

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

## Guide d'élaboration de VTR

Rapport d'expertise collective

Février 2010

Édition scientifique

Seconde édition - mise à jour septembre 2015





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

## Guide d'élaboration de VTR

Rapport d'expertise collective

Février 2010

Édition scientifique

Seconde édition - mise à jour septembre 2015



---

# Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Guide d'élaboration de VTR

---

Auto-saisine n°2012-SA-0275  
Seconde édition

## **RAPPORT** **d'expertise collective**

Comités d'experts spécialisés

« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »

« Caractérisation des dangers et valeurs toxicologiques de référence »

Groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence II »

Mise à jour 2015

Septembre 2015

## Mots clés

---

Valeur Toxicologique de Référence, VTR, évaluation des risques sanitaires, mode d'action, seuil, sans seuil, effet critique, dose critique, benchmark dose, QSAR, PBPK, ajustement, facteurs d'incertitude, extrapolation linéaire, niveau de confiance, enfant, population générale

## Présentation des intervenants

**PREAMBULE :** Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPE DE TRAVAIL

---

#### Président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail – INRS

#### Membres

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Docteur es science en biochimie, spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité - Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Michel FALCY – Médecin toxicologue - Institut National de Recherche et de Sécurité

Mme Cécile KAIRO – Pharmacien, évaluateur de risque - Institut de veille sanitaire

M. Bernard LEBLANC – Vétérinaire toxicologue, anatomopathologiste - Novosafe

M. Ludovic LEHEGARAT – Toxicologue, génotoxicité - Anses, Fougères

Mme Bette MEEK – Toxicologue - Université d'Ottawa, Canada

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien toxicologue - Service de santé des Armées

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Toxicologue - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – démission le 6 décembre 2013

M. Alain-Claude ROUDOT – Enseignant chercheur, statistiques et modélisation - Université de Bretagne occidentale

M. Paul TOSSA – Médecin toxicologue, épidémiologie - EDF, service des études médicales

Mme Maria Pilar VINARDELL – Pharmacien toxicologue - Université de Barcelone

### RAPPORTEURS

---

Mme Cécile KAIRO – Pharmacien, évaluateur de risque - Institut de veille sanitaire : chapitre sur l'applicabilité des VTR aux enfants

### COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » – 7 mai, 11 juin, 30 juin et 10 septembre 2015

**Président**

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

**Vice-président**

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail à l'INRS – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

**Membres**

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies de l'IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

M. Karim MAGHNI – Professeur sous octroi agrégé à l'Université de Montréal – Toxicologie, immunologie, asthme, allergies, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Centre de Marcoule. – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de santé des armées

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Chef de département à l'INRS, Nancy - Pharmacien toxicologue, toxicologie générale et reprotoxicité, anatomopathologie

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

- CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » – 19 décembre 2013

### **Président**

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

### **Vice-président**

Mme Béatrice LAUBY-SECRETAN – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

### **Membres**

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – chef de projets scientifiques – Anses

### **Contribution scientifique**

M. Laurent BODIN – chef de projets scientifiques – Anses

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – chef de projets scientifiques – Anses

M. Christophe ROUSSELLE – chef de l'unité UESC

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

# SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants.....</b>	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations .....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>11</b>
<b>1 Préambule.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Considérations générales.....</b>	<b>14</b>
2.1 Définition d'une VTR .....	14
2.2 Choix vs construction de VTR.....	15
<b>3 Principes de construction d'une VTR.....</b>	<b>16</b>
3.1 Détermination du type de VTR .....	16
3.2 Choix des données .....	18
3.3 Prise en compte des conditions d'exposition .....	19
3.3.1 Identification de la voie d'exposition .....	19
3.3.2 Détermination de la durée d'exposition : aiguë, subchronique, chronique.....	21
3.3.3 Détermination de la fréquence d'exposition et de la fenêtre d'exposition .....	21
3.4 Choix des facteurs d'incertitude .....	22
<b>4 Ajustements et modélisation utilisables lors de la construction de VTR..</b>	<b>24</b>
4.1 Ajustements temporels.....	24
4.2 Ajustements allométriques ou dosimétriques .....	24
4.2.1 Voie orale .....	25
4.2.2 Voie respiratoire .....	25
4.3 Benchmark dose/concentration .....	27
4.4 Modèles PBPK.....	30
4.5 QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) : relation quantitative structure-activité .....	31
<b>5 Applicabilité des VTR aux enfants .....</b>	<b>33</b>

<b>6</b>	<b>Niveaux de confiance d'une VTR.....</b>	<b>36</b>
6.1	Revue des approches proposées par différents organismes .....	36
6.2	Recommandations de l'Anses.....	37
<b>7</b>	<b>VTR construites/sélectionnées par l'Anses.....</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>Processus de révision des VTR .....</b>	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>Présentation des VTR.....</b>	<b>41</b>
<b>10</b>	<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>42</b>
<b>11</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>44</b>
	<b>Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport.....</b>	<b>51</b>
	<b>Annexe 2 : Synthèse des positions des différents organismes sur l'applicabilité des VTR aux enfants.....</b>	<b>52</b>
	<b>Annexe 3 : Exemple - VTR pour le risque chronique suite à l'exposition au mercure par inhalation .....</b>	<b>84</b>
	<b>Annexe 4 : Détail des études examinées par l'UBA et utilisées dans sa méthode de construction de VTR sans seuil prenant en compte les enfants .....</b>	<b>85</b>
	<b>Annexe 5 : Méthodes de fixation des niveaux de confiance des VTR proposées par les différents organismes nationaux et internationaux .....</b>	<b>86</b>
	<b>Annexe 6 : Exemples de niveaux de confiance établis par l'Anses .....</b>	<b>89</b>

## Sigles et abréviations

ADAF	Age-Dependent Adjustments factors
ADN	Acide Désoxyribonucléique
Afsset	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AOP	Adverse Outcome Pathway
ASF	Age-sensitivity factor
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD/C	Benchmark dose/concentration
BMDxLy	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à y% de la benchmark dose associée à x%
BMR	Benchmark response
CES	Comité d'Experts Spécialisé
ChRC	Child Reference Concentration
ChRD	Child Reference Dose
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer (= IARC : International Agency for Research on Cancer)
CYP	Cytochrome P450
Danish EPA	Danish Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement danoise)
DJA	Dose Journalière Admissible
DEN	Di-Ethyl-N-nitrosamine
DNEL	Derived No Effect Level (Dose dérivée sans effet)
EATi	Etude Alimentation Totale infantile
ECETOC	European Centre of Ecotoxicology and Toxicology
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food safety Agency
ENU	N-éthyl-N-nitrosamine
ERS	Evaluation de Risques Sanitaires
ERU	Excès de Risque Unitaire
FAD	Facteur d'ajustement dosimétrique
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HED/C	Human Equivalent Dose/Concentration
HGV	Health Guidance Value (= valeur guide sanitaire)
IC	Intervalle de Confiance
ICPE	Installations classées pour la protection de l'environnement
ICH	International Conference on Harmonisation
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
IPCS	International Programme on Chemical Safety (Programme international sur la sécurité chimique)
IRIS	Integrated Risk Information System
ITER	International Toxicity Estimates for Risk assessment
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
KEMI	Kemikalieinspektionen (= Agence suédoise des produits chimiques)
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration (= Concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
LSIP	Liste de substances d'intérêt prioritaire réalisée par Santé Canada
MNU	N-méthylnitrosourée
MOA	Mode of action (=mode d'action)
MRL	Minimum Risk Level
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration (= Concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NRC	National Research Council
NTP	National Toxicological Program
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (équivalent à Cal-EPA : California Environmental Protection Agency)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPPTS	Office of Prevention Pesticides and Toxic Substances
OR	Odds Ratio
PBPK	Physiologically-Based Pharmacokinetic
PBTK	Physiologically-Based Toxicokinetic
POD	Point de départ (= Point Of Departure)
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
REACH	Registration Evaluation Authorisation and Restriction of Chemical substances
REL	Reference Exposure Level
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
RfD/RfC	Reference Dose/Concentration
RR	Risque relatif
SAR	Relation structure activité
SCF	Scientific Committee on Food
TTC	Threshold of Toxicological Concern
UBA	Umweltbundesamt (bureau fédéral de l'environnement allemand)
UF	Uncertainty factor (= facteur d'incertitude)
UF <sub>A</sub>	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF <sub>D</sub>	Facteur d'incertitude au manque de données
UF <sub>H</sub>	Facteur d'incertitude interindividuel
UF <sub>H-TK</sub>	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel
UF <sub>H-TD</sub>	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF <sub>L</sub>	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
UF <sub>S</sub>	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VGAI	Valeur Guide de qualité d'Air Intérieur
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VR	Valeur de référence
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

## Liste des tableaux

Tableau I : Valeurs des facteurs d'incertitude à appliquer pour la construction de VTR .....	23
Tableau II : Niveaux de confiance des VTR selon différents organismes nationaux et internationaux .....	36
Tableau III : Tableau de synthèse de VTR à seuil et sans seuil .....	41
Tableau IV : Principales différences toxicocinétiques entre l'enfant et l'adulte (Danish EPA, 2001 ; RIVM, 2002 ; KEMI, 2003 ; ECETOC, 2005 ; OMS, 2006 ; OEHHA, 2008 ; INERIS, 2010) .....	53
Tableau V : Tableau des Child-specific References Dose (ChRD) établies par l'OEHHA (mise à jour 22/06/2009) .....	65
Tableau VI : Synthèse des méthodes de construction des VTR à seuil applicables aux enfants.....	66
Tableau VII : Liste des substances considérées dans l'analyse quantitative pour lesquelles des expositions chez des animaux juvéniles et à l'âge adulte sont rapportées dans une même expérience .....	71
Tableau VIII : Résumé des estimations quantitatives des ratios des risques de cancer chez l'enfant par rapport aux adultes (US EPA, 2005b) .....	72
Tableau IX : Substances présentant un excès de risque unitaire établis par US EPA/IRIS et ayant discuté la sensibilité des enfants.....	77
Tableau X : VTR disponibles pour le risque chronique d'exposition au mercure par inhalation .....	84

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'aide à la détermination de VTR.....	13
Figure 2 : Schéma d'aide à la détermination de VTR.....	18
Figure 3 : Schéma de classification des gaz basé sur la solubilité dans l'eau et la réactivité comme déterminants majeurs de l'absorption des gaz (US EPA, 1994) .....	26
Figure 4 : Relation dose réponse et définition de la BMD et de la BMDL (EFSA, 2009) .....	28
Figure 5 : Schéma global de l'approche TTC appliquée par l'EFSA (EFSA, 2012) .....	58
Figure 6 : Arbre de décision pour évaluer les risques chez les enfants (RIVM, 2007) .....	62
Figure 7 : Représentation schématique des différents protocoles d'étude de cancérogénèse rapportés dans la revue de la littérature (Barton <i>et al.</i> , 2005) .....	70
Figure 8 : Représentation graphique des ratios des risques cancérogènes chez l'enfant par rapport aux adultes (moyenne géométrique et 95 <sup>ème</sup> percentile) calculés pour des substances cancérogènes mutagènes (A – études répétées et vie entière, B- études aiguës) (Barton <i>et al.</i> , 2005).....	73
Figure 9 : Arbre décisionnel pour l'évaluation des risques chez l'enfant utilisant l'approche mode d'action (US EPA, 2005b).....	75
Figure 10 : Liste des 23 substances cancérogènes classées selon leur mécanisme d'action génotoxique ..	79
Figure 11 : « LP ratio mixture distribution » pour les études prénatales .....	80
Figure 12 : .....	81
Figure 13 : Distributions des « ASF mixture distributions » pour les études prénatales, post-natales et juvéniles .....	82

# 1 Préambule

Dans le cadre de ses missions d'expertise scientifique collective et multidisciplinaire et d'élaboration de recommandations en appui aux autorités compétentes, l'Agence a engagé depuis 2004 un programme national de construction et de validation de valeurs toxicologiques de références (VTR). Pour expliquer aux décideurs et aux professionnels de santé publique, les choix scientifiques des experts des Comités d'experts Spécialisés (CES), plusieurs guides méthodologiques ont été élaborés. Ces documents sont conçus comme des outils mis à disposition de l'ensemble des équipes utilisant les VTR pour répondre aux besoins et aux questionnements des bureaux d'études et des décideurs impliqués dans des domaines tels que ceux des études d'impacts des installations classées, la gestion des sites et sols pollués, etc.

L'objectif du présent document est, en s'appuyant sur l'existant, de fournir un socle commun d'information permettant de comprendre le travail d'élaboration des VTR par l'Anses. Il se veut une actualisation et un enrichissement d'une version précédente élaborée en février 2010 (Afsset, 2010a).

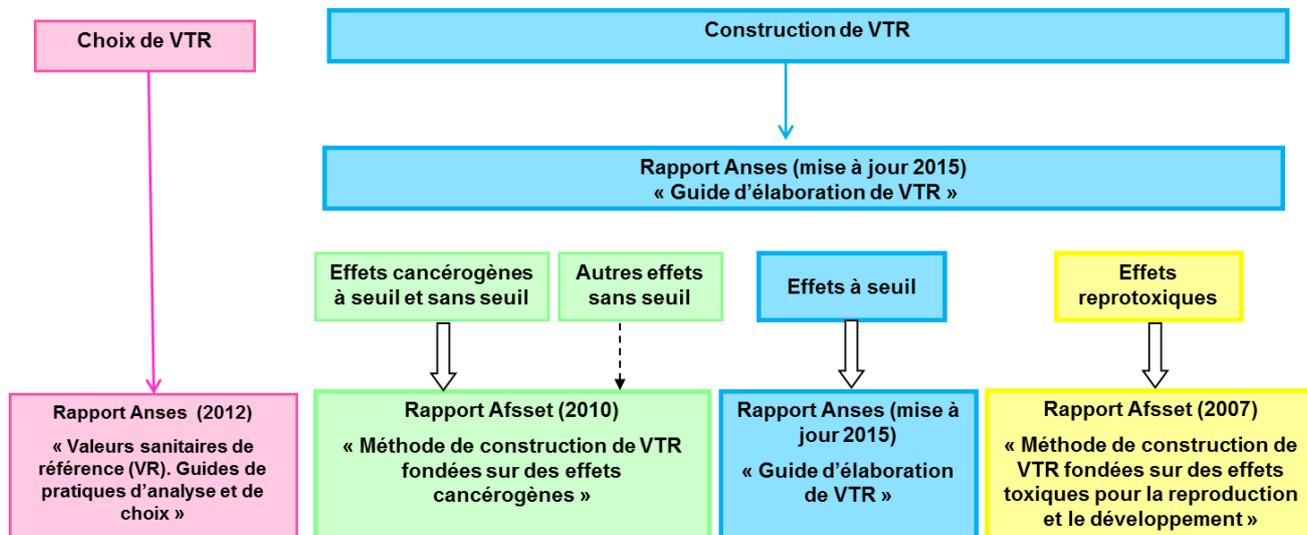
Sa lecture renvoie à deux autres guides :

- « Valeurs toxicologiques de référence pour les substances reprotoxiques. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement » (Afsset, 2007),
- « Valeurs toxicologiques de référence pour les substances cancérigènes. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes » (Afsset, 2010b).

Le CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » a pour projet de fusionner ces différents guides en un guide unique.

Par ailleurs, il existe un guide des pratiques d'analyse et de choix de Valeurs sanitaires de référence (VR) (Anses, 2012a). Ce guide présente la méthode employée par l'Anses lorsqu'elle procède à l'analyse d'une VTR ou d'une autre valeur sanitaire élaborée par un autre organisme, afin de déterminer si elle peut être retenue dans le cadre d'une évaluation de risques spécifique.

Le schéma ci-dessous récapitule les travaux déjà publiés et explique la place et l'utilisation de chaque guide élaboré :



Légende :

⇒ Méthode préconisée spécifiquement dans ce contexte

- - - -> Méthode applicable moyennant certaines adaptations

Figure 1 : Schéma d'aide à la détermination de VTR

## 2 Considérations générales

La conduite d'une évaluation des risques sanitaires (ERS) telle qu'initiée dans les années 1980 aux Etats-Unis (NRC, 1983) et qui fait toujours référence, implique une démarche en 4 étapes :

- Identification des dangers,
- Définition des relations dose-réponse,
- Evaluation de l'exposition,
- Caractérisation des risques.

Les deux premières étapes qui visent à caractériser le danger ont pour objectif, lorsque les données disponibles sur les substances considérées le permettent, la proposition de valeurs toxicologiques de référence ou VTR.

### 2.1 Définition d'une VTR

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est une appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique qui permettent d'établir une relation entre une dose et un effet (toxique à seuil d'effet) ou entre une dose et une probabilité d'effet (toxique sans seuil d'effet). Les VTR sont établies par des instances internationales (OMS, ...) ou des structures nationales (US EPA, ATSDR, RIVM, Santé Canada, ...) (dictionnaire de l'environnement).

Elles permettent d'évaluer des effets sanitaires éventuels d'une exposition à des substances chimiques.

Par définition, une VTR est construite pour l'effet le plus sensible considéré comme indésirable. Cependant, elle ne tient pas compte de la gravité de l'effet, ni de la réversibilité ou non des effets. Elles sont spécifiques d'une substance, d'une durée d'exposition et d'une voie d'exposition. Elles ne prennent pas en compte l'existence d'effets de mélange qui peuvent conduire à des interactions.

Les VTR s'appliquent à l'ensemble de la population. Cependant, elles peuvent parfois être spécifiques d'un sous-groupe de la population.

Le mode de construction des VTR dépend des données disponibles sur les mécanismes d'action biologique des substances et d'hypothèses communément admises : on distingue ainsi des « VTR sans seuil de dose » et des « VTR à seuil de dose » (cf. § 3.1).

Ces VTR peuvent être utilisées dans le cadre des ERS dans un contexte d'exposition donné et aider au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent être également utilisées pour l'élaboration de valeurs guide (exemple : valeur guide de l'air intérieur ou VGAI).

## 2.2 Choix vs construction de VTR

Bien que la toxicité de nombreuses substances chimiques soit connue, la relation dose-réponse reste souvent mal caractérisée. Pour une même substance, on ne peut disposer d'aucune VTR ou d'une ou plusieurs VTR selon la voie d'exposition et/ou la forme chimique (isomère, espèce chimique).

Avant d'envisager la construction d'une VTR, il est nécessaire de recenser, pour la substance concernée, les VTR déjà construites et publiées par les organismes ou institutions reconnus au niveau national et international : Anses, ATSDR, EFSA, JECFA, OEHHA (ou Cal-EPA), OMS/IPCS, RIVM, Santé Canada, US EPA.

Une façon rapide de vérifier l'existence d'une VTR est par exemple de consulter le site internet français Furetox (<http://www.furetox.fr/>) ou le site internet nord-américain ITER (International Toxicity Estimates of Risk) (<http://www.tera.org/iter/>).

Plusieurs cas de figure peuvent alors se présenter :

- Aucune VTR n'est recensée pour la substance chimique considérée dans les bases de données nationales ou internationales. Cette absence de VTR peut être liée à l'insuffisance de données disponibles sur cette substance.
- Une ou plusieurs VTR existent dans l'une des bases de données nationales ou internationales pour la substance chimique considérée. Dans ce cas,
  - o soit la ou les VTR proposées, indépendamment de leur qualité, ne conviennent pas car elles concernent une voie d'exposition, une durée d'exposition ou une population cible différents de la situation considérée.
  - o soit la ou les VTR proposées correspondent à la situation considérée. L'analyse de la qualité de cette ou de ces VTR doit être faite et éventuellement un choix peut être effectué. Pour ce faire, le détail de leur mode de construction est évalué en regardant plus spécifiquement les hypothèses de construction (mécanisme à seuil et sans seuil), les études sources retenues et les choix de construction (effet critique, dose critique et facteurs d'incertitude) (Doornaert et Pichard, 2006).

L'analyse et le choix de VTR existantes ne seront pas traités dans le présent rapport. En revanche, l'Anses a publié en 2012 un guide des pratiques d'analyse et de choix des valeurs de référence (Anses, 2012a). Celui-ci présente la méthode employée par l'Anses lorsqu'elle procède à l'analyse d'une VTR élaborée par un autre organisme afin de déterminer si elle peut être retenue.

### 3 Principes de construction d'une VTR

La construction d'une VTR pour une substance donnée nécessite de :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles (cf. § 3.2),
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique<sup>1</sup>,
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose,
- choisir une (ou plusieurs) étude clé de bonne qualité (épidémiologique ou toxicologique),
- définir une dose critique ou point de départ (POD) chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude (NOAEL/C, LOAEL/C, BMD/C,...) (cf. § 4.3),
- réaliser des ajustements temporels et allométriques (dans le cas d'une dose critique obtenue à partir d'une étude sur l'animal) (cf. § 4.1 et 4.2),
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population visée (cf. § 3.4) ; pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire<sup>2</sup> à l'origine afin de déterminer un excès de risque.

Cette démarche doit s'appuyer sur des méthodes de travail faisant l'objet d'un consensus scientifique et faisant appel à une expertise approfondie et pluridisciplinaire.

#### 3.1 Détermination du type de VTR

La construction des VTR diffère en fonction du mode d'action permettant d'expliquer la toxicité de la substance :

- Les **VTR « à seuil de dose »** sont construites dans le cas de substances provoquant, au-delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité augmente avec la dose absorbée. Sont classés dans cette catégorie principalement les effets non cancérogènes et cancérogènes non génotoxiques directs. Par exemple dans le cas des VTR chroniques, elles correspondent à une estimation de la quantité de substance à laquelle un individu peut théoriquement être exposé vie entière sans constat d'effet sanitaire néfaste et s'expriment comme des doses journalières ingérées ou des concentrations dans l'air inhalé.
- Les **VTR « sans seuil de dose »** sont construites dans le cas de substances pour lesquelles l'effet peut apparaître quelle que soit la dose reçue et où la probabilité de

<sup>1</sup> L'effet critique correspond à un effet néfaste, spécifique de la substance survenant aux doses ou concentrations les plus faibles.

