

**Procédure pour la Sélection des Valeurs Toxicologiques de  
Référence et la Prise en Compte du Caractère Cancérogène d'un  
Polluant**

**Version 1 – Mai 2018**

**Remarque importante** : la procédure présentée dans ce document est une version de travail **provisoire**, suivie par les membres du groupe de travail « Polluants non normés ».

Cette procédure va prochainement faire l'objet d'une révision par un groupe de travail « VTR »

## Table des Matières

Liste des acronymes .....	3
Introduction .....	5
Procédure pour le choix de la Valeur Toxicologique de Référence .....	6
○ Approche par défaut .....	6
○ Approche approfondie .....	12
Procédure pour décider de la prise en compte du caractère cancérigène .....	16
Format du rapportage .....	18
Bibliographie .....	20
Annexe .....	21

VERSION PROVISOIRE

## Liste des acronymes

ANSES	Agence Nationale de Sécurité de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BD	Banque de données
Bfr	Bundesinstitut für Risikobewertung
CIRC	Centre International de Recherche contre le Cancer (=IARC)
CMR (substances-)	Substances cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques
Danish EPA	Agence de protection de l'Environnement du Danemark
EFSA	European Food Safety Authority
ERS	Evaluation des Risques Sanitaires
FURETOX	Faciliter l'Usage des Ressources Toxicologiques
IARC	International Agency for Research on Cancer
IPCS INCHEM	International Program on Chemical Safety INCHEM
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
IRIS EPA	Integrated Risk Information System –
ITER	International Toxicity Estimates for Risk
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JRC	Joint Research Center – European Commission
LIST	Luxemburg Institute of science and technology - Department – Environmental research and Innovation
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health -US
NOAEL	Non Observed Adverse Effect Level
NTP	National Toxicology Program (US)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMS IPCS	Organisation Mondiale de la Santé - International Programme on Chemical Safety
PTMI	Provisional Tolerable Monthly Intake
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
TOXNET	Toxicology Data Network
TTC	Threshold of Toxicological Concern
TWI	Tolerable Weekly Intake
UBA	Umweltbundesamt (Agence Fédérale de l'Environnement)
USEPA	United States Environmental Protection Agency
US EPA PPRTV	US EPA Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values
VGAI	Valeur Guide pour la qualité de l'Air Intérieur
VL-EDCH	Valeurs Limites - Eau Destinée à la Consommation Humaine
VITO	Vlaamse Instelling Voor Technologisch Onderzoek
VLEP	Valeurs Limites d'Exposition Professionnel

VR	Valeur de Référence
VSTAF	Valeurs Seuil de Toxicité Aiguë en situation accidentelle pour la France
VTR	Valeur Toxicologique de Référence
VR	Valeur de Référence
WHO	World Health Organization
WHO IPCS	World Health Organization - International Program on Chemical Safety
WHO JMPR	World Health Organization – Joint Meeting on Pesticide Residues

VERSION PROVISOIRE

## Introduction

Une valeur toxicologique de référence (VTR) est un paramètre toxicologique qui permet, par comparaison à une dose d'exposition, de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Une VTR exprime la relation entre la dose d'exposition humaine et l'apparition ou la gravité de l'effet. Une VTR est spécifique à une substance, pour un type d'effet (cancérogène ou non), pour une voie d'exposition (orale, cutanée, inhalation), pour une durée d'exposition déterminée (aiguë, subchronique, chronique). Les VTR sont établies par différents groupes d'experts à partir d'études toxicologiques expérimentales chez l'animal mais aussi à partir d'études épidémiologiques humaines. Plusieurs organismes renommés proposent des VTR (US EPA, ASTDR, OMS, RIVM, OEHHA, etc.). Bien que ces organismes suivent globalement les mêmes règles pour élaborer les VTR, les valeurs qui résultent de leur analyse, pour une même substance, sont parfois différentes, du fait de la prise en compte d'une autre étude source ou d'un examen divergent de certains facteurs.

Dans un premier temps, la procédure envisage uniquement la sélection de valeurs de référence pour des expositions chroniques et subchroniques de la population générale. La recherche d'une valeur de référence pour une situation d'exposition aiguë, suite à un déversement accidentel d'une substance dans l'environnement, n'est pas traitée actuellement. Une VTR subchronique sera choisie uniquement dans le cas où il n'existe pas de VTR chronique pour une substance. La durée d'exposition à considérer pour un effet subchronique s'étend de 1 à 3 mois (Parasuraman, 2011).

Comme dans les pays voisins, le protocole ne prend en compte que les valeurs toxicologiques de référence ou assimilées. Les valeurs légales ou analogues ne sont pas considérées, de même que les résultats « bruts » des études toxicologiques ou épidémiologiques<sup>1</sup>. La dérivation de VTR au départ de ces études est hors du scope du présent protocole.

---

<sup>1</sup> L'ANSES (ANSES, 2012) précise: les Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP), les valeurs guide de qualité des milieux, les valeurs réglementaires, les valeurs seuil de toxicité aiguë française (VSTAF), les valeurs accidentelles internationales (IDLH, ERPG, AEGL, TEEL) ne peuvent être utilisées. De même que les DNEL (Derived No Effect Level) pour les effets à seuil, ou les DMEL (Derived Minimal Effect Level) pour les effets sans seuil élaborées dans le cadre de la réglementation REACH et les valeurs provisoires de l'EPA ou de l'OEHHA. Ces valeurs peuvent fournir un élément d'appréciation mais elles ne doivent pas servir pour la quantification des risques.

## Procédure pour le choix de la Valeur Toxicologique de Référence

La procédure prévoit deux niveaux d'approche pour choisir la valeur de référence, le choix par défaut et le choix par analyse approfondie.

