 ans	3
Adolescent	12 à 19 ans	2 ^c
Adulte	20 ans et +	1

^a USEPA (2005 a, b), sauf tel qu'indiqué.

^b $FAFA_{7\text{ mo}-4\text{ an}} = (FAFA_{0-<2} * D_{7\text{ mo}-1}/D_{7\text{ mo}-4}) + (FAFA_{2-4} * D_{2-4}/D_{7\text{ mo}-4}) = 10 * 1,5/4,5 + 3 * 3/4,5 = 5$ et D_i = durée d'exposition en années

^c $FAFA_{12-19} = (FAFA_{12-<16} * D_{12-15}/D_{12-19}) + (FAFA_{16+} * D_{16-19}/D_{12-19}) = 3 * 4/8 + 1 * 4/8 = 2$ et D_i = durée d'exposition en années

Lorsque le mode d'action est inconnu ou que les conditions du fardeau de la preuve pour un mode d'action à seuil n'ont pas été remplies, la DSC recommande une approche sans seuil pour l'estimation des risques de cancer. Si l'on dispose de données propres à la substance chimique à l'égard des différences quantitatives entre les premiers stades de vie et l'âge adulte, il serait possible d'utiliser une analyse de ces différences pour ajuster les estimations des risques associés aux expositions en début de vie. Autrement, la DSC ne recommande pas d'étendre les facteurs d'ajustement par défaut du potentiel cancérogène en fonction de l'âge à ces effets cancérogènes. Cette position équivaut à recommander un FAFA par défaut de 1 pour tous les stades de vie.

Évaluation des risques de cancer : effets cancérogènes à seuil

À l'heure actuelle, la DSC ne recommande pas un ajustement par défaut en fonction de l'âge des effets cancérogènes pour lesquels une relation dose-effet non linéaire (c.-à-d. à seuil) à de faibles doses a été déterminée. Il est possible d'effectuer des ajustements propres à la substance chimique s'ils sont appuyés par des données expérimentales. On pourrait inclure

ces substances dans une évaluation des risques pour la santé humaine (ÉRSR) en utilisant une DJT (ou une CT dans le cas d'une exposition par inhalation).

La DSC recommande que pour ces types d'effets cancérogènes, l'amortissement des expositions de courte durée soit effectué de la même façon que pour les autres substances avec effets non cancérogènes à seuil. Il importe de veiller à ce que l'amortissement de l'exposition ne sous-estime pas le potentiel d'effets cancérogènes à seuil. En l'absence de bases solides pour le faire (c.-à-d. qu'il ne peut s'agir d'une hypothèse par défaut), l'évaluateur des risques pour la santé humaine ne devra pas simplement procéder à un amortissement mathématique de l'exposition de courte durée sur une plus longue période et conclure que l'exposition de courte durée est équivalente sur le plan toxicologique à une plus faible exposition sur une plus longue période. L'exposition devra plutôt être amortie sur la réelle période totale d'exposition et comparée à la VTR appropriée. Une justification scientifique est requise pour appuyer tout amortissement proposé (amortissement de l'exposition au-delà de la période réelle d'exposition); on évitera ainsi toute sous-estimation des risques à court terme. Il convient de faire cette analyse de façon spécifique à chaque substance chimique.

Évaluation des effets non cancérigènes potentiels sur la santé liés à une exposition de courte durée

Pour une exposition de courte durée, et selon l'ampleur de l'exposition, des substances cancérigènes pourraient provoquer d'autres effets non cancérigènes chroniques et à court terme sur la santé. Il est possible d'évaluer les effets à court terme pour les récepteurs/stades de vie¹ critiques potentiels au moyen de VTR aiguës, le cas échéant, lorsqu'elles s'appliquent aux scénarios d'exposition (VTR provenant d'autres organismes réglementaires ou découlant de la documentation scientifique conformément au guide d'évaluation quantitative détaillée des risques [ÉQDR] de Santé Canada, 2010). Si l'on ne dispose pas de VTR aiguës, il sera possible d'entreprendre une telle évaluation en fonction de l'information pertinente sur la relation dose-effet provenant d'études de toxicité. À signaler également la possibilité que l'exposition de courte durée provoque ultérieurement des effets sur la santé ou que des événements biologiques antérieurs clés évoluent en des effets apicaux sur la santé.

¹ Incluant les récepteurs ou stades de vie pertinents associés à la plus forte exposition et les récepteurs ou stades de vie associés à une sensibilité particulière à la toxicité des contaminants.

1.0 INTRODUCTION

1.1 Approche actuelle pour l'évaluation des risques de cancer

L'approche qu'utilise la Division des sites contaminés (DSC) de Santé Canada pour évaluer les risques associés aux effets cancérigènes présume qu'il y a une relation dose-effet linéaire à de faibles doses (sans seuil), à moins que l'on dispose de données adéquates pour démontrer un mode d'action conforme à une relation dose-effet non linéaire à de faibles doses (c.-à-d. à seuil). Une telle approche est particulièrement pertinente dans le cas d'agents mutagènes² et génotoxiques. Le risque additionnel de cancer à vie est calculé comme étant le produit de la dose journalière à vie et du coefficient de cancérigénicité.

Une approche fondée sur un seuil peut être appliquée lorsqu'il y a suffisamment de données pour déterminer le mode d'action au site de la tumeur en question et conclure que la relation dose-effet n'est pas linéaire à de faibles doses. Un tel agent cancérigène n'a généralement pas démontré de propriétés mutagènes ou d'autres propriétés compatibles avec une linéarité à de faibles doses. La perturbation du système endocrinien, la prolifération cellulaire, la cytotoxicité et la liaison au récepteur sont quelques exemples d'un mode d'action non linéaire. Pour ces effets cancérigènes, l'approche d'évaluation des risques de la DSC présume une relation dose-effet non linéaire à de faibles doses. La valeur toxicologique de référence (VTR) est établie en appliquant un facteur d'incertitude à une dose ou concentration repère (soit une dose sans effet nocif observé [DSENO] ou une dose minimale avec effet nocif observé [DMENO]), comme il convient, pour déterminer une dose journalière tolérable (DJT) ou une concentration tolérable (CT), soit la dose ou concentration à laquelle on juge qu'une personne peut être exposée sur une base journalière pendant toute sa vie sans subir d'effets nocifs.

Dans nombre de cas, d'autres effets non cancérigènes, plutôt que la cancérigénicité, peuvent être les principaux déterminants des risques pour la santé associés à une exposition de longue durée à une substance cancérigène à seuil. Par exemple, les effets sur le développement de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine surviennent à de plus faibles niveaux d'exposition que ceux engendrant des effets cancérigènes et ont été utilisés pour déterminer la VTR.

1.2 Préoccupations liées à l'exposition d'une durée moindre que la durée de vie aux sites contaminés

L'exposition de courte durée à des substances cancérigènes présentes dans les sites contaminés pourrait être associée à des activités qui surviennent durant une période relativement

courte. Ces activités peuvent inclure des activités saisonnières comme le camping, les visites occasionnelles à un site éloigné et certaines activités professionnelles comme la construction et l'installation d'infrastructures souterraines. Par conséquent, il convient d'aborder la question des risques à court terme pour la santé.

La meilleure caractérisation de l'importance de l'exposition à des contaminants se fait par une comparaison à des VTR tirées d'études épidémiologiques ou toxicologiques présentant des profils d'exposition comparables (c.-à-d. l'exposition de courte durée comparée à la VTR tirée d'une étude de courte durée). Autrement, une incertitude considérable pourrait être introduite dans la caractérisation des risques.

Les VTR pour les substances cancérigènes reposent souvent sur les résultats d'études animales où les animaux ont été exposés à la substance sur une base journalière tout au long de leur vie adulte. Les expositions pour les récepteurs humains sur les sites contaminés pourraient refléter ce profil d'exposition; mais le plus souvent, l'exposition ne survient que durant une partie de la vie ou sur une base intermittente. Les expositions sur un site contaminé peuvent survenir durant l'enfance ou *in utero*, des stades de vie qui ne sont généralement pas représentés dans les essais biologiques sur le cancer.

La pratique actuelle pour caractériser les risques additionnels de cancer (RAC) à vie associés aux expositions d'une durée moindre que la durée de vie à des substances cancérigènes sans seuil fait appel à l'amortissement de la courte période d'exposition sur la durée de vie pour le calcul de la dose journalière moyenne à vie (DJMV). Les préoccupations suivantes ont été soulevées à l'égard du calcul de la dose moyenne (aussi appelé amortissement de la dose) lorsque l'exposition survient sur une courte période.

1. La sous-estimation potentielle des risques de cancer due au calcul de la DJMV basé sur une courte période d'exposition.
2. La possibilité d'effets non cancérigènes aigus ou subchroniques dus à des expositions à des niveaux élevés n'a pas été envisagée et pourrait être pertinente lorsque l'exposition excède la DJMV durant une période subchronique. Par exemple, la réponse physiologique sera différente à la suite d'une exposition importante de courte durée par rapport à la même exposition répartie sur une plus longue période.
3. La variabilité de la sensibilité à différents stades de vie pourrait ne pas être pleinement prise en compte. Par exemple, les stades prénatal et néonatal, l'enfance, l'adolescence, la périménopause et la vieillesse, de même que les prédispositions génétiques, ne sont généralement pas inclus dans les essais biologiques chez les animaux adultes pour que l'on puisse tirer des estimations du potentiel cancérigène.

² Une substance cancérigène agit par un mode d'action mutagène si celle-ci, ou son métabolite, est génotoxique ou a la capacité de se lier à l'ADN. On définit la mutagénicité comme étant l'induction de changements transmissibles permanents de la quantité, des propriétés chimiques ou de la structure du matériel génétique. Dans la plupart des cas, la mutation porte sur des changements de la structure de l'ADN qui n'ont aucun effet ou qui causent du tort (USEPA, 2005b; Schoeny, 2011).

Le présent document aborde chacune de ces préoccupations et présente des recommandations provisoires et leurs justifications.

1.3 Application de l'amortissement de l'exposition

L'amortissement de la dose fait référence à la pratique qui consiste à amortir la durée d'une courte période d'exposition ou de plusieurs expositions intermittentes de courte durée sur une plus longue période. On appelle aussi cette pratique l'amortissement de l'exposition. Cette pratique présume que la toxicité est linéairement proportionnelle à l'ampleur et à la durée d'exposition. Par exemple, elle suppose qu'une exposition de 365 µg/kg pc/jour pendant 1 jour, de 36,5 µg/kg pc/jour pendant 10 jours et de 1 µg/kg pc/jour pendant 365 jours sont équivalentes sur le plan toxicologique, ce qui pourrait se révéler faux. Le risque associé à l'exposition de plus courte durée pourrait être sous-estimé. Avec cette pratique, les expositions journalières qui dépassent la dose journalière maximale chronique tolérable (soit une DJT ou une dose associée à un risque spécifique) pourraient être considérées comme acceptables, à tort, parce qu'elles ne se produisent que sur une courte période. Dans le cas de substances cancérigènes à seuil, cette pratique soulève la question à savoir dans quelle mesure et pendant combien de temps la DJT peut être dépassée avant que des risques chroniques inacceptables pour la santé (y compris la cancérigénicité) soient possibles ou attendus. Pour les substances cancérigènes sans seuil, cela soulève la question de savoir si une forte dose sur une courte période d'exposition donne lieu au même risque de cancer à vie que la même dose totale répartie sur la vie entière. Il convient également de se demander si l'exposition de courte durée pourrait provoquer des effets indésirables non cancérigènes aigus ou subchroniques sur la santé.

Les réponses à ces questions dépendent en partie de :

- quand (à quel stade de vie) on prévoit que l'exposition excessive surviendra;
- si des sensibilités particulières sont associées à ce stade de vie;
- si ces sensibilités ont été prises en compte (possiblement par l'application de facteurs d'incertitude) dans l'établissement de la VTR.

2.0 AMORTISSEMENT DE L'EXPOSITION POUR LES EFFETS CANCÉROGÈNES SANS SEUIL

La pratique actuelle pour caractériser les risques additionnels de cancer associés aux expositions d'une durée moindre que la durée de vie fait appel à l'amortissement de la courte période d'exposition sur la durée de vie pour le calcul de DJMV. Cette pratique présume que le risque additionnel de cancer global est dépendant de la dose totale reçue, mais est indépendant du profil d'exposition; on présume qu'une forte exposition à une substance cancérigène sur une courte période équivaut à l'exposition totale correspondante répartie sur la vie entière (USEPA, 1986). Cependant, cette pratique n'est pas fondée sur des preuves ou principes scientifiques solides (Hrudey, 1998). L'USEPA (1986) a reconnu que cette approche est chargée d'incertitude et recommande donc que les évaluations des risques incluent une discussion qualitative de l'incertitude associée à cette hypothèse.

