

Choix de valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Méthodologie appliquée par l'INERIS

*Impact des activités
humaines sur la santé*



santé - environnement

Première édition - décembre 2016

INERIS

maîtriser le risque
pour un développement durable

Préambule

Le présent rapport a été établi sur la base des informations fournies à l'INERIS, des données (scientifiques ou techniques) disponibles et objectives et de la réglementation en vigueur.

La responsabilité de l'INERIS ne pourra être engagée si les informations qui lui ont été communiquées sont incomplètes ou erronées.

Les avis, recommandations, préconisations ou équivalent qui seraient portés par l'INERIS dans le cadre des prestations qui lui sont confiées, peuvent aider à la prise de décision.

Étant donné la mission qui incombe à l'INERIS de par son décret de création, l'INERIS n'intervient pas dans la prise de décision proprement dite. La responsabilité de l'INERIS ne peut donc se substituer à celle du décideur.

Le destinataire utilisera les résultats inclus dans le présent rapport intégralement ou sinon de manière objective. Son utilisation sous forme d'extraits ou de notes de synthèse sera faite sous la seule et entière responsabilité du destinataire. Il en est de même pour toute modification qui y serait apportée.

L'INERIS dégage toute responsabilité pour chaque utilisation du rapport en dehors de la destination de la prestation.

La présente méthodologie a été élaborée dans le cadre du programme 181 INERIS - DRC 49 « Méthodologies d'évaluation des effets : des doses aux organes », et DRC 48 « Mise à disposition d'informations sur les substances chimiques ; profils toxicologiques et écotoxicologiques, et valeurs seuils » sous la tutelle du Ministère en charge de l'environnement.

Rédacteurs

Michèle BISSON

Avec la participation de

Sandrine ANDRES, Maryse MARLIERE

Approbation

Éric THYBAUD

Comité de relecture

professeur Jean Marie HAGUENOER, docteurs Alain BAERT et Michel FALCY

Version	Date de parution	Modifications
1.0	décembre 2016	

Ce document comporte 66 pages, hors couverture et quatrième de couverture.

5	Résumé
6	Introduction
8	Étape 1 : identification des VTR existantes
9	<i>Rappels sur les VTR</i>
15	<i>Sources de VTR et autres valeurs à prendre en compte</i>
20	Étape 2 : analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR
22	<i>Identification des effets critiques</i>
35	<i>Analyse de la méthode de construction des VTR</i>
46	Étape 3 : choix et qualification de la VTR la plus pertinente
47	<i>Analyse comparée des VTR</i>
48	<i>VTR retenue</i>
50	<i>Appréciation qualitative de la confiance dans la valeur retenue</i>
52	Références
60	Glossaire
64	Annexe

Table des figures & tableaux

n°	Figures	P.
Figure 1	Synthèse de l'étape 1	34
Figure 2	Représentation graphique des différents types de dose critique à partir d'une courbe dose-réponse (AFSSET, 2010)	35
Figure 3	Représentation graphique de l'extrapolation aux faibles doses pour déterminer l'ERU (AFSSET, 2010)	45
Figure 4	Synthèse du choix de VTR	50

n°	Tableaux	P.
Tableau 1	Types de VTR	9
Tableau 2	Principales VTR pour les effets à seuil et sans seuil	13
Tableau 3	Synthèse des principaux organismes proposant des VTR	16
Tableau 4	Critères de lecture et de fiabilité d'une étude épidémiologique	23
Tableau 5	Évaluation de la qualité des études épidémiologiques (ACUTEX, 2006)	25
Tableau 6	Critères de lecture et de fiabilité d'une étude expérimentale	26
Tableau 7	Critères pour la cotation de Klimisch et al. (1997)	28
Tableau 8	Synthèse des catégories pour les effets cancérogènes utilisées par les différentes classifications	32
Tableau 9	Détail des valeurs de l' UF_A utilisées selon les données disponibles (AFSSET, 2007)	40
Tableau 10	Détail des valeurs de l' UF_H utilisées selon les données disponibles (AFSSET, 2007)	41
Tableau 11	Facteurs d'incertitude conventionnellement utilisés par défaut par les organismes pour établir les VTR	42
Tableau 12	Éléments pratiques pour apprécier l'étude-clé en vue de sélectionner une VTR	48
Tableau 13	Indice de confiance pour les VTR retenues	50

Résumé et Introduction

Résumé

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont utilisées lors d'évaluation de risques liés à l'exposition de la population générale à des substances chimiques. Ces valeurs sont établies par plusieurs organismes pour des différentes durées d'exposition et pour les voies d'exposition orale et inhalation. Lorsque plusieurs valeurs existent pour une même durée, une même voie d'exposition et un même type d'effet, l'INERIS effectue une évaluation scientifique de ces valeurs afin de sélectionner la plus pertinente pour le calcul de risque. Cette démarche s'inscrit dans le contexte d'expertise nationale comme le recommande la note d'information *N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014*.

Le présent rapport explique la pratique des choix de VTR de l'INERIS qui est basée sur une **expertise scientifique** des différents éléments de la construction de chacune des VTR. Ces valeurs sont établies pour des durées d'exposition aiguës, sub-chroniques et chroniques pour les voies d'exposition orale et inhalation et pour des effets à seuil et sans seuil.

La réalisation du choix de la valeur la plus pertinente suit un raisonnement en plusieurs étapes :

- **Recherche** de l'ensemble des VTR disponibles,
- **Analyse** du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR
 - Identification des effets critiques, des mécanismes d'action de la substance,
 - Analyse de la méthode de construction de la VTR
- **Choix et qualification** de la VTR la plus pertinente

Le déroulement de chacune des étapes est proposé dans cette méthodologie. Il est basé sur l'analyse détaillée de la qualité des données et de la transparence et la qualité du raisonnement scientifique au regard du profil toxicologique de la substance et de la valeur à construire.

Introduction

Les valeurs toxicologiques de référence sont utilisées lors d'évaluation de risques liés à l'exposition de la population générale à des substances chimiques. Ces valeurs sont établies pour des durées d'**exposition aiguës, sub-chroniques et chroniques**, pour les voies d'exposition orale et inhalation, plus rarement cutanée, et pour des effets à seuil et sans seuil. Plusieurs organismes proposent des valeurs et lorsque plusieurs valeurs existent pour une même durée et une même voie d'exposition et un même type d'effet, il est nécessaire d'effectuer une évaluation scientifique de ces valeurs afin de sélectionner la plus pertinente pour le calcul de risque.

Cette évaluation s'applique dans différents contextes par exemple dans le cadre du volet sanitaire de l'étude d'impact pour les installations classées, (selon le décret *n°2011-2019 du 29 décembre 2011*) ou dans le cadre du plan de gestion des sols pollués ou encore lors de la détermination de normes qualité environnementale dans le contexte de la *Directive Cadre sur l'Eau (2000/60/EC)*. Cette démarche s'inscrit dans le contexte d'expertise nationale comme le recommande la note d'information *N°DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014*.

L'expertise scientifique menée par l'INERIS lors du choix de valeurs toxicologiques de référence (VTR) s'applique sur les différents éléments de la construction de la VTR. Les différents éléments qui composent une VTR ainsi que les sources de ces valeurs sont rappelées dans le chapitre *Étape 1 : Identification des VTR existantes*.

La réalisation de ces choix suit une approche en plusieurs étapes :

- **Recherche** de l'ensemble des VTR disponibles,
- **Analyse** du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR
 - Identification des effets critiques, des mécanismes d'action de la substance
 - Analyse de la méthode de construction des VTR
- **Choix et qualification** de la VTR la plus pertinente

Le présent document vise à détailler chacune de ces différentes étapes, afin d'apporter des éléments clairs pour la compréhension sur la méthode suivie par l'INERIS lors de la réalisation de ses choix de VTR. Cette démarche repose sur une **pratique régulière** du choix de VTR depuis plus d'une quinzaine d'années qui s'enrichit des retours d'expérience.

Étape 1

Identification des VTR existantes

9 *Rappels sur les VTR*

9 *Types de valeurs existantes*

9 *Principes généraux pour la construction d'une VTR*

10 *Méthodologies existantes de construction des VTR*

10 *Organismes nationaux*

11 *Organismes internationaux*

12 *Résumé des terminologies utilisées
par différents organismes*

15 *Sources de VTR et autres valeurs à prendre en compte pour établir un choix*

17 *Sources de VTR à rechercher en première intention*

17 *Autres sources de VTR*

17 *Sites de bases de données de VTR*

Identification des VTR existantes

Rappels sur les VTR

Rappels sur les VTR

Types de valeurs existantes

Les VTR sont développées pour protéger la population générale y compris les sous populations sensibles. Il en existe pour différentes durées d'exposition (*Tableau 1*) en fonction de la voie d'exposition. Pour les voies orale et par inhalation, une distinction est également effectuée pour les valeurs développées pour des effets à **seuil de dose** et des effets **sans seuil de dose**. Si actuellement peu, voire pas de données, sont disponibles pour des expositions cutanées, une approche similaire peut être envisagée mais elle ne sera pas détaillée dans le présent rapport.

Tableau 1 : Types de VTR

Voie	Durée			
	Aiguë	Sub-chronique	Chronique	
Orale	A seuil	A seuil	A seuil	Sans seuil
Inhalation	A seuil	A seuil	A seuil	Sans seuil
Cutanée	A seuil	A seuil	A seuil	Sans seuil

□ VTR à seuil

Les substances chimiques « **à seuil** » sont des substances pour lesquelles il n'est pas observé d'effet néfaste en dessous d'une certaine dose administrée. Cette catégorie recouvre essentiellement les effets systémiques y compris les effets sur la reproduction, et les effets cancérogènes non génotoxiques (voir chapitre *VTR pour les effets « à seuil »*).

Une **VTR à seuil** est la quantité d'un produit, ou sa concentration dans l'air, à laquelle un individu peut être exposé sans constat d'effet néfaste sur une durée déterminée.

□ VTR sans seuil

Les substances chimiques « **sans seuil** » sont des substances pour lesquelles un effet peut apparaître quelle que soit la dose administrée. Cette catégorie concerne principalement les cancérogènes génotoxiques (voir chapitre *VTR pour les effets sans seuil*).

La **VTR sans seuil** est définie comme un excès de risque unitaire et correspond à la pente de la droite de la relation dose-effet.

Une même substance peut avoir des effets « à seuil » et « sans seuil », il s'agit alors de deux mécanismes d'action différents pour des organes différents voire pour le même organe. Ainsi par exemple, le benzène induit des atteintes de la moelle osseuse et du système immunitaire voire du système nerveux qui sont des effets à seuil. Certains de ces effets sur la moelle osseuse peuvent évoluer en leucémies qui sont des cancers des cellules sanguines et correspondent à des effets sans seuil.

Principes généraux pour la construction d'une VTR

Une VTR est construite en plusieurs étapes :

- 1 Sélection de l'étude source (voir chapitre *Analyse des études-clés retenues par les différents organismes*),
- 2 Détermination de l'effet critique et de la dose critique associée au regard du profil toxicologique de la substance (voir chapitres *Évaluation de la pertinence des effets par rapport au profil toxicologique* et *Sélection de l'effet critique*),

Identification des VTR existantes

Rappels sur les VTR

- ③ Calcul de la VTR (modélisation, ajustement des durées d'exposition, extrapolation de l'animal à l'homme) (voir chapitre *Analyse de la méthode de construction des VTR*),
- ④ Application de facteurs d'incertitude (cas de VTR à seuil) (voir chapitre *Application de facteurs d'incertitude*).

La méthode diffère en fonction du type de VTR (à seuil ou sans seuil). De plus, certains organismes associent à la valeur développée pour des effets à seuil un facteur d'incertitude qui informe la qualité de cette valeur.

Méthodologies existantes de construction des VTR

Plusieurs organismes ont développé et publié une méthode propre de construction permettant une information transparente de leurs pratiques. L'analyse de ces méthodes révèle qu'elles sont, dans leur ensemble, assez proches (Macret, 2012). Pour les organismes précurseurs comme l'US EPA, les développements méthodologiques ont débuté fin des années 80. Il s'agissait alors de poser les bases méthodologiques. Puis la prise en compte des différents effets, notamment pour ceux les plus préoccupants : effets génotoxiques et mutagènes, reprotoxiques et développementaux, neurotoxiques, a été précisée. En parallèle, les approches qui étaient parfois empiriques au début ont été affinées et complétées au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances. Ainsi, la construction de VTR s'est appuyée sur des approches au cas par cas permettant un meilleur traitement des données expérimentales ou épidémiologiques disponibles. Différentes méthodes de modélisation, aussi bien avec le développement des modèles à base pharmacocinétique et physiologique (PBPK) que des approches par benchmark dose, ont été introduites afin de proposer une construction plus précise des VTR. Pour chacun des principaux organismes de nombreux documents ont été développés.

Organismes nationaux

□ France

En France, les travaux de l'*ANSES*⁽¹⁾ regroupent ceux initiés par les deux agences *AFSSET*⁽²⁾ et *AFSSA*⁽³⁾. Deux guides méthodologiques relatifs à la construction de VTR à seuil pour des effets reprotoxiques (AFSSET, 2007) et à celle de VTR pour des effets sans seuil (AFSSET, 2010) ont été publiés. Depuis, les principaux éléments de ces deux documents ainsi que quelques points complémentaires ont été précisés au sein d'un rapport de synthèse remis à jour en 2015 (ANSES, 2015).

□ États-Unis

Aux États-Unis, plusieurs organismes sont considérés comme des organismes de référence et ont développé leur méthode : l'*US EPA*⁽⁴⁾, l'*ATSDR*⁽⁵⁾ et l'*OEHHA*⁽⁶⁾.

La démarche a été initiée par l'US EPA qui a développé une série de guides techniques complétés par plusieurs lignes directrices relatives à l'évaluation des risques. Les lignes directrices concernent des expositions à des mélanges (US EPA, 1986a, 2000), la prise en compte des effets neurotoxiques (US EPA, 1998), reprotoxiques (US EPA, 1996) et sur le développement (US EPA, 1991), des effets mutagènes (US EPA, 1986b) et cancérogènes (US EPA, 2005). Les guides techniques sont relatifs à la construction de valeurs pour des expositions par voie orale (US EPA, 2002, 2011) et inhalation (US EPA, 1994) ou pour des populations sensibles comme les enfants (US EPA, 2006). Des recommandations prennent également en compte les nouvelles évolutions méthodologiques pour la construction d'une benchmark dose (US EPA, 2012) ou l'utilisation des données toxicocinétiques et toxicodynamiques dans le calcul des facteurs d'incertitude plutôt qu'une approche par défaut (US EPA, 2014).

(1) **ANSES** : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

(2) **AFSSET** : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (cette agence fait maintenant partie de l'ANSES)

(3) **AFSSA** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments (cette agence fait maintenant partie de l'ANSES)

(4) **US-EPA** : United State Environmental Protection Agency

(5) **ATSDR** : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

(6) **OEHHA** : Office of Environmental Health Hazard Assessment

Identification des VTR existantes

Rappels sur les VTR

(7) **RIVM** : National Institute for Public Health and the Environment

(8) **OMS**: Organisation Mondiale de la Santé

(9) **EFSA**: European Food Safety Authority

(10) **ECHA**: European Chemicals Agency

Les démarches des autres organismes américains s'appuient sur celle de l'US EPA mais présentent des différences notamment dans la terminologie des valeurs construites et divergent sur certains points, comme les durées d'application ou les critères retenus pour le développement de valeurs pour des effets sans seuil, qui peuvent conduire à des valeurs numériques différentes.

La méthode suivie par l'ATSDR a donné lieu à différentes publications disponibles sur son site internet (Abadin et al., 1998 ; Abadin et al., 2007 ; Chou et al., 1998 ; Chou et Williams-Johnson, 1998 ; Chou et al., 2002 ; Chou et Pohl, 2005 ; De Rosa et al., 1998 ; De Rosa et al., 1999 ; El-Masri et al., 2002 ; Pohl et Abadin, 1995 ; Pohl et al., 1997 ; Pohl et al., 1998 ; Pohl et Chou, 2005 ; Pohl et al., 2005 ; Risher et DeRosa, 1997 ; Wilbur, 1998). Cet organisme ne développe pas de valeur pour des effets sans seuil.

L'OEHHA, organisme californien, utilise les analyses de l'US EPA auxquelles il apporte des critères et/ou analyses propres à sa méthodologie. Celle-ci qui a été développée dans les années 1999-2000 a donné lieu à plusieurs mises à jour qui sont disponibles au sein d'annexes (OEHHA, 2008, 2009, 2015). La démarche retenue par l'OEHHA est souvent plus protectrice que celle de l'US EPA, ainsi pour des effets sans seuil, l'OEHHA développera des valeurs également pour des substances pour lesquelles les effets cancérigènes sont envisagés sans toutefois avoir été confirmés.