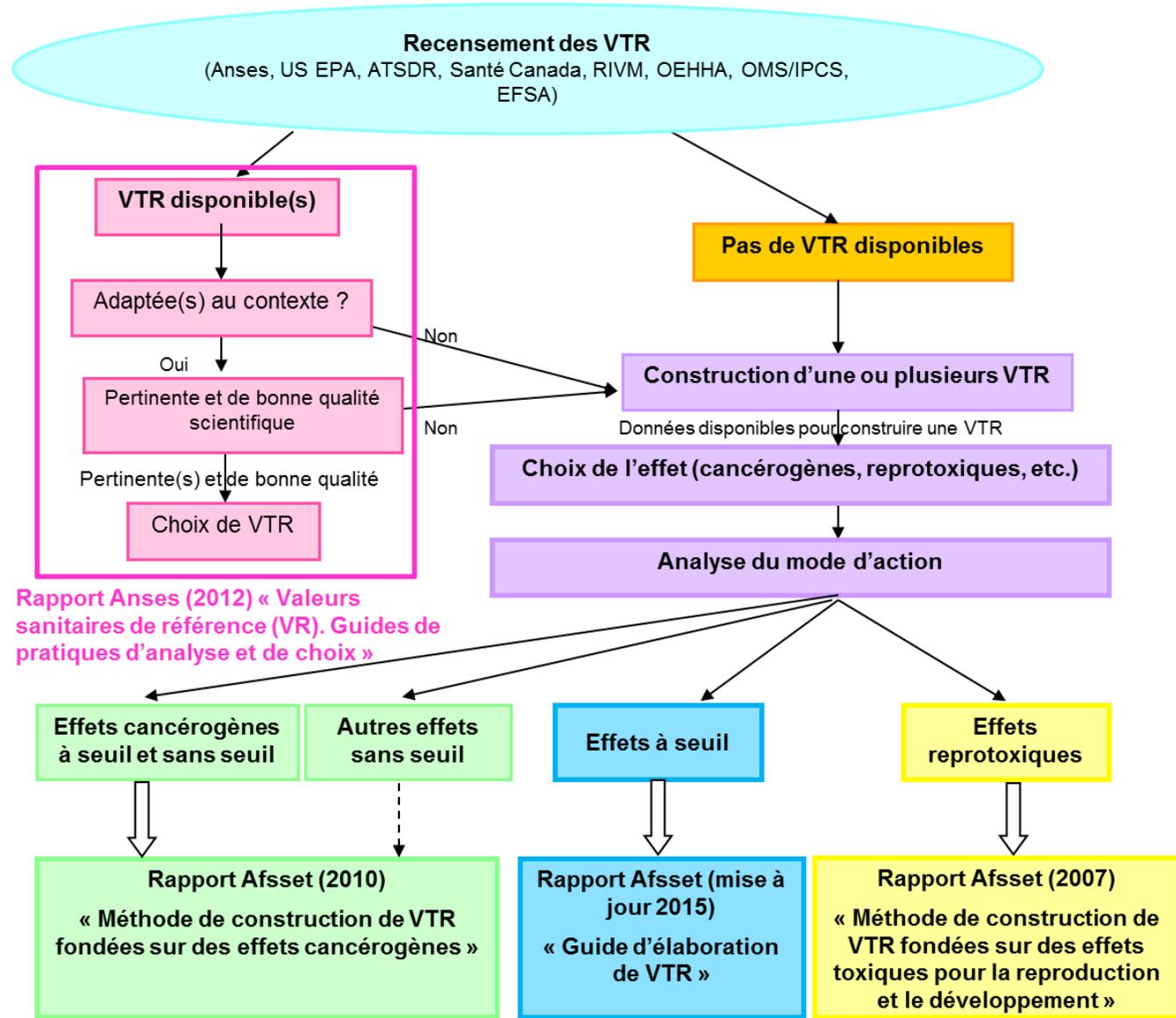
<sup>2</sup> L'étape d'extrapolation aux faibles doses repose sur l'extrapolation linéaire à l'origine à partir du POD, réputée plus protectrice pour la santé publique (US EPA, 2003a ; US EPA, 2003b). Cette extrapolation linéaire est utilisée par défaut (Afsset, 2010b).

survenue augmente avec la dose. Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérogènes génotoxiques directs. Elles se définissent comme une augmentation de la probabilité, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu exposé lors de sa vie entière à une unité de dose de la substance développe une pathologie. Elles s'expriment sous la forme d'un excès de risque unitaire (ERU).

Selon les effets retenus, il est possible de construire une VTR à partir des méthodes de construction proposées par l'Anses (cf. Figure 2) :

- La « Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérogènes » peut être appliquée aux **effets cancérogènes** à seuil et sans seuil de dose (Afsset, 2010b). Un schéma décisionnel est proposé afin de retenir l'hypothèse de construction de la VTR la plus appropriée.
- Pour les **effets reprotoxiques** (à seuil), il est préconisé de suivre la « Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement » (Afsset, 2007).
- Pour les **autres types d'effet considérés à seuil**, le présent « Guide d'élaboration de VTR » explicite la méthode de construction des VTR de manière générale. Des précisions peuvent être trouvées dans le guide développé pour les substances reprotoxiques bien que des différences existent entre les VTR reprotoxiques et les autres VTR à seuil (durée d'exposition au regard de la fenêtre de vulnérabilité, durée d'application, etc.).

**Rapport Anses (mise à jour 2015) « Guide d'élaboration de VTR »**



Légende :

- ⇒ Méthode préconisée spécifiquement dans ce contexte
- > Méthode applicable moyennant certaines adaptations

**Figure 2 : Schéma d'aide à la détermination de VTR**

### 3.2 Choix des données

L'Anses se doit d'utiliser au mieux toutes les informations disponibles et prendre en compte explicitement les incertitudes sur les données.

Les bases de données recensant des articles sur les dangers, la relation dose-réponse et l'exposition varient énormément selon la substance, tant en ce qui concerne leur volume que leur portée ou leur qualité. Dans certains cas, les données peuvent être très limitées et dans d'autres, elles sont abondantes et un travail délicat de sélection est nécessaire.

Le profil toxicologique<sup>3</sup> réalisé avec pour objectif la construction de VTR n'a pas pour but de résumer toutes les études publiées. Celles qui sont jugées insuffisantes ou non pertinentes à l'évaluation sont généralement écartées.

L'Anses se base pour la collecte des données sur une analyse approfondie et documentée des données scientifiques pertinentes provenant de bases de données appropriées, et en particulier de la littérature scientifique ayant déjà fait l'objet d'une évaluation par les pairs.

Lorsque des documents de synthèse et des monographies ont déjà été publiés par des organismes internationalement reconnus (CIRC, ATSDR, US EPA, etc.), l'Anses peut les utiliser comme point de départ pour l'élaboration du profil toxicologique à condition de mettre à jour la bibliographie. Le retour aux articles sources est réalisé à chaque fois que cela est jugé nécessaire.

Quand elles sont accessibles ou quand elles lui sont fournies, d'autres sources d'études non publiées (provenant par exemple des parties prenantes : syndicats, industries, etc.) peuvent être examinées sous réserve de leur pertinence et de la mention explicite de la provenance des informations. L'Anses se laisse également la possibilité d'utiliser des données décrites en détail par d'autres organismes (par exemple sur le site internet de l'ECHA) dans la mesure où les données sont assez détaillées et peuvent être évaluées par l'Anses.

Dans la mesure du possible, il est recommandé d'obtenir les données brutes issues de l'étude clé.

### 3.3 Prise en compte des conditions d'exposition

#### 3.3.1 Identification de la voie d'exposition

Les VTR sont spécifiques d'une voie d'exposition. On distingue plusieurs voies principales d'exposition :

- la voie respiratoire, pour des substances présentes dans l'air sous forme gazeuse ou particulaire (en fonction de la taille des particules) ;
- la voie orale, pour des substances ingérées ou présentes sous forme particulaire dans l'air qui sont alors dégluties (en fonction de la taille des particules) ;
- la voie cutanée, pour des substances directement en contact avec la peau ou présentes dans l'air (phase vapeur par exemple).

La plausibilité d'une exposition humaine et les voies d'exposition chez l'Homme dépendent des propriétés physicochimiques du toxique étudié (solubilité aqueuse, liposolubilité, volatilité,...) mais aussi des conditions d'utilisations (usages, contexte environnemental,...).

---

<sup>3</sup> Un profil toxicologique est un processus d'évaluation des données scientifiques actuellement disponibles et utiles pour la construction de valeurs de référence (OMS, 1994). Cette évaluation permet de porter un jugement pour définir les effets toxiques liés à différents types d'expositions à la substance (aiguë, chronique, par inhalation, par voie cutanée, etc.) (Anses, 2014d).

Pour les voies orales et respiratoires, il est important de tenir compte des différences physiologiques entre l'Homme et l'animal et de déterminer, lors de l'extrapolation de l'animal vers l'Homme, une concentration ou dose équivalente chez l'Homme (cf. § 4.2).

- Voie respiratoire

En cas d'exposition environnementale, l'inhalation est souvent la voie prépondérante d'exposition à des substances volatiles. La dose absorbée est estimée à partir de la concentration de la substance dans l'air inhalé. La quantité réellement absorbée (ou dose interne) dépendra de différents facteurs extrinsèques (concentration atmosphérique, durée d'exposition, propriétés physicochimiques du toxique) et de facteurs intrinsèques (ventilation pulmonaire du sujet, coefficient de rétention, coefficient de partage sang-air,...).

- Voie orale

En cas d'exposition environnementale, la contribution de la voie orale peut être plus difficile à estimer pour ce qui concerne les toxiques présents dans les différents compartiments de l'environnement (eau, aliments, poussières, ...). Cependant, cette voie d'exposition peut être importante pour certaines catégories de la population (par exemple le cas des jeunes enfants avec un contact main-bouche important) ou dans certaines situations d'exposition (par exemple le cas des piscines).

- Voie cutanée

La voie cutanée ne doit pas être négligée, notamment pour ce qui concerne les toxiques qui ont un taux d'absorption transdermique important. L'importance du passage transcutané est toutefois souvent difficile à quantifier.

Des travaux méthodologiques sur la construction de VTR cutanée ont été réalisés. En effet, en 2008, une proposition d'une méthode préliminaire d'élaboration de VTR cutanées a été développée par l'INERIS pour les **effets sensibilisants** après une application sur la peau (INERIS, 2009a). Puis en 2009, l'INERIS a publié une méthode de construction de VTR/DNEL<sup>4</sup> à seuil pour les **effets corrosifs** dus à une exposition cutanée aiguë à partir de tests *in vitro* (INERIS, 2009b).

Cependant, aucun organisme ne construit de VTR pour une exposition cutanée en raison notamment du peu d'études expérimentales conduites par cette voie. Toutefois, quelques VTR cutanées ou DNEL cutanée sont proposées après une extrapolation de voie à voie, le plus souvent de la voie orale à la voie cutanée.

#### Transposition voie à voie

Pour certaines substances chimiques, la littérature ne permet pas d'appréhender de relation dose-réponse utilisable pour construire une VTR. Pour ne pas éluder le risque lié à la voie d'exposition,

---

<sup>4</sup> DNEL : Dose dérivée sans effet (Derived No Effect Level) correspond à une dose maximale calculée pour laquelle aucun effet néfaste ne devrait apparaître.

il est possible d'avoir recours au procédé de dérivation voie à voie des relations doses-effets observés (ECHA, 2012).

### VTR interne

Il est également possible de proposer des « **VTR internes** » afin de prendre en compte les expositions de manière intégrée. Elle traduit la dose réelle reçue par un organe après exposition. Dans ce cas, la dose critique retenue est convertie en dose interne en tenant compte du facteur d'absorption pour la voie orale, respiratoire ou cutanée et des paramètres physiologiques de l'espèce étudiée (Homme, rat, souris,...).

### 3.3.2 Détermination de la durée d'exposition : aiguë, subchronique, chronique

Les VTR sont applicables pour des durées d'exposition précises. Généralement, en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, on distingue trois types de durée d'exposition :

- Les expositions aiguës, de quelques heures à quelques jours ;
- Les expositions subchroniques, de quelques jours à quelques mois ;
- Les expositions chroniques, d'une ou de quelques années à la vie entière.

Ces durées d'exposition sont données à titre indicatif et peuvent varier d'une substance à l'autre, en fonction des mécanismes en jeu, des propriétés physicochimiques de la substance ou de ses propriétés toxicocinétiques.

Le nature de la VTR (aiguë, subchronique, chronique) est déterminée en partie par la durée d'exposition des études toxicologiques mais également des besoins en ERS (Afsset, 2007).

La durée des études animales obéit elle-même à des protocoles expérimentaux standardisés (OCDE, ICH, NTP, ...). A titre d'information, chez le rongeur, la toxicité aiguë est étudiée après une exposition de quelques heures (lignes directrices OCDE n°401, 402, 403), la toxicité subaiguë par une exposition répétée sur quelques jours (jusqu'à 28 jours) (ligne directrice OCDE n°407, 410, 412), la toxicité subchronique par une exposition pendant 90 jours (lignes directrices OCDE n°408, 411, 413) et la toxicité chronique lors d'expositions répétées supérieures à 90 jours et généralement d'une durée d'au moins un an (lignes directrices OCDE n° 452 et 453) et les effets cancérigènes par une exposition répétée de 2 ans (le rat a une durée de vie d'environ 2,5 ans) (lignes directrices OCDE n° 451, 453).

Concernant les effets sur le développement, il est généralement admis qu'une exposition unique peut suffire pour induire la survenue de l'effet si l'exposition survient lors d'une phase critique du développement embryo-fœtal. Par conséquent, la dose d'exposition est directement celle à retenir sans ajustement concernant la durée de l'exposition. Ainsi, une VTR reprotoxique s'applique pour des durées d'exposition d'une journée (Afsset, 2007).

### 3.3.3 Détermination de la fréquence d'exposition et de la fenêtre d'exposition

Les VTR doivent être définies en fonction de la fréquence de l'exposition : par journée, par semaine et parfois lors de périodes particulières de la vie.

Les VTR en population générale quelle que soient le type d'exposition (aigüe, subchronique ou chronique) supposent un scénario d'exposition continu le long de la période retenue.

Les expositions pendant des périodes particulières de la vie par exemple, lors de la période fœtale, embryonnaire, voire préconceptionnelle (1-3 mois avant la conception), ainsi que pendant l'enfance peuvent constituer des périodes à risques vis-à-vis de certains effets. Ces fenêtres de vulnérabilité sont de plus en plus documentées pour certaines familles de substances dont les effets toxiques peuvent se manifester à court ou long terme. C'est ainsi le cas de certains effets reprotoxiques ou d'effets en lien avec une perturbation endocrinienne. Lors de ces périodes, certaines capacités de défense et de détoxification de l'organisme sont insuffisantes, voire absentes. De plus, lors de périodes d'exposition précoce, certaines modifications métaboliques peuvent être irréversibles. Ces périodes constituent ainsi de véritables fenêtres d'exposition critiques dont les effets ne sont généralement pas visibles sur le moment mais parfois après plusieurs années.

Lorsque l'on ne dispose pas de données humaines, faute d'études épidémiologiques suffisantes, le recours aux données expérimentales est indispensable. Cependant, les données obtenues sur l'animal ne reproduisent souvent pas les conditions d'exposition temporelle chez l'Homme. Il convient alors d'ajuster les doses expérimentales prises en compte (cf. § 4.1 sur les ajustements temporels).

### 3.4 Choix des facteurs d'incertitude

Les facteurs d'incertitude (UF) (également retrouvés sous le terme de facteurs de sécurité ou facteurs d'ajustement), reflètent à la fois l'incertitude scientifique existante sur la transposition d'une espèce et d'un individu à l'autre comme sur la transposition d'une situation d'exposition à une autre ou sur la disponibilité des connaissances au moment de la construction de la VTR.

La valeur haute de 10 pour chaque UF est utilisée par défaut lorsqu'aucune connaissance ne permet de la réduire. L'application d'une valeur plus faible doit être argumentée par des éléments scientifiques pertinents.

Il n'existe pas d'approche universellement admise pour l'application des UF dans le cadre d'une construction de VTR et le recours au jugement d'experts est utilisé à chaque fois que cela est nécessaire pour compléter ou suppléer des données objectives.

Pour la construction de VTR à seuil, les facteurs d'incertitude suivants sont appliqués à la dose critique retenue (Tableau I) :

- un facteur pour la transposition inter-espèces  $UF_A$  (valeur variable selon les données), tenant compte de la variabilité existant d'une espèce à l'autre dans la réponse biologique ultime ;

- un facteur inter-individuel ou intra-espèce  $UF_H$  correspondant à la variabilité au sein d'une même espèce ;
- un facteur  $UF_{LB}$  tenant compte de l'utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL ou d'un NOAEL ;
- un facteur  $UF_S$  prenant en compte la transposition d'une exposition subchronique à chronique, pourra être envisagé et sa valeur sera appréciée au regard des données toxicologiques ;
- un facteur  $UF_D$ , tenant compte de l'exhaustivité des données toxicologiques et de la quantité des informations disponibles, dont l'application sera également proposée au cas par cas.

**Tableau I : Valeurs des facteurs d'incertitude à appliquer pour la construction de VTR**

Acronyme	Interprétation des UF		Valeurs des UF	
$UF_A$	Variabilité inter espèces	Composante toxicocinétique $UF_{A-TK}$	Si absence de donnée	3
			Si une partie de la toxicocinétique est identique	1 à 3
			Si l'ensemble de la toxicocinétique est sensiblement la même ou si utilisation d'un coefficient d'ajustement de doses	1 à 3
			Si modèle PBPK renseigné	1
		Composante toxicodynamique $UF_{A-TD}$	Si utilisation d'une étude humaine	–
			Si absence de données	2,5
			Si toxicodynamie identique	1
			Si Homme moins sensible	1
$UF_H$	Variabilité inter individuelle	Composante toxicocinétique $UF_{H-TK}$	3	
		Composante toxicodynamique $UF_{H-TD}$	3	
$UF_{LB}$	Utilisation d'une BMDL ou d'un NOAEL Utilisation d'un LOAEL		1, 3 ou 10 au cas par cas	
$UF_S$	Transposition subchronique à chronique		1, 3 ou 10 au cas par cas	
$UF_D$	Insuffisance des données (en qualité et en quantité)		1, 3 ou 10 au cas par cas	

La valeur numérique finale des UF est considérée comme un indicateur de confiance accordé à l'étude source à partir de laquelle la VTR a été construite. Si l'ensemble des facteurs appliqués dépasse 3 000 pour une exposition respiratoire et 10 000 pour une exposition orale, aucune VTR ne sera construite (Afsset, 2007).

## 4 Ajustements et modélisation utilisables lors de la construction de VTR

Ne sont abordés dans ce chapitre que les outils qui n'ont pas fait l'objet d'un développement spécifique dans les rapports « Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement » (Afsset, 2007) et « Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes » (Afsset, 2010b).

### 4.1 Ajustements temporels

Lors de la construction de VTR, la dose critique obtenue à partir d'une exposition discontinue est fréquemment ajustée au temps, souvent sans analyse préalable, afin de déterminer une dose critique applicable pour une exposition continue. Cet ajustement correspond à l'application de la loi de Haber<sup>5</sup> selon laquelle la concentration d'une substance dans l'air et la durée d'exposition sont des paramètres influençant la toxicité.

Une réflexion a été menée par l'Anses pour mieux comprendre les possibilités d'application de tels ajustements lors de la construction de VTR respiratoires à «seuil de dose». La méthode suivie pour ce travail est basée sur une réflexion portant sur le principe de base de la loi de Haber, l'illustration de cas pratiques et la caractérisation empirique de la relation concentration-temps-réponse de diverses substances. Un rapport a été publié à l'issue de ce travail sur le site de l'Anses (Afsset, 2008 ; Belkebir *et al.*, 2011). Il conclut que la loi de Haber ne peut s'appliquer de façon systématique, notamment lors d'exposition à des substances irritantes au niveau respiratoire et/ ou oculaire. L'appréciation de l'applicabilité de cette loi, pour une substance et un effet donné, devrait donc être réalisée au cas par cas en fonction des données toxicocinétiques et toxicodynamiques disponibles. Il conviendrait également d'élargir cette réflexion aux effets sans seuil de dose.

### 4.2 Ajustements allométriques ou dosimétriques

Les ajustements allométriques et/ou dosimétriques, quelle que soit la voie concernée, permettent de réduire la valeur du facteur d'incertitude inter-espèces ( $UF_A$ ) qui sera ensuite appliqué (Anses, 2010 ; US EPA, 2009). L'Anses a choisi d'appliquer ces ajustements selon la méthode de l'US EPA (US EPA, 1994, 2006 et 2009).

---

<sup>5</sup> Loi de Haber : Selon la loi de Haber, la concentration et le temps sont considérés comme des paramètres d'influence équivalente sur la toxicité, formalisée selon la relation mathématique suivante :  $C^n \times T = K$  où C est la concentration de la substance dans l'air nécessaire à l'induction d'un effet donné, T est la durée d'exposition nécessaire à l'induction d'un effet donné, n et K sont des constantes.

#### 4.2.1 Voie orale

L'objectif des ajustements allométriques est de réduire la valeur de l'incertitude due à la variabilité inter-espèce lors de la détermination d'une dose équivalente humaine (ou HED : Human Equivalent Dose). Cet ajustement est réalisé selon les recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006). Les équations décrites habituellement par l'US EPA sont fonction de la voie d'exposition et des propriétés physicochimiques de la substance.

Dans un souci d'harmonisation entre les méthodes de construction de VTR à seuil et sans seuil de dose, ces ajustements allométriques peuvent donc être réalisés quelle que soit l'hypothèse choisie (à seuil/sans seuil).

Pour la voie orale, l'ajustement allométrique se fait selon l'équation suivante :

$$\text{Dose équivalente humaine} = \text{Dose animal} \times \left( \frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids Homme}} \right)^{1/4}$$

Il peut être réalisé indifféremment sans modifier les résultats avant ou après construction de la VTR. Cette équation repose sur le paradigme selon lequel deux espèces exprimeront les mêmes effets toxiques si elles absorbent la même dose par unité de surface corporelle. Les rapports des surfaces corporelles correspondent approximativement aux rapports des poids corporels à la puissance 2/3 à 3/4<sup>6</sup>.