Différents groupes de scientifiques ont exprimé leurs préoccupations face à l'approche basée sur la DJMV qui pourrait sous-estimer les risques de cancer (Kodell *et al.*, 1987; Chen *et al.*, 1988; Murdoch *et al.*, 1992; USEPA, 2005a; Halmes *et al.*, 2000); un résumé de certaines de ces études est présenté au tableau 2.1. De plus, l'âge auquel survient l'exposition de courte durée pourrait avoir une incidence sur le risque de cancer puisque le degré de susceptibilité associé aux différents stades de vie pourrait varier (Drew *et al.*, 1983; Crump et Howe, 1984; Ginsberg, 2003; USEPA, 2005a, 2005b; Hattis *et al.*, 2004, 2005).

L'incertitude liée à cette pratique doit faire l'objet d'un examen selon les lignes directrices de Santé Canada sur l'évaluation quantitative préliminaire des risques pour la santé humaine associés aux sites contaminés fédéraux (2004). Aussi, à cette fin, la DSC a commandé une série de rapports d'entrepreneurs auprès d'experts-conseils et d'universitaires (Brand, 2004; GlobalTox International Consultants, 2005; Wilson Scientific Consulting Inc., 2006; Orr, 2007; Al-Zoughool et Krewski, 2008).

Tableau 2.1 Résumé des études de modélisation comparant les risques de cancer liés à une exposition de courte durée à une exposition équivalente sur toute la vie (ampleur de la sous-estimation/surestimation indiquée quantitativement pour l'exposition de courte durée à l'âge adulte seulement)

Référence	Type d'étude	Évaluation qualitative	Intervalle des DJMV prédites les plus probables Sous/ surestimation des risques	Maximum prédit Sous/ surestimation des risques
Murdoch <i>et al.</i> , 1992	Modélisation théorique pour des expositions d'une durée de 30 jours d'astronautes âgés de 25 à 45 ans à des substances cancérigènes hypothétiques (à l'intérieur de la station spatiale). Des modèles A-D ^a multistade et des modèles MVK ^b ont été utilisés.	La DJMV pourrait sous-estimer ou surestimer les risques.	2 fois moins à 6 fois plus (modèle A-D multistade); 2 fois moins à 7 fois plus (modèle MVK)	2 fois moins (33 fois plus) (modèle A-D multistade); 1,4 fois moins (63 fois plus) (modèle MVK)
Kodell <i>et al.</i> , 1987	Le modèle A-D multistade a été utilisé pour modéliser une exposition intermittente à une substance cancérigène hypothétique à partir de l'âge de 0, 10, 20 et 50 ans sur une période de 1, 10 et 20 années. Le ratio du risque excédentaire pour l'exposition intermittente par rapport au risque excédentaire basé sur la DJMV a été calculé.	La DJMV sous-estime le plus fortement le risque lorsque le nombre de stades de cancer est présumé être de 6 avec un 1 ^{er} stade dépendant de la dose et une exposition survenant durant les années 1 à 10 de la vie.	3 fois moins à 14 fois plus	3 fois moins (> 10 ⁵ fois plus)
Chen <i>et al.</i> , 1988	Le modèle MVK a été utilisé pour calculer le ratio du risque excédentaire pour l'exposition de courte durée à une substance cancérigène hypothétique par rapport au risque excédentaire associé aux hypothèses sous-jacentes de la DJMV, avec différents paramètres d'entrée, y compris la durée de l'exposition et l'âge au début de l'exposition.	La DJMV sous-estime le plus fortement le risque avec un initiateur et une exposition en début de vie.	2 fois moins à 13 fois plus (initiateur); 4,5 fois moins à 13 fois plus (« completer »); 9 fois moins à 9 fois plus (promoteur)	2 fois moins (> 100 fois plus) (initiateur); 5 fois moins (> 25 fois plus) (« completer »); 77 fois moins (100 fois plus) (promoteur)

^a Amitage-Doll^b Moolgavkar-Venzon-Knudson

2.1 Amortissement de l'exposition chez l'adulte d'une durée moindre que la durée de vie

La question de l'amortissement de l'exposition peut être confondue avec la possibilité d'une susceptibilité variable aux différents stades de vie. La VTR dérivée d'études impliquant seulement une exposition chez l'adulte (p. ex., les études d'exposition professionnelle) pourrait se révéler inadéquate pour rendre compte des stades de vie antérieurs plus sensibles, surtout lorsqu'une forte exposition de courte durée survient durant ces périodes plus sensibles. Pour cette raison, sera abordée en premier lieu la question d'une exposition survenant à l'âge adulte seulement, et d'une durée moindre que la durée de vie. Dans un tel cas, on présume que le seul élément entraînant une sous-estimation potentielle des risques pour la santé est la manipulation mathématique du niveau d'exposition. Par exemple, des expositions professionnelles journalières survenant 5 jours par semaine pendant 48 à 52 semaines par année sont amorties en une dose journalière équivalente sur une période de 7 jours par semaine pendant 52 semaines par année (ce qui donne lieu à une exposition journalière calculée plus faible). Un tel amortissement est commun puisque les VTR sont souvent dérivées d'études épidémiologiques en milieu professionnel. De même, les animaux reçoivent une dose 5 fois par semaine dans certaines études de toxicité.

Deux pistes générales ont été examinées pour déterminer dans quelle mesure l'amortissement de l'exposition pourrait donner lieu à une surestimation ou sous-estimation des risques de cancer pour les expositions survenant à l'âge adulte seulement :

1. La comparaison des données probantes issues d'essais biologiques chez les animaux ou d'études épidémiologiques pour lesquels les risques de cancer sont estimés sur la base d'expositions de courte durée avec ceux dérivés d'expositions à vie chez des adultes.
2. La comparaison des estimations des risques de cancer pour des expositions de courte durée à celles dérivées des expositions à vie à la dose équivalente à la DJMV par le recours aux modèles mathématiques généralement acceptés de cancérogenèse.

2.1.1 Conséquences de l'amortissement de l'exposition d'après des essais biologiques chez des animaux adultes

Les essais biologiques standards de cancérogénicité impliquent des expositions sur la presque totalité de la vie; toutefois, des expositions de durée très limitée peuvent également causer la formation de tumeurs. Une revue de la documentation scientifique par Calabrese et Blain (1999) a retracé 426 substances chimiques, d'un large éventail de classes chimiques, pouvant causer un cancer après une seule administration dans un grand nombre de modèles animaux. La plupart de ces substances chimiques, sinon toutes, ont été déterminées génotoxiques. Lorsque la substance cancérogène était administrée en une dose unique, 39 % de ces substances causaient plus de tumeurs, 22 % causaient moins de tumeurs et les autres 39 % étaient associées à des effets tumorigènes semblables par rapport à l'administration de la même dose répartie sur toute la vie. Cependant, Calabrese et Blain (1999), tout comme d'autres chercheurs (Ginsberg, 2003), n'ont pas pris en compte la sensibilité variable des stades de vie dans l'analyse des données actuelles portant sur des expositions uniques à différents stades de vie (p. ex., stade fœtal ou néonatal).

Les études d'interruption de l'exposition (résumées au tableau 2.2) illustrent l'influence du programme et de la durée d'exposition sur les risques de cancer. Les expositions ont été interrompues après seulement une partie de la durée de vie animale, et les animaux étaient ensuite observés suffisamment longtemps pour qu'il soit possible de mesurer le développement tumoral.

Tableau 2.2 Résumé des études comparant les risques de cancer liés à une exposition de courte durée (âge adulte seulement) à ceux associés à une exposition équivalente sur toute la vie (avec la même exposition totale)^a

Référence	Type d'étude	Évaluation qualitative	Intervalle des DJMV prédites les plus probables Sous/surestimation des risques	Maximum prédit Sous/surestimation des risques
Expériences chez l'animal				
Halmes <i>et al.</i> , 2000	Interruption de l'exposition chez l'animal; données provenant de 11 études du NTP (animaux adultes – rats ou souris mâles). Le potentiel cancérigène a été estimé à partir de données d'essais biologiques continus réalisés sur une période de 2 ans avec ou sans inclusion de données d'interruption de l'exposition.	Les prédictions de réponses tumorales dans l'expérimentation d'interruption de l'exposition ont été sous-estimées avec les données d'exposition continue à 34/59 sites de tumeurs pour 6/11 substances chimiques et surestimées à 2/59 sites de tumeurs pour 2/11 substances chimiques. Les prédictions étaient justes pour 26/59 sites de tumeurs et pour 9/11 substances chimiques.	Non défini	Non défini
		L'inclusion de données d'interruption de l'exposition pour l'estimation de l'ED ₀₁ ^b (par rapport à l'utilisation de données d'essais biologiques continus seulement) a mené à une diminution pour 63 % des combinaisons substance chimique/tumeur/site et à une augmentation pour 17 % des combinaisons substance chimique/site, généralement à l'intérieur d'un ordre de grandeur. 15 % (de l'ensemble des sites de tumeurs examinés) ont démontré une diminution de plus de 10 fois de l'ED ₀₁ (hausse du risque ou du potentiel cancérigène), suggérant un risque plus élevé avec une exposition de plus courte durée.	Non défini	Non défini
		Les « périodes d'amortissement équivalentes ^c » pour les interruptions d'exposition étaient généralement plus longues que les périodes d'exposition réelles, mais inférieures à 104 semaines pour 12 des 14 groupes exposés pour lesquels cette comparaison a été effectuée. La « période d'amortissement équivalente » était de 62 semaines (médiane) pour tous les groupes, indiquant que l'amortissement de la période d'exposition avec interruption sur la durée de vie (DJMV) sous-estimerait le risque par un facteur médian de 2.	5 fois moins à 2 fois plus	5 fois moins à 2 fois plus

Tableau 2.2 – suite →

Référence	Type d'étude	Évaluation qualitative	Intervalle des DJMV prédites les plus probables Sous/surestimation des risques	Maximum prédit Sous/surestimation des risques
Drew <i>et al.</i> , 1983	Étude animale – exposition par inhalation à des concentrations constantes de chlorure de vinyle (animaux adultes : rats, 2 souches de souris, hamsters). L'âge de l'animal au début de l'exposition et la durée de l'exposition variaient entre les différents groupes d'exposition.	Pour la plupart des espèces animales étudiées, l'exposition du 2 ^e au 8 ^e mois de vie a produit une plus forte incidence tumorale que l'exposition à des stades de vie ultérieurs pour la même durée d'exposition (8 à 14, 14 à 20 ou 20 à 26 mois d'âge), possiblement parce que le décès des animaux dans les groupes plus tardifs survenait avant que la tumeur potentielle puisse apparaître.	Non défini	Non défini
Hattis <i>et al.</i> , 2004	Étude animale – Rats et souris exposés à quatre types de rayonnements ionisants à différents stades de vie.	Selon les observations de l'incidence tumorale dans 138 groupes exposés, la dose administrée à des animaux plus âgés (6 à 12 mois ou 19 à 21 mois) semblait être 3 fois moins efficace qu'une dose semblable administrée à de jeunes adultes (3 à 3,5 mois), suggérant une plus grande sensibilité en début de vie adulte.	Non défini	Non défini
Études épidémiologiques				
Hauptmann <i>et al.</i> , 2000	Étude cas-témoins sur le cancer du poumon et le tabagisme chez les adultes (4300 cas). L'effet du profil de tabagisme sur le risque de cancer du poumon a été examiné avec un modèle linéaire prenant en compte le fait que différentes périodes d'exposition contribuent à des degrés variables au risque de cancer global.	Le nombre de cigarettes fumées dans les 5 à 15 années avant l'entrevue avec le patient déterminait fortement le risque de cancer du poumon; le nombre de cigarettes fumées plus de 20 ans avant ne contribue que de façon minimale au risque. La tendance correspond à une baisse observée du risque en fonction du temps écoulé depuis que la personne a cessé de fumer. Les auteurs ont conclu que l'utilisation de la dose cumulative ou d'une dose moyenne pourrait ne pas être appropriée pour estimer le risque de cancer du poumon.	Non défini	Non défini