Le choix par défaut consiste à choisir une VTR parmi les VTR disponibles dans un nombre limité de banques de données, sans analyse approfondie. Cette approche sera menée dans le cas de situations spécifiques, comme par exemple dans le cadre des études d'incidences, des dossiers relatifs aux sols pollués, des demandes de permis, etc. Dans ce type d'études, le temps et le budget sont limités, les experts en charge des dossiers n'ont pas toujours des compétences approfondies en toxicologie.

Le choix par analyse approfondie consiste à choisir une VTR sur base d'une analyse minutieuse du profil toxicologique de la substance et de la manière dont les VTR disponibles ont été élaborées. Cette approche doit être menée lorsque la VTR est destinée à être exploitée (1) dans un contexte générique, pour la construction d'une valeur guide ou d'une valeur légale qui serait appliquée de manière générale et/ou dans de nombreuses circonstances ou, (2) lorsque l'approche par défaut pose un problème, que le choix n'est pas satisfaisant, que le protocole pour définir la cancérogénicité ne débouche pas sur une conclusion claire.

### Jurisprudence

Une étape initiale basée sur la jurisprudence précédera ces deux approches. En effet, au fur et à mesure que des VTR seront choisies sur base de ces deux approches, une banque de données sera constituée. Celle-ci mentionnera pour chaque VTR choisie, l'organisme ou la personne qui a effectué le choix, la date, l'approche poursuivie, le contexte dans lequel la VTR ainsi que les métadonnées (l'organisme producteur de la VTR, les caractéristiques de l'exposition (vecteur, voie, durée), le type d'effet (à seuil ou sans seuil, systémique ou local), la référence de l'étude source, etc.).

Avant d'entamer un nouveau processus de sélection de VTR, les experts devront d'abord aller voir dans cette banque de données si une VTR adéquate n'a pas déjà été sélectionnée. Les VTR choisies sur base d'une approche approfondie seront préférées aux VTR choisies sur base d'une approche par défaut; pour des raisons d'efficacité, une jurisprudence de 3 à 5 ans pourrait être proposée. Les nouvelles données seront intégrées au fur et à mesure des avancées scientifiques.

### **A. CHOIX PAR DEFAULT**

La situation est spécifique et non urgente (sols pollués, demande de permis, études d'incidences, etc).

Le choix de la VTR se fera sur base d'une évaluation par défaut des VTR disponibles.

Pour les substances cancérogènes, la procédure prévoit la sélection d'une VTR pour les effets sans seuil et d'une VTR pour les effets à seuil. La section suivante (p.16) fixe les conditions qui permettent de décider si une substance doit être retenue comme cancérogène.

Avant d'entamer une procédure de choix de VTR, le contexte et l'objectif pour lequel une VTR est recherchée doivent être explicités. La source d'émission dans l'environnement, l'exposition suspectée (la matrice, la voie, et la durée d'exposition) seront décrites.

Afin d'éviter toute confusion entre les substances, les VTR doivent être recherchées sur base du numéro CAS de la substance. La VTR définie pour un isomère ne peut pas être utilisée pour un autre isomère, sans l'avis d'un toxicologue.

## A.1. Première étape : recensement des VTR

La sélection par défaut commence par le recensement des VTR appropriées reprises telles que figurant sur les sites internet d'un nombre limité d'institutions productrices de VTR.

Les VTR appropriées sont celles se référant à la voie (inhalation, ingestion, contact cutané) et à la durée (aiguë, subchronique et chronique) d'exposition de la situation dans laquelle la VTR sera appliquée. Une bonne connaissance de cette situation d'application de la VTR est donc nécessaire.

Les institutions retenues sont celles qui sont reprises par le VITO, l'INERIS, l'ANSES, l'OVAM et le LIST dans leur procédure de choix des VTR (REMY, 2016) et celles reprises par WHO dans le « Human risk Assessment Toolkit » (WHO, 2010). Les banques de données (BD) de ces institutions seront classées en deux catégories<sup>2</sup> : celles de premier niveau, regroupant les BD d'organismes internationaux et celles de deuxième niveau, correspondant aux BD d'organismes nationaux. Les sites internet de ces institutions ainsi que les types de VTR qu'elles fournissent sont repris dans le tableau 1.

### BD de niveau 1 – Institutions internationales

- WHO /OMS
- JECFA
- EFSA
- US EPA IRIS
- ATSDR

### BD de niveau 2 – Institutions nationales

- US EPA PPRTV
- OEHHA
- ANSES
- Santé Canada
- RIVM

Tableau 1 : Sites internet des institutions productrices de VTR

Institutions	VR	Sites web
WHO	Air quality guideline	<a href="http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/">http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/</a> <a href="http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf">http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf</a>
	Indoor Air quality guideline	<a href="http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/policy/who-guidelines-for-indoor-air-quality">http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/policy/who-guidelines-for-indoor-air-quality</a>
	Dinking water quality	<a href="http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/dwg-guidelines-4/en/">http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/dwg-guidelines-4/en/</a>

<sup>2</sup> La catégorisation des BD en deux niveaux est proposée par analogie avec ce qui est prévu dans le protocole en Flandre (De Brouwere, 2016 et en France: note ministérielle, 2014; INERIS, 2006).

La Flandre accorde plus de poids aux VTR fournies par les institutions supranationales car elles seraient établies selon un processus de peer review très approfondi, transparent et bien documenté. Elles sont préférées aux VTR établies par les autres institutions qui bien, que transparentes et documentées, ont fait l'objet d'une analyse limitée au niveau national. Parmi les institutions de premier niveau, la Flandre accorde encore une priorité supplémentaire aux VTR proposées par WHO et EFSA du fait qu'il s'agit d'institutions supranationales européennes.