L'Anses a choisi d'appliquer la méthode de l'US EPA, c'est-à-dire l'application de l'exposant 3/4, pour passer d'une dose animale à un équivalent de dose humaine. Le poids moyen des animaux est déterminé d'après les données décrites dans l'étude. Quand celui-ci n'est pas disponible, il est considéré un poids moyen par défaut (US EPA, 1988). Celui de l'Homme est estimé à 70 kg.

#### 4.2.2 Voie respiratoire

L'US EPA a développé différents ajustements dosimétriques qui sont appliqués en fonction des propriétés physicochimiques de la substance inhalée (particules ou gaz) et du site où sont observés les effets critiques (respiratoires ou extra-respiratoires), conduisant à quatre équations distinctes (US EPA, 1994).

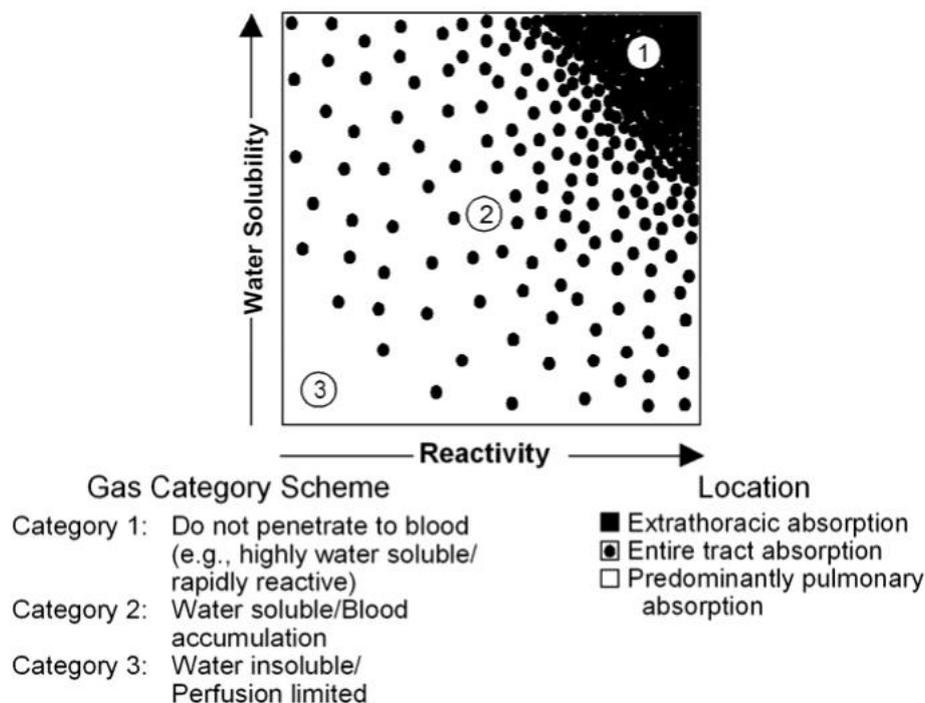
A l'origine, l'US EPA avait identifié 3 catégories de gaz basées sur la solubilité et la réactivité de la substance considérée (Figure 3) (US EPA, 1994) :

- Catégorie 1 : gaz très hydrosolubles (> 1 000 mg.L<sup>-1</sup>) et/ou qui peuvent réagir rapidement et de façon irréversible avec les tissus des voies respiratoires ;
- Catégorie 2 : gaz modérément solubles dans l'eau (10 à 1 000 mg.L<sup>-1</sup>) qui peuvent réagir rapidement, avec un effet réversible, ou agir de façon plus ou moins lente mais entraîner un effet irréversible ;

<sup>6</sup> Si on raisonne en dose totale : Dose H<sub>mg</sub> / Dose A<sub>mg</sub> = (Poids H / Poids A)<sup>3/4</sup> avec Dose H : dose chez l'homme, Dose A : dose chez l'animal, Poids H : poids chez l'homme, Poids A : poids chez l'animal

Si on passe en mg/kg pc : (Dose H<sub>mg/kg</sub> x Poids H) / (Dose A<sub>mg/kg</sub> x Poids A) = (Poids H / Poids A)<sup>3/4</sup>  
 Dose H<sub>mg/kg</sub> / Dose A<sub>mg/kg</sub> = (Poids A / Poids H) x (Poids H / Poids A)<sup>3/4</sup> = (Poids H / Poids A)<sup>-1</sup> x (Poids H / Poids A)<sup>3/4</sup> = (Poids A / Poids H)<sup>1/4</sup>

- Catégorie 3 : gaz relativement insolubles dans l'eau (< 10 mg.L<sup>-1</sup>) et non réactifs dans les régions extrathoraciques et trachéo-bronchiques.



**Figure 3 : Schéma de classification des gaz basé sur la solubilité dans l'eau et la réactivité comme déterminants majeurs de l'absorption des gaz (US EPA, 1994)**

Cependant, du point de vue de la toxicité, l'Anses, comme l'US EPA, ne considèrent que deux types de gaz (US EPA, 2009) :

- Les gaz de catégorie 1 présentant un effet toxique à la porte d'entrée (toxicité locale),
- Les gaz de catégorie 3 présentant un effet systémique.

Pour un **gaz de catégorie 1**, c'est-à-dire ayant une action locale au niveau du tractus respiratoire, l'équation suivante peut être appliquée :

$$\text{Concentration équivalente humaine} = \text{concentration animale} \times \text{FAD}$$

Avec FAD : Facteur d'Ajustement Dosimétrique. La valeur de ce facteur sera fonction de la localisation au niveau du tractus respiratoire.

- Pour la région extra-thoracique

$$\text{FAD} = (\text{Ve} / \text{S}_{\text{ET}})_{\text{animal}} / (\text{Ve} / \text{S}_{\text{ET}})_{\text{Homme}}$$

Avec Ve : volume inhalé par minute (cm<sup>3</sup>/minute)

S<sub>ET</sub> : surface de la région extra-thoracique (cm<sup>2</sup>)

- Pour la région trachéo-bronchique

$$FAD = [(Ve/ S_{TB}) \times fp_{ET}]_{animal} / [(Ve/ S_{TB}) \times fp_{ET}]_{Homme}^7$$

Avec Ve : volume inhalé par minute (cm<sup>3</sup>/minute),

S<sub>TB</sub> : surface trachéo-bronchique (cm<sup>2</sup>),

fp<sub>ET</sub> : fraction de la concentration inhalée de la substance dans la région extra-thoracique, et qui peut être ainsi adsorbée dans la région trachéo-bronchique.

$$fp_{ET} = \exp^{-(K_{GET} \times S_{ET}/Ve)}$$

K<sub>GET</sub> : coefficient de transfert de masse de la substance dans la région extrathoracique. Si sa valeur n'est pas connue, l'US EPA propose de retenir une valeur de 1.

- Pour la région pulmonaire

$$FAD = [(Q_{alv}/ S_{PU})_{animal} / (Q_{alv}/ S_{PU})_{Homme}] \times [\exp^{(-S_{TB}/Ve)_{animal}} / \exp^{(-S_{TB}/Ve)_{Homme}}]^K$$

Avec Q<sub>alv</sub> : ventilation alvéolaire (cm<sup>3</sup>/minute),

S<sub>PU, surface</sub> : surface pulmonaire (cm<sup>2</sup>),

Ve : volume inhalé par minute (cm<sup>3</sup>/minute),

S<sub>TB</sub> : surface trachéo-bronchique (cm<sup>2</sup>),

K correspond à K<sub>GET</sub> = K<sub>GTB</sub> (chez l'animal et l'Homme) si on considère que le coefficient de transfert de masse de la substance dans la région extrathoracique est équivalent à celui de transfert de masse dans la région trachéo-bronchique.

Pour un **gaz de catégorie 3**, c'est-à-dire ayant une action systémique, la formule suivante peut être utilisée :

$$\text{Concentration équivalente humaine} = \text{concentration animale} \times (\text{Hb/g})_{animal} / (\text{Hb/g})_{Homme}$$

Avec (Hb/g): coefficient de partition sang/air<sup>8</sup>.

Si les coefficients de partition sang/air de la substance pour l'Homme et l'animal ne sont pas connus, l'US EPA propose de retenir une valeur de 1.

### 4.3 Benchmark dose/concentration

La dose critique servant de point de départ à la construction de la VTR est souvent un NOAEL/C ou à défaut un LOAEL/C. Or, un autre paramètre de plus en plus utilisé est la benchmark dose/concentration (BMD/C) qui, après modélisation des données à partir du domaine observable, permet de définir un niveau de dose correspondant à un niveau de réponse spécifié (BMR ou

<sup>7</sup> Il s'agit d'une simplification de l'équation  $FAD = [(Ve/ S_{TB}) \times fp_{ET} \text{ Homme} \times (1-fp_{TB})] / [(Ve/ S_{TB}) \times fp_{ET} \times (1-fp_{TB})_{animal}]$ , dans laquelle fp<sub>TB</sub> correspond à la fraction adsorbée dans la région trachéo-bronchique.

<sup>8</sup> Lorsque la substance gazeuse considérée est en contact avec deux phases différentes (exemple le gaz alvéolaire et le sang capillaire pulmonaire), une certaine proportion de la substance gazeuse va s'équilibrer dans une phase (le sang) et une autre proportion dans l'autre phase (le gaz alvéolaire). A l'équilibre, le rapport des deux proportions est défini comme le coefficient de partition (coefficient de partition sang / gaz ou sang/air).

benchmark response). L'Anses a choisi d'appliquer la méthode de benchmark dose chaque fois que les données disponibles le permettent.

La benchmark dose est une dose produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse donné par rapport à un groupe témoin. Le plus souvent, la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95% ou 90% (BMDL<sub>95%</sub> ou BMDL<sub>90%</sub>)<sup>9</sup> est utilisée. Cette approche repose sur une modélisation des données expérimentales prenant en compte l'ensemble de la courbe dose-réponse. L'analyse de la réponse dans les groupes exposés nécessite de définir plusieurs cas de figure en fonction du type d'effets choisis :

- si les observations concernent le nombre d'animaux atteints (par une altération organique, une pathologie,...), la réponse obtenue est dite **dichotomique ou quantale** : c'est la proportion d'individus touchés ;
- si les observations concernent un paramètre physiologique ou biologique de l'organisme, la réponse obtenue est dite de nature **continue** (par exemple le poids d'un organe, le nombre de globules rouges ou la concentration sanguine d'un enzyme hépatique).

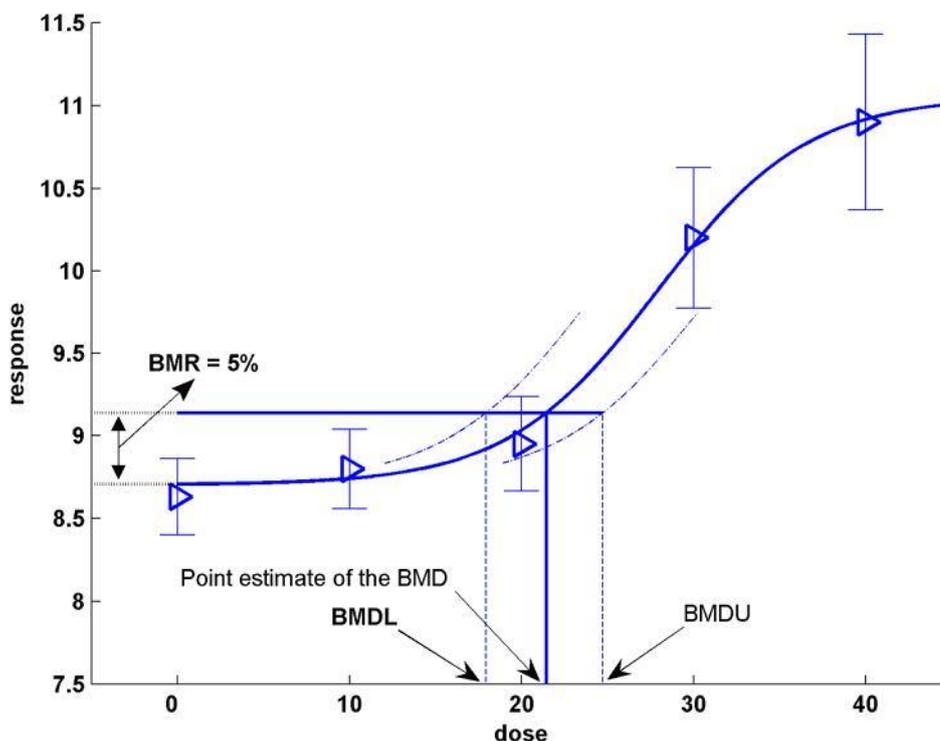


Figure 4 : Relation dose réponse et définition de la BMD et de la BMDL (EFSA, 2009)

Des outils tels que BMD Software de l'US EPA (<http://www.epa.gov/ncea/bmds/>) et PROAST du RIVM ([www.proast.nl](http://www.proast.nl)) ont été développés ces dernières années spécifiquement pour l'estimation des BMD. Plusieurs étapes sont nécessaires, en particulier :

<sup>9</sup> L'US EPA utilise la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (two sided), le RIVM la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% (one side), les deux approches conduisent des résultats identiques.

- le choix d'un modèle théorique de relation dose-réponse,
- le choix d'une méthode d'ajustement,
- le choix du niveau de réponse.

### • Réponse dichotomique

Dans le cas de données dichotomiques, la BMDx est définie comme la dose qui engendre une augmentation de x % de l'incidence de la réponse observée dans le groupe exposé par rapport au témoin. Cette augmentation de x % est appelée benchmark response (BMR) : le choix du pourcentage associé à la BMD (proportion d'individus) se fait en fonction de la sensibilité du test expérimental, de la sévérité de l'effet étudié et de l'incidence de base retrouvée chez les témoins. Dans la pratique, des valeurs par défaut de 1, 5 et 10 % sont plus souvent employées et recommandées par l'US EPA.

Cette BMR peut être définie comme :

- un écart par rapport à l'incidence de l'effet retenu observée dans le groupe témoin :  
 $BMR = I_{(BMD)} - I(0)$  où  $I_{(BMD)}$  est l'incidence de l'effet retenu à la dose correspondant à la BMD et  $I(0)$  l'incidence de l'effet retenu au sein du groupe témoin ;
- un pourcentage par rapport à l'amplitude maximale de l'incidence observée dans le groupe témoin :

$$BMR = \frac{I(BMD) - I(0)}{1 - I(0)}$$

C'est un excès de risque standardisé (ou « extra risk » en anglais). Cette approche est plus souvent utilisée pour des raisons de comparabilité des données.

L'Anses a choisi, quand les données sont dichotomiques, d'appliquer une BMR variable entre 1 et 10%. Le choix du pourcentage associé à cette valeur qui correspond à la proportion d'individus concernés par l'effet sanitaire retenu, se fera en fonction de la sensibilité du test expérimental, de la sévérité de l'effet étudié et de l'incidence de base retrouvée chez les témoins. Ces choix seront explicites et les arguments d'experts soutenant ce positionnement clairement décrits.

### • Réponse continue

La principale difficulté concerne le choix de la modification maximale que l'on tolère comme étant physiologique (ou non néfaste) pour le paramètre étudié. Cela revient à se demander quelle variation biologique peut être considérée comme acceptable d'un point de vue physiologique. Il est nécessaire de définir un niveau de réponse considéré comme néfaste à partir d'arguments descriptifs biologiques et statistiques, et/ou par l'analyse des données sur les témoins historiques. Ce seuil devrait être fondé sur la signification biologique de la réponse étudiée. L'approche par défaut proposée par l'US EPA, lorsque aucune connaissance n'est disponible, est de considérer comme seuil, la valeur de la moyenne du paramètre estimé chez les témoins, plus ou moins une fois l'écart type de cette valeur chez les témoins de l'expérimentation ou chez les témoins historiques (soit 1 écart type).

Cette BMR peut être définie de plusieurs manières :

- comme un écart absolu par rapport à la réponse observée chez le témoin :  
 $BMR = R(BMD) - R(0)$  où  $R(BMD)$  est la réponse à la dose BMD et  $R(0)$  est la réponse chez les témoins ;

- comme un écart relatif par rapport à la réponse observée chez le témoin :

$$BMR = \frac{R(BMD) - R(0)}{R(0)} ;$$

- comme un écart par rapport à la réponse observée chez le témoin standardisée par la

$$BMR = \frac{R(BMD) - R(0)}{\sigma} ;$$

variance de cette réponse :

- comme un écart par rapport à la plus grande variation possible de la réponse :

$$BMR = \frac{R(BMD) - R(0)}{R(\infty) - R(0)} .$$

Suivant le choix effectué, la BMR est donc de nature différente. Au final, il s'agit de choisir une valeur à partir de laquelle on considère la réponse observée comme anormale. Ce choix de la BMR doit être clairement expliqué et soumis à un jugement d'experts.

Il est nécessaire d'appliquer plusieurs modèles aux données expérimentales, ce qui va nécessiter ensuite un nouveau choix. L'ajustement aux données expérimentales, qui consiste à déterminer les valeurs des paramètres du modèle, peut être fait à partir de la méthode du maximum de vraisemblance. Les valeurs retenues sont celles qui maximalisent la probabilité d'occurrence des valeurs expérimentales observées. Ensuite, l'utilisation d'un test d'ajustement comme le test du Chi2 de Pearson permet de vérifier si le modèle rend correctement compte des données. Enfin, le choix d'un modèle parmi plusieurs testés peut être réalisé après une analyse statistique.

L'ANSES a choisi d'expliquer lors de toute construction de VTR, la valeur à partir de laquelle la réponse observée a été considérée comme anormale et de retranscrire les arguments d'experts soutenant ce positionnement.

#### 4.4 Modèles PBPK

Des modèles toxicocinétiques à base physiologiques appelés PBPK (Physiologically-Based Pharmacokinetic), également appelés PBTk (Physiologically-Based Toxicokinetic), ont été développés pour un certain nombre de substances. Le corps est modélisé comme un ensemble de compartiments reliés entre eux, représentant les échanges entre les différents organes. Le transport des substances peut être modélisé par un système d'équations différentielles liant principalement la quantité ou la concentration de la substance dans les différents organes, le flux sanguin, le volume des organes, les coefficients de partage ou encore le taux de ventilation. La représentation des organes n'est pas nécessairement exhaustive car elle dépend de la substance étudiée et des organes cibles ou jouant un rôle dans le métabolisme ou le stockage de la substance (Loizou *et al.*, 2008).

Les paramètres physiologiques du modèle sont indépendants de la substance étudiée, souvent ce sont des valeurs standards humaines qui sont utilisées. Les autres paramètres tels que les

coefficients de partage, les paramètres métaboliques, dépendent quant à eux directement de la substance. Il est nécessaire de les déterminer à partir d'études expérimentales de toxicocinétique pour chaque produit.

Les modèles PBPK présentent certains avantages : ils permettent d'apporter une réponse plus juste aux questions d'extrapolation (inter-doses, inter-espèces, inter-individuelles), et donc, de réduire les facteurs d'incertitudes lors de l'élaboration des VTR. Ils permettent également de prendre en compte les spécificités liées au fonctionnement d'organes précis et de simuler la relation entre la concentration plasmatique et le temps en vue de déterminer les concentrations dans l'organe cible.

L'Anses a choisi de recourir aux modèles PBPK à chaque fois que ceux-ci ont été développés et validés dans la littérature scientifique pour la substance afin de réduire les facteurs d'incertitudes (facteur inter-espèces ou inter-individuelles).

#### **4.5 QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) : relation quantitative structure-activité**

En l'absence de données expérimentales toxicologiques, les valeurs des paramètres physicochimiques peuvent être utilisées. Dans ce but les systèmes Quantitative Structure Activity Relationship ((Q)SAR) ont été développés afin de potentialiser l'exploitation des données connues sur la base de la structure moléculaire. Par exemple, en l'absence de données expérimentales, les valeurs des paramètres physicochimiques sont souvent estimées à partir de QSAR.

Plus généralement, la méthode consiste à utiliser des données provenant d'un ou plusieurs composés chimiques similaires pour prédire des propriétés ou des paramètres d'une ou plusieurs substances pour lesquelles on manque de données empiriques.

Des lignes directrices relatives à l'utilisation de méthodes prédictives par analogie structurale à partir d'analogues ont été élaborées par divers organismes dont l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE, 2007). Selon l'OCDE, les composés chimiques dont les propriétés physico-chimiques et toxicologiques sont probablement similaires peuvent être considérés en tant que groupe ou « catégorie » de composés chimiques afin de caractériser leurs effets potentiels sur la santé.

L'Anses a choisi d'appliquer ces méthodes au cas par cas pour combler l'absence de données toxicologiques selon les modalités suivantes :

- L'utilisation de la lecture croisée (« read across ») peut être envisagée lorsqu'elle ouvre la possibilité de sélectionner des substances chimiques pertinentes (similarités de structure) qui conduisent à des prédictions par analogie structurale fiables ;
- Si l'utilisation de la lecture croisée (« read across ») ne peut être réalisée, la modélisation (QSAR) peut être utilisée si la substance se retrouve à l'intérieur des domaines du modèle (prédiction).

En conclusion, en l'absence de données expérimentales, dans le domaine de la caractérisation du danger, l'utilisation des méthodes prédictives (QSAR, « read across »,...) peuvent être des outils

utiles pour la caractérisation des profils toxicologiques. L'Anses se donne la possibilité d'appliquer ces méthodes prédictives si elles ont été argumentées, et au cas par cas sur la base d'avis d'experts.

## 5 Applicabilité des VTR aux enfants

Les VTR s'appliquent à l'ensemble de la population. Cependant, dans la construction de VTR, l'Anses s'efforce d'identifier différents sous-groupes de population vulnérable pour chaque substance et de les prendre en compte.