Tableau 2.2 – suite →

Référence	Type d'étude	Évaluation qualitative	Intervalle des DJMV prédites les plus probables Sous/surestimation des risques	Maximum prédit Sous/surestimation des risques
Hauptmann <i>et al.</i> , 2002	Les données regroupées de deux études cas-témoins allemandes (2652 cas) sur l'amiante et le cancer du poumon ont été évaluées en fonction de différents paramètres d'exposition.	Les résultats suggéraient que le risque de cancer augmente durant les 5 à 15 premières années suivant l'exposition et diminue par la suite. D'autres études ont suggéré une période de latence de 20 à 40 ans pour le cancer du poumon associé à l'exposition à l'amiante. L'amortissement de l'exposition sur la durée de vie sous-estimerait le risque pour les personnes dont la durée de vie restante est supérieure à la période de latence et surestimerait le risque pour les personnes dont la durée de vie restante est inférieure à la période de latence.	Non défini	Non défini
Elwood <i>et al.</i> , 1985; Elwood, 1992	L'historique d'exposition au soleil de 595 patients de l'Ouest canadien présentant un mélanome malin a été examiné dans le cadre d'une étude cas-témoins.	Une augmentation significative du risque a été corrélée aux vacances estivales et activités récréatives avec exposition intense au soleil. Une exposition professionnelle modérée totale (probablement résultant d'une exposition saisonnière intermittente) augmentait le risque; une augmentation additionnelle de l'exposition (> 200 heures d'exposition équivalente pour le corps entier par saison; associée à une longue exposition continue) n'a eu aucun effet ou a diminué le risque (chez les hommes). Pour la même exposition totale au soleil, le risque relatif de mélanome dû à une exposition récréative intermittente de courte durée est jusqu'à 2 fois plus élevé que le risque associé à une exposition professionnelle de longue durée.	1 à 2 fois	2 fois/1 fois

^a Adapté des tableaux 4.5-1 et 4.5-2 dans Orr (2007); modifié pour exclure les études où des expositions juvéniles étaient comparées à des expositions chez les adultes.

^b L'ED₀₁ est l'estimation du maximum de vraisemblance de la dose correspondant à un risque additionnel de cancer de 1 %.

^c La période d'amortissement équivalente correspond à la période de temps sur laquelle les expositions avec interruption doivent être amorties de façon à ce que la réponse observée arrive exactement sur la courbe dose-effet ajustée élaborée à partir des données d'exposition continue (c.-à-d. 104 semaines).

Halmes *et al.* (2000) ont évalué les données sur le cancer provenant de 12 essais biologiques semblables chez les animaux, réalisés par le National Toxicology Program (NTP) des États-Unis. Dans ces essais, ont été suivis des protocoles d'exposition chronique sur la vie entière et des protocoles d'interruption de l'exposition (avec des rats mâles, sauf dans le cas du 1,3-butadiène où l'on a utilisé des souris mâles). Le modèle Weibull a d'abord été adapté aux données chroniques seulement et ensuite aux combinaisons des données chroniques

et d'interruption de l'exposition ajustées en fonction de l'exposition moyenne à vie. Les animaux ont développé des tumeurs après l'exposition à 11 substances chimiques (agissant par différents modes d'action), parfois à plusieurs sites, pour un total de 59 combinaisons substance chimique/site. Le même taux de réponse a été observé pour 44 % des combinaisons substance chimique/site de la tumeur. Toutefois, pour 46 % de ces combinaisons, le taux de réponse a été plus élevé dans les groupes avec interruption de l'exposition comparativement

aux groupes d'exposition chronique sur la vie entière. Environ 5 % des sujets ont présenté un plus faible taux de réponse dans les groupes avec interruption de l'exposition comparativement aux groupes d'exposition chronique sur la vie entière. Ainsi, l'hypothèse d'un risque de cancer équivalent pour des doses totales équivalentes (c.-à-d. que le produit de la concentration et de la durée est constant, indépendamment du profil d'exposition) était erronée au moins la moitié du temps. Le regroupement des données d'interruption d'exposition et d'exposition continue pour l'estimation de l'ED₀₁³ a démontré un effet variable. L'inclusion des réponses des groupes d'interruption de l'exposition a mené à une baisse de l'ED₀₁ (hausse du risque ou du potentiel cancérigène) pour 63 % des combinaisons substance chimique/tumeur/site et à une hausse de l'ED₀₁ (baisse du risque ou du potentiel cancérigène) pour 17 % des combinaisons substance chimique/site, et ce généralement en deçà d'un ordre de grandeur. Bien que la variation globale soit inférieure à un facteur de 2 (dans une direction ou l'autre) pour 36 % des sites de tumeurs examinés, environ 15 % (de l'ensemble des sites de tumeurs examinés) ont démontré une diminution de l'ED₀₁ supérieure à un facteur de 10 (hausse du risque ou du potentiel cancérigène), ce qui suggère un risque plus élevé avec une exposition de plus courte durée. La plus importante réduction a été de 102 fois pour les lymphomes après l'exposition au 1,3-butadiène.

Halmes *et al.* (2000) ont également évalué la dose moyenne en déterminant la « période d'amortissement équivalente ». La période d'amortissement équivalente correspond à la période de temps sur laquelle les expositions avec interruptions doivent être amorties de façon à ce que la réponse observée arrive exactement sur la courbe dose-effet ajustée élaborée à partir des données d'exposition continue (c.-à-d. 104 semaines). Cette méthode d'évaluation a des répercussions directes pour l'évaluation des risques de cancer. Les études d'interruption de l'exposition comportaient des expositions chez des animaux sur des périodes variant de 13 à 66 semaines. Pour la plupart des paramètres d'évaluation, les « périodes d'amortissement équivalentes » étaient généralement plus longues que les durées d'exposition réelles, mais inférieures à 104 semaines pour 12 des 14 groupes exposés pour lesquels cette comparaison a été faite. La valeur médiane de la « période d'amortissement équivalente » était de 62 semaines pour tous les groupes, indiquant que l'amortissement de la dose avec interruption de l'exposition sur la durée de vie (c.-à-d. la DJMV) sous-estimerait le risque de cancer par un facteur médian de 2 (allant d'une estimation de 2 fois plus élevée à 5 fois moins élevée).

En plus de la variabilité liée à la durée (c.-à-d. expositions de courte ou de longue durée), la sensibilité cancérigène pourrait ne pas être constante sur toute la période de vie adulte. D'après leur analyse de données expérimentales chez des animaux (rats et souris) avec quatre types de rayonnements ionisants différents, Hattis *et al.* (2004) ont démontré que la dose administrée à des animaux plus âgés (6 à 12 mois ou 19 à 21 mois) semblait

plusieurs fois moins efficace qu'une dose semblable administrée à de jeunes adultes (3 à 3,5 mois), ce qui suggérerait une plus grande sensibilité aux expositions en début de vie adulte.

En résumé, les données expérimentales chez des animaux suggèrent que l'amortissement de l'exposition de courte durée sur la durée de vie comporte des incertitudes et pourrait surestimer ou sous-estimer les risques lorsque l'exposition survient à l'âge adulte. Le degré de sous-estimation ou de surestimation est généralement à l'intérieur d'un ordre de grandeur pour les substances examinées. Cependant, de nombreuses substances cancérigènes présentes dans les sites contaminés n'ont pas été examinées de cette façon.

2.1.2 Conséquences de l'amortissement de l'exposition d'après les études épidémiologiques chez l'adulte

Nous ne disposons que peu de données épidémiologiques concernant l'effet des profils d'exposition sur les risques de cancer (résumées au tableau 2.2). Les cancers du poumon et de la peau sont ceux qui ont été les plus souvent étudiés.

Une revue (Wilson Scientific Consulting inc, 2006) de la documentation sur le risque de cancer associé au tabagisme indique un consensus scientifique sur l'hypothèse voulant que le risque de cancer diminue chez les personnes qui cessent de fumer par rapport à celles qui continuent à fumer, et que l'ampleur de cette réduction diminue lorsque l'âge d'abandon du tabac augmente. Selon cette revue, les données suggèrent une réduction notable du risque de cancer 10 ans après que la personne a cessé de fumer. Cependant, bien qu'une réduction du tabagisme puisse aussi réduire le risque de cancer du poumon, la conclusion ne prenait pas en compte l'intensité du tabagisme ni l'âge du fumeur. Fumer est une activité particulière entraînant l'inhalation d'une forte dose d'un mélange de substances chimiques cancérigènes et non cancérigènes, incluant des irritants et de la nicotine à des concentrations pharmacologiquement actives. Les effets de la dépendance psychologique et physique, ainsi que d'autres facteurs socio-économiques, n'ont pas nécessairement été pris en compte dans les analyses. La relation exposition-risque observée pour le tabagisme n'est donc pas nécessairement applicable aux substances cancérigènes et aux expositions typiques des sites contaminés. De plus, à l'analyse actuelle des données sur le tabagisme, il manque une comparaison quantitative entre les risques de cancer prédits par la DJMV et par d'autres approches fondées et les risques de cancer observés, en fonction de l'intensité du tabagisme (dose) et de la durée.

Hauptmann *et al.* (2002) se sont penchés sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition professionnelle à l'amiante dans deux études cas-témoins allemandes. Les données suggèrent que le risque de cancer du poumon d'une personne augmente durant les 5 à 15 premières années suivant l'exposition et diminue par la suite. Le risque avait diminué d'environ la moitié plus de 20 ans après la dernière exposition.

³ Estimation du maximum de vraisemblance de la dose correspondant à un risque additionnel de cancer de 1 %.

Lorsque les risques individuels ont été modélisés et comparés, on notait que le risque était supérieur et atteignait son pic plus tôt avec de forts taux d'exposition par rapport aux plus faibles taux d'exposition (5 fibres-années/an pendant 5 ans par rapport à 0,5 fibre-année/an pendant 50 ans). Le résultat suggère que l'amortissement de l'exposition sur la durée de vie sous-estimerait le risque, surtout pour les personnes dont la durée de vie restante est plus longue que la période de latence. D'un autre côté, le risque serait surestimé pour les personnes dont la durée de vie restante est inférieure à la période de latence.

Des études cas-témoins sur l'incidence de mélanomes ou de carcinomes basocellulaires chez des patients âgés de 20 à 79 ans, récemment diagnostiqués dans l'Ouest canadien (Elwood *et al.*, 1985), ont démontré que l'exposition totale d'une personne ne déterminait pas à elle seule le risque de cancer, puisque l'intensité de l'exposition jouait aussi un rôle. Les activités probablement associées à une exposition plus intense au soleil (vacances et activités récréatives) conféraient un plus haut niveau de risque (jusqu'à deux fois plus élevé) que la même dose atteinte principalement par exposition professionnelle. Un degré modéré d'exposition professionnelle au soleil (probablement résultant d'une exposition saisonnière intermittente) augmentait le risque, mais une augmentation additionnelle de l'exposition (typique d'une exposition professionnelle chronique) n'avait aucun effet ou entraînait une réduction du risque (chez les hommes) (Elwood, 1992). D'autres études importantes ont démontré une tendance semblable à la suite d'expositions intermittentes, bien que les résultats des études menées dans l'hémisphère Nord soient plus concluants que ceux des études australiennes (Krickler *et al.*, 1995), en partie dû au fait que la dose totale reçue en Australie est beaucoup plus élevée (Elwood, 1992).

Les données humaines limitées dont nous disposons sur l'exposition de courte durée ou intermittente appuient l'idée que l'amortissement d'une telle exposition sur une plus longue période n'est sans doute pas approprié pour l'estimation des risques de cancer.

2.1.3 Études théoriques de modélisation du cancer associé à une exposition d'une durée moindre que la durée de vie

Les modèles mathématiques sur le cancer, comme le modèle multistade Armitage-Doll (A-D) et le modèle Moolgavkar-Venzon-Knudson (MVK) (aussi connu comme un modèle naissance, mort et mutation à deux stades) sont généralement compatibles avec la compréhension actuelle du mécanisme de la cancérogenèse. Le modèle multistade A-D présume que le cancer est le résultat final d'une cellule normale qui passe à travers un nombre fini (par exemple k) de transitions irréversibles indépendantes (stades) qui doivent avoir lieu dans un ordre spécifique (Armitage, 1985; Al-Zoughool et Krewski, 2008). Quant au modèle MVK, il suppose que l'expansion clonale du cancer comporte deux phases distinctes : l'initiation (en raison de dommages génétiques) et la conversion maligne avec progression (Al-Zoughool et Krewski, 2008). Bien que ces modèles n'aient pas été

validés (United Kingdom Department of Health, 2004), ils ont été utilisés pour décrire les taux de formation de cancer liés à l'âge et explorer dans quelle mesure l'approche fondée sur la DJMV pourrait surestimer ou sous-estimer le risque de cancer résultant de scénarios d'exposition d'une durée moindre que la durée de vie (Kodell *et al.*, 1987; Murdoch et Krewski, 1988; Chen *et al.*, 1988; Murdoch *et al.*, 1992; Al-Zoughool et Krewski, 2008). Ces analyses pourraient fournir un aperçu de l'estimation de la limite supérieure de surestimation ou de sous-estimation du risque.