En France, au niveau de la sélection par défaut de l'INERIS, deux groupes de BD sont prévus. La justification est cependant différente de la Flandre. L'INERIS indique que dans le cas de la sélection de la valeur la plus sécuritaire, un recours initial aux trois banques de données toxicologiques de premier rang suffit. Selon l'INERIS, un élargissement à 6 BD ou plus accroîtrait mécaniquement la tendance à être sur-conservatrice, sans réelle plus-value en termes de validation.

	guidelines	
	JECFA (Food, TDI, TWI)	<a href="http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa/en/">http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa/en/</a>
	JMPR	<a href="http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database">http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database</a>
EFSA	Ingestion, TDI, TWI, PTMI	<a href="http://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data(OpenFoodTox)">http://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data(OpenFoodTox)</a> <a href="https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/contaminantsfoodfeed">https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/contaminantsfoodfeed</a>
EPA	Ingestion, Inhalation, PPRTV, RfC, RfD, ERU	<a href="http://www.epa.gov/IRIS/">http://www.epa.gov/IRIS/</a> US EPA PPRTV: <a href="https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv_papers.php">https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv_papers.php</a>
ATSDR	Ingestion, Inhalation, MRL	<a href="http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrllist.asp#39tag">http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrllist.asp#39tag</a> <a href="https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/Index.asp">https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/Index.asp</a>
OEHHA	Ingestion, Inhalation, REL, Slope factors	<a href="http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp">http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp</a> <a href="http://oehha.ca.gov/air/allrels.html">http://oehha.ca.gov/air/allrels.html</a>
SANTE CANADA	TDI, TC, TD <sub>05</sub>	<a href="http://hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php">http://hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php</a> voir : « first priority substances list (PSL1) assessments » et « second priority substances list (PSL2) assessments »
RIVM	TDI, TCA, MPR	<a href="http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf">http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf</a> <a href="http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf">http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf</a>
ANSES	VTR	<a href="https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr">https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr</a>

Le recours aux Méta banques accessibles online permet d'accéder rapidement à certaines VTR et aux références des études sources. Une attention particulière devra cependant être portée sur la fréquence de mise à jour de ces banques de données.

- Furetox : <http://www.furetox.fr>
- ITER database : <http://www.tera.org/iter/>
- INCHEM : <http://www.inchem.org/>

Les valeurs de type DNEL (Derived No Effect Level) développées sous la législation REACH ne sont pas retenues car elles ne sont ni assez transparentes ni assez détaillées publiquement (INERIS, De Brouwere, 2016).

Un tableau synthétisant les données relatives à chaque V(T)R sera réalisé. Il compilera les informations suivantes :

- Type et valeur (et unité) de la V(T)R
- Date d'élaboration et de révision
- Organisme qui l'a produite
- Dates et référence de l'étude source
- Effet critique considéré (effet à seuil) ou localisation tumorale (effet sans seuil)
- Voie et durée d'exposition



## A.2. Deuxième étape : choix de la VTR

- **Lorsqu'une seule VTR est disponible dans les BD, c'est cette VTR qui sera retenue**
- **Lorsque plusieurs VTR sont disponibles, on choisira la VTR selon le processus suivant :**

Deux critères régissent la sélection : (1) l'institution qui a fourni la VTR et (2) la date d'établissement ou de réévaluation de la VTR. Les BD de premier niveau priment sur les BD de second niveau. Les VTR récentes sont préférées aux VTR anciennes. Une VTR récente est une VTR de moins de 10 ans sur base de la date de réévaluation (choix arbitraire, De Brouwere, 2016).

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles, on sélectionnera en priorité celle(s) provenant d'une BD de premier niveau :

- Si une seule VTR récente (<10ans) est disponible dans les BD de premier niveau, on choisira cette VTR.
- Si plusieurs VTR récentes (<10ans) sont disponibles dans les BD de premier niveau, on privilégiera une VTR construite sur base d'une BMDL et, sinon, on choisira la plus sécuritaire.

Lorsque plusieurs VTR de premier niveau sont disponibles mais qu'aucune n'est récente :

- Si une VTR récente (<10ans) basée sur une nouvelle étude source<sup>3</sup> est disponible dans les BD de second niveau, on choisira cette VTR.
- Si plusieurs VTR récentes (<10ans) basées sur une nouvelle étude source sont disponibles dans les BD de second niveau, on privilégiera une VTR construite sur base d'une BMDL et, sinon, on choisira la plus sécuritaire.
- Si aucune VTR récente (<10ans) basée sur une nouvelle étude source n'est disponible dans une BD de second niveau, mais qu'une VTR ancienne de premier niveau est disponible, on choisira cette VTR ancienne de premier niveau.
- Si aucune VTR récente (<10ans) basée sur une nouvelle étude source n'est disponible dans une BD de second niveau, mais que plusieurs VTR anciennes de premier niveau sont disponibles, on privilégiera une VTR construite sur base d'une BMDL et, sinon, on choisira la VTR ancienne de premier niveau la plus sécuritaire.

Lorsqu'aucune VTR n'est disponible dans les BD de premier niveau, mais que des VTR sont disponibles dans les BD de second niveau :

- Si une VTR récente est disponible, on choisira cette VTR.
- Si plusieurs VTR récentes sont disponibles, on privilégiera une VTR construite sur base d'une BMDL et, sinon, on choisira la plus sécuritaire.
- Si aucune VTR récente n'est disponible mais qu'une VTR ancienne est disponible, on choisira cette VTR ancienne.
- Si aucune VTR récente n'est disponible mais que plusieurs VTR anciennes sont disponibles, on privilégiera une VTR construite sur base d'une BMDL et, sinon, on choisira la VTR la plus sécuritaire.