**A titre d'exemple**, l'Anses a réalisé une synthèse des recommandations des organismes pour prendre en compte une plus grande sensibilité potentielle des enfants aux substances chimiques par rapport aux adultes (cf. annexe 2). Cette synthèse a été réalisée dans le cadre des travaux de l'Anses tels que l'étude alimentation totale infantile ou EATi qui porte sur les âges entre 0 et 3 ans.

Dans le cadre du présent rapport, on considère, pour des raisons pragmatiques, comme « enfants » les populations entre de 0 à 16 ans.

- **VTR à seuil**

Les experts considèrent que les VTR à seuil élaborées sont établies par l'Anses pour protéger l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles telles que les enfants.

Lors de la construction de VTR, il est nécessaire de s'assurer que la VTR est basée sur l'effet le plus sensible apparaissant à la plus faible dose chez la population la plus vulnérable.

Il est important de noter qu'il existe des différences entre les différents mammifères en terme de toxicocinétique, de sensibilité et de développement d'organes/systèmes et, de ce fait, des fenêtres de sensibilité différentes. Ainsi, lors de la construction de VTR à partir d'une étude chez des animaux juvéniles ou *in utero*, il est important de vérifier que ces différences sont bien prises en compte (UF, modèle PBPK, ajustement).

Les facteurs d'incertitude appliqués par défaut aux VTR prennent en compte à la fois la variabilité (*i.e.* hétérogénéité toxicocinétique, toxicodynamique) et l'incertitude. Les facteurs d'incertitude dits de variabilité inter-espèces ( $UF_A$ ) et inter-individuelles ( $UF_H$ ) prennent en compte la variabilité entre deux espèces ou au sein d'une population. *A contrario*, les facteurs d'incertitude liés à l'utilisation d'un LOAEL/C ou d'une BMD/C ( $UF_{L/B}$ ), à la transposition subchronique à chronique ( $UF_S$ ) ou au manque de données sur un effet toxicologique précis ( $UF_D$ ) prennent en compte l'incertitude réelle qui pourrait être diminuée avec l'acquisition de nouvelles données.

S'il existe des informations sur le mode d'action des effets critiques et si la sensibilité potentielle des enfants peut être quantitativement prise en compte, ces données doivent être considérées dans le choix du facteur d'ajustement pour l' $UF_H$ .

L'analyse des données disponibles sur les variations de sensibilité des très jeunes enfants et des enfants liées, par exemple, à des différences de voies métaboliques, peut permettre de délimiter un intervalle des valeurs par défaut chez les enfants, qui sera considéré comme une part du facteur d'incertitude  $UF_H$  (*i.e.* pour un paramètre donné, les variations entre la moyenne et un

percentile fixé, au sein de la population générale prenant en compte les enfants ou uniquement chez des enfants).

La sélection de facteurs par défaut tenant compte de l'incertitude réelle (i.e.  $UF_{L/B}$ ,  $UF_s$ ,  $UF_D$ ) a évolué au cours du temps et le raisonnement pour prendre en compte ces zones d'incertitude parmi d'autres qui auraient pu être identifiées, n'est pas bien justifié dans la littérature. Le chevauchement potentiel des zones d'incertitude couverte par ces facteurs n'a pas non plus été bien décrit. Dans ce contexte, l'ajout d'un facteur d'incertitude supplémentaire par défaut spécifique aux enfants n'est pas recommandé par les experts. De plus, la sensibilité des enfants est prise en compte de façon plus appropriée par les facteurs de variabilité que par les facteurs d'incertitude.

#### Les experts recommandent que :

- **En présence de données montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes mais non exploitables pour la construction d'une VTR, un facteur additionnel soit utilisé au cas par cas pour protéger des populations sensibles.**
- **En absence de données montrant une sensibilité particulière des enfants, un facteur d'incertitude interindividuel  $UF_H$  de 10 par défaut soit appliqué ;**
- **En présence de données quantitatives montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes, ces données soient prises en compte pour la construction d'une VTR (choix de l'étude clé). La VTR sera applicable à l'ensemble de la population.**

- **VTR sans seuil**

Le facteur d'ajustement pour calculer les risques cancérigènes chez les enfants proposé par l'US EPA, ou Age Dependent Adjustments factors (ADAF), est aujourd'hui appliqué à quelques substances mutagènes par l'US EPA et également en France par certains bureaux d'études (ex : benzène, chlorure de vinyle). Cependant, cette démarche reste controversée au niveau international. Plusieurs limites ont été identifiées par le Navy and Marine Corps Public Health Center telles que :

- Le nombre limité d'études qui a permis d'évaluer la susceptibilité des enfants aux substances mutagènes. En effet, des études répétées ou vie entière, nécessaires pour évaluer la susceptibilité au début de la vie, ne sont disponibles que pour 6 cancérigènes mutagènes ;
- L'US EPA s'est basé uniquement sur les études répétées (4 substances uniquement) pour calculer les ADAF en considérant que le « design » des études vie entière n'était pas optimal pour distinguer les susceptibilités potentielles au début de la vie ;
- Les ADAF sont dérivés à partir d'études pour lesquelles les expositions sont beaucoup plus importantes que celles habituellement observées dans l'environnement. Le potentiel mutagène des substances chimiques pourrait être plus important, et pourrait saturer les mécanismes de réparation de l'ADN existant à des niveaux d'exposition environnementale ;
- Les ratios d'incidence tumorale chez les enfants par rapport à l'incidence chez les adultes sont très variables dans les études répétées ;

- Le guide US EPA ne présente pas les critères permettant de déterminer si une substance chimique est un cancérigène mutagène ou non ;
- Les périodes d'augmentation de la réplication cellulaire sont très variables selon les tissus, ce qui peut entraîner des fenêtres de sensibilité différentes selon les tissus cibles des substances chimiques. Pour cette raison, l'application d'un même ADAF par défaut pour des groupes d'âge pour toutes les substances chimiques avec un mode d'action mutagène pourrait être inadapté (Navy and marine corps public health center, 2008).

L'approche retenue par l'OEHHA s'est inspirée de la méthode de l'US EPA et propose également l'application d'un facteur d'ajustement pour calculer les risques cancérigènes chez les enfants (Age-sensitivity factor ou ASF).

Les experts soulignent que les facteurs d'ajustement proposés par les différents organismes (ADAF, ASF, pour calculer les risques cancérigènes chez les enfants) ne s'appliquent pas lors de la construction de la VTR mais lors du calcul de risque.

De plus, pour les substances cancérigènes génotoxiques, l'hypothèse d'absence de seuil est retenue pour construire une VTR cancérigène. Pour ce faire, l'Anses recommande d'appliquer une extrapolation linéaire à l'origine à partir du point de départ (POD) (Afsset, 2010b).

#### Les experts recommandent que :

- **En présence de données montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes mais non exploitables pour la construction d'une VTR, un facteur additionnel soit utilisé au cas par cas pour protéger ces populations sensibles comme le préconise certaines autres agences (US EPA, OEHHA). Ce facteur d'ajustement ne s'appliquera pas lors de la construction de la VTR mais lors du calcul de risque.**
- **En absence de données montrant une susceptibilité particulière des enfants, soit appliquée l'extrapolation linéaire aux faibles doses qui est considérée comme protectrice pour la santé des populations ;**
- **En présence de données quantitatives montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes, ces données soient prises en compte pour la construction d'une VTR (choix de l'étude clé) qui sera applicable à l'ensemble de la population.**

## 6 Niveaux de confiance d'une VTR

### 6.1 Revue des approches proposées par différents organismes

Le Tableau II illustre les différents paramètres pris en compte par 6 organismes nationaux et internationaux de référence pour proposer des niveaux de confiance sur les VTR. Certains organismes ne détaillent pas les critères sur lesquels ils se basent pour fixer un niveau de confiance mais décrivent les forces et les faiblesses des VTR dans un chapitre dédié. La méthodologie et les recommandations de chaque organisme sont détaillées en Annexe 5.

**Tableau II : Niveaux de confiance des VTR selon différents organismes nationaux et internationaux**

	Nom du niveau de confiance	Niveaux proposés	Critères
<b>US EPA</b> VTR à seuil	Confiance (Confidence)*	Haut (high) Moyen (medium) Faible (low)	- Ensemble des données (database) - Etude (study) + Description dans le chapitre « Confidence in the oral RfD / inhalation RfC »
<b>US EPA</b> VTR sans seuil	Confiance (Confidence)*	Description des forces et des faiblesses	Description dans le chapitre « Discussion of confidence »
<b>Cal-EPA (OEHHA)</b>	Description des forces et des faiblesses de la VTR traitée dans le chapitre « Data strengths and limitations for development of the REL »		
<b>ATSDR</b>	Pas de niveau de confiance mais discussion		
<b>Santé Canada</b>	Degré de confiance (Degree of confidence)*	Haut (high) Moyen (moderate) Faible (low) Possibilité de combiner les niveaux	Description dans le chapitre « Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine » (« Uncertainties and degree of confidence in the human health risk characterization »)
<b>RIVM</b>	Fiabilité (Reliability)*	Haut (high) Moyen (medium) Faible (low)	Jugement d'experts qui implique : - Qualité de l'étude - Durée de l'étude - Données - Consensus entre experts
<b>OMS/IPCS</b>	Confiance (Confidence)*	Haut (High) Moyen (Moderate) Faible (Low)	Description dans le chapitre « Uncertainties in the evaluation of health risks »

\* les termes entre parenthèses sont les termes anglais que l'on retrouvera dans les différents documents consultables sur le sujet.

## 6.2 Recommandations de l'Anses

Un niveau de confiance global est attribué à chaque VTR en prenant en compte les critères suivants et en argumentant leurs forces et leurs faiblesses. Ceux-ci ont été attribués à titre exploratoire :

- **Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données** : les études épidémiologiques et/ou toxicologiques doivent couvrir autant que possible différents types d'effets, des durées d'exposition et des fenêtres d'exposition variées, des espèces différentes, des protocoles d'étude différents réalisés par des équipes différentes. Si l'on ne dispose, par exemple, que d'un petit nombre d'études ou d'études sur une seule espèce, le niveau de confiance sera au mieux moyen, voire faible.  
Ainsi, pour des effets reprotoxiques, un niveau de confiance faible est attribué si *au minimum* une étude subchronique est disponible et un niveau de confiance fort si l'on dispose d'une étude de reprotoxicité sur plusieurs générations et d'une étude de développement sur 2 espèces différentes.  
Dans le cas où des données manquent, il est recommandé de décrire les recherches nécessaires pour combler cette absence de donnée.
- **Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et mode d'action**
  - o Lors de l'utilisation d'une étude chez l'animal, l'Anses devra s'être assurée de la transposabilité de l'effet et du mode d'action de l'animal à l'Homme pour la durée et la voie d'exposition considérées (plus le mode d'action sera plausible chez l'Homme, plus le niveau de confiance sera élevé).
  - o Convergence des études : l'effet considéré doit être validé par des données histologiques, des observations microscopiques, des études de mécanismes moléculaires, etc.
  - o Consensus sur la nature des effets et le mode d'action associé (seuil ou sans seuil).
- **Niveau de confiance dans choix de l'étude clé**
  - o Les études menées chez l'Homme sont à privilégier. Lors de l'utilisation d'une étude chez l'animal, l'Anses devra s'être assurée de la qualité de l'étude (ex. cotation de Klimisch pour les études animales<sup>10</sup>).
  - o L'étude clé doit également expliciter la qualité de la méthode de mesure ou de l'estimation des expositions.
  - o Le protocole de l'étude doit permettre de mettre en évidence la significativité d'un effet et d'établir une relation dose-réponse.

---

<sup>10</sup> Cotation de Klimisch : Klimisch *et al.* ont établi un système de cotation des études expérimentales en prenant en compte la fiabilité des études (méthodes standardisées, Bonnes Pratiques de Laboratoire), le détail de description de la publication ainsi que la pertinence et l'utilité des données dans le cadre de l'évaluation du risque. Cette cotation est comprise entre 1 et 4 : 1 : Valide sans restriction ; 2 : Valide avec restrictions ; 3 : Non valide ; 4 : Non évaluable (Klimisch *et al.*, 1997).

- Une VTR est spécifique d'une durée d'exposition. Ainsi, pour la construction d'une VTR chronique, il est préférable de disposer d'une étude chronique, éventuellement subchronique. Si ce n'est pas le cas, le niveau de confiance sera alors moyen ou faible.
- **Niveau de confiance dans le choix de la dose critique**
  - L'utilisation d'une BMD est considérée comme conduisant à un niveau de confiance plus élevé que l'utilisation d'un couple NOAEL/LOAEL lui-même conduisant à un niveau de confiance plus élevé que l'utilisation d'un seul LOAEL.
  - La présence et qualité de la relation dose-réponse : la qualité de la relation dose-réponse (qui dépend également du nombre de doses testées et de l'écart entre chacune des doses) conditionne le niveau de confiance sur le choix de la dose critique.
  - L'utilisation et la justification d'un ajustement temporel cohérent avec la toxicité (loi de Haber simplifiée applicable, Concentration x durée d'exposition applicable) sont à privilégier. De même, l'ajustement dit allométrique, à partir de la dose critique utilisant un modèle PBPK validé, sera considéré plus solide que l'usage d'une valeur par défaut. Pour les VTR à seuil, l'utilisation de données toxicocinétiques ou toxicodynamiques validées pour les variabilités intra- et inter-espèces sont également jugées plus solides que l'usage de valeurs par défaut.

La subjectivité liée au choix des niveaux de confiance est minimisée dans le cadre d'une expertise collective par un groupe pluridisciplinaire d'experts. Ainsi, une confiance plus importante pourra être attribuée à une VTR lorsqu'elle résulte de l'évaluation par un comité d'experts reconnus (RIVM, 2001 et 2009).

Pour chaque critère, un niveau de confiance fort, moyen ou faible doit être fixé et en combinant les niveaux de chaque critère, un niveau de confiance global est déterminé par avis d'experts.

Des exemples de niveaux de confiance attribués à des VTR construites depuis 2008 sont disponibles en Annexe 6<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> A noter qu'ils ne prenaient à l'époque en compte que les critères suivants :

- le recueil de données, *i.e.* la nature, la quantité et la qualité des données toxicologiques et épidémiologiques utilisées pour la construction de la VTR,
- le choix de l'étude clé,
- le choix de la dose critique.

## **7 VTR construites/sélectionnées par l'Anses**

Un tableau récapitulatif indiquant les VTR construites et sélectionnées par l'Anses depuis 2008 est présent sur le site Internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)). Les rapports relatifs à l'élaboration de ces VTR sont également disponibles.

## **8 Processus de révision des VTR**

Concernant les substances disposant d'une VTR élaborée par l'Anses, l'Agence a mis en place une veille afin d'identifier toute publication d'une nouvelle VTR émise par un organisme reconnu. Une analyse critique de cette VTR sera réalisée et présentée à un comité d'experts compétent afin d'évaluer l'opportunité de réviser la VTR recommandée par l'Anses.

## 9 Présentation des VTR

Les VTR à seuil ou sans seuil sont synthétisées sous la forme d'un tableau récapitulatif, intégrant les différentes étapes de construction (cf. Tableau III).

**Tableau III : Tableau de synthèse de VTR à seuil et sans seuil**  
**VTR à seuil**

Effet critique Etude clé	Dose/Concentration critique	UF	VTR
Effet critique Référence bibliographique de l'étude clé (en précisant le type d'étude, la durée et l'espèce)	BMD/C, NOAEL/C, LOAEL/C  <u>Ajustement allométrique</u> (dose critique $_{HED/C} =$ )  <u>Ajustement temporel</u> (dose critique $_{HED/C\ ADJ} =$ )	Facteur d'incertitude total  $UF_A =$ $UF_H =$ $UF_{L/B} =$ $UF_S =$ $UF_D =$	<b>VTR =</b>  Niveau de confiance

### VTR sans seuil

Effet critique Etude clé	Dose/Concentration critique	VTR
Effet critique Référence bibliographique de l'étude clé (en précisant le type d'étude, la durée et l'espèce)	BMD/C, NOAEL/C, LOAEL/C  <u>Ajustement allométrique</u> (dose critique $_{HED/C} =$ )  <u>Ajustement temporel</u> (dose critique $_{HED/C\ ADJ} =$ )	Détail du modèle d'extrapolation aux faibles doses <b>ERU =</b>  Correspondance des doses/concentrations associé(e)s aux niveaux de risque de $10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $10^{-4}$  Niveau de confiance

$UF_A$  Variabilité inter-espèces (toxicocinétique/toxicodynamie)

$UF_H$  Variabilité inter-individuelle (toxicocinétique/toxicodynamie)

$UF_{L/B}$  Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL/C ou d'un NOAEL/C

$UF_S$  Transposition d'une exposition subchronique à chronique

$UF_D$  Suffisance des données (en qualité et en quantité)

## 10 Conclusion et perspectives

Le présent rapport rassemble les informations générales permettant de construire une valeur toxicologique de référence. Il s'agit d'une actualisation d'un précédent document méthodologique publié en 2010 (Afsset, 2010a). Il renvoie par ailleurs vers les rapports publiés par l'Anses : « Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement » (Afsset, 2007) et « Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérigènes » (Afsset, 2010b). Les informations relatives à la méthodologie de construction d'une VTR dans le cadre des travaux de l'Anses sont en effet développées dans ces rapports.

Les commentaires recueillis au sein du Groupe de Travail « Valeurs Toxicologiques de Référence II » et des Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » et « Caractérisation des risques des substances et valeurs toxicologiques de référence » consultés ont permis d'identifier certains points qui méritent d'être développés en terme d'amélioration des connaissances et de développements méthodologiques :

### - La gravité des effets

Par définition, une VTR est construite pour l'effet le plus sensible considéré comme indésirable. Cependant, cela ne tient pas compte de la gravité de l'effet, ni de la réversibilité ou non des effets (elle-même pouvant dépendre de la durée de l'exposition). Les experts recommandent qu'une réflexion soit menée sur la possibilité de classer les effets (graves, bénins, etc.) comme ce qui est déjà réalisé pour les seuils de toxicité aiguë (létaux, réversibles, irréversibles) afin d'aider à l'interprétation des résultats des évaluations de risques sanitaires (quotient de danger ou excès de risque individuel) en fonction de la gravité de l'effet (INERIS, 2007).

### - Pertinence de distinguer les effets à seuil et sans seuil

Actuellement, les effets sont répartis en 2 groupes distincts : les effets à seuil de dose et les effets sans seuil de dose. Cependant, la distinction entre ces 2 types d'effets est de plus en plus discutée par la communauté scientifique (Neumann, 2009 ; NRC, 2009). Une réflexion sur la manière de caractériser la relation dose-effet vers une approche harmonisée entre effets cancérigènes et non cancérigènes, en y adaptant les concepts du NRC, devra être menée.

### - Construction de VTR à partir d'études épidémiologiques

La construction d'une VTR à partir de données épidémiologiques suppose de disposer de la valeur de l'excès de risque qui peut être sous la forme de différents indicateurs épidémiologiques (RR, OR, ...) et la concentration d'exposition (en moyenne ou cumulée sur la durée d'exposition) reliée à l'indicateur de risque. La VTR correspond à un excès de risque unitaire, c'est-à-dire l'excès de risque (RR-1) rapporté à une unité de dose. Seules les relations dose-réponse publiées par les

auteurs peuvent être utilisées car leurs calculs nécessitent d'avoir accès aux données individuelles.

- **Autres points à développer :**

Différents points à approfondir ont été identifiés tels que :

- les VTR s'appliquant à des mélanges connus de substances, à travers l'identification de méthodes pour évaluer la toxicité des mélanges, le développement d'outils comme les modèles PBPK qui permettraient d'extrapoler les résultats de mélanges testés *in vitro* à l'*in vivo*.
- la prise en compte du mécanisme d'action dans l'élaboration des VTR et le choix d'effets critiques précoces, à travers l'identification de la séquence d'événements conduisant à la toxicité (AOP ou "adverse outcome pathway"), qui décrit l'enchaînement des événements moléculaires aboutissant aux effets délétères au niveau d'un organisme. Cette approche est préconisée dans le document guide de l'OCDE "Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways" (OCDE, 2013),
- la finalité de construction des VTR, les conditions d'utilisation et les limites de validité des VTR,
- la prise en compte de la voie cutanée dans l'élaboration des VTR,
- le développement de VTR internes,
- l'application d'une approche probabiliste des facteurs d'incertitude. Cette réflexion a été amorcée au sein du CES « Valeur Limite d'Exposition Professionnelle » (VLEP) avec la mise en place d'une approche probabiliste en proposant pour chaque facteur d'incertitude une distribution de probabilités (Anses, 2014c).

L'ensemble de ces éléments donneront lieu à des travaux méthodologiques et permettront dans le futur d'actualiser les rapports de l'Anses relatifs aux VTR. A terme, un rapport unique prenant en compte les méthodes d'élaboration des VTR sera proposé par l'Anses.