Un certain nombre de publications (Murdoch *et al.*, 1992; Al-Zoughool et Krewski, 2008; Kodell *et al.*, 1987) ont démontré, avec le modèle A-D multistade temps-réponse tumorale, la prédisposition de la DJMV à surestimer ou sous-estimer le risque de cancer dans certains scénarios d'exposition. Ces chercheurs ont également estimé la limite supérieure théorique de sous-estimation avec l'approche fondée sur la DJMV. On s'entend pour affirmer que l'approche fondée sur la DJMV peut surestimer ou sous-estimer les risques de cancer associés aux expositions d'une durée moindre que la durée de vie, selon le scénario d'exposition. La plus forte sous-estimation a été postulée pour deux scénarios généraux : expositions de courte durée en début de vie à des initiateurs (substances cancérogènes) et expositions de courte durée à un âge plus avancé à des « completers » (substances cancérogènes qui augmentent le taux du dernier stade de la cancérogenèse, Chen *et al.*, 1988). Dans les deux cas, la DJMV peut sous-estimer le risque de cancer jusqu'à un facteur de 6. Lorsque l'exposition de courte durée survient en milieu de vie à l'âge adulte, le facteur de sous-estimation est de moins de 2 à 3. Selon le mode d'action, le risque de cancer associé à une exposition de courte durée pourrait aussi être surestimé de plusieurs ordres de grandeur.

La figure 2.1 illustre les relations qui existent entre la prévalence et l'ampleur des sous-estimations et des surestimations potentielles des risques de cancer, avec l'approche fondée sur la DJMV. On y compare les estimations du risque relatif générées avec un modèle multistade A-D à 6 stades (pour estimer les risques de cancer associés à des profils d'exposition en fonction du temps) à ceux calculés avec une DJMV « équivalente » (une dose moyenne pondérée dans le temps en supposant une exposition constante à vie). Une valeur de 1 sur l'axe des Y représente des estimations équivalentes du risque. Les valeurs supérieures à 1 représentent les cas où la DJMV sous-estime les risques de cancer par rapport au modèle de risque dépendant du temps, et les valeurs inférieures à 1 représentent les cas où la DJMV surestime ces risques. La figure illustre que, à l'exception des cas précis mentionnés ci-dessus, la DJMV est plus susceptible de surestimer le risque de cancer. De plus, l'ampleur d'une surestimation est beaucoup plus grande que celle d'une sous-estimation.

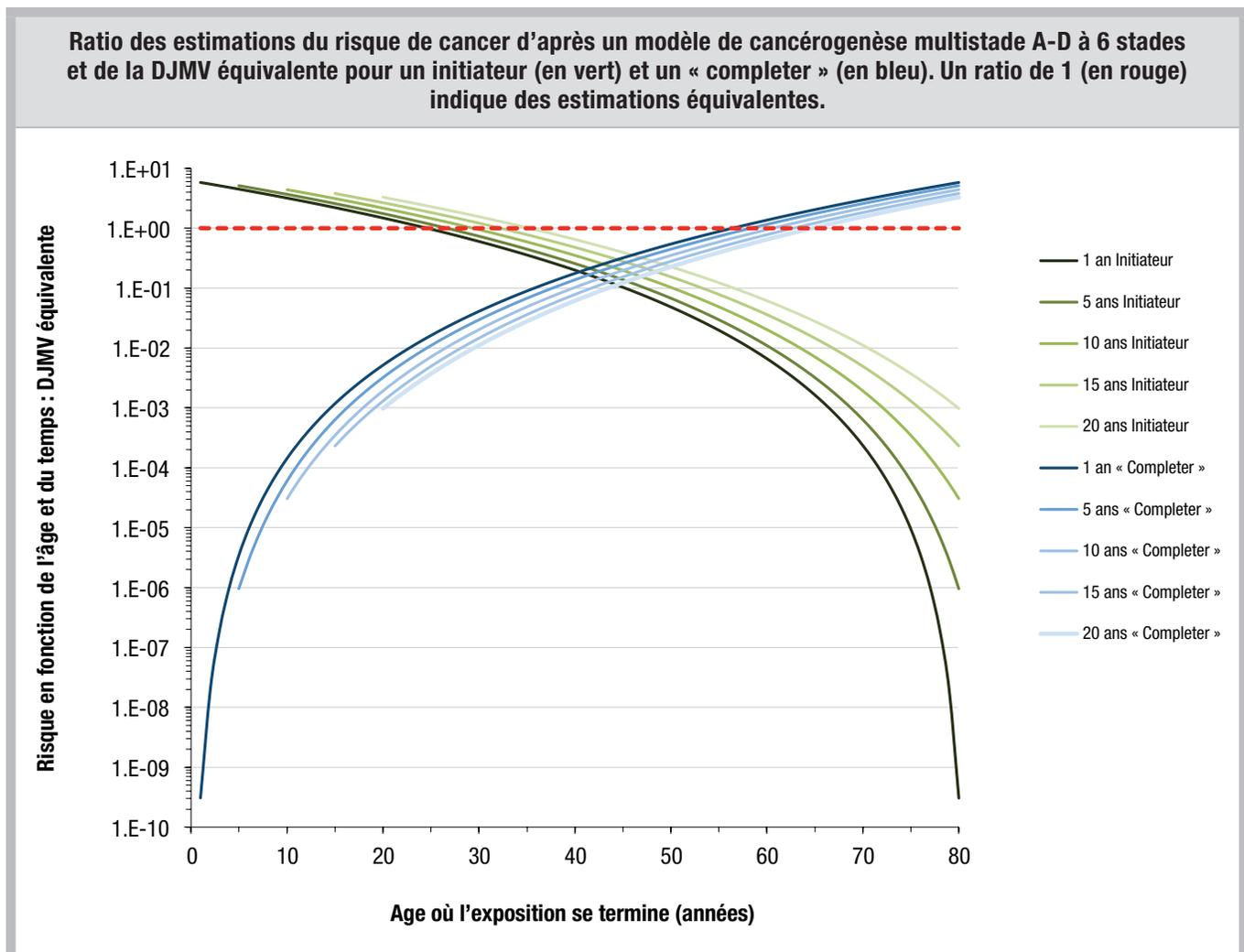
Soulignons que la différence dans les estimations du risque de cancer entre les modèles dépend du nombre de stades considéré dans le modèle A-D multistade, du stade atteint et de l'âge lors de la première exposition. La figure 2.1 illustre une comparaison avec un modèle multistade A-D à 6 stades en supposant qu'un

seul stade (c.-à-d. premier ou dernier stade) est lié à la dose. La différence entre les modèles pour les estimations du risque de cancer sera plus faible si l'on utilise un plus petit nombre de stades de cancer dans le modèle A-D multistade. Les estimations du risque de cancer modélisées deviennent pratiquement équivalentes lorsqu'on utilise un modèle A-D à 2 stades (en présumant que la cancérogenèse ne comporte que 2 stades).

Les résultats obtenus avec le modèle MVK sont généralement similaires à ceux tirés du modèle A-D multistade (Chen *et al.*, 1988; Murdoch *et al.*, 1992). Le modèle prédit que la DJMV pourrait surestimer ou sous-estimer les risques de cancer selon le taux de croissance cellulaire, le moment de la première

exposition, la durée de l'exposition et le type de substance cancérigène. La sous-estimation maximale du risque signalée par Chen *et al.*, (1988), avec l'approche fondée sur la DJMV, surviendrait avec les expositions de courte durée en début de vie à un initiateur (facteur maximal de sous-estimation de 7) ou avec des expositions de plus longue durée en fin de vie à un « completer » (facteur maximal de sous-estimation de 4,5). Lorsque l'exposition à des initiateurs survient en milieu de vie, le degré de sous-estimation du risque de cancer (jusqu'à un facteur de 2) avec la DJMV, obtenu avec le modèle MVK, est généralement assez comparable aux prédictions du modèle A-D multistade (Chen *et al.*, 1988; Murdoch *et al.*, 1992).

Figure 2.1 Estimations du risque relatif de cancer pour différents âges et durées d'exposition chez des adultes en utilisant un modèle multistade Armitage-Doll à 6 stades pour estimer les risques de cancer associés à des profils d'exposition en fonction du temps par rapport à la dose journalière moyenne à vie (DJMV). Seulement un stade est présumé lié à la dose dans la modélisation, le premier stade pour les initiateurs et le dernier (ou k^e) pour les « completers ». Une valeur de 1 sur l'axe des Y (indiquée par une ligne pointillée horizontale rouge) représente des estimations équivalentes du risque. Les valeurs supérieures à 1 représentent les cas où la DJMV sous-estime les risques de cancer et les valeurs inférieures à 1 représentent les cas où la DJMV surestime les risques de cancer.



2.1.4 Résumé relatif à l'amortissement de l'exposition chez l'adulte d'une durée moindre que la durée de vie

Les données probantes découlant d'études animales, d'études épidémiologiques et d'études de modélisation théorique appuient la conclusion que le profil d'exposition a un effet sur le risque de cancer à vie. L'amortissement de l'exposition d'une durée moindre que la durée de vie sur la vie entière à l'aide de la DJMV pourrait sous-estimer ou surestimer les risques de cancer, selon le moment de l'exposition et le mode d'action de la substance cancérigène. Le degré de sous-estimation semble généralement se maintenir à l'intérieur d'un ordre de grandeur et correspond à un facteur d'environ 2 pour une exposition de courte durée à tous les stades de vie sauf aux stades adultes très avancés. La modélisation théorique prédit une sous-estimation du risque jusqu'à un facteur de 6 pour l'exposition à un « complet » à un âge avancé seulement. Cependant, la plupart des substances chimiques agissent par des mécanismes multiples, et on a décelé peu de substances exclusivement « complètes ». Le modèle A-D multistade original présume que l'incidence de cancer augmente avec l'âge à un taux constant. La revue menée par Al-Zoughool et Krewski (2008) révèle que cette hypothèse ne s'applique pas à l'incidence des cancers de la prostate et du sein, qui augmente jusqu'à l'âge de 40 et 50 ans, et diminue ensuite. Par ailleurs, l'incidence de la plupart des types de cancer diminue après l'âge de 80 ans. Le modèle multistade pourrait donc surestimer les taux de cancer chez les personnes âgées, et il est possible que la DJMV ne sous-estime pas, autant que le suggère le modèle, le risque de cancer associé à une exposition tard dans la vie et d'une durée moindre que la durée de vie à des « complètes » (théoriques).

Dans l'ensemble, les données probantes limitées dont nous disposons suggèrent que l'amortissement de l'exposition sur la durée de vie (DJMV) surestime le risque de cancer de l'exposition de courte durée aussi souvent qu'elle le sous-estime. Toutefois, pour l'exposition à l'âge adulte à des substances cancérigènes mutagènes (p. ex. des initiateurs), la sous-estimation du risque de cancer est négligeable dans la plupart des cas. Par conséquent, pour les expositions d'une durée moindre que la durée de vie chez les adultes, l'ajustement visant à corriger la sous-estimation du risque de cancer, due à l'utilisation de l'approche fondée sur la DJMV, n'est pas recommandé (c.-à-d. que le statu quo est maintenu).

2.2 Amortissement de l'exposition en début de vie d'une durée moindre que la durée de vie

Les coefficients de cancérogénicité sont généralement dérivés d'études épidémiologiques humaines chez des adultes ou d'essais biologiques standards d'exposition chronique chez des rongeurs adultes. L'USEPA (2005a) a entrepris une revue exhaustive du risque de cancer associé à une exposition en début de vie pour déterminer si des ajustements en fonction de l'âge aux coefficients de cancérogénicité pour les adultes étaient requis lors de l'évaluation du risque de cancer associé à l'exposition en début de vie.