Lorsqu'aucune VTR n'est disponible dans les BD de premier et de second niveau, alors on consultera les BD de troisième niveau. Les données de troisième niveau ne sont pas des VTR

---

<sup>3</sup> On entend par « nouvelle étude source », une étude différente et plus récente que les études proposées dans la BD de premier niveau.

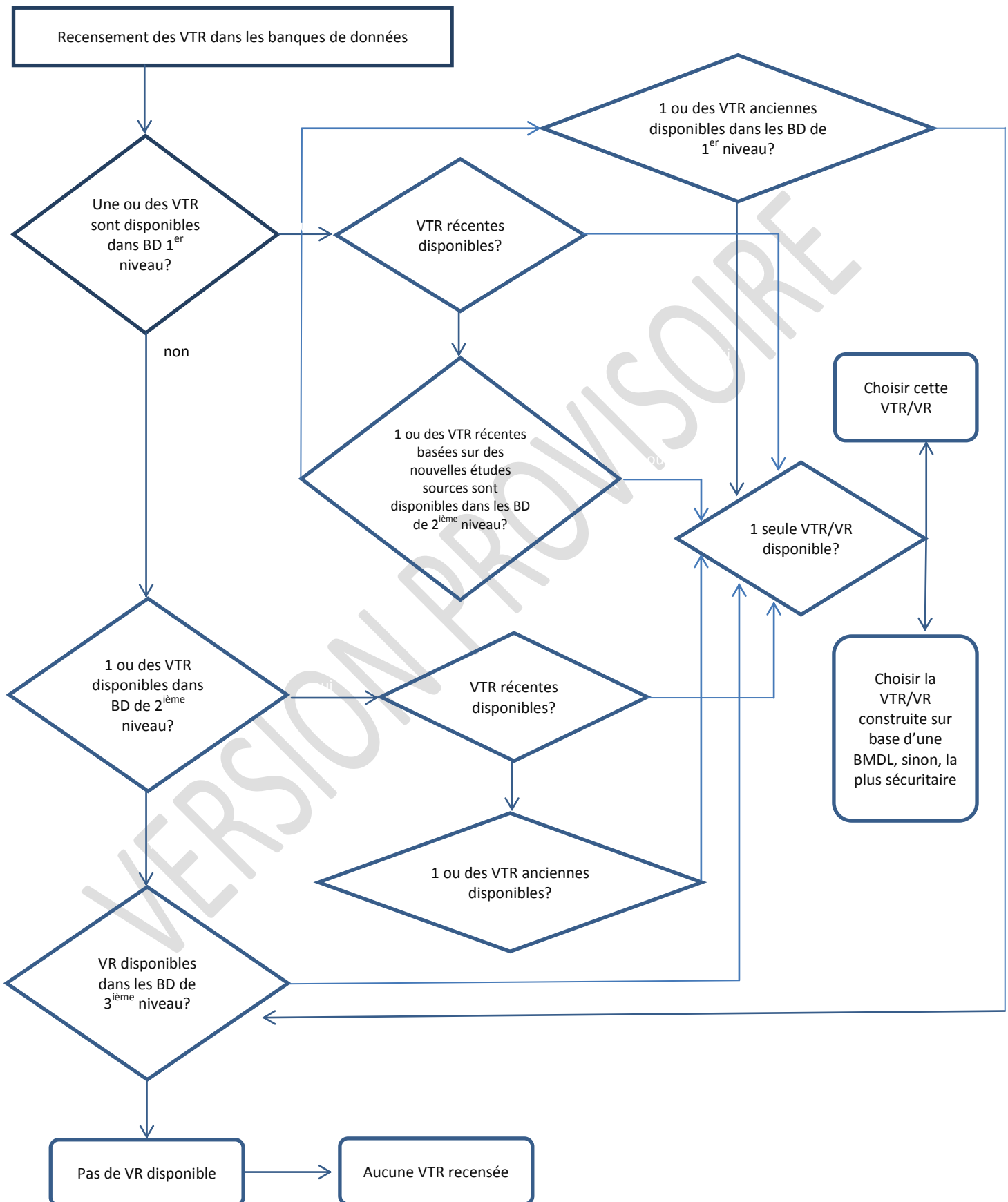
mais des valeurs de référence (VR) qui ont été établies dans un objectif de protection de la santé. Ce sont par exemple les MTR (Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau) du RIVM, les valeurs émises par le DEFRA (UK), les VGAI (Valeurs Guides pour l'Air Intérieur) de l'ANSES, les Valeurs Limites d'Exposition Professionnelles (VLEP) etc. Les mêmes règles guideront le choix:

- Si une VR récente est disponible, on choisira cette VR
- Si plusieurs VR récentes sont disponibles, on choisira la VR la plus sécuritaire
- Si aucune VR récente n'est disponible mais qu'une VR ancienne est disponible, on choisira cette VR ancienne.
- Si aucune VR récente n'est disponible mais que plusieurs VR anciennes sont disponibles, on choisira la VR la plus sécuritaire.

**Lorsqu'aucune VTR/VR n'est disponible dans les BD de premier niveau, second et troisième niveaux, alors il s'agit de construire une nouvelle VTR/VR, ce qui est hors du scope de cette procédure.**

VERSION PROVISOIRE

## FLOWSHART 1 : choix « par défaut » de la VTR



## OPTIONS

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles, au lieu de choisir d'emblée la VTR la plus restrictive d'autres options peuvent déterminer le choix :

**En Flandre** (De Brouwere, 2016), lorsque plusieurs VTR récentes sont disponibles, il faut évaluer dans quelle mesure elles sont différentes. Il n'y a pas de critère fixe à cette étape, il est conseillé de regarder les facteurs d'incertitude et la variabilité des valeurs d'exposition. L'expert doit évaluer si les différences sont substantielles ou non et indiquer si une analyse plus approfondie est nécessaire.