Autres organismes nationaux

Il existe d'autres organismes nationaux qui élaborent des valeurs toxicologiques de référence. Leur renommée est bien souvent liée à la transparence de leurs avis et publications. Ainsi parmi les organismes les plus réputés au Canada, *Santé Canada* développe sa propre analyse (Santé Canada, 1994, 1996, 2010) de même qu'aux Pays Bas, le *RIVM* (7) propose une méthodologie (Baars et al., 2001 ; Janssen et Speijers, 1997).

Organismes internationaux

Au niveau international, l'*OMS*(8) au travers de ces différents groupes de travail dispose d'environ 45 guides méthodologiques qui correspondent à différents aspects de l'évaluation du risque telle que la prise en compte de certains effets comme les effets cancérigènes, immunotoxiques, neurotoxiques ou reprotoxiques, ou chez différentes populations comme les enfants, ou celle d'une exposition à des mélanges. Les méthodes initiales pour les contaminants ou résidus dans la nourriture (OMS IPCS, 1997) ont été complétées et précisées au fur et à mesure de données nouvelles notamment l'utilisation de la modélisation de la relation dose-effet (OMS IPCS, 2009).

Au niveau Européen, l'*EFSA*(9) développe des valeurs pour les expositions dans le domaine alimentaire. Chaque secteur, comme les contaminants chimiques, les additifs alimentaires et les pesticides, dispose de son propre guide méthodologique qui encadre le travail des experts concernés.

Toujours au niveau Européen, l'*ECHA*(10) dans le cadre de ses activités en tant qu'autorité compétente pour les substances chimiques au travers des travaux d'expertises de son comité d'évaluation des risques (« Risk Assessment Committee » ou RAC) développe depuis peu des valeurs qui pourront être considérées au même titre que les autres valeurs toxicologiques de référence. Cet organisme dispose également de guides méthodologiques spécifiques (ECHA, 2012). Cependant, il faut distinguer ces valeurs de l'ensemble de toutes celles construites par les industriels.

Identification des VTR existantes

Rappels sur les VTR

Résumé des terminologies utilisées par différents organismes

Ainsi, si chaque organisme a développé sa propre méthode, les valeurs développées portent des acronymes spécifiques mais sont suffisamment proches pour être considérées comme équivalentes. Une comparaison des différentes méthodes et valeurs développées a notamment été réalisée par l'INERIS (Macret, 2012) mais ne sera pas rapporté en détail ici. Les différents types de valeurs développées et leurs terminologies sont synthétisés dans le *tableau 2* pour les effets à seuil et sans seuil pour les deux voies d'exposition orale et inhalation.

Identification des VTR existantes

Rappels sur les VTR

Tableau 2 : Principales VTR pour les effets à seuil et sans seuil

Organismes	Voie d'exposition	
	Orale	Inhalation
Effets à seuil		
ANSES	<p>VTR : Estimation de la dose d'exposition à une substance chimique qui est théoriquement sans effets néfastes pour la santé, pour différentes durées d'exposition.</p>	
US-EPA	<p>Dose de référence (« Reference Dose » ou RfD) : estimation de l'exposition journalière d'une population humaine (y compris les sous-groupes sensibles) qui, vraisemblablement, ne présente pas de risque appréciable d'effets néfastes durant une vie entière. Elle s'exprime en masse de substance par unité de masse corporelle.</p>	<p>Concentration de référence (« Reference Concentration » ou RfC) : estimation de l'exposition continue par inhalation d'une population humaine (y compris les sous-groupes sensibles) sans risque appréciable d'effets néfastes durant une vie entière. Elle s'exprime en masse de substance par m³ d'air inhalé</p>
ATSDR	<p>Niveau de Risque Minimum (« Minimum Risk Level » ou MRL) : estimation de la dose d'exposition journalière à une substance chimique qui est probablement sans risque appréciable d'effets néfastes non cancérogènes sur la santé pour une durée spécifique d'exposition</p>	<p>Concentration Admissible dans l'Air (CAA) : estimation de la concentration pour la voie d'inhalation. Elle s'exprime en masse de substance par m³ d'air inhalé</p>
OMS	<p>Dose tolérable : estimation de la dose qui peut être absorbée pendant toute la vie sans risque appréciable pour la santé. Elle s'exprime en masse de substance absorbée par unité de masse corporelle. Cette dose peut être journalière (DJT), hebdomadaire (DHT) ou hebdomadaire provisoire (DHPT).</p> <p>Dose journalière admissible (DJA): estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson, qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation.</p> <p>Dose de référence aiguë (« Acute Reference Dose » ou ARfD) : quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou l'eau de boisson, exprimée en fonction du poids corporel, qui peut être ingérée sur une période brève, en général au cours d'un repas ou d'une journée, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation.</p>	<p>Concentration Tolérable dans l'air (« Tolerable concentration in air » ou TCA): Concentration de substance (chimique le plus souvent) à laquelle chaque individu peut-être exposé quotidiennement durant toute sa vie, sans effet significatif pour la santé.</p>
RIVM	<p>Dose journalière admissible (DJA): quantité de substance à laquelle chaque individu peut-être exposé quotidiennement durant toute sa vie, sans effet significatif pour la santé.</p>	<p>Concentration admissible (CA) : représente la concentration, dans l'air le plus souvent, à laquelle une personne pourrait être exposée continuellement pendant sa vie sans subir d'effets nocifs</p>
Santé Canada	<p>Dose journalière admissible (DJA) : représente la quantité totale qu'une personne pourrait ingérer quotidiennement durant sa vie entière sans effets nuisibles.</p>	<p>Niveau d'effet de risque (« Risk Effect Level » ou REL) : concentration pour laquelle ou en dessous de laquelle des effets néfastes ne sont pas susceptibles de se produire, pour des conditions spécifiques d'exposition.</p>
OEHHA	<p>Niveau d'effet de risque (« Risk Effect Level » ou REL) : Dose pour laquelle ou en dessous de laquelle des effets néfastes ne sont pas susceptibles de se produire, pour des conditions spécifiques d'exposition.</p>	<p>Niveau d'effet de risque (« Risk Effect Level » ou REL) : concentration pour laquelle ou en dessous de laquelle des effets néfastes ne sont pas susceptibles de se produire, pour des conditions spécifiques d'exposition</p>

Identification des VTR existantes

Rappels sur les VTR

(11) Comparée aux autres organismes nationaux ou internationaux établissant des VTR, l'expression du risque associé à la MoE est différente : cette MoE ne permet pas de mener une évaluation quantitative des risques sanitaires mais de hiérarchiser les risques et de définir des priorités de gestion

Tableau 2 : Principales VTR pour les effets à seuil et sans seuil (suite)

Organismes	Voie d'exposition	
	Orale	Inhalation
	Effets à seuil	
EFSA	Dose journalière admissible (DJA) ou Dose journalière tolérable (DJT) : quantité de substance à laquelle chaque individu peut être exposé quotidiennement durant toute sa vie, sans effet significatif pour la santé.	Concentration Admissible dans l'Air (CAA) : estimation de la concentration pour la voie inhalation. Elle s'exprime en masse de substance par m ³ d'air inhalé.
ECHA	Dose dérivée sans effet (« Derived No Effect Level » ou DNEL) : c'est le niveau au-dessus duquel les populations ne devraient pas être exposées.	
	Effets sans seuil	
ANSES	VTR sans seuil : la relation entre la probabilité d'effets associée à une faible dose et cette faible dose est une relation linéaire. Il s'agit d'un Excès de Risque Unitaire (ERU) qui correspond alors la pente de cette droite.	
OMS	Excès de Risque Unitaire (ERU) : la relation entre la probabilité d'effets associée à une faible dose et cette faible dose est une relation linéaire. L' ERU (ou Slope factor) est alors la pente de cette droite. Cette hypothèse permet de calculer la probabilité associée à une faible dose en deçà du domaine des doses réellement expérimentées.	
RIVM	Risque cancérogène par voie orale (CR_{oral}) : quantité de substance induisant un excès de risque cancérogène (souvent de l'ordre de 10 ⁻⁴)	Risque cancérogène par inhalation (CR_{inhalation}) : quantité de substance induisant un excès de risque cancérogène (souvent de l'ordre de 10 ⁻⁴)
Santé Canada	Excès de Risque Unitaire (ERU) : calculé à partir de la Dose Tumorigène 0,05 (DT_{0,05}) : c'est la dose totale qui causerait une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité attribuable à des tumeurs.	Excès de Risque Unitaire (ERU) : calculé à partir de la Concentration Tumorigène 0,05 (CT_{0,05}) , concentration généralement dans l'air qui cause une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité due à des tumeurs.
OEHHA	Unit Risk Factor : le risque potentiel (probabilité) de développer un cancer par unité de dose journalière moyenne sur une durée de vie de 70 ans.	
EFSA	Margin of Exposure (MoE) : rapport entre la dose critique sélectionnée et l'estimation de l'exposition humaine quotidienne aux substances à la fois cancérogène et génotoxique ⁽¹¹⁾	
ECHA	Dose dérivée d'effet minimum (« Derived Minimum Effect Level » ou DMEL) : niveau tolérable d'effet considéré comme étant de faible préoccupations. Ce n'est cependant pas un niveau d'absence d'effet.	

Identification des VTR existantes

Sources de VTR et autres valeurs à prendre en compte pour établir un choix

Autres valeurs disponibles

A noter : Les **valeurs guides** sont des valeurs repères en toxicologie différentes des valeurs toxicologiques de référence dans la mesure où il peut s'agir soit de proposition en vue de l'élaboration de valeurs réglementaires (par exemple les propositions scientifiques de l'ANSES) soit de valeurs réglementaires à proprement parler. S'il s'agit d'une **valeur réglementaire**, celle-ci intègre souvent des éléments de gestion, au-delà des aspects scientifiques. Différentes valeurs guides sont disponibles pour l'air, l'air intérieur ou pour l'eau de boisson.

La construction de ces valeurs peut suivre la même démarche scientifique que les VTR, elle repose souvent sur une analyse des valeurs disponibles dont les VTR. La construction scientifique de ces valeurs est analysée par l'INERIS.

Sources de VTR et autres valeurs à prendre en compte pour établir un choix

La première étape du choix de VTR consiste en la recherche de l'ensemble des valeurs disponibles pour chaque type de VTR, appropriée en fonction du besoin pour les différentes voie(s) d'exposition, durée(s) d'exposition et du mécanisme d'action de la substance (à seuil ou sans seuil).

Sources de VTR à rechercher en première intention

En premier lieu, les sources proposant des valeurs issues d'une expertise collective indépendante et transparente sont privilégiées. Il s'agit notamment au niveau français des valeurs proposées par l'ANSES et sur le plan international des valeurs dérivées par des organismes tels que l'US EPA, OMS, ATSDR, RIVM, OEHHA et Santé Canada, l'EFSA ou l'ECHA.

Selon les organismes les valeurs rapportées concernent des substances chimiques correspondant à des polluants de l'air, du sol, de l'alimentation ou à des polluants plus spécifiques d'une catégorie d'usage comme par exemple les produits phytosanitaires. Pour chacun des organismes recensés les informations relatives aux entités qui élaborent des valeurs et au type de substance chimique concernée s'il y a lieu sont regroupées dans le [Tableau 3](#)

Identification des VTR existantes

Sources de VTR et autres valeurs à prendre en compte pour établir un choix

*ne sont précisées que les catégories spécifiques de substances

**uniquement les valeurs construites par le RAC, par opposition aux propositions des industriels

Tableau 3 : Synthèse des principaux organismes proposant des VTR

Organismes (zone géographique concernée)	Sous entité de l'organisme	Type spécifique de substances*
ANSES Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (France)	Valeurs toxicologiques de référence	
	Agritox	Phytosanitaires
OMS Organisation Mondiale de la Santé (Monde)	EHC : Environmental Health Criteria	
	CICAD : Concise International Chemical Assessment Documents	
	JECFA : Joint Expert Committee on Food Additives	Contaminants des aliments
	JMPR : Joint Meeting on Pesticide Residues	Résidus de phytosanitaires
US EPA United States Environmental Protection Agency (États-Unis)	IRIS : Integrated Risk Information System	
	RED : Registration Eligibility Decision	Phytosanitaires
ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry (États-Unis)		
RIVM Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Pays-Bas)		
OEHHA Office of Environmental Health Hazard Assessment (États-Unis, Californie)		
Santé Canada (Canada)		
EFSA European Food Safety Authority (Europe)	SCF : Scientific Committee on Food	
	CONTAM Panel : Panel on CONTAMinants in the food chain	Contaminants alimentaires
	CEF : Panel on food Contact materials, Enzymes, Flavourings and processing aids	
	EU Pesticides database : base de données des Pesticides de l'Union Européenne	Phytosanitaires
ECHA European Chemicals Agency (Europe)	RAC : Risk Assessment Committee **	
INERIS Institut National de l'Environnement industriel et des RISques (France)	Fiche de Données Toxicologiques et Environnementales	
	Normes de Qualité Environnementales / Valeur Guide Environnementale	

Identification des VTR existantes

Sources de VTR et autres valeurs à prendre en compte pour établir un choix

Autres sources de VTR

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive et en l'absence de valeurs développées par ces organismes ou lorsque la qualité de ces valeurs n'est pas satisfaisante, il est intéressant de rechercher si d'autres valeurs existent et de les analyser.

Des valeurs peuvent avoir été développées par des organismes nationaux ou privés tels que : National Sanitation Foundation (NSF) : National Health and Medical Research Council (NHMRC) (Australie), Committee On Toxicology (COT) (Angleterre), Forschungs und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBIG) (Allemagne), Ministry Of the Environment (MOE) (Japon), Danish Veterinary and Food Administration (DVFA) (Danemark).

Par ailleurs, plusieurs valeurs sont disponibles dans des articles publiés, dans lesquels des VTR sont établies pour une substance ou un produit bien défini, souvent en réponse à un sujet d'actualité (Bonvallot et al., 2010 ; Haney et al., 2014 ; Houeto et al., 2012 ; Kirman et al., 2008 ; Sweeney et al., 2009 ; Haney Jr, 2016).

Pour ces sources, il est nécessaire de s'assurer que la méthodologie de détermination est clairement explicitée dans la publication et qu'elle correspond aux critères généralement recommandés. Ces sources ne sont pas recommandées en première intention, mais si elles sont de bonne qualité elles peuvent être utilisées.

L'ensemble des sources disponibles est présenté dans le rapport de Macret (2012) et les principales informations relatives à chacun des organismes y sont également synthétisées.

Sites de bases de données de VTR

Il existe trois sites recensant les différentes VTR qui sont utilisés de manière complémentaire à la recherche « organisme par organisme ». Actuellement aucun de ces trois sites ne rapporte l'ensemble des valeurs disponibles même s'il s'agit d'outils assez complets et fiables dans chacun des cas. Dans tous les cas, il est indispensable de s'assurer de la complétude et de l'actualisation auprès des bases de données des organismes qui développent les valeurs.

□ Portail des Substances Chimiques

Ce portail est un site français développé par l'INERIS <http://www.ineris.fr/substances/fr/>. Il est proposé une synthèse de l'ensemble des données utiles pour l'évaluation des risques sanitaires notamment des profils toxicologiques et les VTR existantes ainsi que les autres valeurs guides ou réglementaires. Il s'agit à la fois de synthèse en français et d'analyses issues de sa propre expertise mais aussi de la citation de celles d'autres organismes voire de lien vers les documents de ces organismes.

□ Faciliter l'Usage des Ressources TOXicologiques (Furetox)

Furetox est un site français développé à l'origine par l'Institut de Veille Sanitaire (INVS) (Santé Publique France) <http://www.furetox.fr/>, spécialisé dans le recensement de VTR. Des liens automatiques permettent d'accéder directement aux sites existants recommandés par la Direction Générale de la Santé (DGS), recherchés en première intention et présentés ci-dessus. Deux types d'informations sont accessibles d'une part les VTR, la valeur en elle-même et quelques éléments la caractérisant, et d'autre part un lien vers les documents d'origine décrivant la construction de ces VTR. De plus, le site rapporte les trois principales classifications pour les effets cancérigènes (Union Européenne, IARC, US EPA) (voir chapitre *Classification pour les effets cancérigènes*). La mise à jour de la métabase du moteur était hebdomadaire.