## 11 Bibliographie

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2007) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances reprotoxiques. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement, Saisine n°2003/AS03. (Afsset, Maisons-Alfort) 81p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2003etAS03An-2.pdf>
- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2008) Problématique de la prise en compte systématique des ajustements temporels dans la construction des valeurs toxicologiques de référence (VTR). Mémoire d'Emel Belkebir de Master « Médicaments et autres produits de santé ». (Afsset, Maisons-Alfort) 67p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2008etPharmaRa.pdf>
- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2009a) Valeurs toxicologiques de référence Elaboration de VTR fondées sur les effets cancérogènes pour le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-dichloroéthane. Juin 2009 (Afsset, Maisons-Alfort) 87p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2007et0642Ra.pdf>
- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2009b) Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR chroniques par voie orale pour les isomères ortho, méta et para du chlroonitrobenzène. Août 2009 (Afsset, Maisons-Alfort) 103p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2007et0057Ra.pdf>
- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2010a) Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration. (Afsset, Maisons-Alfort) 37p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2003etAS03Ra-2.pdf>
- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2010b) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances cancérogènes. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets cancérogènes. Saisine n° 2004/AS16. (Afsset, Maisons-Alfort) 107p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2004etAS16Ra.pdf>
- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2010b) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) fondées sur les effets reprotoxiques. Elaboration de VTR reprotoxiques pour le linuron, le di-n-butylphtalate, le benzylbutylphtalate, les nonylphénols, le toluène et l'éther éthylique de l'éthylène glycol. (Afsset, Maisons-Alfort) 150p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2003etAS03Ra-3.pdf>
- Agence national de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2011a) Valeur toxicologique de référence par inhalation du toluene. Juin 2011. (Anses, Maisons-Alfort) 71p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0342Ra.pdf>
- Agence national de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2011b) Valeur toxicologique de référence de l'hydrate de chloral. Novembre 2011. (Anses, Maisons-Alfort) 50p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2010sa0227.pdf>
- Agence national de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2011c) Valeur toxicologique de référence des acides haloacétiques. Novembre 2011. (Anses, Maisons-Alfort) 144p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0343.pdf>
- Agence national de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2012a) Valeurs sanitaires de référence (VR). Guide des pratiques d'analyse et de choix. Saisine n°2011-SA-

0355. Juillet 2012. (Anses, Maisons-Alfort) 43p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0355Ra.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2012b) Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés. Juillet 2012. (Anses, Maisons-Alfort) 96p. Disponible sur <https://www.anses.fr/sites/default/files/files/CHIM2009sa0344Ra.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2012c) Valeur toxicologique de référence pour le chlorure de vinyle. Juillet 2012. (Anses, Maisons-Alfort) 106p. Disponible sur <https://www.anses.fr/sites/default/files/files/CHIM2009sa0348Ra.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2012d) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration d'une valeur toxicologique de référence chronique par ingestion pour le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) (CAS 117-81-7). 14 novembre 2012. (Anses, Maisons-Alfort) 10p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0219Ra.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2012e) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de N-nitrosomorpholine dans l'eau destinée à la consommation humaine. 25 octobre 2012. (Anses, Maisons-Alfort) 14p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2012sa0172.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2013a) Valeur toxicologique de référence du perchloroéthylène. Avril 2013. (Anses, Maisons-Alfort) 58p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2012sa0141Ra.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2013b) Valeur toxicologique de référence du naphthalène. Octobre 2013. (Anses, Maisons-Alfort) 86p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0345Ra.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2013c) Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Janvier 2013. (Anses, Maisons-Alfort) 146p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0219Ra.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2014a) Valeur toxicologique de référence cancérigène par inhalation du benzène. Juillet 2014. (Anses, Maisons-Alfort) 116p. Disponible sur [https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0346Ra\\_0.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0346Ra_0.pdf)
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2014b) Valeur toxicologique de référence chronique par voie respiratoire pour le n-hexane (n° CAS 110-54-3). Juillet 2014. (Anses, Maisons-Alfort) 75p. Disponible sur [https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2013sa0070Ra\\_0.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2013sa0070Ra_0.pdf)
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2014c) Développement d'une approche probabiliste lors de la construction des VLEP à seuil. Avril 2014. (Anses, Maisons-Alfort) 50p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2013sa0235Ra.pdf>
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2014d) Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (VLEP). Janvier 2014. (Anses, Maisons-Alfort) 122p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2009sa0339Ra.pdf>

- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2015) Saisine relative à la validation de VTR élaborées par la compagnie pétrochimique de Berre dans le cadre d'une évaluation quantitative des risques sanitaires liée à une pollution de la nappe souterraine sur la commune de Berre l'Etang. Saisine n°2014-SA-0110. (Anses, Maisons-Alfort) 113p. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2014sa0110Ra.pdf>
- Barton HA, Coglianò VJ, Flowers L, Valcovic L, Setzer RW, Woodruff TJ. (2005) Assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens. *Environ Health Perspect.* 2005 Sep;113(9):1125-33.
- Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot N. Haber's ruleduration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol Lett.* 2011 Jul 28;204(2-3):148-55.
- Chou C-H S, Holer J, De Rosa CT. (1998) Minimal risk levels (MRLs) for hazardous substances. *J. Clean Technol. Environ. Toxicol., & Occup. Med.* 1998; 7(1):1-24
- Clayton B, Kroes R, Larsen JC, Pascal G. (1998) Applicability of the ADI to infants and children. *Food additives and contaminants* 1998; 15 S001
- Danish EPA (2001) Children and the unborn child Exposure and susceptibility to chemical substances – an evaluation. Environmental Project No. 589 2001. (Danish EPA, København K, Danemark) 117p. Disponible sur <http://www2.mst.dk/udgiv/Publications/2001/87-7909-574-7/pdf/87-7909-333-7.pdf>
- Dictionnaire de l'environnement. (2015) Site internet consulté le 19 janvier 2015 [http://www.dictionnaire-environnement.com/valeur\\_toxicologique\\_de\\_reference\\_vtr\\_ID1833.html](http://www.dictionnaire-environnement.com/valeur_toxicologique_de_reference_vtr_ID1833.html)
- Doornaert B, Pichard A. (2006) Valeurs toxicologiques de référence : comment choisir ? *Environnement risques et santé* ; 5 (3) : 191-198
- ECETOC (2005) Trends in children's health and the role of chemicals: state of the science review. Technical report N°96 (ECETOC, Bruxelles) 148p.
- European Chemicals Agency (ECHA) (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1. ECHA-2010-G-19-EN. November 2012 (ECHA, Helsinki). 195p.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2009) Scientific opinion. Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee (Question No EFSA-Q-2005-232) Adopted on 26 May 2009. *The EFSA Journal* (2009) 1150, 1-72. Disponible sur [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/sc\\_op\\_ej1150\\_bmd\\_en.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/sc_op_ej1150_bmd_en.pdf)
- European Food Safety Authority (EFSA) (2012) Scientific Opinion on exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC) *EFSA Journal* 2012;10(7): 2750 (EFSA, Parme, Italie) 103p. Disponible sur [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/2750.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2750.pdf)
- Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) (2007) Méthodologie de détermination des valeurs seuils de toxicité aiguë française en cas d'émission accidentelle de substances chimiques dans l'atmosphère. Rapport d'étude N°INERIS-DRC-07-82347-07520A. (INERIS, Verneuil en Halatte) 29p. Disponible sur <http://www.ineris.fr/centredoc/07520a-vf-v2.pdf>
- Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) (2009a) Valeurs toxicologiques de référence et méthodes de construction pour les effets sensibilisants pour une exposition cutanée. Rapport d'étude N°INERIS-DRC-09-94380-01323A. (INERIS, Verneuil en Halatte) 51p. Disponible sur <http://www.ineris.fr/centredoc/drc070908.pdf>

- Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) (2009b) Tests *in vitro* cutanés et proposition d'une méthode d'établissement de VTR/DNEL. Rapport d'étude N°INERIS-DRC-09-94380-0318A. (INERIS, Verneuil en Halatte) 40p.
- Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) (2010) Notions de sous-populations sensibles en lien avec l'évaluation toxicologique. Rapport d'étude DRC-09-103110-14517A. (INERIS, Verneuil en Halatte) 51p. Disponible sur <http://www.ineris.fr/centredoc/drc-09-103110-14517a.pdf>
- Institut National de Santé publique du Québec (2007) La santé des enfants et l'environnement. Numéro thématique. BISE (Bulletin d'information en santé environnementale). Mai –août 2007. Vol 18. Num 3-4. 68p. Disponible sur <https://www.inspq.qc.ca/pdf/bulletins/bise/BISE-18-3-4.pdf>
- Kemikalieinspektionen (KEMI) (2003) Human Health Risk Assessment. Proposals for the use of assessment (uncertainty) factors. Application to risk assessment for plant protection products, industrial chemicals and biocidal products within the European Union. Report N°1/03. (KEMI, Solna, Suède) 141p. Disponible sur [https://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/Rapporter/Rapport1\\_03.pdf](https://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/Rapporter/Rapport1_03.pdf)
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1997;25(1):1-5.
- Loizou G, Spendiff M, Barton HA, Bessems J, Bois FY, d'Yvoire MB, Buist H, Clewell HJ 3rd, Meek B, Gundert-Remy U, Goerlitz G, Schmitt W (2008) Development of good modelling practice for physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment: the first steps. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008 Apr;50(3):400-11.
- National Research Council (NRC) (1993) Pesticides in the diets of infants and children. Committee on pesticides in the diets of infants and children. Commission on life sciences. (NRC, Washington, DC) 408p. Disponible sur <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309048753>
- National Research Council (NRC) (1994) Science and judgment in risk assessment. Committee on risk assessment of hazardous air pollutants. Commission on life sciences (NRC, Washington, DC) 672p. Disponible sur <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=030904894X>
- National Research Council (NRC) (2009) Science and decisions. Advancing Risk Assessment. Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used by the US EPA, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies. (NRC, Washington, DC) 403p. Disponible sur [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=12209](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12209)
- Navy and Marine Corps Public Health Center (2008) Risk characterization for carcinogens that have a mutagenic mode of action. Supplemental Navy guidance for conducting human health risk assessments. February 2008. 9p. Disponible sur [http://www.med.navy.mil/sites/nmcphc/Documents/environmental-programs/risk-assessment/Risk\\_Characterization\\_for\\_Chemicals\\_with\\_Mutagenic\\_MOA\\_Feb\\_2008.pdf](http://www.med.navy.mil/sites/nmcphc/Documents/environmental-programs/risk-assessment/Risk_Characterization_for_Chemicals_with_Mutagenic_MOA_Feb_2008.pdf)
- Neumann HG. (2009) Risk assessment of chemical carcinogens and thresholds. *Critical reviews in toxicology*. 2009;39(6):449-61.
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (2007) Guidance on Grouping of Chemicals [Internet]. Paris (FR): OECD, Environment Directorate. Disponible sur [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2007\)28](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2007)28)
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (2013) Guidance Document on developing and assessing adverse outcome pathways. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment. No 184. (Paris, France) 45p. Disponible sur [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2013\)6&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2013)6&doclanguage=en)

- Office of Environmental Health and Hazard Assessment (OEHHA) (2005) Development of health criteria for school site risk assessment pursuant to health and safety code section 901(g): child-specific reference doses (chRDs) for school site risk assessment – cadmium, chlordane, heptachlor, heptachlor epoxide, methoxychlor, and nickel. Integrated Risk Assessment Branch (OEHHA, Sacramento) 109 p. Disponible sur [http://oehha.ca.gov/public\\_info/public/kids/pdf/FinalSchoolReport121205.pdf](http://oehha.ca.gov/public_info/public/kids/pdf/FinalSchoolReport121205.pdf)
- Office of Environmental Health and Hazard Assessment (OEHHA) (2008) Technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Air toxic hot spots. Risk assessment guidelines. (OEHHA, Sacramento) 131p. Disponible sur [http://oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2008/NoncancerTSD\\_final.pdf](http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/NoncancerTSD_final.pdf)
- Office of Environmental Health Hazard Assessment (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 (OEHHA, Sacramento) 89p. Disponible sur [http://oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf](http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- Organisation Mondiale pour la santé (OMS) (1999) Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. IPCS EHC 210. Geneva. 91p. Disponible le 24 juillet 2015 sur : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>
- Organisation Mondiale pour la santé (OMS) (2006) Environmental health Criteria 237. Principles for evaluating risks in children associated with exposure to chemicals. (OMS, Genève) 351p. Disponible sur <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc237.pdf>
- Organisation Mondiale pour la santé (OMS) (2009) Environmental health Criteria 240. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. (OMS, Genève) Disponible sur <http://www.who.int/foodsafety/chem/principles/en/index1.html>
- Pohl HR, Abadin HG. (1995) Utilizing uncertainty factors in minimal risk levels derivation. Regul Toxicol Pharmacol. 1995 Oct;22(2):180-8. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Rapport 711701025. Bilthoven, Pays-Bas. 297p.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2002) Risk assessment of chemicals: what about children ? RIVM report 613340005/2002. (RIVM, Bilthoven, Pays-Bas) 29p. Disponible sur <http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/9260/1/613340005.pdf>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2007) Guidance for assessment of chemical risks for children. RIVM report 320012001/2007. (RIVM, Bilthoven, Pays-Bas) 30p.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2009) Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. Rapport 711701092/2009. (RIVM, Bilthoven, Pays-Bas) 68p.
- Santé Canada (1994) L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. (Santé Canada, Ottawa) 47p.
- Umwelt Bundesamt (UBA) (2001) Schneider K. Zur Frage von Unterschieden der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen. Dans : Eikmann T., Heinrich K., Heinzow B., Konietzka K. : Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch: Toxikologische Basiswerte und ihre Bewertung, Erich Schmidt Verlag Berlin, Bielefeld, München : Kennzahl B100.Vorhaben 295 74 124. Septembre 2002, 238p.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (1988) Recommendations for and Documentation of Biological Values for Use in Risk Assessment. EPA/600/6-87/008

- US Environmental Protection Agency (US EPA) (1993) Reference Dose (RfD): description and use in health risk assessments, background Document 1A, March 15, 1993. Disponible sur : <http://www.epa.gov/ncea/iris/rfd.htm>
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (1994) Methods for derivation of inhalation reference and concentration and application of inhalation dosimetry. Environmental Criteria and Assessment Office. Office of Health and Environmental Assessment. EPA/600/8-90/066F. (US EPA, Washington DC.) 389p.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (2002) A review of the reference dose and reference concentration processes. Final report EPA/630/P-02/002F. (US EPA, Washington DC.) 192p.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (2005a) Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001F. (US EPA, Washington DC.) 166p.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (2005b) Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens. EPA/630/R-03/003F (US EPA, Washington, DC) 126p.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (2006) Harmonization in Interspecies Extrapolation: Use of BW<sup>3/4</sup> as a Default Method in Derivation of the Oral RfD. Risk Assessment Forum Technical Panel External review draft, EPA/630/R-06/001. (US EPA, Washington DC.) 34p.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (2009) Advances in inhalation dosimetry of gases and vapors with portal of entry effects in the upper respiratory tract. Status report. EPA/600/R-09/072. (US EPA, Washington DC.) 100p.

---

# ANNEXES

---

## Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
Février 2010	01		Première version publiée en février 2010
Septembre 2015	02		<ul style="list-style-type: none"><li>- Mise à jour des chapitres 2 (Considérations générales), 3 (Principes de construction d'une VTR), 4 (Ajustements et modélisation utilisables lors de la construction de VTR), 6 (Niveaux de confiance), 7 (VTR construites/sélectionnées par l'Anses), 10 (Conclusions et perspectives)</li><li>- Ajout des chapitres relatif à l'applicabilité des VTR aux enfants (chapitre 5), au processus de révision des VTR (chapitre 8) et présentation des VTR (chapitre 9)</li></ul>

## Annexe 2 : Synthèse des positions des différents organismes sur l'applicabilité des VTR aux enfants

Dans le cadre du présent rapport, on considère, pour des raisons pragmatiques, comme « enfants » les populations entre de 0 à 16 ans.

### **Sensibilité potentielle des enfants aux substances chimiques par rapport aux adultes**

De nombreuses différences physiologiques ou toxicocinétiques existent entre les adultes et les enfants et peuvent affecter les niveaux réels d'exposition aux substances chimiques et pour certains polluants environnementaux, leur cinétique et leurs interactions avec le corps humain. Les enfants pourraient être plus fortement exposés que les adultes à certaines substances chimiques du fait notamment d'une plus grande quantité d'air inhalé, d'eau et d'aliments ingérés<sup>12</sup> et de comportements spécifiques (par exemple contact main-bouche, etc.).

Par ailleurs, une substance chimique peut entraîner des effets néfastes chez des enfants à des doses plus faibles que celles induisant des effets similaires chez les adultes ou des effets différents de ceux apparaissant chez les adultes (ex : plomb). En particulier, la question de l'influence des substances chimiques sur les organes en développement se pose. En effet, des perturbations de la prolifération, la différenciation, la migration et la maturation cellulaire pourraient avoir des conséquences importantes et irréversibles. Ainsi, les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets des substances chimiques.

En 1993, dans son rapport intitulé « Pesticides in diet of infants and children », le National Research Council (NRC) a recommandé l'élaboration d'une nouvelle approche d'évaluation des risques tenant compte de la spécificité des enfants lors de l'évaluation des impacts potentiels de leurs expositions aux contaminants environnementaux (NRC, 1993). De nombreux organismes ont depuis analysé les différences entre les enfants et les adultes et leurs implications dans les évaluations de risques sanitaires et, en particulier, sur la construction de VTR (à seuil et sans seuil).

---

<sup>12</sup> Relativement à leur masse.

## Différence de sensibilité des enfants aux substances chimiques par rapport aux adultes

Selon l'OMS, plusieurs stades d'évolution peuvent être distingués sous le terme « enfants », au cours desquels la toxicocinétique ou les voies d'exposition permettent de modifier la sensibilité aux xénobiotiques (OMS, 2006 ; ECETOC, 2005) :

- Les prématurés (24-37 semaines de grossesse),
- Les bébés à terme (entre 40 ± 2 semaines de grossesse),
- Les nouveau-nés (entre 0 et 27 jours),
- Les nourrissons (entre 28 jours et 23 mois),
- Les enfants (2 – 11 ans) :
  - o Très jeunes enfants (2 - 4 ans),
  - o enfants (4 à 11 ans),
- Les adolescents : à l'apparition des caractéristiques sexuelles secondaires (habituellement entre 12 et 18 ans)

**Dans le cadre du présent rapport, on considère, pour des raisons pragmatiques, comme « enfants » les populations entre de 0 à 16 ans.**

La physiologie des enfants se distingue de celle des adultes. Ces différences peuvent affecter les niveaux d'exposition, la toxicocinétique et la toxicodynamie d'une substance chimique. Les différences de toxicocinétique entre le jeune enfant et l'adulte sont résumées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau IV : Principales différences toxicocinétiques entre l'enfant et l'adulte (Danish EPA, 2001 ; RIVM, 2002 ; KEMI, 2003 ; ECETOC, 2005 ; OMS, 2006 ; OEHHA, 2008 ; INERIS, 2010)**

<b>ABSORPTION</b>	
Tractus gastro-intestinal	<p>Par voie orale, les enfants sont plus exposés que les adultes car ils consomment plus d'eau<sup>13</sup> (consommation environ 2-5 fois plus importante chez le nourrisson en fonction du poids corporel) et d'aliments<sup>2</sup> (besoins énergétiques et consommation alimentaire relative 3-4 fois plus importants chez les nourrissons que chez les adultes) et l'ingestion de sol est plus importante (comportement main-bouche).</p> <p>Des facteurs spécifiques aux enfants peuvent influencer l'absorption des substances telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le pH gastrique : pH gastrique plus élevé à la naissance (presque neutre à la naissance du à la présence de liquide amniotique) qui diminue rapidement à un pH comparable à celui chez l'adulte → Différences d'ionisation des toxiques observées chez les nouveau-nés pouvant modifier l'absorption intestinale ;</li> <li>- une vidange gastrique retardée (taux de vidange gastrique irrégulier à la naissance jusqu'à l'âge de 6-8 mois) → Le temps de vidange gastrique influence la fraction de dose qui passe dans la circulation systémique ;</li> <li>- une motilité gastro-intestinale réduite et plus irrégulière par rapport aux</li> </ul>

<sup>13</sup> Relativement par rapport à leur masse.