Si les différences sont jugées significatives, il est préconisé de sélectionner la VTR compte tenu du résultat de l'analyse de risque : il faut observer les conclusions des risques calculés en utilisant les différentes VTR. Si les conclusions sont les mêmes, la VTR la plus stricte est retenue et une explication est fournie sur le fait que l'application des différentes VTR conduit à la même conclusion (la conclusion est dans ce cas robuste). Dans cette situation, il doit être clairement mentionné que la VTR, choisie via une évaluation « par défaut », ne doit pas être utilisée en dehors du contexte de la situation spécifique. Les autres VTR doivent être mentionnées dans les conclusions.

Si la conclusion du calcul de risques réalisé avec chaque VTR est affectée par le choix de la VTR, alors une analyse approfondie des VTR doit être réalisée pour déterminer quelle VTR choisir.

**En France** (ANSES, 2012), le choix de la VTR se réalise sur la base de critères simples qui permettent de faire une étude comparative rapide de la qualité scientifique des VTR proposées par les BD mises toutes sur un pied d'égalité :

- la date d'élaboration de la VTR et plus particulièrement la date de l'étude source, les analyses et études récentes sont préférées ;
- l'origine des données de l'étude source, les VTR issues d'études réalisées chez l'homme sont préférées ;
- la justification scientifique des organismes menant au calcul de la VTR. Les facteurs de sécurité en particulier constituent une étape importante car ils reflètent l'état des connaissances scientifiques au moment de la construction de la VTR ;
- la description de ou des études sources dans la justification scientifique des organismes ayant établi les VTR : espèces ou type de population étudiée, groupe ou population témoins, nombre d'animaux testés, nombre de doses/ concentrations testées, durée et fréquence d'exposition, matrice d'exposition).

Si les différentes VTR pertinentes présentent des caractéristiques similaires ou antagonistes selon ces critères, sans qu'il soit possible de trancher clairement, alors il est conseillé de retenir la valeur la plus restrictive.

## B. CHOIX PAR ANALYSE APPROFONDIE

Ce niveau d'approche pour sélectionner la valeur de référence est souvent choisi dans un contexte générique, c'est-à-dire (1) lors de la construction d'une valeur guide ou d'une valeur légale qui serait appliquée de manière générale et/ou dans de nombreuses circonstances, (2) lorsqu'une évaluation approfondie des différentes VTR disponibles est nécessaire (par exemple, parce que la sélection par défaut semble vraiment discutable).

Dans ce cas, la VTR la plus appropriée, et donc la moins contestable, doit être choisie sur base d'une analyse en profondeur des études sources qui ont été utilisées par les organismes producteurs de VTR et de la façon dont les VTR ont été élaborées ainsi que de tout autre donnée de recherche disponible. Cette analyse est réalisée par des personnes disposant d'un minimum d'expérience en la matière voire par des personnes ayant une formation en toxicologie ou en pharmacologie. La procédure proposée est analogue à celle prévue au niveau 2/3 de la procédure de l'ANSES (ANSES, 2012) et qui a été reprise au niveau de la procédure flamande.

La procédure démarre par un important recensement d'informations sur la substance : informations générales sur la substance, effets sanitaires, profils toxicologiques. Des recommandations pour analyser les données toxicologiques ou épidémiologiques des études de référence ou des études complémentaires sont fournies. Les VTR proposées par les différentes instances sont recensées et leurs modes d'élaboration doivent être analysés, notamment pour ce qui concerne la relation dose – réponse et les choix méthodologiques réalisés par les institutions. Dans la partie « analyse des VTR et choix d'une valeur » des recommandations pour évaluer la construction des VTR et choisir la VTR la plus pertinente sont proposées.

### B.1. Première étape : recensement des données

#### *Données générales sur la substance*

- Nom de la substance, N°CAS, N°EINECS, synonymes, formule et structure chimique
- Propriétés physico chimiques : forme chimique spéciation, poids moléculaire, densité, log Kow, facteur de bioaccumulation, densité, solubilité, Koc, produits de dégradation, etc.
- Cadre réglementaire national, classification CMR (cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques) par le règlement (CE) N°1272/2008, classification cancérogène du CIRC, de US EPA et du NTP, classement dans la liste des substances d'intérêt prioritaires (LSIP) de Santé Canada
- Source d'émission dans l'environnement, concentration ubiquitaire ou attendue dans l'air, l'eau, le sol, l'alimentation, l'eau potable,...

#### *Données sur le profil toxicologique de la substance*

Le profil toxicologique permet de porter un jugement pour définir les différents effets toxiques liés à différents types d'exposition. Il est élaboré à partir des documents publiés par les instances nationales et internationales, les publications scientifiques pertinentes citées dans les synthèses générales ainsi que tous les articles supplémentaires, jugés pertinents par les experts. Une recherche bibliographique sera réalisée.

Les principales informations à collecter ont trait :

- aux phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de la substance dans l'organisme en fonction du temps (toxicocinétique) ;
- au mode d'action toxique de la substance au niveau cellulaire ou biochimique (effets génotoxique, perturbateur endocrinien, cytotoxique, ...), au type d'action (locale, systémique) ;
- à la nature des effets et aux organes ou tissus affectés (à seuil, sans seuil, cancérogène, reprotoxique, neurotoxique, etc.), aux relations doses réponses ou effets. Chaque effet doit

être lié à la voie d'exposition (inhalation, ingestion, dermique), à la durée d'exposition (aiguë, chronique). Les données les plus récentes seront recherchées ;

- aux populations sensibles, c'est-à-dire l'existence avérée ou supposée de populations particulièrement sensibles.