L'USEPA (2005a) a trouvé des données épidémiologiques limitées sur le cancer lié à une exposition durant l'enfance à des rayonnements et à des agents chimiothérapeutiques. Une revue portant sur des études animales (Barton *et al.*, 2005; Chhabra *et al.*, 1993; Peto *et al.*, 1984; Vesselinovitch *et al.*, 1979) indique que les expositions en début de vie (c.-à-d. périnatales) donnent généralement lieu à une plus forte incidence de tumeurs plus tard dans la vie que chez les sujets exposés seulement à l'âge adulte.

Ces résultats concordent avec les connaissances actuelles des procédés biologiques qui contribuent à la cancérogenèse et sont appuyés par d'autres revues (McConnell, 1992; Miller *et al.*, 2002; USEPA, 1996) qui ont observé ce qui suit :

- les tumeurs surviennent généralement aux mêmes sites après une exposition périnatale ou à l'âge adulte;
- l'exposition périnatale suivie d'une exposition à l'âge adulte augmente généralement le pourcentage d'animaux exposés présentant des tumeurs ou réduit la période de latence avant l'apparition de tumeurs par rapport aux expositions à l'âge adulte seulement.

L'USEPA (2005a) a recensé plusieurs facteurs qui pourraient contribuer à une hausse de la sensibilité aux substances cancérigènes en début de vie :

- Les différences dans la capacité de métaboliser et d'éliminer les substances chimiques à différents âges peuvent donner lieu à des doses internes plus ou moins élevées de l'agent actif, ce qui diminuerait ou augmenterait le risque par le fait même (Ginsberg *et al.*, 2002; Renwick, 1998).
- La division cellulaire plus fréquente durant le développement peut entraîner une hausse de la fixation des mutations en raison de la réduction du temps nécessaire pour la réparation des lésions à l'ADN, et l'expansion clonale des cellules mutantes mène à une population plus importante de cellules mutantes (Slikker *et al.*, 2004).
- Les principales enzymes de réparation de l'ADN sont absentes dans certaines cellules embryonnaires comme les cellules cérébrales.

- Certains éléments du système immunitaire ne sont pas pleinement fonctionnels durant le développement (Holladay et Smialowicz, 2000; Holsapple *et al.*, 2003).
- Les systèmes hormonaux agissent à différents niveaux durant les différents stades de vie (Anderson *et al.*, 2000).
- L'induction d'anomalies développementales peut entraîner des effets cancérigènes plus tard dans la vie (Anderson *et al.* 2000; Birnbaum et Fenton, 2003; Fenton et Davis, 2002).
- Bien que les processus de promotion tumorale puissent varier en fonction de la durée de la promotion, les processus d'initiation peuvent survenir au cours de périodes relativement brèves.
- La plupart des tumeurs se développent sur des périodes relativement étendues, ce qui signifie que les expositions qui surviennent plus tôt dans la vie sont plus susceptibles de causer des tumeurs que les expositions qui surviennent plus tard dans la vie.

L'USEPA (2005a) a comparé les potentiels cancérigènes liés à une exposition en début de vie à ceux d'une exposition à l'âge adulte de diverses études d'exposition répétée (continue) de la documentation publiée. Les études incluses dans l'analyse concernent deux types d'exposition : a) l'exposition d'animaux soit seulement durant la période juvénile, soit durant la période adulte et leur suivi durant la vie adulte en vue d'une évaluation de l'incidence tumorale; ou b) l'exposition d'animaux débutant soit durant la période juvénile ou adulte, et se poursuivant sur toute la durée de vie. On a estimé les potentiels cancérigènes en adaptant le modèle à un coup ou une forme restreinte du modèle de Weibull aux données pour chaque groupe d'âge. Soulignons le caractère informatif de l'analyse de six substances cancérigènes ayant un mode d'action mutagène (la benzidine, la diéthylnitrosamine, le 3-méthylcholanthrène, le safrole, l'uréthane et le chlorure de vinyle). Le résultat indique que les premiers stades de vie peuvent être, mais pas toujours, beaucoup plus sensibles au développement du cancer que les expositions durant les stades de vie adultes. Le ratio entre l'incidence tumorale associée aux expositions en début de vie et à l'âge adulte varie en fonction de la substance chimique, du sexe et de l'espèce, et le ratio de la moyenne géométrique pondérée est estimé à 10,4.

L'USEPA (2005a) a effectué des analyses semblables pour des études d'exposition aiguë (qui comparaient généralement une exposition unique durant la période juvénile à une exposition identique ou similaire chez des animaux adultes). Les résultats⁴ appuient la position que l'exposition en début de vie à des substances chimiques cancérigènes présentant un mode d'action mutagène donnerait lieu à une plus forte incidence tumorale par rapport à une exposition semblable (dose et durée) à l'âge adulte.

D'après l'analyse d'études à doses répétées (continues), l'USEPA (2005a) a recommandé l'ajustement du coefficient de cancérigénicité pour l'adulte par un facteur de 10 pour les expositions à des substances cancérigènes mutagènes survenant durant les deux premières années de vie. Les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les enfants et les adultes sont plus importantes durant les deux premières années de vie (Organisation mondiale de la Santé, 2006), ce qui correspond à la période de la naissance au sevrage chez les rongeurs en laboratoire (Hattis, 2005; OMS, 2006).

L'USEPA (2005a) considérait les données de l'époque insuffisantes pour calculer un facteur d'ajustement précis pour la période de 2 à 15 ans, ce dernier âge représentant la mi-adolescence qui fait suite aux rapides changements développementaux durant la puberté. L'USEPA (2005a) a donc choisi un facteur de 3, qui correspond à la moyenne géométrique entre le facteur de 10 pour les deux premières années de vie et un ajustement unitaire pour l'exposition à l'âge adulte. L'USEPA recommande que ces facteurs d'ajustement par défaut liés à l'âge ne soient appliqués qu'en l'absence de données propres à une substance chimique pour l'exposition en début de vie.

Bien que des données limitées pour les substances cancérigènes ayant un mode d'action non mutagène (p. ex., à médiation hormonale) suggèrent une sensibilité accrue pour les expositions périnatales, l'USEPA (2005a) a considéré ces données inadéquates pour l'établissement d'un ajustement générique de la réponse cancérigène. Plus d'études sont requises, en particulier dû au fait que les tumeurs associées à des substances chimiques actives sur le plan hormonal semblaient toucher des sites différents lorsque l'exposition survenait en début de vie par rapport à l'âge adulte.

La California Environmental Protection Agency (CalEPA, 2009) a publié ses conclusions à la suite d'une étude semblable portant sur le cancer en fonction de l'âge. Cette étude a comparé les potentiels cancérigènes (estimés par l'application du modèle multistade linéarisé [LMS] aux données sur la relation dose-effet d'expérimentations animales) liés aux expositions en début de vie (période prénatale, postnatale ou juvénile) par rapport à celles survenant plus tard dans la vie, préférablement à l'âge adulte. La CalEPA a utilisé la distribution complète des coefficients de cancérigénicité pour calculer les ratios des potentiels cancérigènes pour les expositions du début de vie à l'âge adulte avec ajustement pour le délai d'apparition des tumeurs (c.-à-d. pour prendre en compte le fait que les jeunes animaux disposaient de plus de temps pour développer des tumeurs). Chaque substance chimique était représentée par une distribution unique fondée sur les

⁴ Basés sur les données cancérigènes liées à une exposition aiguë pour huit substances chimiques ayant un mode d'action mutagène : benzo[a]pyrène, dibenzanthracène, diéthylnitrosamine, diméthylbenzanthracène, diméthylnitrosamine, éthylnitroso-urée, méthylnitroso-urée et uréthane.

potentiels cancérigènes estimés à partir d'une ou plusieurs études et pour tous les sites de tumeurs. Des valeurs médianes des distributions du facteur de sensibilité à l'âge (FSA) postnatal et du FSA juvénile ont été estimées à 13,5 et 4,5 respectivement, à partir des données de 18 substances cancérigènes (55 distributions) pour le FSA postnatal et de 5 substances (7 distributions) pour le FSA juvénile. En raison de la base de données limitée et des distributions très étendues des résultats pour les différentes substances chimiques, la CalEPA n'a trouvé aucun motif valable pour préciser un FSA par défaut avec un degré de précision supérieur à un demi-log (c.-à-d. valeurs de 1, 3, 10, 30, etc.). De plus, les rongeurs naissent à un stade de maturité qui correspond approximativement au troisième trimestre d'un fœtus humain. Ainsi, en l'absence de données propres à une substance chimie, la CalEPA recommande d'appliquer un FSA par défaut de 10 du troisième trimestre *in utero* à l'âge de 2 ans (soit un total de 2,25 années), et un facteur de 3 de 2 à 15 ans pour prendre en compte la sensibilité potentiellement plus élevée durant les premiers stades de vie. Alors que les mêmes valeurs ont été choisies par l'USEPA (2005a) pour être appliquées seulement aux substances cancérigènes ayant un mode d'action mutagène, la CalEPA entend appliquer ces facteurs à toutes les substances cancérigènes. La CalEPA (2009) a inclus dans son analyse trois substances cancérigènes non génotoxiques et a observé des signes indiquant que le début de vie est une période sensible pour les substances cancérigènes sensées agir par un mode d'action non mutagène comme le diéthylstilbestrol (DES). La justification de la CalEPA de ne pas restreindre l'application du FSA aux substances chimiques qui agissent par un mode d'action mutagène comprend la difficulté potentielle à définir le mode d'action mutagène avec une interprétation restrictive et la possibilité d'avoir des substances cancérigènes agissant par de multiples modes d'action qui seraient dominants à différents stades de vie (CalEPA, 2009).

2.3 Amortissement de l'exposition prénatale (cancérigénicité transplacentaire)

On soupçonne un certain nombre de substances d'être des cancérigènes transplacentaires, c.-à-d. que l'exposition *in utero* à ces substances pourrait entraîner le développement d'un cancer plus tard dans la vie, avec un mode d'action mutagène ou non mutagène. La plupart des données proviennent d'études animales, notamment avec le DES, la génistéine, le tamoxifène, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les biphényles polybromés (BPB), les dibenzo-p-dioxines polychlorées (dioxines; revue dans Birnbaum et Fenton, 2003), l'arsenic (Waalkes *et al.*, 2004) et les nitrosamines (Mohr *et al.*, 1983). Chez les humains, seuls les rayonnements et le DES ont été démontrés susceptibles de causer le cancer après des expositions *in utero* (Anderson *et al.*, 2000; Barton *et al.*, 2005; Birnbaum et Fenton, 2003). D'autres composantes soupçonnées être des substances cancérigènes transplacentaires d'après les données humaines comprennent l'aflatoxine B1 et les hormones utilisées pour la reproduction assistée (fécondation *in vitro*). Ces substances ne sont pas communes sur les sites contaminés fédéraux; par ailleurs, pour bon nombre de substances qu'on retrouve sur les sites contaminés, les données dont on dispose sur la cancérigénèse transplacentaire découlent uniquement d'études animales.

Certaines substances chimiques pourraient agir comme des initiateurs après l'exposition *in utero* ou l'exposition prézygotique du père, le cancer ne se développant qu'après une promotion postnatale subséquente et/ou des expositions additionnelles (c.-à-d. que l'exposition *in utero* modifie la susceptibilité au cancer plus tard dans la vie). Cet effet a été observé en contexte expérimental avec diverses substances, y compris la dioxine/diméthylbenzantracène (DMBA; Brown *et al.*, 1998), la 3-méthylcholanthrène/butylhydroxytoluène (Gressani *et al.*, 1999), la génistéine ou l'atrazine/DMBA (Hilakivi-Clarke *et al.*, 1999; Fenton et Davis, 2002) et le N-méthyl-N-nitrosourée ou les HAP/phénobarbital (Diwan *et al.*, 1989). L'initiation *in utero*/promotion postnatale a été démontrée chez les humains seulement pour le DES et les rayonnements (Yamasaki *et al.*, 1992).