	<p>adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'activité des enzymes digestives : la concentration des enzymes digestives est plus faible à la naissance et augmente progressivement pendant la première année de vie ;</li> <li>- la paroi intestinale est plus perméable aux macromolécules chez les nouveau-nés ;</li> <li>- la flore bactérienne intestinale est mise en place rapidement après la naissance mais change de composition au fil du temps. La concentration en enzymes digestives est plus faible à la naissance et augmente progressivement pendant la première année de vie ;</li> <li>- la composition de la bile et du flux biliaire.</li> </ul>
Pulmonaire	<p>Volume d'air inhalé/kg pc/min environ 3 fois plus important chez les nouveau-nés que chez les adultes.</p> <p>Demande calorique plus importante chez les enfants et en conséquence une activité respiratoire augmentée → absorption de toxique présents dans l'air sur une certaine période de temps devrait être augmentée chez les enfants en fonction du poids corporel.</p> <p>Poumons structurellement immatures à la naissance et continue leur maturation pendant l'enfance avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une augmentation du nombre d'alvéoles jusqu'à environ 8 ans (10 millions à la naissance, 300 millions vers 8 ans) suivi par une augmentation de leur taille ;</li> <li>- une augmentation de la surface alvéolaire importante pendant les 2 premières années de vie (3 m<sup>2</sup> à la naissance, 75 m<sup>2</sup> à l'âge adulte) ;</li> <li>- une augmentation de la taille des poumons : la croissance pulmonaire continue pendant l'enfance jusqu'au début de l'âge adulte où elle atteint un plateau puis diminue avec l'âge (surface pulmonaire augmente de plus de 20 fois entre la naissance et l'âge de 8 ans) ;</li> <li>- la vascularisation pulmonaire est moins étendue chez les nouveau-nés par rapport aux adultes.</li> </ul> <p>Dépôt de particules inhalées plus important chez l'enfant (plus petit diamètre des voies respiratoires)</p>
Cutanée	<p>Peau plus fine chez l'enfant / adultes.</p> <p><i>Stratum corneum</i> mature chez les nouveau-nés avec des propriétés de barrière similaires à l'adulte.</p> <p>Hydratation de l'épiderme plus importante chez le nouveau-né par rapport à l'enfant suggérant une absorption plus importante des composés hydrophiles.</p> <p>Perméabilité plus importante chez les nouveau-nés par rapport aux adultes due à une faible kératinisation (en particulier les prématurés).</p> <p>Plus grande surface cutanée par rapport au poids corporel chez les enfants en comparaison des adultes (ratio surface corporelle/poids corporel est environ 2,5 fois plus important chez les nouveau-nés par rapport aux adultes).</p>
<b>DISTRIBUTION</b>	
Masse hydrique totale	Proportionnellement plus importante chez les nouveau-nés et les enfants (environ 80-90% chez les nouveau-nés, 50-60% chez les adultes).
Masse corporelle grasse totale	Augmente chez le fœtus tout au long de la grossesse pour atteindre environ 11-16% à la naissance. Atteint un pic vers 6-9 mois (25%) puis diminue vers 6-7 ans à des valeurs « adultes » (environ 20%) → distribution différente des substances toxiques lipophiles et hydrophiles dans l'organisme entre les adultes et les enfants : la majorité des substances hydrosolubles ont proportionnellement, chez l'enfant, un plus grand volume de distribution et une clairance moins rapide que chez l'adulte alors que la majorité des substances liposolubles chez l'enfant ont un volume de distribution inférieur à celui de l'adulte avec, pour conséquence, une augmentation de la concentration de la substance dans le sang et une clairance relativement plus

	rapide.
Taux de perfusion des organes	Spécifique aux besoins de chaque organe (ex. taux de perfusion plus important du cerveau entre 3 et 6 ans car fort besoin d'apport lors de sa phase de développement)
Protéines plasmatiques	Concentration des protéines plasmatiques et capacités de liaison réduites à la naissance et n'atteignent leur valeur « adulte » que vers 1 an → Puisque la fraction non liée dans le sang détermine le degré de distribution dans les tissus, une diminution de liaison aux protéines plasmatiques pourrait augmenter la distribution et donc le potentiel toxique d'une substance. Une faible liaison aux protéines plasmatiques pourrait aussi augmenter l'élimination d'une substance et par conséquent le potentiel toxique.
Poids relatifs des organes	Poids relatif du foie varie considérablement au cours de la vie (chez le nouveau-né 37g/kg et chez l'adulte 25 g/kg). Taille relative du cerveau plus importante chez l'enfant (10,8% de la masse d'un nouveau-né vs 2 % chez l'adulte) mais composition différente (moins de myéline, flux cérébral augmenté chez les nouveau-nés et enfants). Masse musculaire relative plus faible chez les enfants.
Barrière hémato-encéphalique	Capacité adulte entre 3 et 6 mois.
<b>METABOLISME</b>	
Métabolisme hépatique	La capacité hépatique est environ 1/3 de la capacité adulte 3 mois après la naissance et atteint la capacité adulte vers 2 ans. Les enzymes de biotransformation mûrissent à différents moments. Les niveaux de CYP P450 (phase I) sont plus faibles chez les nouveaux nés et les adultes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la maturation du CYP2D6 se fait au cours des premières heures, celle du CYP3A4 dans les premiers jours, du CYP1A2 dans les premiers mois ;</li> <li>- les concentrations du CYP 2E1 augmente graduellement après la naissance pour atteindre 1/3 du niveau adulte à 1 an et le niveau adulte vers 10 ans ;</li> <li>- faible niveau hépatique de CYP 2D6 chez le fœtus puis augmente après la naissance d'environ 2/3 du niveau adulte entre 1 mois et 5 ans.</li> <li>- Les CYP 2C9 et 2C19, les plus abondants des CYP 2 dans le foie adulte, apparaissent dans la semaine après la naissance (environ 30% des niveaux adultes jusqu'à 1 an) ;</li> <li>- Le CYP 1A2 apparaît entre 1 et 3 mois et atteint 50% du niveau adulte à 1 an.</li> </ul> L'activité des enzymes de la phase II est généralement réduite à la naissance ce qui pourrait entraîner une plus faible détoxification et élimination chez les enfants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- capacités de glucuronidation très faible chez les nouveau-nés (activité 2,5 fois plus faible à la naissance/adulte) qui atteignent le niveau adulte vers 3-4 ans,</li> <li>- acétylation et sulfatation plus importantes chez les nouveau-nés atteignant rapidement le niveau adulte ;</li> <li>- activité estérase 2 à 10 fois plus faible chez les nouveau-nés / adultes ;</li> <li>- maturation complexe des capacités métaboliques du glutathion : les iso-enzymes mûrissent à différents moments ;</li> </ul> → Au niveau hépatique, le taux de détoxification (ou activation) pourrait être moins efficace et les temps de demi-vie des xénobiotiques allongés chez les nouveau-nés.
Métabolisme au niveau pulmonaire	Système enzymatique se développe encore après la naissance (CYP P450 mono-oxygénase, glutathion S-transférase, hydrolases époxyde, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase).

ELIMINATION	
Reins	<p>La capacité rénale du jeune enfant dépasse celle de l'adulte et atteint la capacité rénale adulte vers 1 an.</p> <p>Le débit sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire sont faibles à la naissance et atteignent les niveaux adultes respectivement à environ 3-5 mois et 7-12 mois.</p> <p>La sécrétion tubulaire est faible chez le nouveau-né et atteint des niveaux adultes vers 1 an.</p> <p>Allongement du temps de demi-vie des xénobiotiques ou de leurs métabolites dans le plasma sanguin (jusqu'à 3 fois) qui atteint sa valeur « adulte » entre 2 et 6 mois après la naissance.</p>
Voies biliaires	<p>Capacité à éliminer les substances chimiques dans la bile chez les nouveau-nés diminuée.</p> <p>La sécrétion des acides biliaires est faible chez les nouveau-nés et atteint des niveaux adultes vers 6 mois.</p>
Poumons	<p>Activité respiratoire augmentée chez l'enfant à cause d'une demande calorique importante entraînant d'une part une augmentation de l'absorption par inhalation des xénobiotiques volatils ou sous forme d'aérosol et d'autre part, une augmentation du potentiel pour éliminer ces toxiques ou leurs métabolites par expiration.</p>

D'un point de vue toxicodynamique, les enfants présentent des différences par rapport aux adultes. L'organisme en développement subit de nombreux événements complexes de régulation de la croissance, de différenciation cellulaire et de morphogénèse. L'interférence avec ces événements, de mutations ou altérations des divisions cellulaires, des activités hormonales ou enzymatiques par exemple, peut entraîner des impacts négatifs significatifs sur le développement. De nombreux facteurs environnementaux, incluant les substances chimiques, peuvent avoir un impact sur le développement. En général, la sensibilité des effets dépend de la substance chimique, de l'effet toxique observé et de la période de développement pendant laquelle l'exposition a lieu.

Jusqu'à l'adolescence, certains organes et tissus continuent de se développer et arrivent à maturité à différents moments :

- Le système nerveux central : maturation à l'adolescence ;
- Le système pulmonaire : maturation alvéolaire vers 2 ans ;
- Le système immunitaire : développement terminé à 12 ans ;
- Les reins : fonctionnels vers 1 an ;
- Le squelette : en développement jusqu'à l'âge adulte ;
- Les organes et/ou systèmes impliqués dans l'absorption et le métabolisme : système gastro-intestinal : mature vers 1 an ;
- Les organes reproducteurs : fonctionnels à l'adolescence.

Les phases de développement et de croissance rapide lors de l'enfance (prolifération, différenciation, migration et maturation cellulaire) constituent des fenêtres de sensibilité aux substances chimiques pouvant entraîner une perturbation de certains systèmes ou organes non matures à la naissance.

Ainsi, les enfants pourraient être plus sensibles aux effets pouvant être induits par des substances chimiques que les adultes dans certains cas et moins sensibles dans d'autres cas.

## **Synthèse des positions des différents organismes**

### VTR à seuil de dose

Selon les différents organismes, plusieurs écoles de pensée s'affrontent. Certains considèrent que les VTR protègent l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles telles que les enfants. *A contrario*, d'autres organismes considèrent qu'il est nécessaire d'adapter les VTR existantes pour protéger les populations les plus sensibles (application d'un facteur d'incertitude supplémentaire) ou de construire des VTR spécifiques aux enfants. Les VTR chroniques par inhalation du mercure constituent un bon exemple des différentes démarches existantes (cf. annexe 3).

### **Les VTR élaborées protègent toute la population**

Certains organismes, tels que l'US EPA, l'ATSDR et Santé Canada, considèrent que les VTR à seuil protègent l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles (US EPA, 2002 et 2009 ; Santé Canada, 1994 ; Chou *et al.*, 1998 ; Pohl et Abadin, 1995). Un des facteurs d'incertitude appliqué à la dose critique, le facteur d'incertitude interindividuel  $UF_H$ , a pour objectif de tenir compte des populations sensibles (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, etc.) et des différences de réponses toxicocinétiques (polymorphismes dans les enzymes du métabolisme par exemple) ou toxicodynamiques (sensibilités différentes au niveau de la cible, par exemple différence de nombre de récepteurs), sans pour autant viser les sujets les plus sensibles (notion de sujets hypersensibles). Ainsi, il prend en compte la variation de sensibilité dans l'ensemble de la population humaine alors que l'étude clé a été réalisée sur un groupe restreint (ex. étude réalisée en milieu professionnel) ou sur des animaux de laboratoire, dont la variabilité interindividuelle est réduite en raison d'échantillons de petite taille et à la représentativité limitée. En effet, l'homogénéité génétique, la stabilité des conditions de vie et l'absence de maladie particulière chez les animaux de laboratoire ne reflètent qu'une très faible variation d'effets d'un individu à l'autre par rapport à ce qui se passe chez l'Homme (hétérogénéité génétique, modes de vie très différents d'une sous population à l'autre, facteurs de risque associés, présence de pathologies particulières, états hormonaux hétérogènes, présence de sous groupes sensibles, etc.). Ainsi, l'US EPA, l'ATSDR et Santé Canada préconisent l'application d'un facteur d'incertitude de 10 par défaut pour prendre en compte cette variabilité interindividuelle et protéger toute la population, y compris les populations les plus vulnérables. Ce facteur peut être diminué et fixé à 3 ou 1 si on dispose de données suffisantes chez des populations sensibles et pour des périodes d'exposition particulières.

Concernant l'applicabilité de l'approche Threshold of Toxicological Concern (TTC)<sup>14</sup> aux enfants, le Scientific Committee on Food (SCF) considère que les différences de toxicocinétique entre les nourrissons et les enfants/ adultes sont transitoires et généralement ne dépassent pas un facteur de 5. Cela implique qu'aux faibles expositions, les nouveau-nés, dès les premières semaines de vie, sont capables de métaboliser et éliminer les substances. De ce fait, l'EFSA considère que l'approche TTC s'applique à l'ensemble de la population, y compris les nourrissons et les enfants mais qu'il est nécessaire de convertir les valeurs en prenant en compte le poids corporel (EFSA, 2012) (cf. Figure 5). En effet, les valeurs de l'approche TTC sont exprimées en  $\mu\text{g}/\text{personne}/\text{j}$  pour une personne de 60 kg et pourraient donc ne pas être protectrices pour les nourrissons et les enfants. Cette approche pourrait s'appliquer aux nourrissons de moins de 6 mois pour lesquels le métabolisme et les processus d'élimination ne sont pas encore matures si l'exposition estimée est comprise dans l'intervalle des valeurs TTC.

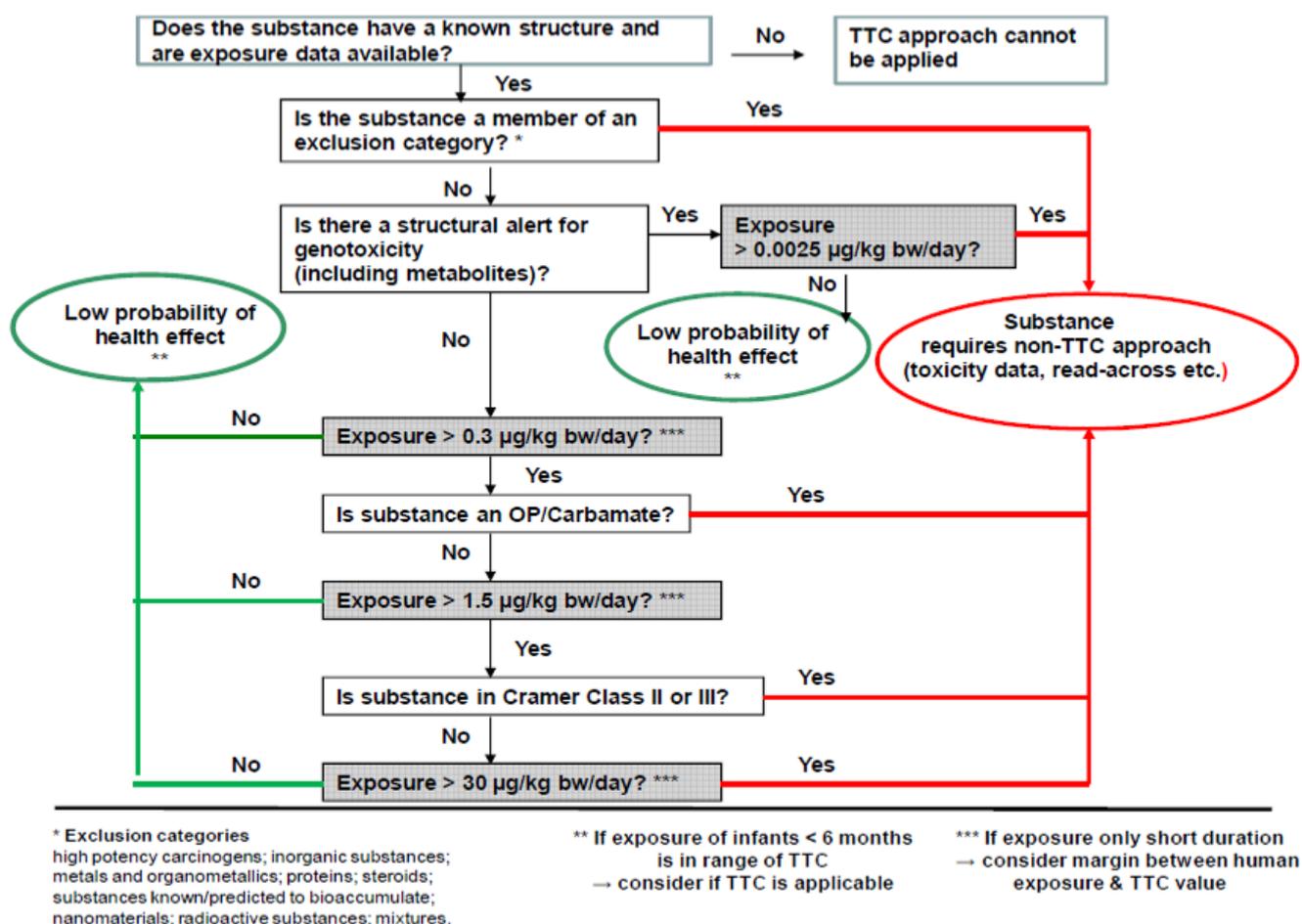


Figure 5 : Schéma global de l'approche TTC appliquée par l'EFSA (EFSA, 2012)

<sup>14</sup> Outil d'évaluation des risques basé sur le principe d'établir un seuil d'exposition humaine pour les substances chimiques en dessous duquel il y a une très faible probabilité d'effets néfastes pour la santé humaine. Il permet d'identifier un niveau de sécurité d'exposition basé sur la structure chimique et la toxicologie connue des substances chimiques qui partagent des caractéristiques structurales similaires.

- **Les VTR existantes ne protègent pas les populations les plus sensibles, dont les enfants**

Certains organismes, tels que le Danish EPA, le KEMI, le RIVM, l'OEHHA et l'ECHA, considèrent que les VTR élaborées ne protègent pas les populations les plus sensibles, dont les enfants. Cette position repose notamment sur le fait que les paramètres physiologiques (masse, taille) et enzymatiques sont différents. En effet, certains paramètres peuvent affecter la susceptibilité des enfants aux substances chimiques tels qu'une surface corporelle plus importante en rapport au poids, un taux métabolique plus important, une consommation en oxygène plus importante, etc. Des organes tels que le foie et les reins ne sont pas complètement fonctionnels pour métaboliser correctement les substances chimiques et les excréter ce qui peut entraîner des accumulations et des effets supplémentaires. Enfin, certains systèmes (immunitaires ou neurologiques) ne sont pas complètement développés et sont des cibles faciles pour les substances chimiques. Les enfants constituent donc une sous-population sensible aux substances chimiques. De ce fait, certains organismes considèrent que les VTR élaborées ne protègent pas les populations les plus sensibles telles que les enfants et préconisent :

- soit l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire,
- soit l'application de la VTR à partir d'un certain âge,
- soit la construction de VTR spécifiques.

### **Facteur additionnel pour protéger les populations sensibles dont les enfants**

Le premier organisme à préconiser l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire a été le NRC en 1993. Dans son rapport intitulé « Pesticides in diet of infants and children », le NRC recommande l'élaboration d'une nouvelle approche d'évaluation des risques tenant compte de la spécificité des enfants lors de l'évaluation des impacts potentiels de leurs expositions aux contaminants environnementaux (NRC, 1993). Le NRC reconnaît que les organes et systèmes en cours de maturation des enfants pourraient être plus susceptibles aux effets des substances chimiques. Du fait de différences physiologiques entre les enfants et les adultes, le NRC recommande que les différences de susceptibilité des individus matures ou immatures soient étudiées systématiquement lors des études de toxicité. En attendant que cette recommandation soit largement suivie, le NRC préconise l'application d'un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 si des preuves d'une toxicité développementale existent ou si les études de toxicité ayant trait aux enfants semblent incomplètes. Cette recommandation du NRC a été intégrée dans l'US Food Quality Protection Act (1996) afin que les normes ayant trait aux résidus de pesticides dans les aliments soient fixées de telle manière à être suffisamment sévères pour protéger la santé des enfants. Dans l'interprétation de la loi, l'US EPA (1999) a considéré que le facteur d'incertitude interindividuel par défaut de 10 protège dans la majorité des cas la santé des enfants quand les données sur la toxicité sur le développement sont disponibles. Cependant, lorsque des données spécifiques sur la santé des enfants ne sont pas disponibles ou inadapté pour un pesticide en particulier, l'application d'un facteur d'incertitude supplémentaire est recommandée pour prendre en compte la possibilité que les enfants soient significativement plus sensibles que les adultes. En

pratique, un facteur additionnel de 3 ou 10 peut être appliqué. Dans des documents produits par l'Office of Prevention Pesticides and Toxic Substances (OPPTS) dans le cadre du processus de détermination d'éligibilité de ré-homologation des pesticides organophosphorés, un facteur de sécurité de 10 a été ajouté lors de l'élaboration de la VTR afin de prendre en compte la toxicité prénatale et postnatale de ces pesticides ou lorsque les données toxicologiques et celles liées à l'exposition sont jugées incomplètes (Danish EPA, 2001 ; KEMI, 2003 ; INSPQ, 2007).

Renwick a étudié la variabilité toxicocinétique et la variabilité toxicodynamique de manière séparée, à l'aide de plusieurs études réalisées chez l'adulte sain et a montré que les différences toxicocinétiques étaient généralement plus importantes que les différences toxicodynamiques et qu'un facteur de 4 était suffisant pour prendre en compte la variabilité toxicocinétique de 99 % des individus adultes sains pour 80 % des substances étudiées. D'autres études (Renwick *et al.* 2000a, 2000b ; Dorne *et al.* 2001, 2002 ; Walton *et al.* 2001 cité dans Afsset, 2007) ont ensuite évalué la validité du facteur de 3,16 proposé par l'OMS pour les différences toxicocinétiques ( $UF_{H-TK}$ ), en utilisant des données humaines sur la cinétique de certains médicaments métabolisés par le cytochrome P450 1A2. Leurs conclusions étaient que si 99 % de la population adulte saine était couverte par ce facteur, il ne s'appliquait pas aux femmes enceintes, aux personnes âgées, aux enfants ou encore aux patients atteints de maladies hépatiques. Par ailleurs, il était totalement inadapté pour les nouveau-nés (99 à 100 % des individus non couverts) et pour les femmes enceintes à terme (50 % des individus non couverts). Les auteurs proposaient l'application d'un facteur supplémentaire pour les substances substrats du cytochrome P450 1A2 lorsque les populations cibles étaient les nouveau-nés. De même pour les substances métabolisées par le cytochrome P450 2D6, ils précisait que pour couvrir 95 à 99 % des individus métaboliseurs rapides, métaboliseurs lents, des personnes âgées et des enfants, les facteurs variaient respectivement de 2,6 à 4,1, de 15 à 18, de 5 à 8,4 et de 22 à 45. Enfin, les analyses effectuées sur les variations dans la glucuronidation ont montré des différences moindres, puisque le facteur 3,16 couvrirait 99 % de la population générale, excepté les nouveau-nés et les individus atteints de pathologies hépatiques ou rénales (Afsset, 2007).

En 2001, le **Danish EPA** a recommandé fortement la conduite d'une évaluation de risque spécifique aux enfants, y compris les enfants à naître, pour les substances présentes dans des produits destinés aux enfants (ex. jouets, cosmétiques, puériculture, additifs alimentaires, etc.). Dans le cas où les données seraient insuffisantes pour évaluer la susceptibilité des enfants, il recommande de prendre des mesures de sécurité supplémentaire dans la fixation de VTR (choix d'un facteur d'incertitude supplémentaire) pour des substances présentes dans des produits destinées aux enfants (Danish EPA, 2001).