### *Recensement et description des VTR*

L'ensemble des VTR proposées par les organismes producteurs de VTR seront recensées et analysées. Les banques de données et les publications de référence pris en considération pour le recueil des VTR sont ceux cités par les institutions reprises au niveau de l'évaluation par défaut, à savoir OMS, EFSA, US EPA, ATSDR, OEHHA, RIVM, Santé Canada, ANSES. Dans l'approche par analyse approfondie, cette liste n'est cependant pas exhaustive. D'autres VR comme les valeurs guides et les valeurs d'exposition professionnelles sont également consultables à savoir :

- VGAI : Anses, JRC, OMS ;
- VL-EDCH: Anses, BfR, Danish EPA, OEHHA, OMS, US EPA, Santé Canada
- VLEP : consulter en premier lieu les VLEP fixées dans la réglementation belge pour les travailleurs (<http://www.emploi.belgique.be/defaultTab.aspx?id=616#1>) ensuite ANSES, NIOSH, SCOEL

Ces valeurs seront uniquement à utiliser si aucune VTR n'est disponible.

Un tableau synthétisant les données relatives à chaque V(T)R sera réalisé. Il compilera les informations suivantes :

- Type et valeur de la V(T)R
- Date d'élaboration et de révision
- Organisme qui l'a produite
- Dates et référence de l'étude source
- Type d'étude source : toxicologique ou épidémiologique
- Description et résultats de l'étude toxicologique ou épidémiologique
- Matrice, voie et durée d'exposition, population(s) cible(s)
- Choix et justification de l'effet critique considéré (effet à seuil) ou localisation tumorale (effet sans seuil)
- Doses critiques retenues dans le(s) étude(s)
- Ajustements allométriques et/ou temporels appliqués à la dose critique
- Méthode de construction (dose critique et facteurs de sécurité appliqués pour les effets à seuil).

Ces données sont généralement disponibles auprès des institutions qui produisent les VTR, dans le document qui explique l'élaboration de la VTR. Une analyse critique des données relatives à chaque VTR recensée sera réalisée. Les tableaux d'analyse des études toxicologiques et épidémiologiques proposés par l'ANSES et repris en annexe pourront s'avérer utiles à ce niveau.

### **B.2. Deuxième étape : Analyse et sélection d'une valeur**

Les données recensées et analysées vont permettre de se prononcer sur le choix d'un ou de plusieurs effets critiques, du ou des mécanismes d'action et des durées d'exposition pertinentes. La convergence des données et l'apparition d'un consensus international sur la nature des effets et le mode d'action associé (seuil ou sans seuil) permettront de supporter les choix. Lorsque des divergences d'interprétation entre organismes existent, il faut en analyser les raisons.

L'ANSES insiste sur la connaissance du mécanisme d'action pour la sélection de VR pertinentes ainsi que sur le caractère transposable d'un effet observé chez l'animal à l'homme. La connaissance du

mécanisme d'action est également importante pour les effets cancérogènes et l'attribution d'un seuil ou non à l'apparition d'un cancer.

Lorsque plusieurs VTR sont proposées, le choix se basera sur :

- le choix de l'étude source en évaluant l'adéquation des voies et durée d'exposition et de la forme chimique de la substance,
- la qualité des études source (voir les grilles d'évaluation reprises par l'ANSES en annexe),
- le choix de la dose critique qui dépend du nombre de doses testées et de l'écart entre chacune des doses,
- la construction de la VR à partir de la dose critique, l'utilisation et la justification d'un ajustement temporel cohérent avec la toxicité observée,
- le choix des facteurs de sécurité pour les effets à seuil de dose qui s'appliquent notamment pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et inter-individuelles ou pour une transposition d'une voie d'exposition à une autre.

Enfin, des critères tels que la transparence et le détail des données sources et de l'élaboration de la VR, la prise en compte des nouvelles données de recherche, la prise en compte prioritaire de données d'études humaines par rapport aux données animales, la qualité des études selon des codes de bonnes pratiques,... sont également des critères qui entrent en ligne de compte dans l'appréciation et le choix d'une VTR.

VERSION PROVISOIRE

## Procédure pour décider de la prise en compte du caractère cancérigène d'une substance

Plusieurs organismes classent les substances selon leur caractère cancérigène.

Pour décider de la prise en compte du caractère cancérigène d'une substance, 4 classifications doivent être consultées :

- La classification de l'IARC :  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- La classification de l'Union européenne EC N°1272/2008 (EU-GHS) :  
<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>
- La classification selon l'U.S. EPA :  
<https://www.epa.gov/iris>
- La classification selon le National Toxicology Program (NTP) :  
<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/>

Une substance sera considérée comme cancérigène (substances C) si elle est classée comme « cancérigène pour l'homme » ou « probablement cancérigène pour l'homme » par au moins une des agences suivantes:

- IARC : groupe 1, groupe 2A
- US EPA 1986 : groupe A, groupe B1
- US EPA 2005 : *"carcinogenic to humans"*, *"likely to be carcinogenic to humans"*
- EU-GHS : catégorie 1A (H350), catégorie 1B (H350), catégorie 2 (H351)
- NTP : *"known to be human carcinogen"*, *"reasonably anticipated to be human carcinogen"*

Une substance sera considérée comme non cancérigène (substances NC) si elle est classée par les instances suivantes comme non classifiable en regard de sa cancérigénicité pour l'homme ou probablement non cancérigène, soit :

- IARC : groupe 3, groupe 4
- USEPA 1986 : groupe D, groupe E
- USEPA 2005 : *"inadequate information to assess carcinogenic potential"*, *"not likely to be carcinogenic to humans"*