Le ratio entre le potentiel cancérigène prénatal et celui pour l'adulte n'a pas été pris en compte dans les directives complémentaires de l'USEPA (2005a). La CalEPA (2009) a mené une analyse probabiliste du ratio entre le potentiel prénatal et adulte. La période prénatale a démontré une sensibilité accrue à la majorité des 14 substances cancérigènes (22 distributions de ratio de potentiel) analysées. La médiane de la distribution du FSA prénatal était de 2,9. Cependant, étant donné la base de données limitée et la variabilité considérable des données dont on dispose, aucune recommandation n'a été proposée pour un facteur d'ajustement par défaut pour les expositions prénatales survenant durant le premier ou le deuxième

trimestre. Comme les rongeurs naissent à un stade de maturation équivalent au troisième trimestre d'un fœtus humain, ce trimestre est inclus dans le FSA de 10 proposé jusqu'à l'âge de 2 ans (c.-à-d. une durée totale de 2,25 années). Aucune autre importante agence de réglementation n'a de position par défaut pour l'ajustement des calculs du risque lié aux expositions prénatales. Bien que la CalEPA (2009) ait illustré comment un FSA de 10 peut être appliqué lorsqu'on connaît l'exposition journalière (mg/kg/j), l'agence n'a pas fourni de modèle de calcul des risques pour l'exposition humaine à des concentrations environnementales connues.

La modélisation pharmacocinétique physiologique (PBPK) du transfert transplacentaire pourrait, en théorie, mieux définir l'ampleur de la susceptibilité accrue chez le fœtus. Toutefois, il est peu probable que l'on dispose de modèles PBPK validés dans un futur rapproché étant donné les lacunes concernant les données nécessaires à la modélisation et des marqueurs fiables de l'exposition fœtale. De plus, les modèles eux-mêmes doivent encore être affinés (Anderson *et al.*, 2000). Des efforts visant à faire progresser les connaissances sur des questions comme le profil temporel et le polymorphisme génétique des enzymes en cause dans l'activation et la détoxification des substances cancérigènes et des enzymes de réparation de l'ADN chez le fœtus faciliteraient le développement de meilleurs modèles PBPK. Il va falloir travailler davantage avec des modèles animaux pour répertorier les substances cancérigènes transplacentaires et leurs mécanismes d'action, y compris leur interaction avec les gènes cibles.

2.4 Amortissement de l'exposition durant la puberté d'une durée moindre que la durée de vie

Les substances cancérigènes mutagènes produisent généralement plus d'effets sur les cellules qui se divisent rapidement. Des taux élevés de division cellulaire offrent plus d'occasions pour les cancérigènes d'interagir avec l'ADN et moins de temps pour la réparation de l'ADN avant la division cellulaire, ce qui donne lieu à une probabilité accrue d'activité d'initiation. La puberté est associée à une croissance importante au niveau des organes reproducteurs et autres organes connexes, y compris certaines parties du cerveau, ce qui les rend potentiellement plus susceptibles aux substances cancérigènes mutagènes qui agissent sur ces sites.

Les changements au niveau des processus physiologiques et biologiques durant la puberté pourraient également modifier la sensibilité aux effets de certaines substances cancérigènes non mutagènes (p. ex., les perturbateurs endocriniens). Se fondant sur son analyse des données limitées accessibles, le Conseil consultatif des sciences de l'USEPA (2004) a conclu qu'une sensibilité modifiée au développement du cancer est possible lorsque l'exposition survient durant la puberté et ce, par rapport aux autres périodes d'exposition.

3.0 MESURE PROVISOIRE PROPOSÉE POUR L'ÉVALUATION DES RISQUES POUR LA SANTÉ HUMAINE ASSOCIÉS À UNE EXPOSITION D'UNE DURÉE MOINDRE QUE LA DURÉE DE VIE À DES SUBSTANCES CANCÉROGÈNES PRÉSENTES DANS LES SITES CONTAMINÉS

La DSC fournit cette orientation provisoire à l'égard de l'évaluation des risques pour la santé humaine (ÉRSH) associés à des substances cancérigènes incluant l'exposition de courte durée et l'amortissement de l'exposition. Les évaluations des risques soumises à la DSC devraient fournir une justification prenant en compte le mode d'action au site de la tumeur en question.

3.1 *Évaluation des risques de cancer associés aux effets cancérigènes sans seuil*

3.1.1 *Effets cancérigènes par un mode d'action mutagène*

L'USEPA (2005a, b) fournit une des analyses les plus exhaustives des données de l'époque sur la sensibilité accrue associée à l'exposition à une substance cancérigène mutagène durant les

premiers stades de vie. À titre de mesure provisoire, la DSC a adapté l'approche de l'USEPA aux fins des évaluations des risques aux sites contaminés.

Le facteur d'ajustement par défaut de 10 de l'USEPA est appuyé par des études menées avec des modèles LMS (Al-Zoughool et Krewski, 2008) indiquant qu'un facteur par défaut de 6 devrait être appliqué aux estimations du risque de cancer fondées sur la DJMV pour les substances mutagènes (c.-à-d. pour prendre en compte la puissance potentiellement accrue de l'exposition à un initiateur en début de vie). Un facteur additionnel de 1,6 pourrait être appliqué aux coefficients de cancérigénicité dérivés d'essais biologiques avec des rongeurs dans lesquels l'exposition commence en début de vie adulte (6 à 8 semaines d'âge) pour donner un facteur d'ajustement total de 10 (6 x 1,6). Ce facteur additionnel (1,6) est requis pour que l'on puisse rendre compte de l'exposition chez le nouveau-né/nourrisson (c.-à-d. de la naissance à 6 à 8 semaines d'âge).

Cette approche d'évaluation des risques de cancer prend en compte la sensibilité variable des différents stades de vie aux effets cancérigènes. Le risque additionnel de cancer (RAC) à vie est estimé par la somme du risque associé à chaque période d'exposition distincte. Pour les substances cancérigènes sans seuil agissant par un mode d'action mutagène, il est recommandé d'appliquer des facteurs d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) au coefficient de cancérigénicité (ou risque unitaire par inhalation) et d'amortir l'exposition sur la durée de vie afin de prendre en compte la sensibilité de la période d'exposition en fonction de l'âge. Cette approche peut être illustrée par les équations ci-dessous.

Le risque additionnel de cancer (RAC) à vie associé à une exposition orale peut être estimé avec l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \text{RAC} &= \sum_i (\text{DJMV}_i * \text{CC}_i) \\ &= \sum_i (\text{DJMV}_i * \text{CC} * \text{FAFA}_i) \end{aligned}$$

Où :
 DJMV_i = dose reçue durant le stade de vie *i* amortie sur la durée de vie
 CC_i = coefficient de cancérigénicité propre à l'âge
 CC = coefficient de cancérigénicité pour l'adulte (par mg/kg-j)
 FAFA_i = facteur d'ajustement en fonction de l'âge pour le stade de vie *i*

Pour les expositions par inhalation, l'équation suivante s'applique :

$$\text{RAC} = \sum_i (\text{C}_{\text{ai}} * \text{fDE}_i * \text{RU} * \text{FAFA}_i)$$

Où :
 C_{ai} = concentration dans l'air durant le stade de vie *i* (mg/m³)
 fDE_i = fraction de la durée d'exposition (an/80 ans)
 RU = risque unitaire de cancer pour l'adulte (par mg/m³)
 FAFA_i = facteur d'ajustement en fonction de l'âge pour le stade de vie *i*

La dose journalière moyenne à vie (DJMV) est définie par l'équation suivante :

$$\text{DJMV (mg/kg-j)} = [\text{TE} * \text{DE}] / \text{Durée de vie} \quad \text{ou}$$

$$\text{DJMV (mg/kg-j)} = [\text{C} * \text{TC} * \text{FA} * \text{DE}] / [\text{PC} * \text{Durée de vie}]$$

Où :

- TE = taux d'exposition (mg/kg-j)
- C = concentration chimique dans le milieu (mg/m³ ou mg/kg)
- TC = taux de contact (m³/jour ou kg/jour)
- FA = facteur d'absorption propre à la voie d'exposition
- DE = durée d'exposition (jours)
- PC = poids corporel (kg)
- Durée de vie = nombre de jours durant une vie = 365 j/an * 80 ans

La DJMV_i est définie comme étant la dose reçue durant le stade de vie *i* amortie sur la durée de vie et peut être représentée par l'équation suivante :

$$\text{DJMV}_i \text{ (mg/kg-j)} = [\text{C}_i * \text{TC}_i * \text{FA} * \text{DE}_i] / [\text{PC}_i * \text{Durée de vie}]$$

Où :

- C_i = concentration chimique dans le milieu à laquelle une personne est exposée durant le stade de vie *i* (mg/m³ ou mg/kg)
- TC_i = taux de contact durant le stade de vie *i* (m³/j ou kg/j)
- FA = facteur d'absorption propre à la voie d'exposition
- DE_i = durée d'exposition durant le stade de vie *i* (jours)
- PC_i = poids corporel durant le stade de vie *i* (kg)
- Durée de vie = nombre de jours durant une vie = 365 j/an * 80 ans

Les FAFA de l'USEPA ont été ajustés pour correspondre aux groupes d'âge présentés dans l'ÉQPR (Santé Canada, 2004). Le tableau 3.1 résume les FAFA ajustés par défaut recommandés par la DSC pour les évaluations des risques des sites contaminés associés aux substances cancérigènes sans seuil agissant par un mode d'action mutagène. Ces facteurs d'ajustement par défaut peuvent s'appliquer en l'absence de coefficients de cancérigénicité en fonction de l'âge (ou risques unitaires par inhalation) ou de données propres à la substance chimique. Dans les cas où les périodes d'exposition ne correspondent pas aux groupes d'âge de la DSC, celle-ci recommande d'appliquer les FAFA de l'USEPA. Par exemple, si l'exposition se produit seulement de l'âge de sept mois à moins de deux ans, le facteur d'ajustement de 10 s'appliquera. De même, si l'exposition survient seulement entre 12 ans et moins de 16 ans, le FAFA de 3 s'appliquera. Des exemples détaillés sont présentés à la section 4.

Lorsqu'il existe, pour un stade de vie sensible, des coefficients de cancérigénicité en fonction de l'âge, des valeurs de risque unitaire par inhalation spécifiques à l'âge ou des données propres à la substance chimique, il est préférable d'utiliser ces données directement, au cas par cas, pour évaluer les risques associés à cette substance chimique et à ce stade de vie. Dans de tels cas, comme pour le chlorure de vinyle, l'application de FAFA par défaut ne serait pas appropriée. L'USEPA recommande d'appliquer deux fois le risque unitaire par inhalation chez l'adulte pour estimer le risque additionnel de cancer associé à l'exposition continue au chlorure de vinyle à partir de la naissance.

Pour les expositions intermittentes, le risque de cancer total correspond à la somme du risque associé à chaque période distincte d'exposition en fonction du potentiel propre au stade de vie et de la durée d'exposition amortie sur la durée de vie.

Tableau 3.1 Facteurs provisoires d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) recommandés pour l'évaluation des risques de cancer aux sites contaminés (pour les effets cancérigènes fondés sur un mode d'action mutagène)

Stade de vie	Âge	Facteur provisoire d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) ^a
Nourrisson	0 à 6 mois	10
Tout-petit	7 mois à 4 ans	5 ^b
Enfant	5 à 11 ans	3
Adolescent	12 à 19 ans	2 ^c
Adulte	20 ans et +	1

^a USEPA (2005 a, b), sauf tel qu'indiqué.

^b $FAFA_{7\text{ mo-4 an}} = (FAFA_{0-2} * D_{7\text{ mo-1}}/D_{7\text{ mo-4}}) + (FAFA_{2-4} * D_{2-4}/D_{7\text{ mo-4}}) = 10 * 1,5/4,5 + 3 * 3/4,5 = 5$ et $D_1 =$ durée d'exposition en années

^c $FAFA_{12-19} = (FAFA_{12-16} * D_{12-15}/D_{12-19}) + (FAFA_{16+} * D_{16-19}/D_{12-19}) = 3 * 4/8 + 1 * 4/8 = 2$ et $D_1 =$ durée d'exposition en années

Alors que la période prénatale (*in utero*) pourrait être une période d'exposition particulièrement sensible pour certains cancers et qu'un FAFA de 3 (ou de 2) pourrait être insuffisant pour prendre en compte la sensibilité accrue durant la puberté, plus d'études sont requises pour mieux cerner l'ampleur de cette sensibilité accrue. La DSC continuera à se pencher sur la question en tenant compte des nouvelles données de recherche et des efforts d'autres agences réglementaires dans ce domaine. Entre-temps, la DSC recommande de traiter au cas par cas les risques associés à l'exposition à des substances cancérigènes mutagènes durant ces stades de vie.