Identification des VTR existantes

Sources de VTR et autres valeurs à prendre en compte pour établir un choix

□ International Toxicity Estimates for Risk (ITER)

ITER est une base de données internationale de toxnet <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?iter> en langue anglaise. Historiquement ce site est le plus ancien, il assure des liens avec les organismes recommandés par la note de la direction Générale de la Santé, hormis l'ANSES, et celui du National Sanitation Foundation (NSF).

Cette base de données donne accès à des fiches au format PDF de moins d'une dizaine de pages. ITER propose des liens avec les informations sources des études-clés qui ont été utilisées pour élaborer les VTR. Ces informations peuvent aider à comprendre les mécanismes qui ont permis de faire le choix de VTR.



Étape 2

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

22 Étape 2.1 - Identification des effets critiques

22 Analyse des études-clés retenues par les différents organismes

- 22 Études épidémiologiques
- 25 Études expérimentales

29 Évaluation de la pertinence des effets par rapport au profil toxicologique

- 29 Éléments du profil
- 30 Focus sur les effets cancérogènes
- 30 Évaluation du mode d'action des effets cancérogènes
- 31 Implication du caractère génotoxique dans le choix de VTR

34 Sélection de l'effet critique

35 Étape 2.2 - Analyse de la méthode de construction des VTR

35 VTR pour les effets « à seuil »

35 Analyse de la dose critique

- 35 Doses critiques existantes
- 35 Comparaison de différentes doses critiques

39 Ajustement et extrapolation de la dose

- 39 Ajustement au temps
- 41 Calcul de la concentration équivalente humaine

39 Application de facteurs d'incertitude

- 39 Variation inter-espèce (UF_A)
- 39 Variation au sein de la population humaine (UF_H)
- 41 Différence de durée de l'étude (UF_S)
- 41 Extrapolation à partir d'un LOAEL (UF_L)
- 41 Autres facteurs d'incertitude
- 42 Synthèse sur des différents facteurs d'incertitude

43 Calcul de la VTR

43 Utilisation d'un indice de fiabilité

43 VTR pour les effets sans seuil

43 Choix de l'effet critique

44 Modélisation des données de l'étude-clé et choix des doses repères à considérer comme POD

44 Extrapolation aux faibles doses

45 Indice de confiance

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

La démarche est différente pour la construction de VTR pour les effets « à seuil » ou de VTR pour les effets « sans seuil ». Une méthode d'analyse du raisonnement scientifique est donc proposée pour chacune d'elles. Toutefois, la première partie de cette section qui s'intéresse à la qualité des études et à l'identification des effets critiques est commune à ces deux approches.

Identification des effets critiques

L'effet critique utilisé pour la construction d'une VTR est déterminé à partir d'études épidémiologiques ou à défaut d'études expérimentales. La qualité de l'étude retenue et la pertinence de l'effet critique sont vérifiées au regard de l'ensemble des données disponibles constituant le profil toxicologique de la substance (ce dernier est précisé au chapitre *Éléments du profil*).

Analyse des études-clés retenues par les différents organismes

Pour chaque VTR disponible une analyse de l'étude-clé est réalisée. Les critères de l'analyse sont différents en fonction du type d'étude-clé retenue, étude expérimentale ou étude épidémiologique, la démarche générale restant la même :

- **description** du protocole de l'étude,
- **analyse** des résultats,
- **cotation** de la qualité de l'ensemble de l'étude.

Pour chaque type d'étude, les sections ci-dessous rappellent les critères à analyser et les points de vigilance permettant de juger de la qualité de l'étude et de la pertinence du résultat.

Études épidémiologiques

L'analyse des études-clés consiste en l'évaluation de la méthode utilisée ainsi que de la transparence et de la qualité de chacun des critères qui sont présentées dans le *Tableau 4*. Ces méthodes doivent suivre les « Recommandations de déontologie et les bonnes pratiques en épidémiologie » (2007).

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

Tableau 4 : Critères de lecture et de fiabilité d'une étude épidémiologique

Points analysés	Critères de lecture et de fiabilité - Etude épidémiologique	Points de vigilance
Origine de la source d'information Protocole de l'étude et sa fiabilité	1- Titre, auteurs et année de la publication	Les études les plus anciennes peuvent présenter des limitations techniques. L'organisme d'appartenance des auteurs est vérifié car un manque d'indépendance des auteurs peut introduire des biais dans l'interprétation des résultats.
	2- Type d'étude : cohorte, cas témoin, corrélation géographique, professionnelle, environnementale	Selon le type d'étude et/ou sa localisation, les méthodes d'étude sont différentes et nécessitent des analyses adaptées.
	3- Lieu de l'étude	Les habitudes socio-culturelles varient en fonction de la région ainsi que les expositions naturelles.
	4- Description de la population étudiée : type de population, nombre, sexe, âge, origine ethnique, état de santé, critères d'éligibilité	Les symptômes observés peuvent être spécifiques de cette population en fonction des habitudes de vie et de l'origine ethnique. La population doit être clairement décrite : notamment en termes d'âge ou de sensibilité spécifique.
	5- Description de la population témoin : type de population, sexe, âge, origine ethnique, état de santé, critères d'éligibilité et d'appariement	La population témoin doit être représentative de la population exposée.
	6- Conditions de vie et habitudes des populations étudiées : médicament, tabac, alcool, alimentation...	Une prise en compte des habitudes et autres expositions est indispensable à une bonne interprétation des résultats.
	7- Conditions de travail (pour une étude professionnelle)	La plupart des études épidémiologiques ont été menées en milieu professionnel. Dans beaucoup de ces études, les salariés sont exposés à un mélange de substances et l'imputabilité des effets à la substance étudiée doit pouvoir être confirmée.
	8- Substance : forme chimique, pureté, origine de la substance	La connaissance de la qualité de la substance permet de s'assurer que les effets observés ne peuvent pas être attribuables à d'autres éléments comme des impuretés et/ou produits de dégradation.
	9- Conditions d'exposition : continue, discontinue, pic d'exposition	Les effets dépendent du rythme et des niveaux des expositions : possibilité de récupération entre deux périodes d'exposition ou saturation des mécanismes de détoxification (voir chapitre <i>Ajustement et extrapolation de la dose</i>).

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

Tableau 4 : Critères de lecture et de fiabilité d'une étude épidémiologique (suite)

Points analysés	Critères de lecture et de fiabilité - Étude épidémiologique	Points de vigilance
Résultats : Effets et doses critiques	10- Voie, durée(s) et niveau(x) d'exposition (et techniques de mesures associées)	La spécificité du niveau d'exposition est indispensable pour l'établissement d'une relation dose effet fiable.
	11- Effets mesurés et méthodes de mesure d'effets	La méthode de mesurage et celle d'évaluation des effets utilisées doivent être clairement rapportées, adaptée et représentative des conditions d'expositions.
	12- Description et pertinence des méthodes statistiques utilisées	Une analyse a été menée, choix des tests utilisés détaillée.
	13- Effet(s) observé(s) : description des tests et des techniques de mesures d'effets	Les effets doivent clairement être décrits chez les sujets exposés et doivent pouvoir être comparés à la population témoin.
	14- Effet critique retenu si cela est possible	L'analyse des différents effets observés doit permettre d'identifier l'effet critique le plus pertinent (voir chapitre « <i>Sélection de l'effet critique</i> »).
	15- Identification d'une relation dose-effet si possible	La relation dose-effet est vérifiée et les doses n'induisant pas d'effet et celles induisant les premiers effets sont recherchées (voir chapitre « <i>Analyse de la dose critique</i> »).
	16- Description des possibles biais et facteurs de confusion	Les autres facteurs pouvant être à l'origine de ces effets sont précisés si besoin.
	17- Prise en compte des facteurs de confusion dans les tests statistiques	Et leur prise en compte notamment au niveau de l'analyse statistique doit être adaptée.
	18- Interprétation des résultats de l'étude	La mise en contexte des résultats spécifiques de l'étude doit être réalisée par rapport aux autres données existantes notamment en ce qui concerne l'observation des mêmes effets au cours d'autres études et/ou d'explications mécanistiques. Il convient notamment d'être vigilant sur la puissance statistique de l'étude en fonction du nombre d'individus impliqués et plus particulièrement si les résultats ne sont pas significatifs.
	Qualité de l'étude	19- Qualité de l'étude

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

Cette analyse doit permettre de décider si l'étude est suffisamment robuste pour fonder la VTR.

Afin de formaliser l'évaluation, un système de cotation dérivé de celui le plus répandu pour les études expérimentales (Klimisch et al., 1997 ; Schneider et al., 2009), qui a été développé par la méthodologie Acutex (2006) et peut être utilisé (*tableau 5*). D'autres systèmes proposent une approche de même type (Money et al., 2013).

Seules les études cotées 1 ou 2 seront considérées comme valides et comme de bonne qualité dans le choix de VTR. Cependant, des études non disponibles pourront être retenues si elles ont fait l'objet d'une analyse critique par un organisme reconnu conduisant à la reconnaissance de sa qualité. Même si les VTR élaborées à partir d'études cotées 1 ou 2 seront de manière générale privilégiées, il peut se faire que des études non cotée 1 ou 2 puissent malgré tout être considérées car d'autres facteurs sont également déterminants pour le choix de la VTR.

Tableau 5 : Évaluation de la qualité des études épidémiologiques (ACUTEX, 2006)

Cotation	Catégorie de validité
1 1c ou 1d	Valide sans restriction Protocole en accord avec les méthodes scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé. Rapport incluant des détails sur les : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> niveaux d'exposition (concentration et durée), <input type="checkbox"/> sujets sélectionnés et les critères d'éligibilité, <input type="checkbox"/> investigations conduites et leurs méthodes, <input type="checkbox"/> résultats et les analyses statistiques. Les études doivent minimiser les biais et les facteurs confondants. Les niveaux d'exposition doivent être mesurés avec des moyens robustes de prélèvements et des techniques d'analyse. Les investigations en matière de santé doivent utiliser des méthodes établies. Les informations relatives à des symptômes subjectifs doivent être recueillies au moyen d'un questionnaire validé.
2 2e	Valide avec restrictions <input type="checkbox"/> Étude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
3 3a 3b 3c	Non valide <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Document insuffisant pour l'évaluation <input type="checkbox"/> Déficiences méthodologiques significatives <input type="checkbox"/> Protocole inconcevable
4 4a 4b 4c 4d 4e	Non évaluable <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Résumé <input type="checkbox"/> Littérature secondaire <input type="checkbox"/> Référence originale non disponible <input type="checkbox"/> Référence originale dans un autre langage que le langage international <input type="checkbox"/> Documentation insuffisante pour l'évaluation

Études expérimentales

De la même manière que pour les études épidémiologiques, la qualité scientifique de l'étude expérimentale retenue comme étude-clé doit être vérifiée ainsi que sa pertinence pour l'élaboration d'une relation dose-effet. Cette analyse est menée pour chacun des critères de l'étude (*tableau 6*).

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

Tableau 6 : Critères de lecture et de fiabilité pour les études expérimentales

Points analysés	Critères de lecture et de fiabilité - Étude expérimentale	Points de vigilance
Origine de la source d'information	1- Titre, auteurs et année de la publication	Les études les plus anciennes peuvent présenter des limitations techniques. L'organisme d'appartenance des auteurs est vérifié car un manque d'indépendance des auteurs peut introduire des biais dans l'interprétation des résultats.
	2- Buts des investigations (observations histopathologiques, cliniques, etc.) et utilisation d'un protocole standardisé	L'utilisation d'un protocole standardisé permet de s'assurer de la qualité scientifique d'une étude expérimentale et de sa reproductibilité.
Protocole de l'étude et sa fiabilité	3- Types d'animaux testés : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Espèce, souche, sexe, âge ▪ Conditions de vie des animaux (notamment alimentation) 	Les paramètres physiologiques sont très différents en fonction des espèces voire des souches. Il est donc nécessaire de s'assurer de la précision de cette information pour l'interprétation des résultats.
	4- Lots témoin	L'utilisation d'un témoin est indispensable pour s'assurer de l'absence de biais en cours d'étude. La présence de témoins historiques permet de s'assurer de la qualité des résultats.
	5- Sexe et nombre d'animaux étudiés par lot	Les deux sexes d'une même espèce doivent le plus souvent être testés afin de vérifier ou non la présence d'effet lié au sexe, dans certains cas l'étude peut être limitée au sexe le plus sensible. Le nombre d'animaux doit être adapté à la durée de l'étude : cinq /sexe/lot pour une étude sub-chronique (90 jours chez le rongeur) et dix /sexe/lot pour une étude chronique (de 6 mois à 2 ans chez le rongeur) afin de garantir la puissance statistique pour le traitement des résultats.
	6- Substance : forme chimique, pureté et origine de la substance	La connaissance de la qualité de la substance permet de s'assurer que les effets observés ne peuvent pas être attribuables à d'autres éléments comme des impuretés et/ou produits de dégradation.
	7- Voie, durée, fréquence, doses ou concentrations d'exposition	Les effets dépendent du rythme et des niveaux des expositions : possibilité de récupération entre deux périodes d'exposition ou saturation des mécanismes de détoxification...
	8- Existence ou non de période de pré-exposition	
	9- Effet(s) mesuré(s) : méthodes de mesures d'effets (dosage et tests pratiqués)	La méthode de mesurage utilisée doit être clairement rapportée, adaptée et représentative des conditions d'expositions.
	10- Description et pertinence des méthodes statistiques utilisées	

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

Tableau 6 : Critères de lecture et de fiabilité d'une étude expérimentale (suite)

Points analysés	Critères de lecture et de fiabilité - Étude expérimentale	Points de vigilance
Résultats : Effets et doses critiques	11- Effet(s) observé(s) : <ul style="list-style-type: none"> Précision de la description des tests utilisés Précision de la description des lésions observées 	La méthode d'évaluation des effets utilisée doit être clairement rapportée et adaptée aux conditions d'expositions. Les effets doivent être clairement décrits chez les sujets exposés et rapportés à la population témoin.
	12- Effet critique si cela est indiqué dans l'étude	L'analyse des différents effets observés doit permettre d'identifier l'effet critique le plus pertinent (voir chapitre <i>Sélection de l'effet critique</i>).
	13- Identification d'une relation dose-effet si possible	La relation dose-effet est vérifiée et les doses n'induisant pas d'effet et celles induisant les premiers effets sont recherchées (voir chapitre <i>Analyse de la dose critique</i>).
	14- Prise en compte des facteurs de confusion dans les tests statistiques	Les autres facteurs pouvant être à l'origine de ces effets seront précisés et leur prise en compte notamment au niveau de l'analyse statistique doit être adaptée.
Qualité de l'étude	15- Qualité de l'étude	Tient compte de la transparence et de la pertinence des méthodes utilisées selon les critères précisés au <i>tableau 7</i> .

Cette analyse permet d'évaluer la qualité de l'étude selon un système de cotation. Plusieurs systèmes de cotation des études expérimentales sont disponibles ou en cours de développement (Klimisch et al., 1997 ; Schneider et al., 2009 ; Segal et al., 2015).

Ces systèmes sont dérivés de celui développé par Klimisch pour la cotation des études expérimentales (voir *tableau 7*). Son évaluation privilégie les études standardisées en les comparant aux lignes directrices existantes. Klimisch et al., 1997 proposent ainsi une cotation des études expérimentales en quatre points pour leur utilisation en évaluation de risque :

- cotation 1** : valide sans restriction ;
- cotation 2** : valide avec restriction ;
- cotation 3** : non valide
- cotation 4** : non évaluable.

Cette cotation est réalisée en tenant compte des éléments indiqués dans le *tableau 7*. Les critères sont d'ordre qualitatif et non quantitatif.

De manière générale, seules les études cotées 1 ou 2 devraient être utilisées pour la dérivation d'une VTR. Cependant, si la cotation n'est pas possible par manque d'accès au rapport original, comme évoqué pour les études épidémiologiques et au cas par cas, si un organisme reconnu a eu accès aux données originales et a considéré que l'étude était de bonne qualité, cette évaluation pourra être considérée comme suffisante dans l'analyse du choix de VTR.