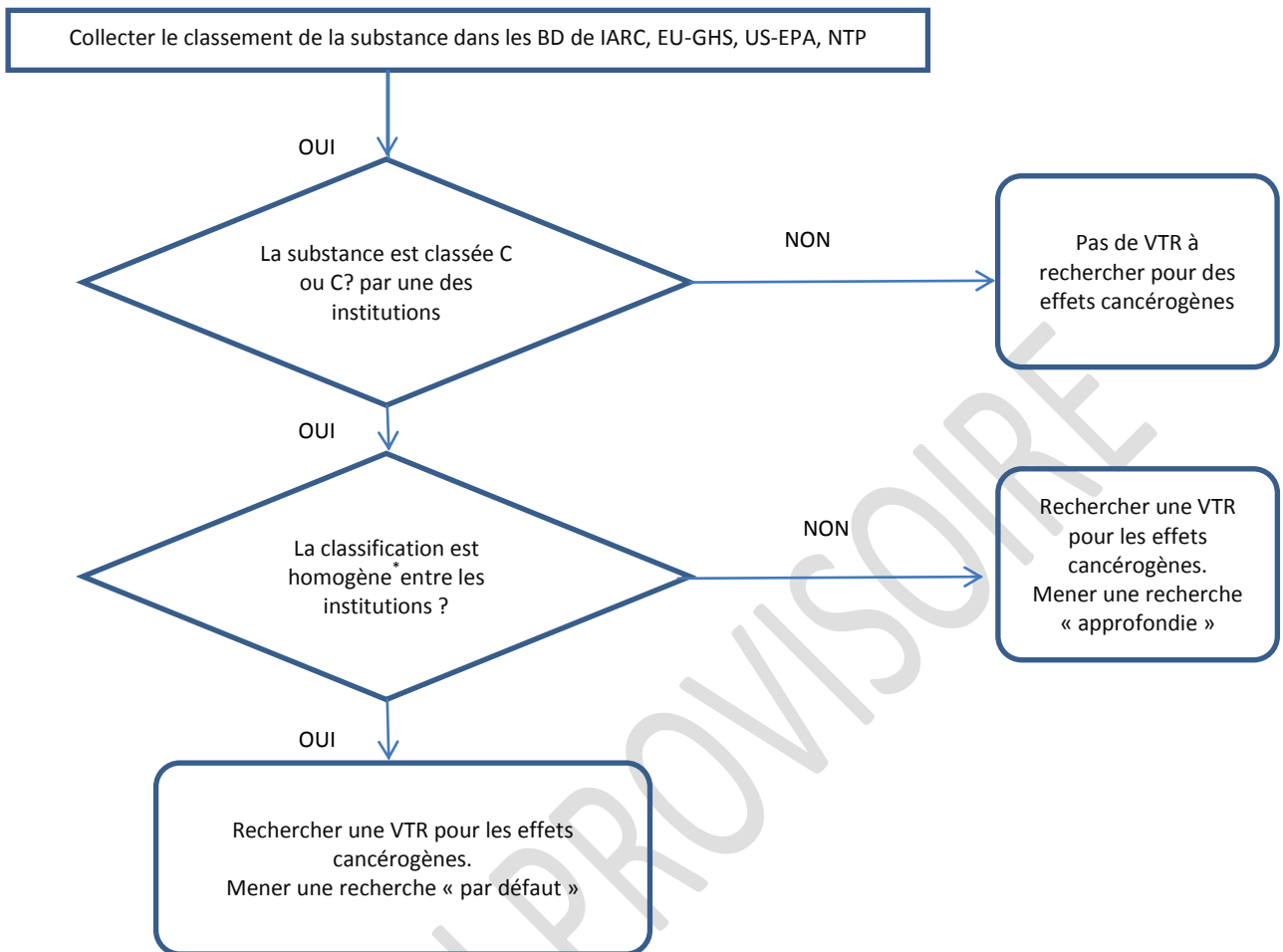
Pour les substances classées dans le groupe 2 de l'IARC ou dans le groupe C de US-EPA 1986 (cancérigènes possibles pour l'homme) ainsi que classées comme *"suggestive evidence for carcinogenic potential"* par US-EPA 2005, aucune décision ne peut être prise. Elles constitueront les substances de type (C?) (substances (C?)).

Si la substance est reprise comme non cancérigène (NC) par toutes les agences, aucune analyse de la cancérigénicité, ni sélection de VTR à effet sans seuil ne doit être menée (aucune VTR cancer ne doit exister pour ce type de substance).

Si une substance est reprise comme cancérigène (C) ou est de type (C?), il faut déclencher une analyse de son potentiel cancérigène et la recherche d'une VTR cancérigène. Si toutes les agences ont classé la substance de la même manière (toutes en type C ou C?), le choix de la VTR peut se faire selon une approche par défaut ; si une (ou des) agence(s) classe(nt) la substance en cancérigène (substances C ou C?) et une ou d'autres non (NC), alors la recherche des effets cancérigènes doit être déclenchée et la sélection de la VTR doit faire l'objet d'une évaluation approfondie.



## FLOWSHART 2 : prise en compte du caractère cancérogène d'une substance



\* Certaines institutions peuvent classer la substance en cancérogène et d'autres en non cancérogène

## Canevas du rapportage pour la choix d'une VTR

Les canevas de rapports suivants sont proposés pour le rapportage.

○ **APPROCHE PAR DEFAULT**

Nom de la personne qui effectue la sélection :

Organisme ou institution :

Date :

- Nom de la substance :
- N° CAS :
- Formule chimique :
  
- Description de la situation pour laquelle une VTR doit être sélectionnée

Contexte : étude d'incidences, calcul d'une valeur guide, ....

Description de l'exposition suspectée : vecteur d'exposition (eau, nourriture, air, ...) voie et durée d'exposition, population cible, ...