Jusqu'à ce jour, parmi les substances cancérigènes pour lesquelles la DSC fournit des VTR, l'USEPA (2009, 2011a) a répertorié les HAP, le trichloréthylène et le chlorure de vinyle comme ayant un mode d'action mutagène. À la suite d'une revue toxicologique, l'USEPA (2010) a proposé que le chrome (VI) soit considéré comme « probablement cancérigène pour les humains » par la voie d'exposition orale et a posé l'hypothèse d'un mode d'action mutagène pour sa cancérigénicité. Ce rapport de l'USEPA fait présentement l'objet d'une revue (USEPA, 2011b).

3.1.2 Effets cancérigènes par un mode d'action inconnu

Pour les effets cancérigènes dont le mode d'action est inconnu ou pour lesquels les conditions du fardeau de la preuve pour un mode d'action à seuil n'ont pas été remplies, la DSC recommande de les traiter comme étant sans seuil. Les équations mathématiques utilisées pour estimer les risques de cancer associés aux substances cancérigènes mutagènes peuvent s'appliquer dans ces situations. Si l'on disposait de données propres à la substance chimique concernant les différences quantitatives entre les premiers stades de vie et l'âge adulte, il serait possible d'utiliser une analyse de ces

différences pour ajuster les estimations des risques associés aux expositions en début de vie. Autrement, la DSC ne recommande pas d'étendre les facteurs d'ajustement par défaut du potentiel cancérigène en fonction de l'âge à ces effets cancérigènes. Cette position équivaut à recommander un FAFA par défaut de 1 pour tous les stades de vie.

L'approche sans seuil pour l'évaluation du risque de cancer a initialement découlé du modèle mécaniste à un coup qui présume qu'une seule exposition est requise pour que la cellule soit modifiée. Le rôle des mécanismes de défense de l'organisme (p. ex., la réparation ou l'apoptose), qui ont une influence sur la santé, n'est pas pris en compte. La DSC considère l'utilisation de l'approche fondée sur l'extrapolation linéaire à de faibles doses (sans autre ajustement) comme étant suffisamment prudente et apte à fournir une protection adéquate de la santé du public pour les effets cancérigènes dont le mode d'action est non mutagène.

3.2 Évaluation des risques pour la santé associés aux substances cancérigènes à seuil

À l'heure actuelle, la DSC ne recommande pas un ajustement par défaut en fonction de l'âge des effets cancérigènes pour lesquels a été déterminée une relation dose-effet non linéaire (c.-à-d. à seuil) à de faibles doses. Il est possible d'effectuer des ajustements propres à la substance chimique s'ils sont appuyés par des données expérimentales. Ces substances seraient incluses dans une ÉRSR au moyen d'une DJT (ou une CT dans le cas d'une exposition par inhalation).

La DSC recommande que l'amortissement de l'exposition de courte durée pour ces types d'effets cancérigènes soit fait de la même façon que pour les autres substances à seuil. Il importe de veiller à ce que l'amortissement de l'exposition ne sous-estime pas le potentiel d'effets cancérigènes à seuil.

En l'absence de bases solides pour le faire (c.-à-d. qu'il ne peut s'agir d'une hypothèse par défaut), l'évaluateur des risques pour la santé humaine ne devra pas simplement procéder à un amortissement mathématique de l'exposition de courte durée sur une plus longue période et conclure que l'exposition de courte durée est équivalente sur le plan toxicologique à une plus faible exposition sur une plus longue période. En somme, la DSC recommande que l'exposition soit plutôt amortie sur la période totale réelle d'exposition et comparée à la VTR appropriée. Une justification scientifique est requise pour appuyer tout amortissement proposé (amortissement de l'exposition au-delà de la période d'exposition réelle), ce qui permettra d'éviter toute sous-estimation des risques à court terme. Il convient de faire cette analyse de façon spécifique à chaque substance chimique.

3.3 *Évaluation des risques pour la santé associés aux effets non cancérigènes*

Pour une exposition de courte durée, et selon l'ampleur de l'exposition, des substances cancérigènes pourraient provoquer d'autres effets non cancérigènes chroniques et à court terme sur la santé. Il est possible d'évaluer les effets à court terme pour les récepteurs ou stades de vie⁵ critiques potentiels au moyen de VTR aiguës, lorsqu'elles s'appliquent aux scénarios d'exposition (provenant d'autres organismes réglementaires ou dérivées à partir de la documentation scientifique conformément aux directives de Santé Canada [2010]). Si l'on ne dispose pas de VTR aiguës, il sera possible d'entreprendre une telle évaluation en fonction de l'information pertinente sur la relation dose-effet provenant d'études de toxicité. Il importe également de considérer la possibilité qu'une exposition de courte durée puisse provoquer des événements biologiques clés précoces pouvant évoluer ultérieurement en des effets sur la santé. Dans de nombreux cas, les effets non cancérigènes à court terme et chroniques, plutôt que la cancérigénicité, pourraient être les principaux facteurs déterminants des risques associés à l'exposition de courte durée. Par exemple, la kératose plutôt que la cancérigénicité pourrait être le facteur déterminant de l'évaluation des risques associés à l'exposition à des concentrations élevées d'arsenic dans le sol (p. ex., 100 mg/kg) lors d'une exposition d'une durée moindre que la durée de vie.

4.0 EXEMPLES DÉTAILLÉS

4.1 *Évaluation des risques à vie associés à l'exposition à une substance cancérigène ayant un mode d'action mutagène*

Dans l'évaluation des risques de cancer, il est important de prendre en compte à la fois la différence d'exposition et la susceptibilité accrue pour les premiers stades de vie. Les facteurs d'ajustement en fonction de l'âge (FAFA) de la relation dose-effet (c.-à-d. les coefficients de cancérigénicité) doivent être combinés à une estimation de l'exposition liée à l'âge.

Les exemples suivants illustrent comment intégrer les différences potentielles liées au stade de vie, sur le plan de l'exposition et de la susceptibilité, dans l'estimation des risques associés à une exposition sur toute la vie et à une exposition sur une période précise mais d'une durée moindre que la durée de vie. Les exemples considèrent les risques associés à une exposition par voie orale. Il est possible de calculer de façon semblable les risques associés à une exposition par inhalation à des substances cancérigènes mutagènes en appliquant les FAFA avec les estimations correspondantes du risque unitaire par inhalation fondées sur les estimations appropriées des concentrations d'exposition.

Ces calculs présument que le coefficient de cancérigénicité dont on dispose ne tient pas spécifiquement compte de l'exposition en début de vie. Lorsque l'on dispose de coefficients de cancérigénicité propres à l'âge (et en particulier propres au début de vie) pour les substances cancérigènes, il conviendrait d'utiliser ces coefficients au lieu du coefficient de cancérigénicité pour les adultes.

4.1.1 *Exemple 1 : Exposition ayant lieu tout au long de la vie*

Prenons l'exposition, par l'eau potable, à une substance cancérigène hypothétique agissant par un mode d'action mutagène. Le coefficient de cancérigénicité pour l'exposition par voie orale dérivé d'une étude animale typique (c.-à-d. où l'exposition débute après la puberté) est estimé à 2 (mg/kg-j)⁻¹. Le facteur d'absorption de la substance cancérigène dans l'eau potable est de 1. La substance cancérigène est présente dans l'eau potable à une concentration de 0,001 mg/L.

⁵ Incluant les récepteurs ou stades de vie pertinents associés à la plus forte exposition et les récepteurs ou stades de vie associés à une sensibilité particulière à la toxicité des contaminants.

Pour calculer le risque à vie pour une population où l'espérance de vie moyenne est de 80 ans, on additionnera le risque associé à chaque tranche d'âge en appliquant le FAFA recommandé pour cette tranche d'âge :

- risque pour le nourrisson – 6 premiers mois de vie (FAFA = 10),
- risque pour le tout-petit – 6 mois à 4 ans (FAFA = 5),
- risque pour l'enfant – 5 à 11 ans (FAFA = 3),
- risque pour l'adolescent – 12 à 19 ans (FAFA = 2),
- risque pour l'adulte – 20 à 80 ans (FAFA = 1).

Ainsi, le risque additionnel de cancer (RAC) à vie est égal à la somme des risques des différents groupes d'âge :

- risque pour le nourrisson

$$= \text{coefficient de cancérogénicité} \times \text{FAFA} \times \text{DJMV}_{0-6 \text{ mo}}$$

$$= 2 \text{ (mg/kg-j)}^{-1} \times 10 \times [(0,001 \text{ mg/L} \times 0,3 \text{ L/j} / 8,2 \text{ kg}) \times 0,5 \text{ année/80ans}]$$

$$= 5 \times 10^{-6}$$
- risque pour le tout-petit

$$= \text{coefficient de cancérogénicité} \times \text{FAFA} \times \text{DJMV}_{7 \text{ mo}-4}$$

$$= 2 \text{ (mg/kg-j)}^{-1} \times 5 \times [(0,001 \text{ mg/L} \times 0,6 \text{ L/j} / 16,5 \text{ kg}) \times 4,5 \text{ années/80ans}]$$

$$= 2 \times 10^{-5}$$
- risque pour l'enfant

$$= \text{coefficient de cancérogénicité} \times \text{FAFA} \times \text{DJMV}_{5-11}$$

$$= 2 \text{ (mg/kg-j)}^{-1} \times 3 \times [(0,001 \text{ mg/L} \times 0,8 \text{ L/j} / 32,9 \text{ kg}) \times 7 \text{ années/80ans}]$$

$$= 1 \times 10^{-5}$$
- risque pour l'adolescent

$$= \text{coefficient de cancérogénicité} \times \text{FAFA} \times \text{DJMV}_{12-19}$$

$$= 2 \text{ (mg/kg-j)}^{-1} \times 2 \times [(0,001 \text{ mg/L} \times 1 \text{ L/j} / 59,7 \text{ kg}) \times 8 \text{ années/80ans}]$$

$$= 8 \times 10^{-6}$$
- risque pour l'adulte

$$= \text{coefficient de cancérogénicité} \times \text{FAFA} \times \text{DJMV}_{20+}$$

$$= 2 \text{ (mg/kg-j)}^{-1} \times 1 \times [(0,001 \text{ mg/L} \times 1,5 \text{ L/j} / 70,7 \text{ kg}) \times 60 \text{ années/80ans}]$$

$$= 3 \times 10^{-5}$$

RAC total

$$= 5 \times 10^{-6} + 2 \times 10^{-5} + 1 \times 10^{-5} + 8 \times 10^{-6} + 3 \times 10^{-5}$$

$$= 7 \times 10^{-5}$$

4.1.2 Exemple 2 : Exposition survenant avant l'âge de 2 ans

Prenons un scénario où l'exposition à la même substance cancérogène hypothétique survient seulement pendant une période limitée, par exemple dans le cas d'une famille qui vit près d'une source de contamination pendant une brève période et déménage ensuite. L'exposition pourrait survenir chez un enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans. Il est important de prendre en compte les différences d'exposition propres au stade de vie. La substance cancérogène a un coefficient de cancérogénicité pour l'exposition par voie orale dérivé d'une étude animale typique de 2 (mg/kg-j)^{-1} et est présente dans l'eau potable à une concentration de $0,001 \text{ mg/L}$.

Comme cette période d'exposition ne correspond pas aux groupes d'âge de la DSC, le FAFA de l'USEPA s'applique⁶.

$$\text{Risque} = \text{coefficient de cancérogénicité} \times \text{FAFA} \times \text{DJMV}_{1-2}$$

$$\text{Risque} = 2 \text{ (mg/kg-j)}^{-1} \times 10 \times 0,001 \text{ mg/L} \times 0,6 \text{ L/j} / 16,5 \text{ kg} \times 1 \text{ année/80 ans}$$

$$\text{Risque} = 9 \times 10^{-6}$$

Ainsi, on estime à 9×10^{-6} le risque additionnel de cancer à vie associé à 1 année d'exposition à une substance cancérogène agissant par un mode d'action mutagène, en présupant d'une exposition initiale à l'âge de 1 an.

⁶ Veuillez noter que lorsque la période d'exposition correspond aux groupes d'âge de la DSC, celle-ci recommande l'utilisation de ses FAFA.