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

(12) **BPL** : Bonnes Pratiques de Laboratoire

(13) **OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

(14) **CE** : Communauté Européenne

(15) **FDA** : Food and Drug Administration

(16) **AFNOR** : Association Française de Normalisation

(17) C'est-à-dire qu'il n'est pas possible de disposer d'une traduction fiable disponible

Tableau 7 : Critères pour la cotation de Klimisch et al. (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
1a <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Études BPL ⁽¹²⁾ respectant les tests standardisés (OCDE ⁽¹³⁾ , CE ⁽¹⁴⁾ , US EPA, FDA ⁽¹⁵⁾ , ...)
1b <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Comparable à des tests standardisés (« guidelines »)
1c <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR ⁽¹⁶⁾ , ...)
1d <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillées
2	Valide avec restrictions
2a <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Étude standardisée sans documentation détaillée
2b <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Étude standardisée avec restrictions acceptables
2c <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
2d <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
2e <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Étude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
2f <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Méthode de calcul acceptée
2g <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Données provenant d'ouvrages de référence et de collecte de données
3	Non valide
3a <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Document insuffisant pour l'évaluation
3b <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Déficiences méthodologiques significatives
3c <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Protocole inconcevable
4	Non évaluable
4a <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Résumé
4b <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Littérature secondaire
4c <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Référence originale non disponible
4d <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Référence originale dans un autre langage que le langage international ⁽¹⁷⁾
4e <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Documentation insuffisante pour l'évaluation

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

Évaluation de la pertinence des effets par rapport au profil toxicologique

Le profil toxicologique est la synthèse des données toxicologiques disponibles pour une substance chimique : principales caractéristiques de la substance, points clés de son mode d'action lorsqu'il est connu, principaux effets toxicologiques ainsi que les doses auxquelles ils surviennent.

L'élaboration d'un profil toxicologique permet d'apprécier les dangers pour la santé humaine d'une substance et constitue une base pour permettre de classer une substance selon les critères réglementaires (*règlement n°1272/2008 dit « Classification, Labelling and Packaging », CLP*) et/ou élaborer une valeur toxicologique de référence. Le profil toxicologique a donc également son importance dans un choix de VTR, afin d'évaluer la qualité et la pertinence des justifications scientifiques.

L'élaboration d'un profil toxicologique nécessite un travail de recherche bibliographique et d'analyse des données qui peut être simplifié notamment en s'appuyant sur des documents de synthèse de type monographie sous réserve de connaître et de vérifier leur qualité scientifique ainsi que la date de leur réalisation (une recherche bibliographique pour les années postérieures à ce document pouvant parfois être nécessaire). Par exemple, des profils simplifiés et en français sont élaborés dans le cadre des fiches de données toxicologiques et environnementales de l'INERIS : les données du résumé de ces fiches sont suffisantes pour dégager une vision d'ensemble du profil de la substance et peuvent être une base lors d'un choix de VTR (les données du chapitre relatif à la toxicologie permettant un approfondissement des effets critiques).

Éléments du profil

De manière générale, le profil toxicologique inclut les principales caractéristiques physico-chimiques de la substance, ou des substances s'il s'agit d'une famille comme pour les métaux, (forme chimique, forme physique et solubilité) qui peuvent avoir un impact sur la réactivité de la substance et ainsi la toxicocinétique, le mode d'administration dans les essais toxicologiques et les effets toxiques.

Différentes formes chimiques d'une même substance peuvent avoir des effets différents (stéréoisomères, degrés d'oxydation différents, dérivés plus ou moins solubles). Il peut aussi s'agir de différentes formes physiques (granulométrie de tailles différentes : micrométrique ou nanométrique, différents états physiques en fonction de la dose ou concentration : gaz ou vapeur. Il s'agit généralement de différents degrés d'oxydation pour les métaux ou de toxicité différentes entre les dérivés inorganiques et organiques et de toxicité différentes selon les isomères pour les composés organiques. Ainsi et à titre d'exemple, il sera pris en compte le degré d'oxydation du chrome (+3) ou (+6) le chrome (+6) est un cancérigène génotoxique ce qui n'est pas le cas du chrome (+3). De même, les différents isomères de l'hexachlorocyclohexane présentent une toxicité différente, l'isomère gamma (ou lindane) est le plus toxique.

Les principaux paramètres de toxicocinétique et de toxicodynamique sont consignés lorsqu'ils sont disponibles. Les données toxicocinétiques sont :

- **Absorption** pour chacune des voies d'exposition,
- **Distribution** dans les organes cibles et bioaccumulation éventuelle,
- **Métabolisation** et
- Voies d'**élimination**.

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

Les effets aigus et chroniques de la substance sont rapportés y compris les éléments relatifs aux effets locaux de type irritation/corrosion et sensibilisation. Les effets systémiques sont consignés avec identification des organes cibles et de la ou les relation(s) dose-effet. Les principaux effets critiques sont identifiés : ces effets correspondent aux effets apparaissant pour les niveaux d'exposition les plus bas.

Des informations relatives aux effets tels que la reprotoxicité, la cancérogenèse ou la génotoxicité sont également précisées. A défaut, il est indispensable de comprendre s'il s'agit d'une absence de données ou d'une absence d'effet. Les classifications relatives aux effets cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques sont systématiquement vérifiées comme précisé au chapitre *Focus sur les effets cancérogènes* et en annexe. S'il y a lieu, le mode d'action de la substance est vérifié et précisé : cancérogène génotoxique ou non génotoxique.

Pour chaque item, les effets chez l'homme et chez l'animal sont clairement différenciés, car cela a son importance pour le calcul de la VTR (et par conséquent le choix de VTR). En effet, disposer d'études chez l'homme, le plus souvent d'études épidémiologiques, permet de s'affranchir de l'extrapolation de l'animal à l'homme. Si les données ne sont disponibles que chez l'animal, lors du choix de l'effet critique et de la dose critique, la question de l'extrapolation à l'homme des effets (retenus pour la VTR) doit être attentivement étudiée. Par défaut les effets sont jugés comme extrapolables à l'homme.

Focus sur les effets cancérogènes

Un focus particulier est réalisé sur les effets cancérogènes car ces effets peuvent survenir dès la première exposition à une substance quelle que soit la dose d'exposition. Il est donc nécessaire d'identifier si la substance peut induire ce type d'effet et quel est le mécanisme de genèse afin de pouvoir protéger de manière adéquate les populations au moyen d'une valeur spécifique. Compte tenu de la gravité des effets, une approche précautionneuse est de rigueur.

Une substance est cancérogène si elle est capable d'augmenter chez l'homme ou chez l'animal l'occurrence, la nature ou la gravité de tumeurs, et/ou d'accélérer leur cycle de développement (AFSSET, 2010 ; ECHA, 2008).

Évaluation du mode d'action des effets cancérogènes

Les effets cancérogènes ont longtemps été considérés comme des effets sans seuil mais depuis une dizaine d'années, il est considéré que seuls les effets cancérogènes génotoxiques suivent cette hypothèse d'absence de seuil. La connaissance du mécanisme d'action ou du « Mode Of Action » (MoA⁽¹⁸⁾) permet de caractériser une substance toxique.

Pour les substances cancérogènes il existe deux MOA distincts : génotoxique réactif avec l'ADN et épigénétique (non génotoxique) qui seront pris en compte au niveau de la VTR. Pour chaque substance, il est donc nécessaire d'évaluer son potentiel cancérogène et le mécanisme de genèse des cancers, le cas échéant, génotoxique ou pas. Ces différents éléments sont précisés ci-dessous.

Cancérogène génotoxique réactif avec l'ADN

Un agent cancérogène génotoxique est une substance qui peut créer des liaisons covalentes au niveau de l'ADN du noyau cellulaire pour former des adduits. Il existe des mécanismes de réparation qui se mettent en place mais ils ne sont pas toujours suffisants pour protéger la cellule. Ainsi, ces adduits peuvent alors mener à des mutations par des erreurs lors de la réplication de l'ADN ou par des réparations erronées (Barlow et al., 2006 ; EFSA, 2005a ; Williams, 2008). Ces sont ces

⁽¹⁸⁾ MoA : séquence des événements clés et des processus à l'origine de l'interaction agent toxique - cellule ; générant des changements fonctionnels et anatomiques, et menant à la formation de tumeurs (EFSA, 2005b).

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

altérations qui conduiraient à la genèse de tumeurs. Les substances cancérigènes génotoxiques sont d'autant plus préoccupantes qu'elles agiraient quelle que soit la dose : il n'y a donc pas de seuil d'action dans la relation dose-réponse.

Une **substance mutagène** est une substance qui induit des mutations. Les mutations sont des modifications permanentes de la structure du matériel génétique (ADN) dans l'organisme.

Une substance est **génotoxique** si elle induit des changements génétiques héréditaires qui peuvent se manifester au niveau phénotypique et les modifications sous-jacentes de l'ADN lorsque celles-ci sont connues (y compris un changement portant sur une paire de bases déterminée ou des translocations chromosomiques).

Cancérigène épigénétique (non génotoxique)

Un agent cancérigène est non génotoxique lorsqu'il ne réagit pas directement avec l'ADN mais répond à certains mécanismes tels que le stress oxydant ou la méthylation de l'expression des gènes ; ces effets ne modifient pas la structure de l'ADN mais interviennent au niveau de sa fonctionnalité. Pour ces cancérigènes, il est généralement admis qu'en deçà d'un niveau d'exposition défini, aucun effet significatif n'est induit.

Implication du caractère génotoxique dans le choix de VTR

L'évaluation du mode d'action des effets cancérigènes (génotoxique ou non) est une phase incontournable à la définition du caractère à seuil ou sans seuil, elle s'appuie sur la classification de substance et est particulièrement important dans un choix de VTR (*figure 1*).

Classification pour les effets cancérigènes

La classification pour les effets cancérigènes repose sur l'évaluation de la force probante des données.

En complément de la classification harmonisée réglementaire de l'Union Européenne, deux organismes scientifiques proposent des classifications pour les effets cancérigènes : le centre international de recherche sur le cancer (IARC/CIRC) et l'US EPA.

Ces trois organismes proposent des classifications basées sur les mêmes grands principes et retiennent toutes au moins trois catégories (*tableau 8*), de la catégorie de preuves la plus élevée à la plus faible :

Première catégorie : substance **cancérigène** chez l'homme

La substance, ou le mélange, est classée sur la base d'effets cancérigènes chez l'homme.

Deuxième catégorie : substance **cancérigène probable** pour l'homme

La substance, ou le mélange, n'est pas un cancérigène démontré chez l'homme en l'absence de données ou en présence de résultats ne permettant pas de conclure chez l'homme. Cependant les résultats se sont révélés positifs dans au moins une espèce chez l'animal et sont extrapolables à l'homme.

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

* la classification de l'US EPA a évolué avec le temps et les différentes classes ne portent plus de codes alphanumériques cependant sur des évaluations les plus anciennes ils peuvent encore être retrouvés.

Troisième catégorie : cancérigène possible pour l'homme

Il existe des données qui suggèrent un effet cancérigène mais elles ne sont pas suffisantes pour pouvoir conclure que cet effet peut survenir chez l'homme et/ou l'animal.

Les autres catégories, si elles existent, concernent les substances probablement sans effet cancérigène ou présentant une absence démontrée d'effet cancérigène.

Tableau 8 : Synthèse des catégories pour les effets cancérigènes utilisées par les différentes classifications

	Union Européenne (Catégorie)	CIRC (Groupe)	US EPA* (Classe)
Cancérigène chez l'homme	1A	1	Cancérigène chez l'homme (A)
Cancérigène probable chez l'homme	1B	2A	Cancérigène probable chez l'homme (B1)
Cancérigène possible pour l'homme	2	2B	Preuve suggestive de potentiel cancérigène (B2)
-			Substances à possibilité cancérigène pour l'homme (C)
Ne peut pas être classée	-	3	Informations inadéquates pour évaluer le potentiel cancérigène (D)
Probablement pas cancérigène pour l'homme		4	Preuves de non cancérigénicité pour l'homme (E)

Classification pour les effets mutagènes/génotoxiques

L'évaluation du caractère mutagène d'une substance est complexe et est déterminée à l'issue d'une batterie de tests réalisés selon un schéma décisionnel. Seule l'Union Européenne (ECHA, 2012b) propose une classification des effets mutagènes, le principe de classification est similaire à celui des effets cancérigènes. Il est composé de trois catégories :

Première catégorie (1A) : substance mutagène chez l'homme

Substance, ou mélange, présentant la capacité d'induire des mutations héréditaires sur des cellules germinales humaines.

Deuxième catégorie (1B) : substance mutagène probable pour l'homme

Substance, ou mélange, dont la capacité à induire des mutations héréditaires chez les cellules germinales humaines est présumée.

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

Troisième catégorie (2) : **mutagène possible** pour l'homme

Substance, ou mélange préoccupant du fait qu'elle pourrait induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales chez les êtres humains.

Dans tous les cas, il convient toutefois de souligner que la date des évaluations et des classifications est vérifiée au préalable car il est nécessaire de s'assurer qu'il n'existe pas de nouvelles données pouvant modifier la conclusion précédente. Il peut s'avérer utile de s'appuyer notamment sur les dossiers en cours de discussion au « Risk Assessment Committee » (RAC) comité de l'Agence Européenne des Substances Chimiques (ECHA : <http://echa.europa.eu/fr/>) en charge des évaluations des propositions de classification harmonisée (réglementation CLP).

Implication de ces classifications pour les effets cancérogènes et mutagènes/génotoxiques dans la sélection des VTR

Compte tenu du principe de précaution, les substances cancérogènes ne sont considérées comme à seuil de dose que s'il est clairement démontré que le mécanisme d'action n'est pas génotoxique. Dans tous les autres cas, c'est-à-dire pour les substances classées mutagènes dans les catégories 1A, 1B ou 2 et pour les substances pour lesquelles nous ne disposons pas de classification, l'hypothèse d'un mécanisme sans seuil de dose est retenue.

A noter que l'évolution des connaissances du MoA permet de proposer une approche à seuil de dose pour des substances qui avaient précédemment été considérées comme sans seuil lorsque le mécanisme est démontré.

À retenir

Si la substance est classée pour ces effets cancérogènes par au moins l'un des organismes cités ci-dessus (voir chapitre *Classification pour les effets cancérogènes*) ou que les données disponibles nécessitent de la considérer comme cancérogène, il est nécessaire de s'assurer du mode d'action de cancérogène.

- ❑ Si le mécanisme est **non génotoxique avéré** : il s'agit de retenir une **VTR pour des effets à seuil** (valeur calculée pour les effets cancérogènes⁽¹⁹⁾) ; si pour cette même substance une VTR sans seuil est disponible (développée par un organisme), alors elle est considérée non pertinente (et non retenue).
- ❑ Si le mécanisme d'action est **mutagène**, ou en l'absence d'identification de ce mécanisme : **l'approche sans seuil est pertinente**, ainsi toutes les VTR disponibles élaborée selon un mécanisme d'action sans seuil d'effet sont considérées comme pertinentes et sont évaluées lors du choix.

Précisions concernant la prise en compte des effets cancérogènes dans le type de VTR

- ❑ Pour les substances classées dans les deux premières catégories (**cancérogène et cancérogène probable** chez l'homme), l'effet cancérogène est considéré avéré chez l'homme ou démontré chez l'animal et extrapolable à l'homme. Dans ce cas et si les données disponibles sont suffisantes pour pouvoir établir un excès de risque unitaire, une **VTR pour des effets cancérogènes** sera retenue pour les **voies d'exposition jugées pertinentes**.
- ❑ Pour les substances classées comme **cancérogène possible pour l'homme**, l'effet chez l'homme n'est pas démontré ; il est donc moins certain et une analyse au cas par cas est réalisée. Une **VTR spécifique** pour ces effets sera le

⁽¹⁹⁾ Pour une même substance et une même voie d'administration il peut exister deux valeurs à seuil l'un pour les effets non cancérogènes et l'autre pour des effets cancérogènes.

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Identification des effets critiques

plus souvent proposée **par précaution** pour les **voies d'exposition pertinentes**. La construction de cette VTR ne sera malgré tout possible que si les données disponibles sont suffisantes.

- **En l'absence de classification des substances**, il est vérifié si la substance n'est pas classée car
 - elle n'a pas été étudiée (un potentiel cancérigène n'est pas exclu, une VTR disponible pour ces effets pourrait être retenue)
 - elle a été étudiée mais qu'en l'absence de données suffisantes il n'est pas possible de la classer (un potentiel cancérigène n'est pas exclu, une VTR disponible pour ces effets pourrait être retenue)
 - elle a été étudiée et les données sont suffisantes pour conclure à une absence d'effet cancérigène. Dans ce dernier cas, substances évaluées et non classées comme cancérigènes, alors une VTR disponible spécifique des effets cancérigènes s'avérerait non pertinente. Ce cas n'est pas à exclure mais il est rare car pour des raisons pragmatiques dans la plupart des cas les évaluations sont essentiellement envisagées lorsqu'il y a une présomption d'effet.