En Suède, le **KEMI**<sup>15</sup> a identifié en 2003 une série de facteurs reflétant les différences de sensibilité d'un individu à l'autre : l'âge, le polymorphisme génétique, le sexe, les pathologies et le

---

<sup>15</sup> *Kemikalieinspektionen* (Inspection des substances chimiques)

mode de vie influent de manière significative sur les individus. Pour tenir compte de la variabilité de sensibilité dans la population adulte saine, le KEMI propose l'application d'un facteur d'incertitude inter-espèce  $UF_H$  de 3 à 5 pour la composante toxicocinétique et de 3,2 (3,16) pour la composante toxicodynamique en l'absence de connaissances suffisantes pour proposer une alternative solide à cette valeur. Le KEMI propose ainsi l'application d'un facteur  $UF_H$  de 10 à 16 pour la construction d'une VTR à seuil, en précisant qu'il ne couvre pas l'ensemble des sous-groupes de population identifiés comme étant à risque. Aucune tentative n'a été faite par le KEMI pour proposer un facteur d'incertitude couvrant l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles. Les différences de sensibilité dues à des polymorphismes génétiques varient beaucoup selon les individus et dans la plupart des cas, on ne dispose pas de données suffisantes sur la toxicocinétique/dynamique et sur les effets induits chez les populations sensibles pour déterminer l'importance de facteurs influant sur les différences de sensibilités. La diversité des possibilités ne permet pas non plus de proposer un facteur particulier pour prendre en compte les différentes pathologies ou modes de vie. Le KEMI préconise de se baser sur le jugement d'experts au cas par cas en fonction des substances, des effets mis en évidence, des mécanismes d'action et des expositions. En effet, le moment de l'exposition à une substance peut être un facteur important au vue des périodes critiques d'exposition où la susceptibilité des individus peut être exacerbée, à savoir au moment de la conception, pendant les périodes pré- et post-natales, l'enfance et l'adolescence, ainsi que pendant la grossesse. Certains organes ou systèmes sont particulièrement vulnérables aux substances chimiques pendant leur développement (systèmes nerveux, immunitaire, reproduction et endocrine). Le KEMI recommande d'essayer de réaliser une évaluation de risque sanitaire pour le fœtus, l'enfant, l'adolescent pour les substances chimiques et les produits auxquels ils pourraient être exposés. Une batterie complète de tests incluant une évaluation des effets sur la reproduction, le développement et la neurotoxicité chez des animaux adultes doit être complétée par des études sur des animaux jeunes. Dans le cas où les données sont insuffisantes pour évaluer la susceptibilité des enfants (dont les enfants à naître), le KEMI suggère l'application d'un facteur d'incertitude supplémentaire de 1 à 10 pour prendre en compte le manque de donnée (KEMI, 2003).

Sans remettre en cause l'application d'un facteur d'incertitude interindividuel  $UF_H$  qui protégerait les enfants, le **RIVM** considère important de garder à l'esprit l'existence de sous-groupes de population plus sensibles (telles que les enfants) à prendre en compte dans les évaluations des risques. Ainsi, il recommande de vérifier systématiquement que les enfants sont suffisamment protégés par les facteurs d'incertitude par défaut et le cas échéant d'utiliser au cas par cas un facteur additionnel pour protéger des populations sensibles dont les enfants (RIVM, 2002 et 2007). Le RIVM propose un arbre de décision afin de déterminer si un facteur d'incertitude supplémentaire est nécessaire pour protéger les enfants des effets adverses d'une substance chimique (cf. Figure 6).

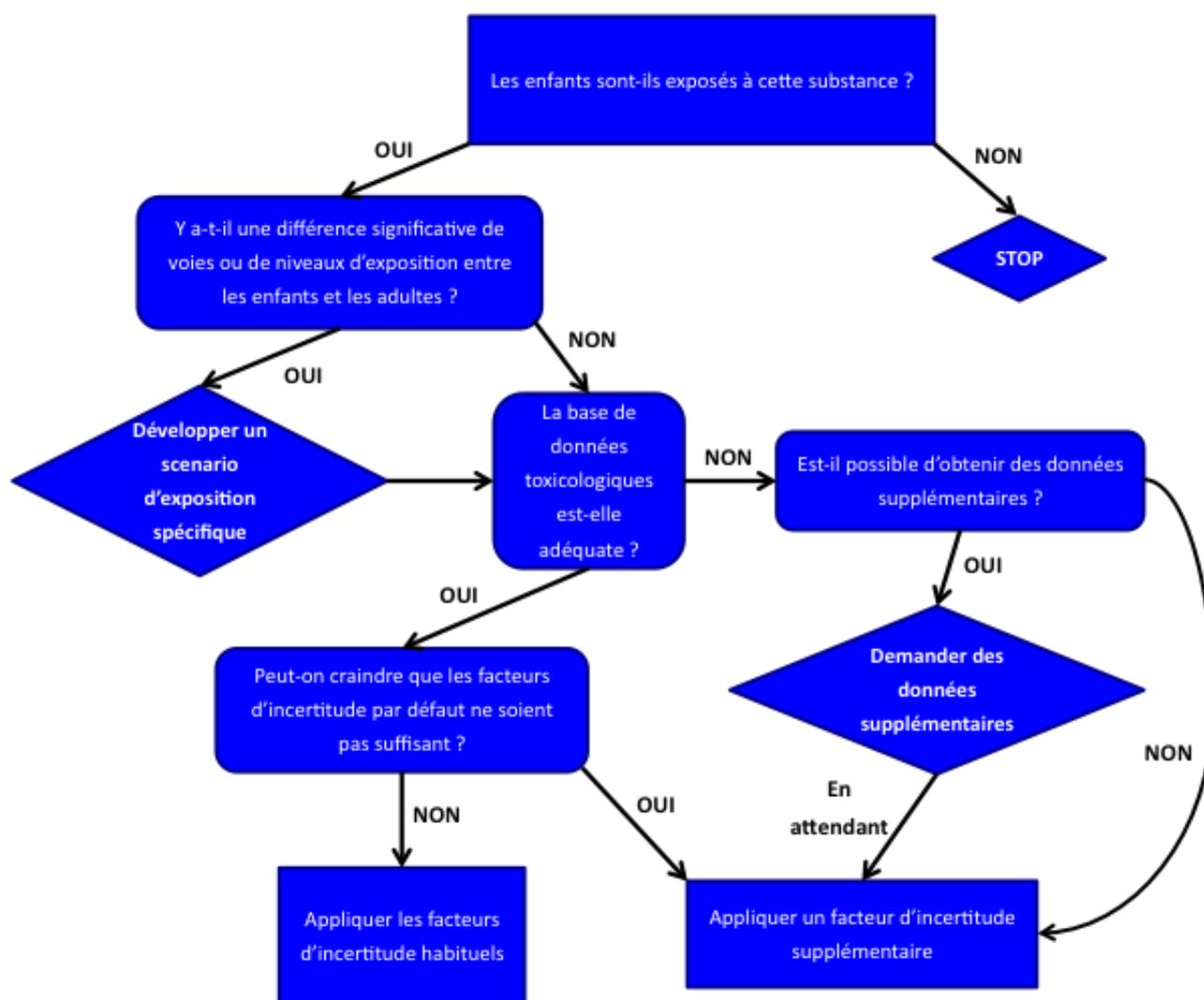


Figure 6 : Arbre de décision pour évaluer les risques chez les enfants (RIVM, 2007)

En 2008 dans son guide méthodologique pour dériver des REL par inhalation pour des effets non cancérogènes, l'**OEHHA** indique que les REL construites protègent tous les individus y compris les populations à risque (OEHHA, 2008). A cause de la très forte variabilité présente chez l'Homme, il est possible que les REL élaborées ne protègent pas les individus hypersensibles (*i.e.* ceux présentant une réponse extrêmement rare ou idiosyncrasique qui ne peut pas être prédite par des études toxicologiques ou épidémiologiques de taille raisonnable). Cependant, l'OEHHA essaye dans la mesure du possible d'identifier à partir de la littérature les différentes sous-populations vulnérables pour chaque substance et de les prendre en compte dans la construction des REL. Pour ce faire, quand des données sont disponibles pour une population vulnérable, l'OEHHA recommande de les intégrer dans un modèle PBPK ou d'adapter la valeur du facteur d'incertitude interindividuel  $UF_H$  pour protéger cette population sensible. Classiquement, quand les données sont insuffisantes pour développer un modèle PBPK fiable, un facteur d'incertitude interindividuel est appliqué pour prendre en compte la variabilité dans la population humaine, y compris les susceptibilités aux substances chimiques des sous-populations sensibles (enfants, femmes enceintes et fœtus, personnes âgées, personnes malades, etc.). Afin de protéger les nouveau-nés

et les enfants des potentiels effets néfastes des toxiques respiratoires, l'OEHHA considère qu'il est approprié d'augmenter la composante toxicocinétique du facteur d'incertitude  $UF_H$  ( $UF_{H-TK}$ ) (valeur par défaut égale à  $\sqrt{10}$ ). Dans le cas de gaz agissant au niveau systémique et les particules qui induisent une exposition systémique par dissolution ou absorption au niveau pulmonaire ou par le tractus gastro-intestinal, l'OEHHA applique un facteur  $UF_{H-TK}$  supplémentaire de 10 par défaut aboutissant à un  $UF_{H-TK}$  total de 30. Pour ce qui concerne les gaz agissant au niveau du site d'entrée sans activation métabolique ou processus cinétique complexe, l'OEHHA préconise l'application d'un  $UF_{H-TK}$  de  $\sqrt{10}$ . Ces facteurs additionnels ne sont pas appliqués au cas où les niveaux d'exposition sont estimés à partir d'une étude incluant l'évaluation d'un sous-groupe de population sensible ; un  $UF_{H-TK}$  de 1 par défaut est alors jugé approprié. En ce qui concerne la composante toxicodynamique, l'OEHHA propose d'appliquer un  $UF_{H-TD}$  supérieur à la valeur par défaut de  $\sqrt{10}$  car les différences entre les enfants et les adultes pourraient être importantes pour certains effets (neurotoxicité, exacerbation de l'asthme, etc.).

### Application de la VTR à partir d'un certain âge

Selon la méthode d'origine définie par le JECFA et le Scientific Committee on Food (SCF), les doses journalières admissibles (DJA) doivent couvrir l'ensemble de la population. Pour ce faire, elles sont établies pour protéger la sous-groupe de population la plus sensible en se basant sur l'effet le plus sensible. Les facteurs d'incertitude utilisés pour dériver une DJA couvrent entre autre les différences inter-espèces et intra-espèce (grossesse, âge, ...) (OMS, 2009).

Cependant, l'effet le plus sensible n'est pas toujours le plus pertinent pour certains sous-groupes de population. Par exemple, il est nécessaire de s'assurer que la DJA permet de protéger l'embryon /foetus de possible effets *in utero*. Si la DJA a été construite sur la base d'une toxicité développementale (foeto/embryotoxicité) ou d'autres effets spécifiques d'une sous-population pour une substance ne présentant pas de NOAEL pour d'autres effets, il pourrait être conseillé de fixer une seconde DJA moins conservatrice pour le reste de la population, c'est-à-dire pour les hommes et les femmes hors âge de procréer (OMS, 2009).

Les conclusions du colloque ILSI Europe (Clayton, 1998) sur l'applicabilité des DJA aux nourrissons et jeunes enfants indiquaient que les DJA ne s'appliquaient pas aux nouveau-nés et nourrissons de moins de 12 semaines (période de maturation des processus d'élimination et des enzymes métabolisant les xénobiotiques) (OMS, 2009).

### Construction de VTR spécifiques aux enfants

Dans le cadre du règlement REACH, des DNEL peuvent être dérivés pour différentes populations (population générale et population professionnelle) (ECHA, 2010). Dans de rares cas, il peut être pertinent d'élaborer une DNEL pour certaines sous-populations plus sensibles. Les différences toxicocinétiques et toxicodynamiques entre les adultes et les enfants peuvent rendre les enfants plus ou moins sensibles aux effets toxiques d'une substance. Une autre raison pour établir une **DNEL spécifique d'un sous-groupe de population** est l'existence d'une exposition spécifique nécessitant une évaluation de risque sanitaire pour cette sous-population (ex. exposition des enfants *via* les jouets). Afin de prendre en compte cette sensibilité particulière des enfants lors de

la construction de DNEL, un facteur d'incertitude supérieur au facteur intra-espèce de 10 par défaut devrait être envisagé quand les deux critères suivants sont remplis :

- Il existe des effets sur des organes ou des fonctions sensibles lors du développement et de la maturation au début de la vie (en particulier les systèmes nerveux, reproducteur, endocrinien ou immunitaire et les voies métaboliques) mis en évidence, par exemple, dans des études chez des animaux adultes, des études épidémiologiques, des études *in vitro* et/ou des SARs (relation structure activité) ;
- Il manque des données chez des animaux juvéniles.

Ces critères s'appliquent aussi pour l'enfant à naître.

L'OEHHA a été mandaté pour établir des valeurs guides sanitaires (Health Guidance Value = HGV) spécifiques aux enfants. Le Health and Safety Code a demandé à l'OEHHA d'identifier les contaminants chimiques fréquemment trouvés dans les écoles (sol) et de déterminer les substances les plus problématiques pour lesquelles il existe des sensibilités physiologiques spécifiques aux enfants. Avant que ne soient listées les substances les plus préoccupantes, l'OEHHA a dû également évaluer et publier des HGV pour 5 substances : cadmium, chlordane, heptachlor/heptachlor époxyde, méthoxychlor et nickel. Les HGV établies seront utilisées dans les évaluations de risques dans les écoles californiennes existantes ou en projet.

L'OEHHA s'est focalisé dans un premier temps sur l'évaluation des effets non cancérogènes des substances identifiées en attendant d'avoir une méthode pour développer des HGV spécifiques aux enfants pour les effets cancérogènes. Ces valeurs spécifiques aux enfants sont nommées « **child-specific reference dose** » (**chRD**) pour la voie orale et « **child-specific reference concentration** » (**chRC**) pour la voie inhalée. Ces ChRD ont pour objectif de protéger les écoliers, de la maternelle jusqu'à 18 ans, ainsi que les jeunes enfants gardés en crèches ou garderies situées dans une école.

Afin d'évaluer ou de développer ces chRD, l'OEHHA a suivi la méthode suivante :

- Choix de l'étude clé : L'OEHHA propose de retenir les études sur les espèces les plus sensibles et mettant en évidence les effets les plus sensibles.

Du fait des fenêtres d'exposition au cours desquelles une prolifération et une différenciation cellulaire ont lieu dans des organes spécifiques pendant l'enfance, l'OEHHA s'efforce de se baser sur des études réalisées chez des animaux juvéniles (ou chez des enfants) plutôt qu'une étude chez l'adulte (animal ou Homme), même quand celles-ci présentent un plus grand nombre de doses ou un nombre plus important d'animaux. L'OEHHA souligne que les données empiriques chez les jeunes animaux peuvent être complexes à évaluer. La sensibilité des enfants dépend souvent de l'organe en question et de son stade de développement. Il existe des périodes de développement structurel et fonctionnel pendant les périodes pré- et postnatale jusqu'à l'adolescence. Pendant ces périodes critiques, une structure ou une fonction particulière est plus sensible à la perturbation due aux interactions entre une substance chimique et l'organe/tissu cible. De plus, les lésions peuvent ne pas être évidentes jusqu'à un stade de développement ultérieur. Dans de rares cas, les données issues d'études chez des adultes peuvent être utilisées si elles sont de très bonne qualité et si les données permettent de conclure sur la vulnérabilité du développement chez de jeunes animaux. Il est également possible d'intégrer des études réalisées chez des

adultes pour documenter le mécanisme biologique expliquant une plus forte sensibilité de l'enfant et pour justifier l'application d'un facteur de sécurité approprié s'il n'existe pas d'étude réalisée dans une population jeune.

L'OEHHA se laisse la possibilité d'utiliser comme étude clé les études sur le développement s'il est raisonnable de considérer que les effets sur l'organe cible observé chez les animaux juvéniles peuvent apparaître sur le même organe en développement après la naissance chez l'Homme. En effet, il n'existe quasiment pas d'étude comparant un même effet observé chez des animaux juvéniles et chez des animaux adultes. Si des études *in utero* ou pendant la lactation existent, l'OEHHA se laisse la possibilité de les retenir également comme étude clé si l'organe cible continue de se développer pendant l'enfance.

- Choix de la dose critique la plus faible si plusieurs études évaluent le même effet avec différents tests ;
- Facteurs d'incertitude : Possibilité d'ajouter un facteur d'incertitude en cas de manque des données sur les effets les plus sensibles.

Jusqu'à la mise en place de ce programme, les VTR existantes pour les effets non cancérogènes, construites pour la plupart à partir de données humaines ou animales chez l'adulte, étaient utilisées par l'OEHHA. Entre 2003 et 2004, l'OEHHA a sélectionné 19 substances chimiques : endosulfan, manganèse, pentachlorophénol, toluène, plomb, arsenic, aldrine, atrazine, DDE, DDT, dieldrine, endrine, hexachlorobenzène, lindane, malathion, perchloroéthylène, perméthrine, sélénium et trichloroéthylène. Les ChRD élaborées à ce jour sont rapportées dans le Tableau V.

**Tableau V : Tableau des Child-specific References Dose (ChRD) établies par l'OEHHA (mise à jour 22/06/2009)<sup>16</sup>**

Substances	ChRD (mg/kg/j)	Date
Atrazine	$6,0 \cdot 10^{-3}$	Octobre 2007
Cadmium	$1,1 \cdot 10^{-5}$	Décembre 2005
Chlordane	$3,3 \cdot 10^{-5}$	Décembre 2005
Chlorpyrifos	$1,0 \cdot 10^{-4}$	Juin 2010
Deltaméthrine	$1,0 \cdot 10^{-4}$	Octobre 2007
Dieldrine	Pas de construction de Child-RfD Recommandation de la RfD de l'US EPA ou de la MRL de l'ATSDR = $5 \cdot 10^{-5}$	Novembre 2007
Endosulfan	$3,3 \cdot 10^{-4}$	Mars 2006 (draft)
Heptachlor	$3,0 \cdot 10^{-5}$	Décembre 2005
Heptachlor époxyde	$1,3 \cdot 10^{-5}$	Décembre 2005
Malathion	Non construction de child-RfD (manque donnée)	Novembre 2007
Manganèse	$3 \cdot 10^{-2}$	Juin 2006
Méthoxychlor	$2,0 \cdot 10^{-5}$	Décembre 2005
Nickel	$1,1 \cdot 10^{-2}$	Décembre 2005
Paraquat	$7 \cdot 10^{-5}$	Août 2010 (draft)
Pentachlorophenol	$1 \times 10^{-3}$	Juin 2006

<sup>16</sup> [http://oehha.ca.gov/public\\_info/public/kids/chrds.html](http://oehha.ca.gov/public_info/public/kids/chrds.html)

Tableau VI : Synthèse des méthodes de construction des VTR à seuil applicables aux enfants

Organismes	Méthode de prise en compte des enfants dans la construction de VTR à seuil	Remarques	Référence
<b>US EPA</b> (USA)	Les VTR élaborées protègent toute la population ( $UF_H$ )		US EPA, 2002 et 2009
<b>ATSDR</b> (USA)			Chou <i>et al.</i> , 1998 ; Pohl et Abadin, 1995
<b>Santé Canada</b> (Canada)			Santé Canada, 1994
<b>NRC</b> (USA)	Les VTR existantes ne protègent pas les populations les plus sensibles → Facteur additionnel pour protéger les populations sensibles dont les enfants	Facteur d'incertitude supplémentaire de 10 si des preuves d'une toxicité développementale existent ou si les études de toxicité ayant trait aux enfants semblent incomplètes.	NRC, 1993
<b>Danish EPA</b> (Danemark)		Recommandation de prendre des mesures de sécurité supplémentaire dans la fixation de VTR comme le choix d'un facteur d'incertitude supplémentaire, si données insuffisantes pour évaluer la susceptibilité des enfants.	Danish EPA, 2001
<b>KEMI</b> (Suède)		Suggestion d'appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire de 1 à 10 pour prendre en compte le manque de donnée pour évaluer la susceptibilité des enfants (dont les enfants à naître)	KEMI, 2003
<b>RIVM</b> (Pays-Bas)		Recommandation de vérifier systématiquement que les enfants sont suffisamment protégés par le facteur d'incertitude par défaut $UF_H$ et le cas échéant d'utiliser au cas par cas un facteur additionnel pour protéger des populations sensibles dont les enfants (arbre de décision).	RIVM, 2002 et 2007
<b>OEHHA</b> (USA)		Pour les VTR par inhalation : adapter l' $UF_H$ pour protéger les populations sensibles en ↗ de la composante toxicocinétique de l' $UF_H$ ( $UF_{H-TK}$ ) (valeur par défaut égale à $\sqrt{10}$ ) :	OEHHA, 2008

		<p>- pour les gaz agissant au niveau systémique et les particules qui induisent une exposition systémique par dissolution ou absorption au niveau pulmonaire ou par le tractus gastro-intestinal : facteur <math>UF_{H-TK}</math> supplémentaire de 10 par défaut aboutissant à un <math>UF_{H-TK} = 30</math> ;</p> <p>- pour les gaz agissant au niveau du site d'entrée sans activation métabolique ou processus cinétique complexe, <math>UF_{H-TK}</math> de <math>\sqrt{10}</math>.</p> <p>Ces facteurs additionnels non appliqués si les niveaux d'exposition sont estimés à partir d'une étude incluant l'évaluation d'une sous population sensible (<math>UF_{H-TK} = 1</math> par défaut).</p> <p>↗ de la composante toxicodynamique : application d'un <math>UF_{H-TD} &gt; \sqrt{10}</math> (valeur par défaut)</p>	
<b>JECFA – FAO/OMS</b>	Les VTR existantes ne protègent pas les populations les plus sensibles → Application de la VTR à partir d'un certain âge	Les DJA ne s'appliquent pas aux nouveau-nés et nourrissons de moins de 12 semaines (période de maturation des processus d'élimination et des enzymes métabolisant les xénobiotiques).	OMS, 2009
<b>ECHA</b> (Union Européenne)	Les VTR existantes ne protègent pas les populations les plus sensibles → Construction de VTR spécifiques aux enfants	<p>Dans le cadre de REACH, possibilité de construire des DNEL spécifiques d'une sous-population, dont les enfants.</p> <p>Ajout d'un facteur d'incertitude supérieur au facteur <math>UF_H</math> de 10 par défaut quand les 2 critères suivants sont remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- existence d'effets sur des organes ou des fonctions sensibles lors du développement et de la maturation au début de la vie mis en évidence, par exemple, dans des études chez des animaux adultes, des études épidémiologiques, des études <i>in vitro</i> et/ou des SARs,</li> <li>- manque des données chez des animaux juvéniles.</li> </ul>	ECHA, 2010
<b>OEHHA</b> (USA)		Child-reference dose ou concentration – objectif de protéger les écoliers, de la maternelle jusqu'à 18 ans, ainsi que les jeunes enfants gardés en crèches ou garderies situées dans une école (VTR sites et sols pollués)	OEHHA, 2005

### VTR sans seuil de dose

Le risque de cancer, suite à une exposition entre la période de conception et la puberté à des polluants environnementaux cancérigènes, peut être différent du risque suite à une exposition à l'âge adulte. L'exposition à des cancérigènes tôt dans la vie pourrait entraîner un risque plus important de cancer vie entière pour plusieurs raisons :

- Le cancer est un processus multi-étapes et l'occurrence des premières étapes pendant l'enfance augmente les chances que le processus entier ait lieu et qu'un cancer apparaisse au cours de la vie.
- Les tissus en développement ou subissant une croissance rapide pourraient être particulièrement vulnérables aux agents cancérigènes. Pendant ces périodes de prolifération cellulaire, il existe un rapide renouvellement de l'ADN et un risque accru de mauvaises réparations des lésions (i.e. cassure de l'ADN, liaisons transversales, adduits) ou des altérations entraînant des modifications permanentes de l'ADN (i.e. mutation, altération de la méthylation de l'ADN).
- Pendant le développement, une forte proportion de cellules sont des cellules souches indifférenciées et donc représente une population cible de cellules somatiques capables de transmettre les modifications de l'ADN lors de futures divisions cellulaires.
- Une plus grande sensibilité aux cancérigènes hormonaux pourrait être attendue lors d'une exposition pendant l'enfance puisque le développement d'un grand nombre d'organes/systèmes est sous contrôle hormonal.
- D'autres facteurs pourraient jouer un rôle sur l'augmentation du risque de cancer suite à une exposition pendant une période de développement tels que des différences d'activité immunologiques, l'absorption intestinale, l'excrétion biliaire et rénale, la distribution dans le sang et les graisses ou l'expression de systèmes enzymatiques pouvant activer ou détoxifier les cancérigènes.