5.0 RÉFÉRENCES

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2005. Minimal risk levels. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. www.atstr.cdc.gov/mrls.html
- Al-Zoughool M et Krewski D, 2008. Cancer risk assessment with time dependent exposure patterns: An update. Ottawa (Ontario). Préparé en vertu d'un contrat avec Santé Canada.
- Anderson LM, Diwan BA, Fear NT Roman E, 2000. Critical windows of exposure for children's health: Cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 108 (Suppl. 3): 573–594.
- Armitage P, 1985. Multistage models of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 63: 195–201.
- ATSDR, 2005. Minimal Risk Levels. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia. www.atstr.cdc.gov/mrls.html
- Barton HA, Cogliano VJ, Flowers L, Valcovic L., Setzer RW, Woodruff, TJ, 2005. Assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens. *Environ Health Perspect* 113 (9): 1125–33.
- Birnbaum LS, Fenton SE, 2003. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* 111: 389–394.
- Brand KP, 2004. A review of the theoretical justification of cumulative exposure in cancer risk assessment. Ottawa (Ontario). Préparé en vertu d'un contrat avec Santé Canada.
- Brown NM, Manziolillo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA, 1998. Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis* 19: 1623–1629.
- Calabrese EJ, Blain RB, 1999. The single exposure carcinogen database: Assessing the circumstances under which a single exposure to a carcinogen can cause cancer. *Toxicol Sci* 50: 169–185.
- California Environmental Protection Agency (CalEPA), 2009. Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values and adjustments to allow for early life stage exposures. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Mai 2009. www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/tsd052909.html
- California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), 2005. Acute Reference Exposure Levels (RELs). Office of Environmental Health Hazard Assessment, Californie. http://oehha.ca.gov/air/acute_rels/allAcRELs.html
- Chen JJ, Kodell RL, Gaylor DW, 1988. Using the biological two-stage model to assess risk from short-term exposures. *Risk Anal* 8 (2): 223–30.
- Chhabra RS, Bucher JR, Haseman JK, Elwell MR, Kurtz PJ, Carlton BD, 1993. Comparative carcinogenicity of polybrominated biphenyls with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundam. Appl Toxicol* 21:451–460.
- Crump KS, Howe RB, 1984. The multistage model with a time-dependent dose pattern: Applications to cancer risk assessment. *Risk Anal* 4: 163–76.
- Diwan BA, Ohshima M, Rice JM, 1989. Effects of postnatal administration of tumour-promoting barbiturates on the development of tumours initiated by prenatal exposure of fetal rats and mice to N-alkylnitrosoureas. *IARC Sci Publ* 96: 75–80.
- Drew RT, Boorman GA, Haseman JK, McConnell EE, Busey WM, Moore JA, 1983. The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol* 68: 120–30.
- Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Pearson JC, 1985. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure-the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer* 35(4): 427–33.
- Elwood JM, 1992. Melanoma and sun exposure: Contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg* 16(2): 157–65.
- Faqs.org, 2009. Nutrition and Well-being A to Z. www.faqs.org/nutrition/Ca-De/Calcium.html
- Fenton SE, Davis CC, 2002. Atrazine increases dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumor incidence in Long Evans offspring exposed in utero. *The Toxicologist*, Résumés de la 41^e réunion annuelle de la Society of Toxicology, résumé 903.
- Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banatia P, Kozlak M, Smolenski S, Goble R, 2002. Evaluation of Child/Adult Pharmacokinetic Differences from a Database Derived from the Therapeutic Drug Literature. *Toxicological Sciences* 66: 185–200.
- Ginsberg GL, 2003. Assessing cancer risks from short-term exposures in children. *Risk Anal* 23: 19–34.
- GlobalTox International Consultants, 2005. Review of exposure amortization in cancer risk assessment. Guelph (Ontario). Préparé en vertu d'un contrat avec Santé Canada.
- Gressani KM, Leone-Kabler S, O'Sullivan MG, Case LD, Malkinson AM, Miller MS, 1999. Strain-dependent lung tumor formation in mice transplacentally exposed to 3-methylcholanthrene and post-natally exposed to butylated hydroxytoluene. *Carcinogenesis* 20(11): 2159–65.

- Halmes NC, Roberts SM, Tolson JK, Portier CJ, 2000. Reevaluating cancer risk estimates for short-term exposure scenarios. *Toxicol Sci* 58: 32–42.
- Hattis D, Goble R, Russ A, Chu M, Ericson J, 2004. Age-related differences in susceptibility to carcinogenesis: A quantitative analysis of empirical animal bioassay data. *Environ Health Perspect* 112 (11): 1152–1158.
- Hattis D, Goble R, Chu M, 2005. Age-related differences in susceptibility to carcinogenesis. II. Approaches for application and uncertainty analyses for individual genetically acting carcinogens. *Environ Health Perspect* 113 (4): 509–516.
- Hauptmann M, Wellmann J, Lubin JH, Rosenberg PS, Kreienbrock L, 2000. Analysis of exposure-time-response relationships using a spline weight function. *Biometrics* 56: 1105–8.
- Hauptmann M, Pohlabein H, Lubin JH, Jockel KH, Ahrens W, Bruske-Hohlfeld I, Wichmann HE, 2002. The exposure-time-response relationship between occupational asbestos exposure and lung cancer in two German case-control studies. *Amer J Ind Med* 41: 87–9.
- Hilakivi-Clarke L, Cho E, Onojafe I, Raygada M, Clarke R, 1999. Maternal exposure to genistein during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis in female rat offspring. *Oncol Rep* 6(5): 1089–95.
- Holladay SD, Smialowicz RJ, 2000. Development of the murine and human immune system: Differential effects of immunotoxicants depend on time of exposure. *Environ Health Perspect* 108 (Suppl. 3): 463–473.
- Holsapple MP, West LJ, Landreth KS, 2003. Species comparison of anatomical and functional immune system development. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod Toxicol* 68(4): 321–334.
- Hrudey SE, 1998. Quantitative Cancer Risk Assessment – Pitfalls and Progress. Dans *Risk Assessment and Risk Management*. R. E. Hester et R. M. Harrison, éditeurs. Cambridge, UK, Royal Society of Chemistry.
- Kodell RL, Gaylor DW, Chen JJ, 1987. Using average lifetime dose rate for intermittent exposures to carcinogens. *Risk Anal* 7: 339–45.
- Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ, 1995. Does Intermittent Sun Exposure Cause Basal Cell Carcinoma? A Case-Control Study in Western Australia. *Int J Cancer* 60: 489–494.
- McConnell EE, 1992. Comparative response in carcinogenesis bioassays as function of age at first exposure. Dans *Similarities and differences between children and adults: Implications for risk assessment*. Guzelain PS, Henry CJ, Olin SS, éditeurs. Washington, DC: ILSI Press, pp. 66–78.
- Miller MD, Marty MA, Arcus A, Brown J, Morry D, Sandy M, 2002. Differences between children and adults: Implications for risk assessment at California EPA. *Int J Toxicol* 21: 403–418.
- Mohr U, Richter-Reichhelm HB, Emura M, Schmidt-Riese L, Tsuda H, Michiels F, Althoff J, 1983. Assessment of nitrosamine transplacental carcinogens in the Syrian golden hamster. *Biological Research in Pregnancy and Perinatology* 4(1): 36–39.
- Murdoch DJ, Krewski D, 1988. Carcinogenic risk assessment with time-dependent exposure patterns. *Risk Anal* 8 (4): 521–530.
- Murdoch DJ, Krewski D, Wellmann J, 1992. Cancer risk assessment with intermittent exposure. *Risk Anal* 12. 4: 569–77.
- OMS (Organisation mondiale de la Santé), 2005. Acute hazard exposure assessment for pesticide residues in food. Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse). www.who.int/foodsafety/chem/acute_data/en/
- OMS, 2006. Environmental Health Criteria 237. Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals, International Programme on Chemical Safety, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse).
- Orr, J., 2007. Position Paper: Exposure Amortization for Cancer Risk Assessment at Contaminated Sites. Campbellville (Ontario). Préparé en vertu d'un contrat avec Santé Canada.
- Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P, 1984. Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: Chronic administration of sixteen different concentrations of NDEA, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3, 6, or 20 weeks) and of species (rats, mice, or hamsters). *IARC Sci Publ* 57: 627–665.
- Renwick AG, 1998. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Add Contam* 15: S17–S35.
- Santé Canada, 2004. L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada. Partie I : L'évaluation quantitative préliminaire des risques (ÉQPR) pour la santé humaine, Division des sites contaminés, Ottawa (Ontario).
- Santé Canada, 2010. L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada. Partie V : L'évaluation quantitative détaillée des risques pour la santé humaine associés aux substances chimiques (ÉQDR_{chim}). Division des sites contaminés, Ottawa (Ontario).
- Schoeny R, 2011. A Framework for Evaluating Data in Support of a Mutagenic MOA. Dans : McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, Report on Workshop on Weight of Evidence for Mutagenic Modes of Action/Combined Exposures (tenu le 23 mars 2011 à l'Université d'Ottawa).

Slikker W 3rd, Mei N, Chen T, 2004. N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) increased brain mutations in prenatal and neonatal mice but not in the adults. *Toxicol Sci* 81(1): 112–120.

UK Department of Health, 2004. Guidance on a Strategy for the Risk Assessment of Chemical Carcinogens. Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment.

USEPA, 1986. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum.

USEPA, 1989. Risk Assessment Guidance for Superfund (RAGS): Volume 1 – Human Health Evaluation (Part A) (Final Report). US Environmental Protection Agency, Washington, DC. EPA/540/1-89/002.

USEPA, 1996. Comparison of the effects of chemicals with combined perinatal and adult exposure vs adult only exposure in carcinogenesis bioassays. Office of Pesticide Programs, Washington, DC.

USEPA, 1997. National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances. US Environmental Protection Agency, Washington, DC. Federal Register: October 30, 1997 (Volume 62, numéro 210, pages 58839–58851).

USEPA, 2002. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes (Final Report). US Environmental Protection Agency, Washington, DC. EPA/630/P-02/002F.

USEPA, 2004. Review of EPA's Draft Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility From Early-Life Exposure to Carcinogens. Un rapport par le Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility Review Panel of the EPA Science Advisory Board, Washington, D.C. www.epa.gov/sab/pdf/sab04003.pdf

USEPA, 2005a. Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-Life exposure to carcinogens. Risk Assessment Forum. Washington, DC EPA/630/R-03/003F.

USEPA, 2005b. Guidelines for carcinogen risk assessment. Risk Assessment Forum, Washington, DC. EPA/630/P-03/001F.

USEPA, 2008. Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency, Washington, DC; www.epa.gov/iriswebp/iris/index.html

USEPA, 2009. IRIS Glossary/Acronyms and Abbreviations. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. www.epa.gov/iris/help_gloss.htm

USEPA, 2010. IRIS Toxicological Review of Hexavalent Chromium (External Review Draft). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-10/004A, septembre 2010.

USEPA, 2011a. Toxicological Review of Trichloroethylene In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. EPA/635/R-09/011F, septembre 2011.

USEPA, 2011b. IRIS Toxicological Review of Hexavalent Chromium (External Review Draft) Notice. Consulté le 15 avril 2011. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=221433

Vesselinovitch, SD, Rao KV, Mihailovich N, 1979. Neoplastic response of mouse tissues during perinatal age periods and its significance in chemical carcinogenesis. *NCI Monograph* 51: 239–250.

Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA, 2004. Animal models for arsenic carcinogenesis: inorganic arsenic is a transplacental carcinogen in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 198(3): 377–84.

Walker R., 1999. The significance of excursions above the ADI: duration in relation to pivotal studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 30(2 Pt 2): S114–8.

Wilson Scientific Consulting Inc., 2006. Review of exposure amortization in contaminated site cancer risk assessment based on tobacco smoking data. Burnaby (C.-B.). Préparé en vertu d'un contrat avec Santé Canada.

Wilson Scientific Consulting Inc. et Meridian Environmental Inc., 2007. Guidance on issues related to acute and subchronic human health risk assessment at federal sites, Burnaby (C.-B.). Préparé en vertu d'un contrat avec Santé Canada.

Yamasaki H, Loktionov A, Tomatis L, 1992. Perinatal and Multigenerational Effect of Carcinogens: Possible Contribution to Determination of Cancer Susceptibility. *Environ Health Persp* 98: 39–43.

Zeise L, 2007. Uncertainty associated with sources of human variation. NAS Workshop: Quantitative Approaches to Characterizing Uncertainty in Human Health Risk Assessment Based on Bioassay Results, June 5, 2007. California EPA, Office of Environmental Health Hazard Assessment.