Sélection de l'effet critique

In fine, le mécanisme d'action de la substance est vérifié afin de s'assurer que la substance du type de VTR pertinente d'une part pour des effets non cancérigènes à seuil et d'autre part si besoin des effets cancérigènes (à seuil ou sans seuil). L'ensemble des données utiles pour l'identification des effets pertinents est synthétisé dans la *figure 1*.

De manière générale, sont privilégiés les effets spécifiques liés au mécanisme d'action de la substance aux effets généraux (diminution du poids corporel par exemple) et ceux survenant aux doses les plus basses. Il peut se faire que plusieurs effets critiques apparaissent pour des niveaux similaires. In fine, il s'agit toujours du meilleur compromis en fonction des données disponibles pour la substance considérée.

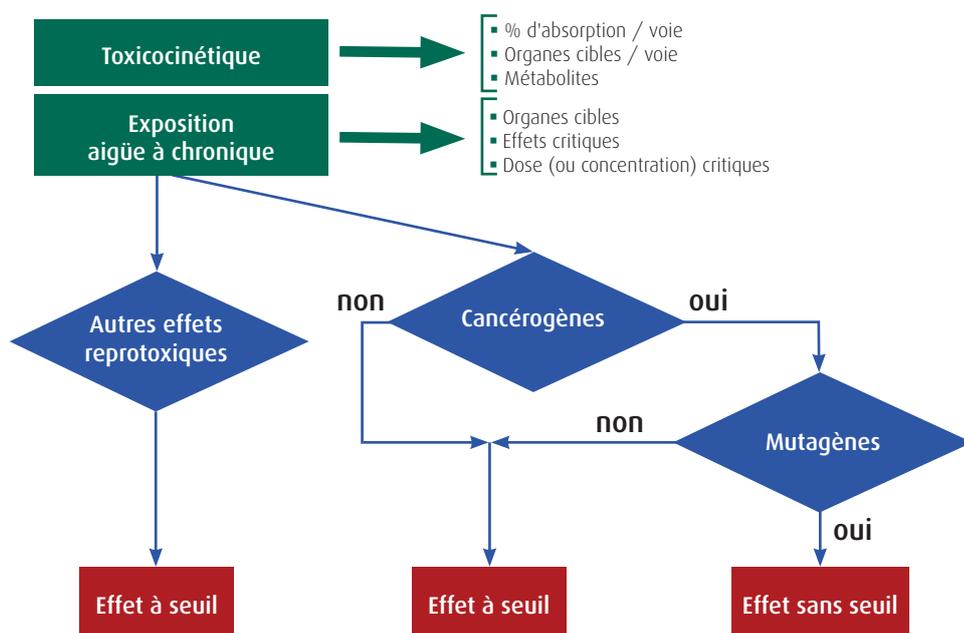


Figure 1 : Synthèse de l'étape 1

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

La méthode de construction des VTR est différente pour les effets à seuil et sans seuil de dose. La démarche à seuil de dose est appliquée de manière systématique puisqu'elle est utilisée pour protéger les populations de l'ensemble des effets à l'exception des effets cancérigènes génotoxiques avérés et ceux dont le mécanisme d'action n'est pas clairement démontré.

A noter qu'il existe une réflexion en cours pour la prise en compte d'autres effets au moyen d'une démarche sans seuil notamment les effets perturbateurs endocriniens ou les effets sensibilisants.

VTR pour les effets « à seuil »

Pour les effets à seuil, l'analyse de la détermination de la dose ou la concentration critique, des ajustements et extrapolations pratiqués ainsi que les arguments relatifs à l'application des facteurs d'incertitude permet de juger de la pertinence de la valeur.

Enfin, l'utilisation par l'organisme qui a élaboré la valeur d'un indice de confiance permet d'éclairer sur la qualité intrinsèque de la valeur.

Analyse de la dose critique

La détermination de la dose critique résulte de l'analyse des données épidémiologiques ou expérimentales disponibles pour les effets critiques sélectionnées sur la base du profil toxicologique.

Doses critiques existantes

Il existe trois types de doses critiques : les NOAEL, LOAEL et BMD.

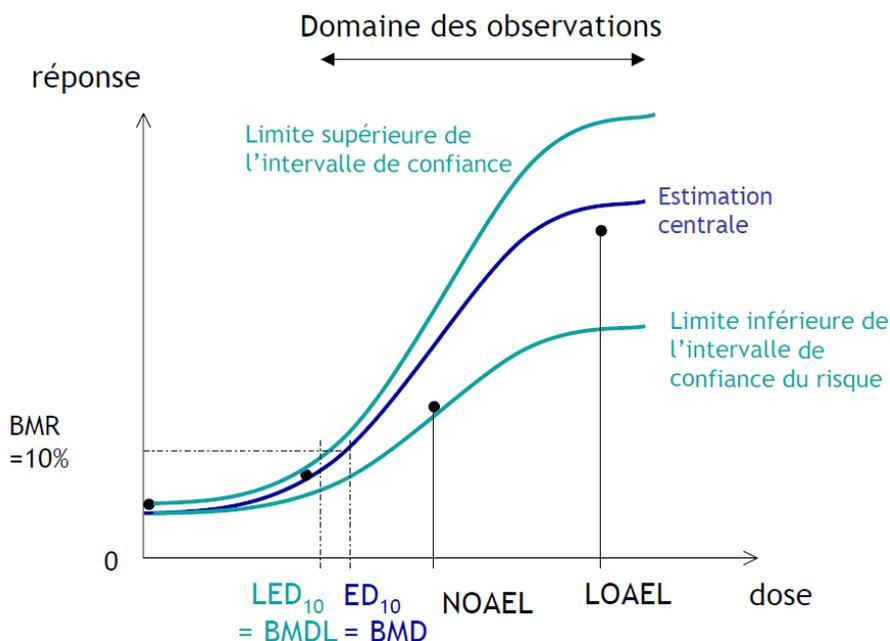


Figure 2 : Représentation graphique des différents types de dose critique à partir d'une courbe dose-réponse (AFSSET, 2010)

□ LOAEL /NOAEL

La dose critique servant de point de départ à la construction de la VTR est souvent un « No Observed Adverse Effect Level » (NOAEL) ou à défaut un « Lowest Observed Adverse Effect Level » (LOAEL).

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

Le **NOAEL** est un point expérimental qui correspond à la plus haute dose testée qui peut être administrée sans observer d'augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif chez le groupe exposé par rapport au groupe témoin (InVS, 2002).

La dose testée immédiatement supérieure est le LOAEL.

Le **LOAEL** est également un point expérimental, il correspond à la plus faible dose testée à partir de laquelle est observée une augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif chez le groupe exposé par rapport au groupe témoin (InVS, 2002).

En l'absence de NOAEL, lorsque des effets sont mis en évidence à toutes les doses testées, seul un LOAEL est disponible et peut être utilisé.

□ Benchmark dose (BMD)

La **BMD** est une dose modélisée produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse donné par rapport à un groupe témoin (ANSES, 2015).

La BMD est de plus en plus utilisée pour la construction de VTR. La BMD n'est pas une dose sans effet mais une valeur repère de toxicité : il s'agit d'une dose produisant un effet, correspondant à un dépassement d'un niveau de réponse préalablement spécifié. Le plus souvent, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose (BMDL) est utilisée.

Les modèles mathématiques permettant d'ajuster les données sont nombreux. Des logiciels, utilisant ces modèles mathématiques, tels que BMDS de l'US EPA et PROAST du RIVM, ont été développés spécifiquement pour l'estimation des BMD.

Le choix du modèle retenu sera dépendant de sa capacité à s'accorder avec les résultats expérimentaux (différents critères doivent être consultés). Cette approche BMD permet de réduire certaines de ces incertitudes en raison de l'utilisation de ces modèles mathématiques.

Comparaison des différentes doses critiques

Le NOAEL est un seuil qui correspond aux conditions expérimentales qui peut correspondre jusqu'à 20% d'incidence d'effet (Gaylor et Kodell, 2000). Il faut noter que le LOAEL est utilisé à défaut d'un NOAEL.

Le concept de BMD permet par modélisation d'intégrer tous les points expérimentaux contrairement aux NOAEL/LOAEL. Ainsi la BMD est moins liée aux conditions expérimentales que le NOAEL et le LOAEL. La BMD utilisée correspond généralement à un pourcentage d'effet de 1, 5 ou 10 %, il est donc par nature plus proche d'un NOAEL que d'un LOAEL. Pour cette raison, son utilisation est de plus en plus privilégiée.

Sélection de la dose critique pour un choix de VTR

Généralement, il est préférable de retenir en premier lieu une VTR élaborée à partir d'une BMD (BenchMark Dose), sinon celle établie à partir d'un NOAEL et enfin celle proposée à partir d'un LOAEL.

Quel que soit le type de **dose** ou **concentration critique** déterminée par l'organisme (NOAEL, LOAEL, BMD), il est vérifié que les valeurs critiques proposées sont

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

cohérentes avec l'étude-clé et le profil toxicologique. Ainsi, il est vérifié la qualité du choix de l'effet retenu dans l'étude par rapport aux résultats de l'étude pour les différents effets mesurés et également par rapport au profil toxicologique de la substance. Ainsi, la dose critique doit être la plus protectrice pour l'effet critique le plus sensible.

Ajustement et extrapolation de la dose

Généralement les études sont réalisées pour des durées et fréquences d'exposition différentes de celles pour lesquelles la VTR est développée. Des éléments permettant de réduire ces différences sont donc introduits dans le calcul de la VTR, si l'on dispose des informations utiles.

Lors de la réalisation d'un choix de VTR, il est vérifié comment les doses ou concentrations critiques sont corrigées, si besoin :

- par ajustement au temps (passage d'une exposition discontinue à une exposition continue) et
- par un calcul de dose ou concentration équivalente pour l'Homme dans le cas d'une étude-clé chez l'animal.

Ajustements au temps

Dans le cas d'expositions professionnelles majoritairement par inhalation, les concentrations critiques sont souvent obtenues à partir d'études dont le protocole d'exposition est discontinu de type 8 heures par jour et 5 jours par semaine.

Dans ce cas, la concentration critique est généralement ajustée au temps à l'aide d'une extrapolation linéaire afin d'être comparable à une exposition continue de 24 heures par jour et de 7 jours par semaine ce qui correspond au scénario d'exposition retenu pour la population générale.

Cette extrapolation linéaire est un cas particulier de la loi de Haber et consiste à considérer que la concentration et le temps sont des paramètres d'influence équivalente sur la toxicité. Selon cette théorie, l'incidence et/ou la sévérité d'un effet dépend de l'exposition totale à une substance potentiellement toxique sans faire de distinction entre les pics d'exposition et les expositions plus étalées dans le temps.

Dans le cas particulier des **études sur le développement**, ces ajustements ne sont pas appliqués aux VTR construites à partir d'un effet sur le développement, ceux-ci survenant sur des fenêtres d'exposition bien délimitées et non extrapolables dans le temps.

Dans le choix de VTR, il est vérifié au cas par cas que le calcul tient compte du protocole de l'étude-clé.

- Exemple d'**ajustement temporel** pour une **exposition professionnelle**

Si l'on retient comme exemple, le cas d'une exposition professionnelle de 8 h/j 5 j par semaine, l'ajustement au temps se décompose en deux éléments d'une part la continuité sur la semaine et d'autre part sur la journée.

Concernant **la continuité sur la semaine**, sa prise en compte lorsque les données utilisées sont issues d'une exposition discontinue de type exposition professionnelle 5 jours /sem se fera en effectuant le calcul suivant : 5 j/7 j

Concernant **la durée d'exposition sur la journée** deux méthodes peuvent être utilisées l'une basée sur les durées d'exposition et l'autre à partir des volumes

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

(20) Un adulte respire 10 m³ d'air au cours d'une journée de travail de 8 heures et 20 m³ d'air sur l'ensemble d'une journée soit 24 heures

respiratoires inhalés au cours de ces périodes⁽²⁰⁾. Ainsi pour le cas le plus fréquent correspondant à des expositions de 8 h par jour les deux calculs sont pour une exposition continue :

$$C_{ADJ} = C \text{ crit} \times 8 \text{ h} / 24 \text{ h} \times 5 \text{ j} / 7 \text{ j}$$

(C_{ADJ} : concentration ajustée, C crit : concentration critique)

ou

$$C_{ADJ} = C \text{ crit} \times 10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ j} / 7 \text{ j}$$

(CADJ : concentration ajustée, C crit : concentration critique)

Ces deux méthodes sont équivalentes et sont toutes les deux recevables. Les éléments d'ajustement au temps présentés ci-dessus correspondent à ceux réalisés pour des expositions professionnelles. Une démarche analogue est utilisée pour des études expérimentales, les durées d'exposition retenues pour l'ajustement doivent prendre en compte celles du protocole expérimental de l'étude.

Calcul de la concentration équivalente humaine

Si des données spécifiques relatives à la substance sont disponibles, il est possible de les inclure dans le calcul et ainsi de déterminer une dose critique applicable à l'homme à partir de la dose critique déterminée chez l'animal. Cette démarche correspond à un ajustement allométrique et est le plus souvent appliquée pour la voie inhalation.

Il s'agit de pondérer la dose critique par des paramètres biologiques et physico-chimiques pour prédire les différences de comportement physiologique. Ce type d'ajustement est appliqué dans le but, par exemple, de prendre en compte les variations de volume, et donc de doses inhalées entre l'espèce de l'étude-clé (le plus souvent le rongeur, rat ou souris) et l'homme dans le cas d'une exposition par inhalation, ou les variations du métabolisme général lorsque l'exposition est orale. Ces ajustements permettent un calcul plus précis qui aura pour effet de réduire les facteurs d'incertitude appliqués à l'étape suivante d'élaboration des VTR (voir chapitre *Application de facteurs d'incertitude*).

Pour l'inhalation, les ajustements reposent sur des coefficients traduisant les interactions qui existent entre le système respiratoire et les particules ou les gaz inhalés, en particulier le coefficient de partage air/sang (dénommé λ). Les doses critiques sont alors recalculées et les doses obtenues sont suivies de l'indice "HEC" pour "human equivalent concentration" : NOAEL_{HEC} par exemple.

Le calcul s'exprime comme suit (US EPA, 2002):

$$C_{HEC} = C_a \times \lambda_{\text{animal}} / \lambda_{\text{homme}}$$

Avec C_{HEC} : concentration équivalente chez l'homme

C_a : concentration chez l'animal

λ_{animal} : coefficient de diffusion air/ sang chez l'animal

λ_{homme} : coefficient de diffusion air/ sang chez l'homme

Il convient de noter que ces ajustements allométriques nécessitent des connaissances sur les propriétés physico-chimiques et le coefficient de partage air/sang. Ainsi, ces ajustements allométriques ne sont pas toujours réalisés par manque de données. Par ailleurs, il n'est pas toujours opportun de les appliquer. Ainsi

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

dans le cas particulier d'effet locaux qui n'implique pas de mécanisme de métabolisation, ce type d'ajustement n'est pas adapté.

L'US EPA catégorise les différents gaz et vapeurs en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et du type d'effet (systémique ou local) induit et propose des relations pour chacune de ces catégories (US EPA, 2002).

Lors de la réalisation d'un choix de VTR, il est vérifié si un ajustement allométrique est nécessaire et si le calcul est adéquat. En l'absence de données spécifiques et par défaut, un coefficient de 1 correspondant à l'hypothèse d'absence de différence entre l'animal et l'homme est appliqué.

Application de facteurs d'incertitude

Malgré l'application d'ajustements (au temps ou allométrique) lors du calcul de la VTR, certaines incertitudes sur la valeur calculée demeurent du fait des différences entre l'étude source et la VTR à élaborer. Elles sont prises en compte par l'utilisation de facteurs d'incertitude (UF, « uncertainty factors »). Ces UF sont appliqués en fonction des données disponibles dans le profil toxicologique de la substance afin de tenir compte des différences lors de l'extrapolation de données provenant souvent d'études animales et assurent un niveau d'exposition acceptable c'est-à-dire protecteur et applicable pour l'homme. Ainsi, conventionnellement, les différents organismes utilisent des facteurs d'incertitude notamment pour la variation entre espèces, la variation au sein de la même espèce, les différences de durées d'exposition et l'utilisation d'un LOAEL. Ces facteurs peuvent être réduits en fonction des ajustements qui ont pu être réalisés au préalable comme décrit au chapitre *Ajustement et extrapolation de la dose*.

Une analyse au cas par cas de la pertinence de l'usage de chacun des facteurs ainsi que de la valeur qui lui est attribuée est une étape indispensable de la réalisation d'un choix de VTR.

Cette analyse doit tenir compte des ajustements qui ont été réalisés au cours du calcul de la valeur et correspondent donc uniquement aux incertitudes qui n'ont pas encore été levées.