- Choix par défaut/approfondi (sélectionner l'option choisie et justifier le choix)
  
- Classification de la cancérogénicité (partie B)

	<b>Classement (date)</b>
<b>CIRC-OMS</b>	
<b>USEPA</b>	
<b>EU</b>	
<b>NTP</b>	

Conclusion : sélectionner une VTR pour effet cancérogène ? oui/non

- Choix « par défaut » de la (des) VTR(s)

✓ VTR à seuil

	<b>Type VTR</b>	<b>Valeur et unité</b>	<b>Date</b>	<b>Réf. &amp; date étude source</b>	<b>Effet critique</b>	<b>Voie d'exposition</b>	<b>Durée d'exposition</b>
<b>OMS</b>							
<b>EFSA*</b>							
<b>USEPA</b>							

<b>ATSDR</b>							
<b>RIVM</b>							

<b>OEHHA</b>							
<b>Santé Canada</b>							
<b>ANSES</b>							
<b>Autres données</b>							

\* Ingestion uniquement

Conclusion :

Choix de la VTR à seuil : organisme /date / type / valeur & unité

Autre conclusion : pas de VTR, nécessité de recourir à une analyse approfondie car ...

✓ VTR sans seuil (uniquement si la cancérogénicité doit être prise en compte)

	Type VTR	Valeur et unité	Date	Réf. & date étude source	Effet critique	Voie d'exposition	Durée d'exposition
<b>OMS</b>							
<b>EFSA*</b>							
<b>USEPA</b>							
<b>OEHHA</b>							
<b>Santé Canada</b>							
<b>ANSES</b>							
<b>Autres données</b>							

\* Ingestion uniquement

Conclusion :

Choix de la VTR à seuil : organisme /date / type / valeur & unité

Autre conclusion : pas de VTR, nécessité de recourir à une analyse approfondie car ...

- **APPROCHE PAR ANALYSE APPROFONDIE**  
A faire

## Bibliographie

- **ANSES, 2012.** Valeurs sanitaires de Référence (VR). Guide des pratiques d'analyse et de choix. Rapport ANSES, 2012
- **De Brouwere K. 2016.** Protocol for the selection of health-based reference values (RV). Study accomplish under the authority of the Flemish Agency for Care and Health. Rapport VITO 2016/MRG/R/0469.
- **INERIS, 2006.** Pratique INERIS de choix des valeurs toxicologiques de référence dans les évaluations de risques. RAPPORT D'ÉTUDE 21/03/2006 N°INERIS-DRC-05-41113-ETSC/R01a. sanitaires
- **NOTE MINISTERIELLE du 31 /10/ 2014 :** Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des valeurs toxicologiques de référence pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.
- **Parasuraman, 2011.** Toxicological screening. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. n°2 (2). pp. 74-79.
- **Remy S. 2016 :** Développement d'une Procédure pour la sélection des valeurs toxicologiques de référence et la prise en compte du caractère cancérigène d'un polluant. Analyse comparative des pratiques mises en œuvre dans les pays et régions limitrophes. RAPPORT ISSeP N°01881.

## Annexe

Grille de lecture des études épidémiologiques et toxicologiques proposée à titre d'exemple par l'ANSES (ANSES, 2012) afin d'évaluer la qualité, faiblesse et limites des études épidémiologiques et toxicologiques disponibles.

### 1- Grille de lecture des études épidémiologiques

Référence complète	
Type d'étude (cas-témoins, cohorte, ...)	
Objectif de l'étude	
Rapport d'études, publications scientifiques ou revue	
Financement de l'étude	
Description des groupes d'exposition (exposé, non exposé, en fonction des niveaux d'exposition)	
Paramètres de santé	
Exposition	<u>Substance</u> (n°CAS, pureté, etc.) : <u>Voie</u> : <u>Durée</u> : <u>Méthode d'évaluation</u> (ex : matrice emploi-exposition, etc.) : <u>Indicateurs</u> :
Co-expositions	
Séquence dans le temps	L'exposition d'intérêt précède la survenue de la pathologie.
Facteurs de confusion (âge, sexe, tabac, etc.)	
Analyse statistique et critère de qualité associé	
Principaux résultats /force de l'association observée	
Relation dose-réponse	
Conclusions des auteurs	
Qualité de l'étude	<b>Conclusion : faible/fort niveau de preuve</b>
Puissance de l'étude a posteriori	Calcul de la puissance de l'étude pour un SMR à 2 : (Bouyer J 1995 p483 tab 4B) : $= 2 \sqrt{E} \cdot (\sqrt{(SMR-1)})$
Informations complémentaires	

## 2- Grille de lecture des études toxicologiques

<b>Référence complète</b>	
Type d'étude (1G, 2G, prénatale...)	
Objectif de l'étude	
Rapport d'études, publications scientifiques ou revue	
Respect BPL – lignes directrices	
Qualité de l'étude (cotation Klimisch)	
Financement de l'étude	
Substances chimiques, n°CAS, pureté, composition, véhicule	
Espèce / souche étudiée / âge - poids	
Sexe et nombre d'animaux par lot	
Groupe témoin et nombre	
Témoin positif	
Conditions de vie (T, humidité, cycle lumière, alimentation, nbr animaux/cage)	
Voie d'exposition	
Fréquence et durée de l'exposition	
Doses / concentrations d'exposition (indiquer s'il s'agit de valeurs nominales ou mesurées)	
Observations / paramètres étudiés	
Exposition non contrôlée (présence de phyto-œstrogènes dans le régime alimentaire, polycarbonate dans les cages d'hébergement, composition de l'eau de boisson, composition de la litière, etc.)	
Analyse statistique et critère de qualité associé	
Effets observés – toxicité générale / maternelle	
Effets observés – reprotoxicité	
Effet critique pris en compte	
Couple NOAEL / LOAEL pour l'effet critique	
Conclusions des auteurs	
Commentaires et conclusions du relecteur	