Ces différents facteurs sont détaillés ci-dessous.

Variation inter-espece (UF_A) :

L'UF_A prend en compte la variabilité inter-espèces et permet d'estimer la dose ou concentration, pour la population humaine générale, à partir d'une étude source animale, lorsque les données épidémiologiques sont insuffisantes.

Sa valeur par défaut est de 10. Les deux composantes toxicocinétique et toxicodynamique sont envisagées de manière séparée, ce qui peut permettre de réduire le facteur d'incertitude si des données concernant la substance sont disponibles et ont donné lieu à des ajustements allométriques (*tableau 9*).

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

-* facteur d'incertitude non appliqué

Nota

Dans la majorité des cas et en l'absence de donnée spécifique, un facteur de 9 (3x3) arrondi à 10 sera utilisé. Il correspond en réalité à $(\sqrt{10})^2 = 10$ et $\sqrt{10}$ arrondi à 3.

Tableau 9 : Détail des valeurs de l' UF_A utilisées selon les données disponibles (AFSSET, 2007)

UF_A		Valeur
Composante toxicocinétique	Si absence de données	3
	Si une partie de la toxicocinétique identique (absorption, distribution, élimination, etc.)	1 à 3
	Si l'ensemble de la toxicocinétique sensiblement la même ou si coefficient d'ajustement de doses utilisé	1
	Si la toxicocinétique montre que les concentrations à la cible sont inférieures chez l'homme <	1
	Si modèle PBPK renseigné	1
	Si utilisation d'une étude humaine	-*
Composante toxicodynamique	Si absence de donnée	3
	Si la toxicodynamie est identique	1
	Si homme moins sensible	1
	Si utilisation d'une étude humaine	-*

A noter que ces facteurs sont des facteurs par défaut même s'ils ont été évalués scientifiquement. Aussi, afin d'affiner ces facteurs, une démarche utilisant les données toxicocinétique et/ou toxicodynamique est recommandée lorsqu'elle est possible (US EPA, 2014).

Variation au sein de la population humaine (UF_H)

Le UF_H , facteur de variabilité inter-individuelle permet de prendre en compte les différences de sensibilité et les différentes variations au sein de l'espèce humaine.

En l'absence de données sur cette variabilité, sa valeur par défaut est de 10. Il prend en compte : l'existence de sous-groupes de population plus sensibles et la sensibilité est déterminée notamment par l'âge, l'état de santé (grossesse, immunodépression ou immunosuppression, maladie préexistante), des insuffisances enzymatiques ou la co-exposition à des facteurs environnementaux (*tableau 10*).

Toutefois, au cas par cas, un facteur supplémentaire est parfois ajouté pour tenir compte d'une sensibilité spécifique à une sous population dont la pertinence doit être analysée lors du choix de VTR.

A noter que comme pour l' UF_A , il s'agit d'un facteur par défaut même s'il a été évalué scientifiquement. Aussi, afin d'affiner ce facteur, une démarche utilisant les données toxicocinétique et/ou toxicodynamique est préférable lorsqu'elle est possible et peut ainsi tenir compte des données d'une sous-population spécifique comme les enfants (US EPA, 2014).

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

Nota

Pour la composante toxicodynamique, dans la majorité des cas et en l'absence de donnée spécifique, un facteur de 9 (3x3) arrondi à 10 sera utilisé.

Tableau 10 : Détail des valeurs de l' UF_H utilisées selon les données disponibles (AFSSET, 2007)

UF_H		Valeur
Composante toxicocinétique	Si absence de données	3
	Si utilisation d'une étude sur le groupe sensible chez l'homme (fonction de l'effet)	1
Composante toxicodynamique	Si absence de donnée	3
	Si utilisation d'une étude sur le groupe sensible chez l'homme (fonction de l'effet)	1

Différence de durée de l'étude (UF_s)

Ce facteur permet de prendre en compte la différence entre la durée d'exposition de l'étude-clé et celle de la VTR élaborée.

Le UF_s est un facteur prenant en compte ces différences de durée d'exposition.

Il s'agit par exemple de l'utilisation de données sub-chroniques pour la construction d'une VTR pour des expositions chroniques. En ce cas, on peut supposer qu'une exposition chronique pourraient induire des effets non observés pour une exposition sub-chronique et nécessite l'application d'un facteur reflétant cette incertitude.

Ce facteur est compris entre 3 et 10.

Extrapolation à partir d'un LOAEL (UF_L)

La VTR étant la valeur repère pour une exposition assurant une absence d'effet, la dose critique retenue est de préférence un NOAEL ou une BMD. L'utilisation d'une dose induisant un effet (LOAEL) ne permet pas de déterminer avec certitude le niveau n'induisant pas d'effet néfaste.

Le UF_L est un facteur compris entre 3 et 10 si la VTR est établie à partir d'un LOAEL.

A noter que, initialement, un facteur de 3 était utilisé lorsque la VTR est établie à partir d'une $BMDL_{95}$. Depuis, il a été montré que le niveau de dose, ou concentration, calculée avec une BMD_L était du même ordre de grandeur que le NOAEL ce qui a conduit à ne plus appliquer d' UF_L pour les BMD_L .

Ce facteur n'est pas appliqué lorsque la VTR est établie à partir d'un NOAEL.

Autres facteurs d'incertitude

La sévérité de l'effet retenu, les incertitudes concernant la qualité de l'étude et l'insuffisance des données sont également vérifiées et sont prises en compte au moyen de l' UF_D (InVS, 2002). Lorsque la qualité des données et le niveau de confiance attribué à la construction de la VTR sont jugés suffisants, la valeur de l' UF_D est de 1.

Lorsque le profil toxicologique est jugé insuffisant, le plus souvent par manque d'étude pour des expositions chroniques ou d'études pour l'évaluation des effets sur la fertilité et/ou le développement, un facteur de 3 à 10 permet de tenir compte de la variabilité potentielle qui aurait pu être observée si de telles études étaient disponibles.

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

Un facteur supplémentaire de modification (« Modifying factor » ou MF) est parfois appliqué par l'US EPA. Il repose sur un jugement d'expert sur les incertitudes résiduelles entourant l'étude-clé et le profil de toxicité non couvertes par les précédents UF (par exemple, le nombre d'animaux dans l'étude) [US EPA, 1994]. La majeure partie des raisons de son utilisation est déjà couverte par l'UF₀ aussi est-il peu usité.

Synthèse sur les différents facteurs d'incertitude

Ainsi, lors de l'analyse de la construction d'une VTR, la pertinence de l'application de chacun des facteurs est vérifiée (Tableau 11) ainsi que la valeur qui lui est attribué au regard de l'étude-clé, de la VTR construite et de la complétude de la base de données de la substance. Cette analyse tient compte également de la taille du facteur global résultant du produit des facteurs appliqués.

$$UF = UF_A \times UF_H \times UF_L \times UF_S \times \dots$$

Un facteur d'incertitude global trop élevé est le reflet d'une inadéquation de la VTR développée, aussi il est conseillé de considérer comme non recevable une VTR dont le facteur d'incertitude serait supérieur à 1 000. .

(21) Les facteurs pour les VTR en application du règlement REACH (les DNEL) sont similaires avec toutefois quelques divergences (ECHA, 2012a ; INERIS, 2008)

* L'OEHHA propose un facteur de 30 par défaut dans la révision de sa méthodologie (2008a) pour couvrir les enfants et nourrissons.

Tableau 11 : Les facteurs d'incertitude conventionnellement utilisés par défaut par les organismes pour établir les VTR⁽²¹⁾

Type de facteurs	Incertitude	Nom	Valeurs usuelles constatées
Pour la sensibilité	Extrapolation inter-espèces	UF _A	3 - voie respiratoire 10 - voie orale
	Extrapolation intra-espèces	UF _H	10*
Pour les données de l'étude	Utilisation d'un LOAEL	UF _L	3 - 10
	Durée de l'étude de référence inadaptée	UF _S	3 - 10
Pour le profil de toxicité ou défaut de connaissances	Données manquantes, effet sévère (tératogène), sous-groupe de population sensible	UF ₀	3 - 10
	Divers	MF	Néant

A noter que les DNEL construites par le RAC de l'ECHA utilisent des facteurs d'incertitude qui sont plus codifiés et donc moins dépendant du jugement d'expert (ECHA, 2012 ; INERIS, 2008).

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

Calcul de la VTR

In fine, la VTR correspond à la dose critique qui peut être ajustée et corrigée selon les données disponibles concernant l'étude et/ou la substance et à laquelle sont appliqués des facteurs d'incertitude afin de réduire les incertitudes résiduelles :

$$VTR = \frac{C_{ADJ-HEC}}{UF}$$

Où :

$C_{ADJ-HEC}$: est concentration équivalente pour l'homme ajustée pour le temps

UF : le produit de l'ensemble des facteurs d'incertitude

Utilisation d'un indice de fiabilité

Au-delà de sa construction au sens strict, certains organismes proposent, lors de l'établissement d'une VTR à seuil, un indice de confiance qu'ils accordent à leur VTR (US EPA, RIVM). L'ATSDR n'en propose pas mais chaque construction est expliquée permettant ainsi de justifier les choix de construction et les incertitudes. D'autres organismes décrivent également les incertitudes et la robustesse de la VTR (Santé Canada, RIVM, OEHHA et OMS). La manière dont la confiance dans la VTR est transcrite varie ainsi selon les organismes en termes de transparence mais dans tous les cas elle apporte un éclairage supplémentaire sur la qualité de la valeur qui a été développée. Cette transparence est appréciée lors de la réalisation du choix de VTR.

VTR pour les effets sans seuil

Il est indispensable de vérifier lors de l'établissement du profil toxicologique le mécanisme d'action de la substance pour ne proposer ce type de VTR que pour des substances dont le mécanisme d'action est bien sans seuil (voir chapitre *Évaluation du mode d'action des effets cancérigènes*). Comme précisé précédemment, il s'agit à ce jour dans la majorité des cas de substances cancérigènes génotoxiques. Pour évaluer cette hypothèse, il est nécessaire de mener une étude bibliographique spécifique pour les effets cancérigènes et les effets mutagènes/génotoxiques.

Cette analyse s'appuie notamment sur les classifications proposées pour les effets cancérigènes et/ou mutagènes par l'ECHA, l'IARC, et l'US EPA qui proposent les conclusions d'une analyse de ces résultats par un groupe d'experts spécialisés. A l'issue de cette analyse, il sera clairement précisé le mécanisme d'action retenu. Pour les substances qui sont identifiées comme cancérigènes, si les résultats de l'analyse ne permettent pas de démontrer que le mécanisme de cancérogenèse est essentiellement non génotoxique, ou épigénétique, des VTR pour des effets sans seuil seront retenues pour la, ou les, voie(s) d'exposition pertinente(s).

Choix de l'effet critique

Comme pour les VTR à seuil, l'effet critique est retenu au regard des effets identifiés par le profil toxicologique de la substance à partir des différentes études disponibles aussi bien épidémiologiques qu'expérimentales. Généralement, peu de données épidémiologiques sont disponibles pour les effets cancérigènes et il est souvent nécessaire d'utiliser les données expérimentales qui peuvent être obtenues lors d'exposition par une autre voie que celle recherchée.

Il est alors indispensable de s'assurer de la pertinence des effets observés chez l'homme et/ou pour la voie d'exposition considérée. Ainsi certains cancers fréquents chez certaines espèces animales ne sont pas transposables parce que

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

l'espèce est particulièrement sensible, comme par exemple les tumeurs mammaires chez la souris, ou que le mécanisme est spécifique de l'espèce étudiée, comme les tumeurs rénales chez le rat mâle.

Le choix de l'effet critique est donc réalisé en s'assurant que les informations permettent de répondre de façon pertinente aux besoins ci-dessus et sont reportées de façon transparente.

Modélisation des données de l'étude-clé et choix des doses repères à considérer comme point de départ (POD)

Les données de l'étude sont le plus souvent modélisées pour calculer le POD. Différents types de modèle mathématique existent (modèle probit, weibull, linéaire à deux étapes, multi-étapes...). En général, le type de modèle est précisé par l'organisme qui dérive la VTR, mais les indications concernant les hypothèses mathématiques et biologiques posées dans le cadre du modèle ou sur la méthode d'intégration des données obtenues par l'étude-clé sont généralement limitées.

Le point de départ est généralement le LOAEL ou le NOAEL mais pour les études les plus récentes l'utilisation de la BMD est préférée. Plus précisément, la BMD_L est retenue plutôt que la BMD, car elle permet de prendre en compte l'incertitude liée au protocole expérimental.

Néanmoins cela peut et doit dépendre du contexte. Les estimations des deux valeurs (voire également de la borne supérieure de l'intervalle de confiance) doivent systématiquement être effectuées et discutées, le ratio BMD/BMD_L étant considéré comme pertinent pour évaluer la capacité de prédiction du protocole expérimental et du modèle au niveau d'effet choisi. Qui plus est, la connaissance de la valeur centrale et de l'incertitude associée est de toute façon pertinente pour l'évaluateur de risque.

Les tests conventionnels de cancérogénèse, comportant approximativement 50 animaux par groupe de doses. Ils permettent en général une modélisation correcte dans les niveaux d'effet excédentaire par rapport au témoin compris entre 1 et 10 % (US EPA, 2005). Les études épidémiologiques permettent dans certains cas de descendre en dessous.

Des doses correspondant à des niveaux d'effet excédentaire inférieurs à 10 % peuvent donc être employées comme POD. Il est recommandé d'estimer, de comparer et de discuter les BMD/BMD_L correspondant aux niveaux d'effet 1, 5 et 10 % afin de retenir la plus pertinente.

Il est vérifié que le POD est accompagné de toutes les informations associées à son choix, entre autres :

- ❑ la nature et le niveau de confiance de la dose repère choisie ;
- ❑ la nature de la réponse observée ;
- ❑ le niveau de réponse correspondant ;
- ❑ la nature de la population d'étude ;
- ❑ la pente de la relation dose-effet au niveau du POD ;
- ❑ le résultat de comparaison à d'autres POD (même substance, cancers différents), ...

Le choix du POD est donc réalisé en s'assurant de la transparence des informations et de leur pertinence.

Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR

Analyse de la méthode de construction des VTR

Extrapolation aux faibles doses

L'extrapolation linéaire aux faibles doses est réalisée en traçant une droite du POD à l'origine en tenant compte naturellement de l'effet à l'origine (background, *Figure 3*). Si le POD est une BMD_L correspondant à un niveau d'effet excédentaire de $x\%$, le facteur de pente correspond à $x\%/POD$; c'est donc un risque par unité de dose. Il correspond à une borne supérieure de l'excès de risque estimé par unité de dose par rapport au témoin. Il peut être utilisé pour évaluer le risque correspondant à différents niveaux de dose.

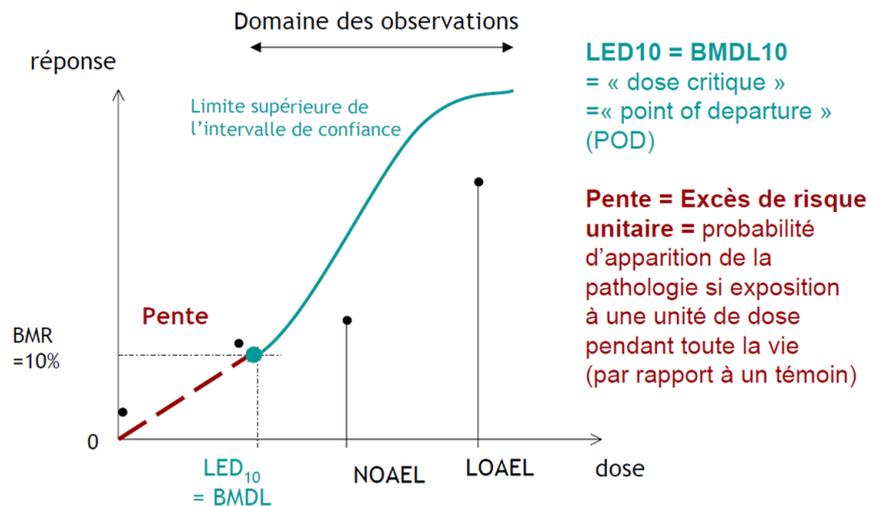


Figure 3 : Représentation graphique de l'extrapolation aux faibles doses pour déterminer l'ERU (AFSSET, 2010)

Indice de confiance

Aucun organisme ne propose d'indice de confiance pour les effets sans seuil.

Étape 3

Choix et qualification de la VTR la plus pertinente

47 Analyse comparée des VTR

48 VTR retenue

*50 Appréciation qualitative de la confiance
dans la valeur retenue*

Choix et qualification de la VTR la plus pertinente

Analyse comparée des VTR

Analyse comparée des VTR

Le choix de la VTR repose sur l'analyse comparée des éléments recueillis au cours des différentes étapes détaillées ci-dessus dont les éléments clés sont regroupés en deux points : l'étude-clé, et le raisonnement scientifique d'élaboration de chaque VTR.

Le choix d'une VTR consiste en la comparaison de valeurs établies pour des critères identiques. Ces choix sont réalisés pour un même type d'effet (à seuil ou sans seuil), une même voie et une même durée d'exposition. Il convient également de tenir compte de la forme physique ou chimique particulière de certaines substances lorsque cela est nécessaire.

L'analyse du raisonnement scientifique conduit alors à s'assurer de la transparence de la construction de la VTR. Chacun des éléments évoqués précédemment est analysé point par point.

L'ensemble de ces éléments peut être synthétisé sous forme d'un tableau rapportant leur influence sur la confiance accordée et le choix de la VTR (*Tableau 12*)

Tableau 12 : Éléments pratiques pour apprécier l'étude-clé et la construction de la valeur en vue de sélectionner une VTR

Étape 1 : Identification des VTR existantes							
	<i>Les données sont collectées en adéquation avec les objectifs en termes de durée d'exposition, voie d'exposition et la forme physico-chimique pour la substance d'intérêt.</i>						
Étape 2 : Analyse du raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration des VTR							
Qualité de l'étude	<i>Les études de bonne qualité sont retenues après évaluation.</i>						
	<table border="1"> <tr> <td>Classification 1 ou 2 selon Klimisch -</td> <td>+++</td> </tr> <tr> <td>Autre (que classification Klimisch 1 ou 2)</td> <td>+</td> </tr> </table>	Classification 1 ou 2 selon Klimisch -	+++	Autre (que classification Klimisch 1 ou 2)	+		
Classification 1 ou 2 selon Klimisch -	+++						
Autre (que classification Klimisch 1 ou 2)	+						
Voie d'exposition	<i>Les VTR construites à partir de données concernant la voie d'exposition appropriée sont retenues pour le choix. Dans certains cas, il peut être admis de retenir une extrapolation voie à voie mais cette tolérance doit rester limitée. Elle est le plus souvent tolérée pour les effets sans seuil car il peut s'avérer difficile de réaliser des études de longue durée notamment par inhalation.</i>						
	<table border="1"> <tr> <td>Même voie d'exposition</td> <td>+++</td> </tr> <tr> <td>Extrapolation voie à voie</td> <td>+</td> </tr> </table>	Même voie d'exposition	+++	Extrapolation voie à voie	+		
Même voie d'exposition	+++						
Extrapolation voie à voie	+						
Modèle expérimental	<i>Les études chez l'homme sont préférées, à qualité égale, car elles permettent de s'affranchir des incertitudes liées à l'extrapolation des données animales à l'homme. Malheureusement, elles sont souvent plus difficiles à utiliser notamment du fait de co-expositions, du manque de caractérisation de l'exposition ou de la difficulté de mettre en évidence une relation dose-effet.</i>						
	<table border="1"> <tr> <td>Homme</td> <td>++</td> </tr> <tr> <td>Animal</td> <td>+</td> </tr> </table>	Homme	++	Animal	+		
Homme	++						
Animal	+						
Durée de l'étude	<i>Il est préférable de disposer d'une étude dont la durée d'exposition est en adéquation avec celle envisagée chez l'homme. Il s'agit le plus souvent d'exposition chronique dans le cadre des évaluations de risque, une étude expérimentale d'exposition chronique s'avère donc mieux adaptée.</i>						
	<table border="1"> <tr> <td>Chronique (> 1 an chez l'animal - > 7 ans chez l'homme)</td> <td>+++</td> </tr> <tr> <td>Sub-chronique chez l'homme (1 an < exposition < 7 ans)</td> <td>++</td> </tr> <tr> <td>Études de durée plus courte (inférieure à 1 an chez l'homme ou l'animal) et ou absence d'information</td> <td>+</td> </tr> </table>	Chronique (> 1 an chez l'animal - > 7 ans chez l'homme)	+++	Sub-chronique chez l'homme (1 an < exposition < 7 ans)	++	Études de durée plus courte (inférieure à 1 an chez l'homme ou l'animal) et ou absence d'information	+
	Chronique (> 1 an chez l'animal - > 7 ans chez l'homme)	+++					
Sub-chronique chez l'homme (1 an < exposition < 7 ans)	++						
Études de durée plus courte (inférieure à 1 an chez l'homme ou l'animal) et ou absence d'information	+						

Choix et qualification de la VTR la plus pertinente

Analyse comparée des VTR

Tableau 12 (suite) : Éléments pratiques pour apprécier l'étude-clé et la construction de la valeur en vue de sélectionner une VTR

Dose critique	<i>Pour les doses critiques retenues la BMD, si elle existe, est préférée au NOAEL alors qu'un LOAEL est peu recommandé. La sélection de ces valeurs au sein des résultats de l'étude est vérifiée quant à leur représentativité par rapport aux résultats.</i>	
	BMD	+++
	NOAEL	++
	LOAEL	+
Effet critique	<i>Les effets critiques observés dans l'étude sont vérifiés et doivent être correctement définis et en cohérence avec le profil toxicologique. Il est préférable de disposer d'un effet critique spécifique de la substance.</i>	
	Spécifique (organe cible + nature de l'effet)	+++
	Non défini ou mal défini (organe cible sans précision de la nature de l'effet)	+
Ajustement de la dose critique (voie inhalation)	<i>Des informations complémentaires relatives à la substance peuvent être intégrées au calcul et permettre de réduire les incertitudes</i>	
	Ajustement, avec justification	++
	Absence d'ajustement ou ajustement non approprié	+
Facteurs d'incertitude	<i>Les facteurs d'incertitude permettent de prendre en compte les incertitudes résiduelles, il est vérifié qu'ils sont utilisés de manière pertinente et justifiée.</i>	
	Facteurs adaptés	+++
	Facteurs inadaptés	+
Autres considérations		
Date	<i>La date à laquelle a été construite la VTR reflète les études et le niveau de développement des outils et méthodes disponibles mais ne présage pas de la qualité du raisonnement scientifique. Les analyses les plus récentes disposent des dernières études et des outils les plus pertinents ; elles seront généralement préférées.</i>	
	VTR récente	+++
	VTR plus ancienne	++
Transparence de la construction	<i>La transparence de la construction de la VTR apparaît être un des points clés de l'analyse de la VTR car elle consiste à déterminer l'accessibilité aux données de construction de la VTR.</i>	
	Transparence de la construction de la valeur	+++
	Transparence limitée de la construction de la valeur	+

VTR retenue

Un choix parmi les différentes valeurs disponibles est donc réalisé pour chacune des voies d'exposition, des durées d'exposition pour les effets avec et sans seuil. Il permet de ne retenir les VTR qu'en fonction des données disponibles et de leur qualité (Figure 4).

Cette analyse est réalisée au sein d'un groupe de travail regroupant des experts de l'INERIS et des experts extérieurs et chacun des éléments est décrit de manière détaillée, présenté et discuté jusqu'à l'obtention d'un avis consensuel.

Choix et qualification de la VTR la plus pertinente

VTR retenue

S'il existe une valeur développée par l'ANSES, elle est retenue.

Toutefois, si d'autres valeurs ont été développées plus récemment, il est vérifié si elles ne sont pas de nature à pouvoir remettre en cause la valeur française.

Les valeurs issues de documents non finalisés (en projet) ne sont pas retenues dans les choix. Les valeurs provisoires sont analysées au même titre que les autres VTR, la notion de « provisoire » étant alors considérée comme une limite de confiance émise par l'organisme qui l'élabore. De ce fait, ces valeurs provisoires sont rarement préférées lorsque d'autres valeurs sont disponibles.

Les valeurs guides ne pourront être retenues que dans la mesure où elles sont construites comme des VTR. De même, les valeurs toxicologiques de référence pour des expositions inférieures à 8 heures, correspondant à des situations accidentelles, seront analysées au cas par cas mais seront rarement retenues car leur méthode de construction correspond à celle de seuil accidentel et non de VTR aiguë.

Les valeurs identifiées dans des tableaux récapitulatifs et non justifiées par les organismes qui les proposent, sont rapportées mais ne sont généralement pas prises en considération du fait du manque de transparence concernant leur construction.

Si une seule valeur est disponible, l'analyse critique de sa validité sera réalisée.

Si la ou les valeurs disponibles sont jugées de faible qualité mais qu'au regard des risques pour les populations exposées il est indispensable de disposer d'une valeur, celle-ci est malgré tout retenue mais la mention « par défaut » permettra d'alerter sur les limites de sa qualité.

En l'absence de valeur disponible pour une durée d'exposition, il n'est pas proposé de valeur.

Cependant en cas de besoins spécifiques, si les valeurs élaborées pour une autre durée d'exposition sont jugées pertinentes, il peut être proposé de l'extrapoler à une autre durée d'exposition (exemple : VTR pour une exposition sub-chronique retenue pour une exposition chronique avec un facteur d'incertitude supplémentaire).

Enfin, lors de la pratique du choix de VTR, c'est la valeur la plus pertinente qui est retenue pour chaque durée d'exposition, or il peut se faire que certaines valeurs même si elles sont pertinentes deviennent aberrantes au regard des autres retenues pour la même voie d'exposition.

Dans ce cas et par souci de cohérence pour le calcul du risque, il peut être proposé de retenir une valeur retenue pour une autre durée d'exposition du moment qu'elle est suffisamment protectrice.

Avant chaque utilisation, il est préconisé de vérifier si de nouvelles VTR n'ont pas été élaborées par les organismes de référence pouvant remettre en cause le présent choix de l'INERIS.

Choix et qualification de la VTR la plus pertinente

Appréciation qualitative de la confiance dans la valeur retenue

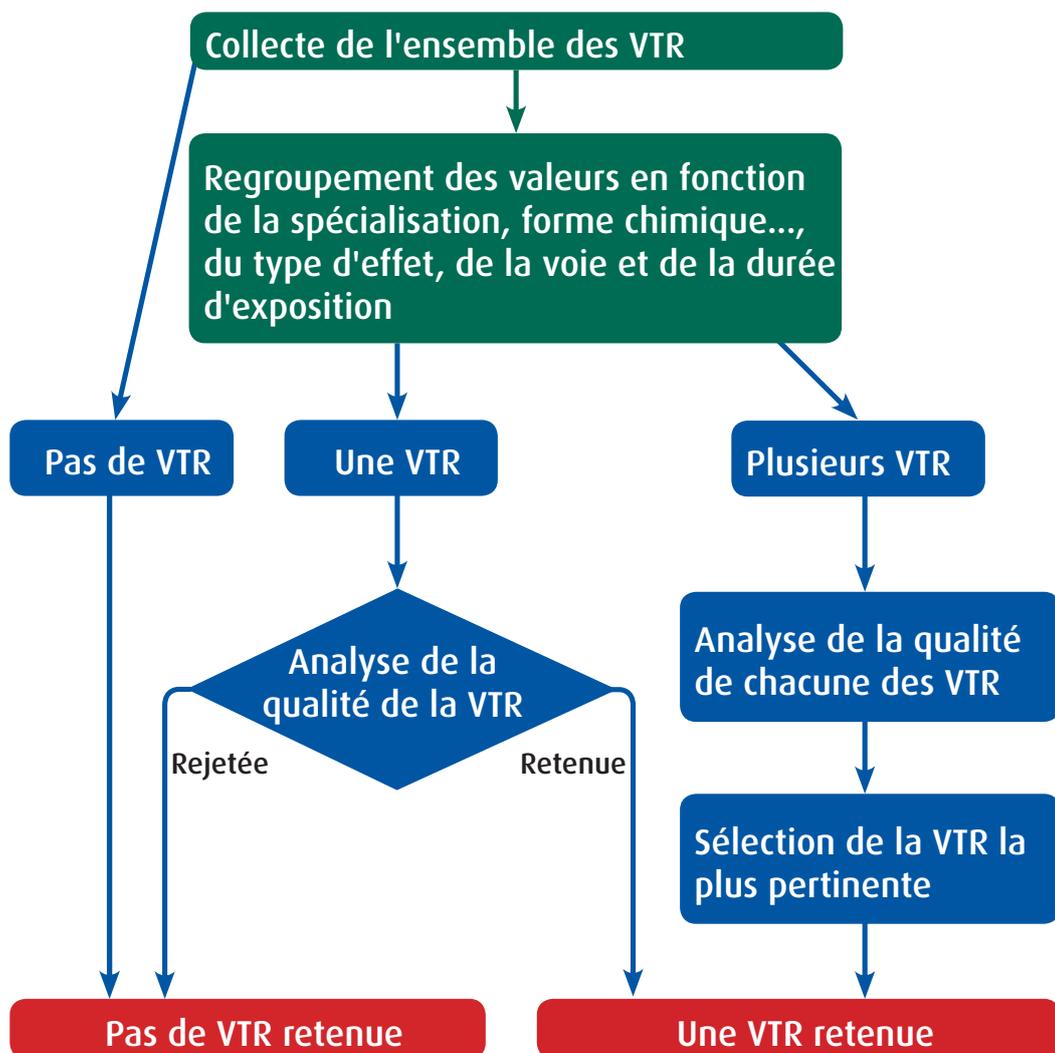


Figure 4 : Synthèse du choix de VTR

Appréciation qualitative de la confiance dans la valeur retenue

Afin de compléter ce choix de VTR, il semble utile d'assortir la valeur retenue d'un indice de confiance qui permet d'informer l'utilisateur, au-delà de la valeur numérique sur la qualité de la valeur : cette valeur semble fiable ou au contraire elle présente des limites.

L'INERIS propose un indice de confiance à 3 niveaux du plus élevé : 1 au plus faible : 3 dont le niveau intermédiaire est sous divisé en deux pour tenir compte des limites plus ou moins importantes attachées à une valeur (tableau 13). Dans tous les cas, les raisons du choix de l'indice de confiance retenu sont précisées.

Choix et qualification de la VTR la plus pertinente

VTR retenue

Tableau 13 : Indice de confiance pour les VTR retenues

Niveau d'indice	Description de l'indice	Critères (non exhaustif)
1	satisfaisant	Valeur sûre sans restriction
2a	bon avec limites	Valeur de bonne qualité mais présentant quelques limites.
2b	faible qualité	Valeur présentant des limites mais qui reste acceptable
3	non fiable	Valeur retenue par défaut, en l'absence d'autres valeurs existantes

Références

Références

- Abadin H.G., Murray H.E. and Wheeler J.S.** (1998) - The Use of Hematological Effects in the Development of Minimal Risk Levels. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **28**, 1, 61-66.
- Abadin H.G., Chou C.H.S.J. and Llados F.T.** (2007) - Health effects classification and its role in the derivation of minimal risk levels: Immunological effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **47**, 3, 249-256.
- ACUTEX** (2006) - Methodology to develop AETLs – Acute Exposure Project.
- AFSSET** (2007) - Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail Relatif à la proposition d'une méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les substances toxiques sur la reproduction et le développement. Saisine Afsset n° 2003/AS03. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail. MAISONS-ALFORT. <https://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2003etAS03Ra.pdf>
- AFSSET** (2010) - Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Méthode de construction de Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérogènes. Auto-Saisine Afsset n° « 2004/AS16 ». Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/documents/CHIM2004etAS16Ra.pdf>
- ANSES** (2015) - Valeurs toxicologiques de référence (VTR) Guide d'élaboration de VTR. Auto-saisine n°2012-SA-0275 Seconde édition. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/system/files/VTR2012SA0275Ra.pdf>
- Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J.** (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. Report 711 701 025.
- Barlow S., Renwick A.G., Kleiner J., Bridges J.W., Busk L., Dybing E., Edler L., Eisenbrand G., Fink-Gremmels J., Knaap A., Kroes R., Liem D., Müller D.J.G., Page S., Rolland V., Schlatter J., Tritscher A., Tueting W. and Würtzen G.** (2006) - Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic: Report of an International Conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. *Food and Chemical Toxicology*, **44**, 10, 1636-1650.
- Bonvallot N., Glorennec P. and Zmirou D.** (2010) - Derivation of a toxicity reference value for nitrogen trichloride as a disinfection by-product. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **56**, 3, 357-364.
- Chou C.-H.S.J. and Williams-Johnson M.** (1998) - Health Effects Classification and Its Role in the Derivation of Minimal Risk Levels: Neurological Effects. *Toxicology and Industrial Health*, **14**, 3, 455-471.
- Chou C.H.S.J., Holler J. and De Rosa C.T.** (1998) - Minimal risk levels (MRLs) for hazardous substances. *Journal of Clean Technology Environmental Toxicology and Occupational Medicine*, **7**, 1, 1-24.
- Chou C.H.S.J., Williams M., Jones D. and De Rosa C.T.** (2002) - Evaluating toxicologic end points to derive minimal risk levels for hazardous substances. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **205**, 1-2, 71-75.
- Chou C.H.S.J. and Pohl H.R.** (2005) - Health effects classification and its role in the derivation of minimal risk levels: Renal effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **42**, 2, 202-208.

Références

Chou C.-H.S.J. and Williams-Johnson M. (1998) - Health Effects Classification and Its Role in the Derivation of Minimal Risk Levels: Neurological Effects. *Toxicology and Industrial Health*, **14**, 3, 455-471.

Chou C.H.S.J., Holler J. and De Rosa C.T. (1998) - Minimal risk levels (MRLs) for hazardous substances. *Journal of Clean Technology Environmental Toxicology and Occupational Medicine*, **7**, 1, 1-24.

Chou C.H.S.J., Williams M., Jones D. and De Rosa C.T. (2002) - Evaluating toxicologic end points to derive minimal risk levels for hazardous substances. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **205**, 1-2, 71-75.

Chou C.H.S.J. and Pohl H.R. (2005) - Health effects classification and its role in the derivation of minimal risk levels: Renal effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **42**, 2, 202-208.

De Rosa C.T., Pohl H.R., Williams M., Ademoyero A.A., Chou C.H. and Jones D.E. (1998) - Public health implications of environmental exposures. *Environmental Health Perspectives*, **106**, Suppl 1, 369-378.

De Rosa C.T., Pohl H.R., Hansen H., Leonard R.C., Holler J. and Jones D. (1999) - Reducing Uncertainty in the Derivation and Application of Health Guidance Values in Public Health Practice: Dioxin as a Case Study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **895**, 1, 348-364.

ECHA (2008) - Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 1. European Chemicals Agency. http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf.

ECHA (2012a) - Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. REF: ECHA-2010-G-19-EN. Version 2.1. European Chemicals Agency. http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf.

ECHA (2012b) - Guidance on the application of CLP criteria - version 3.0 novembre 2012. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/publications>.

EFSA (2005a) - Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. European Food Safety Authority. Parma, Italy. http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/282.pdf

EFSA (2005b) - Risk Assessment of Compounds that are both Genotoxic and Carcinogenic. European Food Safety Authority. Brussels, Belgium. ISSN 1725-9843.

El-Masri H.A., Mumtaz M.M., Choudhary G., Cibulas W. and De Rosa C.T. (2002) - Applications of computational toxicology methods at the Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **205**, 1-2, 63-69.

Gaylor D.W. and Kodell R.L. (2000) - Percentiles of the Product of Uncertainty Factors for Establishing Probabilistic Reference Doses. *Risk Analysis*, **20**, 2, 245-250.

Haney Jr J. (2016) - Development of an inhalation unit risk factor for cadmium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **77**, 175-183.

Références

Haney J.T., Erraguntla N., Sielken R.L. and Valdez-Flores C. (2014) - Development of an inhalation unit risk factor for hexavalent chromium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **68**, 2, 201-211.

Houeto P., Carton A., Guerbet M., Mauclaire A.-C., Gatignol C., Lechat P. and Masset D. (2012) - Assessment of the health risks related to the presence of drug residues in water for human consumption: Application to carbamazepine. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **62**, 1, 41-48.

INERIS (2008) - De la méthodologie VTR à l'établissement des DNEL: comparaison méthodologique et études de cas. Rapport n° DRC-08-94380-12195A. Institut National de l'Environnement industriel et des RISques. Verneuil en Halatte.

InVS (2002) - Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. Guide méthodologique. Institut de veille sanitaire Saint-Maurice. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=608984p

Janssen P.J.C.M. and Speijers G.J.A. (1997) - Guidance on the derivation of maximum permissible risk levels for human intake of soil contaminants. Bilthoven, RIVM.

Kirman C.R., Sweeney L.M., Gargas M.L., Strother D.E., Collins J.J. and Deskin R. (2008) - Derivation of noncancer reference values for acrylonitrile. *Risk Analysis*, **28**, 5, 1375-1393.

Klimisch H.J., Andreae M. and Tillmann U. (1997) - A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **25**, 1-5.

Macret C. (2012) - Evaluation des valeurs de référence proposées par les industriels, les organismes nationaux ou internationaux. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.

Money C.D., Tomenson J.A., Penman M.G., Boogaard P.J. and Jeffrey Lewis R. (2013) - A systematic approach for evaluating and scoring human data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **66**, 2, 241-247.

OEHHA (2008) - Technical Support Document For the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Oakland. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/tsd042408.html

OEHHA (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. Oakland. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf

OEHHA (2015) - Adoption of Air Toxics Hot Spots Program Guidance Manual for Preparation of Health Risk Assessments Office of Environmental Health Hazard Assessment. Oakland. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2015/2015GuidanceManual.pdf

OMS IPCS (1990) - Environmental Health Criteria 104: Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc104.htm>

OMS IPCS (1997) - Environmental Health Criteria 70: Principles for the toxicological assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm>

Références

- OMS IPCS** (2009) - Environmental Health Criteria 239 : Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc239.pdf>
- Pohl H.R. and Abadin H.G.** (1995) - Utilizing Uncertainty Factors in Minimal Risk Levels Derivation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **22**, 2, 180-188.
- Pohl H.R., Hansen H. and Chou C.H.S.J.** (1997) - Public Health Guidance Values for Chemical Mixtures: Current Practice and Future Directions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **26**, 3, 322-329.
- Pohl H.R., Smith-Simon C. and Hicks H.** (1998) - Health Effects Classification and Its Role in the Derivation of Minimal Risk Levels: Developmental Effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **28**, 1, 55-60.
- Pohl H.R. and Chou C.H.S.J.** (2005) - Health effects classification and its role in the derivation of minimal risk levels: Hepatic effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **42**, 2, 161-171.
- Pohl H.R., Luukinen B. and Holler J.S.** (2005) - Health effects classification and its role in the derivation of minimal risk levels: Reproductive and endocrine effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **42**, 2, 209-217.
- Risher J.F. and DeRosa C.T.** (1997) - The precision, uses, and limitations of public health guidance values. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, **3**, 5, 681-700.
- Santé Canada** (1994) - Évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire Gouvernement du Canada. Environnement Canada Santé. Ottawa. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/approach/index-fra.php>
- Santé Canada** (1996) - Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumorigenic Doses/Concentrations for Priority Substances Gouvernement du Canada. Environnement Canada Santé. Ottawa. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/hbct-jact/index-eng.php>
- Santé Canada** (2010) - L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada. Partie II : valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada et paramètres de substances chimiques sélectionnées. Version 2.0. Gouvernement du Canada. Environnement Canada Santé. Ottawa. Cat.: H128-1/11-638F-PDF.
- Schneider K., Schwarz M., Burkholder I., Kopp-Schneider A., Edler L., Kinsner-Ovaskainen A., Hartung T. and Hoffmann S.** (2009) - "ToxRTool", a new tool to assess the reliability of toxicological data. *Toxicology Letters*, **189**, 2, 138-144.
- Segal D., Makris S.L., Kraft A.D., Bale A.S., Fox J., Gilbert M., Bergfelt D.R., Raffaele K.C., Blain R.B., Fedak K.M., Selgrade M.K. and Crofton K.M.** (2015) - Evaluation of the ToxRTool's ability to rate the reliability of toxicological data for human health hazard assessments. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **72**, 1, 94-101.
- Sweeney L.M., Kirman C.R., Albertini R.J., Tan Y.-M., Clewell H.J., Filser J.G., Csanády G., Pottenger L.H., Banton M.I., Graham C.J., Andrews L.S., Papciak R.J. and Gargas M.L.** (2009) - Derivation of inhalation toxicity reference values for propylene oxide using mode of action analysis: Example of a threshold carcinogen. *Critical Reviews in Toxicology*, **39**, 6, 462-486.

Références

US EPA (1986a) - Guidelines for the Health Risk Assessment of Chemical Mixtures [EPA/630/R-98/002]. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OA-2007-0711-0001&disposition=attachment&contentType=pdf>

US EPA (1986b) - Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment [EPA/630/R-98/003]. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OA-2007-0708-0001&disposition=attachment&contentType=pdf>

US EPA (1991) - Guidelines for Development Toxicity Risk Assessment [EPA/600/FR-91/001]. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OA-2007-0681-0001&disposition=attachment&contentType=pdf>

US EPA (1994) - Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations (RfCs) and Application of Inhalation Dosimetry. EPA/600/8-90/066F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=71993>.

US EPA (1996) - Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment [EPA/630/R-96/009]. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OA-2007-0710-0001&disposition=attachment&contentType=pdf>

US EPA (1998) - Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment [EPA/630/R-95/001F]. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OA-2007-0709-0001&disposition=attachment&contentType=pdf>

US EPA (2000) - Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. EPA/630/R-00/002. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OA-2007-0714-0001&disposition=attachment&contentType=pdf>

US EPA (2002) - A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. External Review Draft. EPA/630/P-02/002F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/rfdrcextrevdrft.pdf>

US EPA (2005) - Guidelines for Carcinogen Risk Assessment [EPA/630/P-03/001F]. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OA-2007-0679-0001&disposition=attachment&contentType=pdf>

US EPA (2006) - A Framework for Assessing Health Risks of Environmental Exposures to Children. EPA/600/R-05/093F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=158363&CFID=60103493&CFTOKEN=61146895>

US EPA (2011) - Recommended Use of Body Weight^{3/4} as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. EPA/100/R11/0001. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/recommended-use-of-bw34.pdf>

Références

US EPA (2012) - Benchmark Dose Technical Guidance. EPA/100/R-12/001. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf

US EPA (2014) - Guidance for Applying Quantitative Data to Develop Data-Derived Extrapolation Factors for Interspecies and Intraspecies Extrapolation. EPA/100/R-14/002F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/ddef-final.pdf>

Wilbur S.B. (1998) - HEALTH EFFECTS CLASSIFICATION AND ITS ROLE IN THE DERIVATION OF MINIMAL RISK LEVELS: RESPIRATORY EFFECTS. 1. *Clean Technol., Environ. Toxicol., & Occup. Med.*, **7**, 3, 233-249.

Williams G.M. (2008) - Application of mode-of-action considerations in human cancer risk assessment. *Toxicology Letters*, **180**, 2, 75-80.



Glossaire

Glossaire

Agritox	Base de données de produits phytosanitaires de l'ANSES
AFNOR	Association Française de NORmalisation
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (cette agence fait maintenant partie de l'ANSES)
AFSSET	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (cette agence fait maintenant partie de l'ANSES)
ANSES	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD	Benchmark dose
BMDL	Benchmark dose limit
BMC	Benchmark concentration
BPL	Bonnes pratiques de Laboratoire
CA	Concentration Admissible
CAA	Concentration Admissible dans l'Air
C_{ADJ}	Concentration ajustée
CE	Commission Européenne
CICAD	Concise International Chemical Assessment Documents
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLP	Classification, Labelling, Packaging
COT	Committee On Toxicology (Angleterre)
CMR	Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique
CR_{i,o}	Carcinogen risk by inhalation or oral route
CT	Concentration Tumorigène
DGS	Direction Générale de la Santé
DHT	Dose Hebdomadaire Tolérable
DHTP	Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire
DJA	Dose Journalière Admissible
DJT	Dose Journalière Tolérable
DMEL	Derived Minimum Effect Level (Dose dérivée d'effet minimum)
DNEL	Derived No Effect Level (dose dérivée sans effet).
DT	Dose Tumorigène
DVFA	Danish Veterinary and Food Administration (Danemark)
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authority
EHC	Environmental Health Criteria
ERU_{i,o}	Excès de Risque Unitaire pour l'inhalation, pour la voie orale
FAO	Food Additive Organization
FDA	Food and Drug Administration

Glossaire

FoBiG	Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (organisme allemand travaillant dans le domaine de l'évaluation du risque toxicologique).
Furetox	Facilité l'Usage des Ressources TOXicologiques
HEC	Concentration équivalente pour l'homme « human equivalent concentration »
IARC	International Agency Research Cancer
INERIS	Institut National de l'Environnement industriel et du RISque
INVS	Institut de Veille Sanitaire (maintenant Santé Publique France)
IRIS	Integrated Risk Information System (US EPA)
ITER	International Toxicity Estimates for Risk
JMPR	Joint Meeting on Pesticide Residues
LOAEL	Lowest observable adverse effect level
MF	Facteur modificatif
MOA	Mode of action
MOE	Ministry Of the Environment (Japon)
MoE	Margin of Exposure
MPR	Maximum Permissible Risk
MRL	Minimum Risk Level
NQE	Norme de Qualité pour les Eaux
NHMRC	National Health and Medical Research Council (Australie)
NOAEL	No observable adverse effect level
NSF	National Sanitation Foundation (International)
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
POD	Point Of Departure (point de départ)
RAC	Risk Assessment Committee
RED	Reregistration Eligibility Decision
REL	Reference Exposure Level
RfC	Reference concentration (concentration de référence)
RfD	Reference dose (dose de référence)
RIVM	RijksInstituut voor Volksgezondheid & Milieu, National Institute of Public Health and the Environment, Pays-Bas
SCF	Scientific Committee on Food (EFSA)
SIDS	Screening Information Data Set (OMS)
TCA	Tolerable Air Concentration
UF	Facteur d'incertitude (Uncertainty Factor) UF_A : inter-espèce, UF_H : intra espèce, UF_S : différence de durée, UF_L : utilisation d'un LOAEL, UF_D : données manquantes
US EPA	Environmental Protection Agency of United States

VG	Valeur Guide
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Annexe

Classifications pour les effets cancérogènes et les effets mutagènes

Annexe

Classifications pour les effets cancérigène et les effets mutagènes

Classification CLP (règlement CE n° 1272/2008) suivant les réglementations internationales du SGH (Système Général Harmonisé)

□ Pour les effets cancérigènes

Catégorie 1A	substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré, la classification dans cette catégorie s'appuyant largement sur les données humaines.
Catégorie 1B	substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé, la classification dans cette catégorie s'appuyant largement sur les données animales.
Catégorie 2	substances dont la capacité d'induire des cancers chez l'homme est suspectée.

□ Pour les effets mutagènes

Catégorie 1A	substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée.
Catégorie 1B	substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est présumée.
Catégorie 2	substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.

Classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC)

□ Pour les effets cancérigènes

Groupe 1	l'agent (ou le mélange) est cancérigène pour l'homme ;
Groupe 2A	l'agent (ou le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme. Il existe des indices limités de cancérigénicité chez l'homme et des indices suffisants de cancérigénicité pour l'animal de laboratoire ;
Groupe 2B	l'agent (ou le mélange) pourrait être cancérigène pour l'homme ;
Groupe 3	l'agent (ou le mélange) ne peut être classé pour sa cancérigénicité pour l'homme ;
Groupe 4	l'agent (ou le mélange) n'est probablement pas cancérigène pour l'homme.

Nota

la codification alphanumérique n'est plus utilisée mais elle peut être retrouvée dans des documents avant 1999.

Annexe

Classifications pour les effets cancérigène et les effets mutagènes

Classification de l'Agence américaine de Protection de l'Environnement (US EPA)

□ Pour les effets cancérigènes

Classe A	substance cancérigène pour l'homme ;
Classe B1	substance probablement cancérigène pour l'homme. Des données limitées chez l'homme sont disponibles ;
Classe B2	substance cancérigène possible pour l'homme. Il existe des preuves suffisantes chez l'animal et des preuves non adéquates ou pas de preuve chez l'homme ;
Classe C	substances à possibilité cancérigène pour l'homme ;
Classe D	informations inadéquates pour évaluer le potentiel cancérigène ;
Classe E	substance pour laquelle il existe des preuves de non cancérigénicité pour l'homme.

Ce document comporte 66 pages, hors couverture et quatrième de couverture.

INERIS

*maîtriser le risque |
pour un développement durable*

Rédaction : M. Bisson, INERIS - Direction des risques chroniques
Parc Alata, BP2, 60550 VERNEUIL EN HALATTE - www.ineris.fr

Mise en forme pédagogique, conception graphique et mise en page :
Olivier PERON - Charlotte BRUNET, INERIS, Parc Alata, BP2, 60550 VERNEUIL EN HALATTE