Des données chez l'Homme et chez l'animal sur plusieurs cancérigènes (ex : diéthylstilbestrol, radiations ionisantes) suggèrent que des expositions au début de la vie pourraient entraîner un plus grand risque de cancer par rapport à des expositions plus tard dans la vie. Plusieurs organismes, le bureau fédéral de l'environnement allemand (UBA, 2001), l'US EPA (US EPA, 2005b) et l'OEHHA (OEHHA, 2009), ont évalué de manière quantitative les effets de périodes d'exposition à des cancérigènes sur la réponse cancérigène dans des études expérimentales chez l'animal. Ces organismes proposent une méthode pour prendre en compte cette sensibilité particulière des enfants dans les évaluations de risques sanitaires.

L'approche de l'**Umwelt Bundesamt** (UBA), bureau fédéral de l'environnement allemand, concernant la sensibilité renforcée des enfants se base surtout sur le fait qu'en cas de mutagénicité et de cancérogénèse prouvée, l'impact d'une exposition sur les enfants est supérieur par rapport aux adultes du fait d'une division cellulaire plus rapide pendant la croissance (UBA, 2001).

Cette approche visant à prendre en compte les populations sensibles (par exemple des enfants) date des années 1980 et notamment des études identifiant une plus forte sensibilité du chlorure de vinyle chez de jeunes animaux présentant des effets cancérigènes. Entre 1999 et 2001, l'UBA a voulu clarifier la question de la plus forte sensibilité des enfants concernant les effets cancérigènes. Dans ce cadre, les expériences basées notamment sur les expositions aux

radiations, chlorure de vinyle, nitrosamines, nitroamides, Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), 2-acétylamino-fluorène, benzidine, aflatoxine B1, cycasine, saccharine, uréthane, nickel, etc. ont été prises en compte (cf. annexe 4).

Le taux de divisions cellulaires est significativement augmenté dans les organes des individus juvéniles exposés aux substances chimiques cancérigènes par rapport à des individus adultes. La fixation des dommages d'ADN pré-mutagènes et une plus forte division cellulaire renforcent la cancérogenèse de manière synergique. L'exposition à des substances chimiques cancérigènes pendant la division cellulaire entraîne une plus forte sensibilité du matériel génétique pendant le doublement des chromosomes, une fixation des dommages de l'ADN et d'autres incidents pré-mutagènes comme une mutation permanente et une prolifération des cellules initiées et mutantes, ce qui rend les enfants pendant leur croissance plus sensibles aux effets des substances cancérigènes pour lesquelles la mutagenité est prouvée. Ainsi, l'UBA conclut que la synergie d'un fort taux de division cellulaire des organes d'un organisme en pleine croissance (enfants) et l'exposition aux produits chimiques cancérigènes et mutagènes entraîne une plus forte incidence de tumeurs.

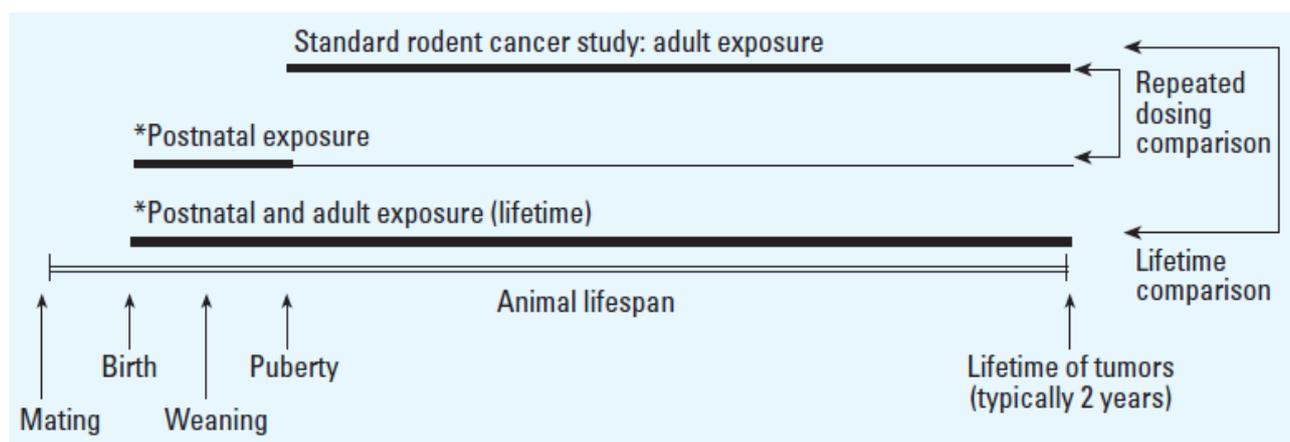
L'UBA recommande de considérer un risque de cancer accru chez les enfants exposés à des substances cancérigènes et mutagènes. La VTR applicable (ERU ou « Unit Risk » ou « Slope factor ») est alors à multiplier par un facteur de 10 pour les enfants âgés de 0 à 5 ans ou d'un facteur de 2 pour les enfants de 6 ans à l'âge d'adulte.

En 1994, le NRC a recommandé à l'**US EPA** de réaliser une évaluation de risque sanitaire pour les enfants quand le risque pouvait être supérieur à celui chez les adultes (NRC, 1994). Pour l'estimation du risque cancérigène, l'US EPA recommande d'intégrer des valeurs spécifiques à la classe d'âge, que ce soit pour l'exposition et la toxicité quand des données étaient disponibles et appropriées. En 2005, l'US EPA a proposé une nouvelle méthode de construction de VTR pour les substances cancérigènes (US EPA, 2005a), accompagnée d'un document traitant de la prise en compte d'une éventuelle plus grande sensibilité aux substances cancérigènes si l'exposition se produit pendant les premières années de la vie (US EPA, 2005b).

L'US EPA a réalisé une revue de la littérature scientifique afin d'évaluer s'il était nécessaire ou non d'ajuster les excès de risque unitaire élaborés sur la base d'études chez l'adulte pour évaluer les risques cancérigènes associés à une exposition précoce. Parmi plusieurs centaines d'études de cancérogenèse animale, 67 substances cancérigènes ont été identifiées mais seules 18 d'entre elles ont été sélectionnées pour intégrer l'analyse quantitative.

Ces études de cancérogenèse ont été triées selon différents scénarios d'exposition (Figure 7) :

- « Exposition répétée » (« Repeated exposure ») : comparaison d'une exposition répétée en période post-natale précoce jusqu'à la période juvénile avec une exposition uniquement à l'âge adulte,
- « Exposition vie entière » (« Lifetime exposure ») : comparaison d'une exposition vie entière (allant d'une exposition post-natale précoce, parfois périnatale, à une exposition à l'âge adulte) comparé à une exposition à l'âge adulte,
- « Exposition aiguë » : comparaison d'une exposition aiguë en début vie et à une exposition aiguë à l'âge adulte (dose unique en sous-cutanée ou intra-péritonéale).



The standard rodent bioassay begins after puberty, and exposures continue for about 2 years. Repeated-dosing studies typically dose during the postnatal period, with observations for tumors at approximately 2 years. Lifetime studies combine postnatal and adult exposures, sometimes beginning with *in utero* exposure. Acute studies (not shown) generally involve one or a few exposure during the *in utero*, preweaning, prepubertal, and adult periods. The adult tumors were often evaluated much earlier than 2 years.

\*Can also include prenatal exposure.

**Figure 7 : Représentation schématique des différents protocoles d'étude de cancérogénèse rapportés dans la revue de la littérature (Barton *et al.*, 2005)**

Plusieurs espèces ou souches ont pu être testées dans une même étude. De même, certaines études présentaient des résultats pour plusieurs tissus.

Neuf substances étaient associées à des expositions répétées en post-natale précoce et à l'âge adulte (« repeated dosing comparison »), huit substances à des expositions vie entière et à l'âge adulte (« lifetime comparison ») et huit substances à des expositions aiguës.

Pour chacune des 18 substances présentant des données quantitatives, une évaluation du mode d'action selon une approche évolution du niveau de preuve (« weight of evidence ») a été réalisée. De nombreux modes d'action ont été identifiés. Six de ces substances agissaient selon un mode d'action non mutagène et 12 selon un mode d'action mutagène (cf. Tableau VII). Sur les 12 substances mutagènes, des études répétées et vie entière étaient identifiées pour 6 substances et des études aiguës pour 8 substances. L'ensemble de ces substances sauf l'éthylnitrosourée (ENU) et la N-méthylnitrosourée (MNU) nécessitait une activation métabolique pour former la substance active cancérogène.

**Tableau VII : Liste des substances considérées dans l'analyse quantitative pour lesquelles des expositions chez des animaux juvéniles et à l'âge adulte sont rapportées dans une même expérience**

Chemical	References	Study type	Mutagenic mode of action
Amitrole	Vesselinovitch 1983	Repeat dosing	
Benzidine	Vesselinovitch et al. 1975b	Repeat dosing	X
Benzo[a]pyrene	Vesselinovitch et al. 1975a	Acute exposure	X
Dibenzanthracene	Law 1940	Acute exposure	X
Dichlorodiphenyltrichloroethane	Vesselinovitch et al. 1979a	Repeat dosing Lifetime exposure	
Dieldrin	Vesselinovitch et al. 1979a	Repeat dosing Lifetime exposure	
Diethylnitrosamine	Peto et al. 1984 Vesselinovitch et al. 1984	Lifetime exposure Acute exposure	X
Dimethylbenz[a]anthracene	Meranze et al. 1969 Pietra et al. 1961 Walters 1966	Acute exposure Acute exposure Acute exposure	X
Dimethylnitrosamine	Hard 1979	Acute exposure	X
Diphenylhydantoin, 5,5-	Chhabra et al. 1993b	Repeat dosing Lifetime exposure	
Ethylnitrosourea	Naito et al. 1981 Vesselinovitch et al. 1974 Vesselinovitch 1983	Acute exposure Acute exposure Acute exposure	X
Ethylene thiourea	Chhabra et al. 1992	Repeat dosing Lifetime exposure	
3-Methylcholanthrene <sup>a</sup>	Klein 1959	Repeat dosing	X
N-Methylnitrosourea	Terracini and Testa 1970 Terracini et al. 1976	Acute exposure Acute exposure	X
Polybrominated biphenyls	Chhabra et al. 1993a	Repeat dosing Lifetime exposure	
Safrole	Vesselinovitch et al. 1979a	Repeat dosing Lifetime exposure	X
Urethane	Chiéco-Bianchi et al. 1963 Choudari Kommineni et al. 1970 De Benedictis et al. 1962 Fiore-Donati et al. 1962 Klein 1966 Liebelt et al. 1964 Rogers 1951	Acute exposure Acute exposure Acute exposure Acute exposure Acute exposure Lifetime exposure Acute exposure	X
Vinyl chloride	Maltoni et al. 1984	Acute exposure Repeat dosing	X

X, chemicals with a mutagenic mode of action. The chemicals listed here are from the list of more than 50 chemicals found to have carcinogenic effects from prenatal or postnatal exposures in animals [Supplementary Table S1]

L'analyse quantitative a été réalisée selon une comparaison des incidences de tumeurs chez des animaux juvéniles et adultes pour estimer la différence potentielle de sensibilité entre une exposition à une substance cancérogène au début de la vie et à l'âge adulte. Il a ainsi été calculé, pour chaque substance, chaque type de tumeurs et pour les deux sexes, un ratio moyen en comparant les risques cancérogènes suite à une exposition juvénile et ceux suite à une exposition à l'âge adulte (cf. Tableau VIII). Si ce ratio est supérieur à 1, l'animal juvénile est considéré comme plus sensible aux cancérogènes que l'adulte et inversement si le ratio est inférieur à 1.

**Tableau VIII : Résumé des estimations quantitatives des ratios des risques de cancer chez l'enfant par rapport aux adultes (US EPA, 2005b)**

Dose	Tissue	Number of chemicals	Inverse-weighted geometric mean ratio	Unweighted Minimum	Unweighted Maximum	Number of ratios	Percentage >1
<b>Chemicals with mutagenic mode of action</b>							
Repeated		4	10.5	0.12	111	45	42
Lifetime		3	8.7	0.18	79	6	67
	<b>Combined repeated and lifetime</b>	<b>6</b>	<b>10.4</b>	<b>0.12</b>	<b>111</b>	<b>51</b>	<b>45</b>
Acute	<b>Combined</b>	11	1.5	0.01	178	268	55
	Forestomach	3	0.076	0.01	1.9	32	16
	Harderian	2	0.48	0.06	0.8	20	0.0
	Kidney	2	1.6	0.17	7.1	18	78
	Leukemia	1	5.9	5.1	6.7	2	100
	Liver	5	8.1	0.10	40	70	77
	Lung	7	1.1	0.04	178	77	56
	Lymph	2	1.8	1.1	2.7	3	100
	Mammary (wk 5 vs wk 26)	1	7.1	NA	NA	1	100
	Mammary (wk 2 vs wk 5-8 or 26)	1	0.071	NA	NA	2	0
	Nerve	2	2.3	0.24	64	8	75
	Nerve (Day 1 comparison)	2	10	0.24	64	3	67
	Ovarian	1	0.033	0.01	0.13	3	0
	Reticular tissue	1	6.5	1.96	8.6	2	100
	Thymic lymphoma	1	2.8	1.01	7.9	6	100
	Thyroid	1	0.05	0.03	0.08	2	0
Uterine/vaginal	1	1.6	0.03	8.6	3	67	
Day 1		7	1.7	0.01	178	127	55
Day 15		3	1.5	0.06	52	74	65
<b>Chemicals with nonmutagenic mode of action</b>							
Repeated		6	2.2	0.06	13	22	27
Lifetime		5	3.4	0.15	36	38	21

L'US EPA a utilisé une approche bayésienne. Une distribution *a priori* a été attribuée à chacun des paramètres permettant de calculer les différents ratios.

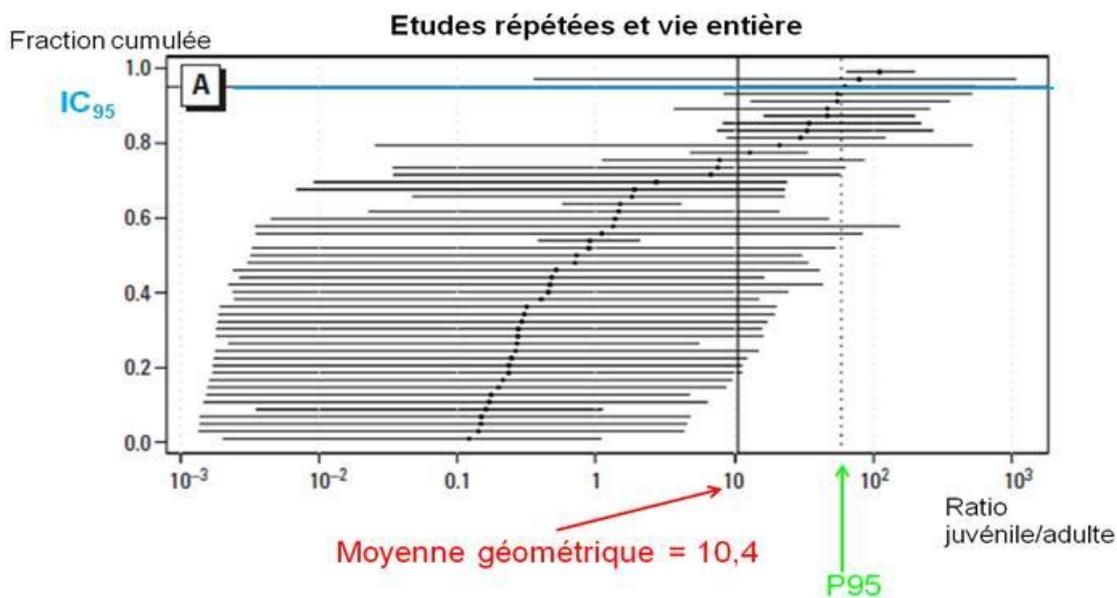
Pour ce qui concerne les substances non mutagènes :

- La moyenne géométrique des ratios calculés à partir des études répétées étaient de 2,2 (IC<sub>95%</sub> = 0,06-13).
- La moyenne géométrique des ratios calculés à partir des études vie entière étaient de 3,4 (IC<sub>95%</sub> = 0,15-36).

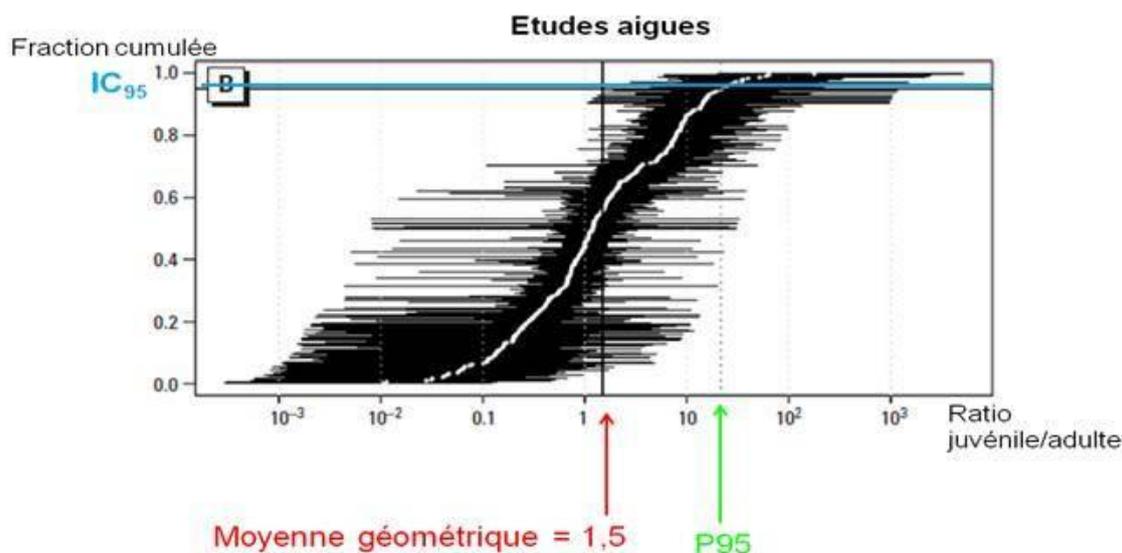
Ces résultats indiquent qu'une exposition pendant l'enfance à des cancérigènes non mutagènes pourrait entraîner une augmentation de l'incidence de tumeurs par rapport à une exposition à l'âge adulte. Cependant, les études sur l'éthylène thiourée qui agit *via* une perturbation thyroïdienne, indique que ce n'est pas le cas pour tous les modes d'action.

Pour ce qui concerne les substances mutagènes (cf. Figure 8) :

- La moyenne géométrique des ratios calculés à partir des études répétées et vie entière étaient de 10,4 (IC<sub>95%</sub> = 0,12-111). 42% des ratios calculés étaient supérieurs à 1,
- La moyenne géométrique des ratios calculés à partir des études aiguës étaient de 1,5 (IC<sub>95%</sub> = 0,011-178).



*Moyenne géométrique point noir*



*Moyenne géométrique en blanc*

**Figure 8 : Représentation graphique des ratios des risques cancérigènes chez l'enfant par rapport aux adultes (moyenne géométrique et 95<sup>ème</sup> percentile) calculés pour des substances cancérigènes mutagènes (A – études répétées et vie entière, B- études aigües) (Barton *et al.*, 2005)**

Les études répétées et aigües étayent l'hypothèse qu'une exposition pendant l'enfance à des cancérigènes mutagènes pourrait entraîner une augmentation de l'incidence de tumeurs par rapport à une exposition à l'âge adulte.

Cependant, les études aigües n'ont pas été prises en compte par l'US EPA pour effectuer un ajustement du risque de cancer car celles-ci présentent un certain nombre de limites. La majorité des études aigües utilisées mettent en évidence des tumeurs pulmonaires chez presque tous les animaux, à toutes les doses et à tous les âges. De ce fait, le ratio médian du risque cancérigène d'une exposition juvénile par rapport à une exposition à l'âge adulte serait significativement biaisé : il tendrait vers 1 (l'enfant serait aussi sensible que l'adulte). De plus, l'estimation du risque

cancérogène est habituellement dérivée à partir d'expositions chroniques. La plupart des expositions prises en compte par l'US EPA sont des expositions chroniques ou répétées plutôt que des expositions aiguës. Enfin, un certain nombre d'études aiguës sont réalisées par voie intrapéritonéale qui ne correspond pas à la voie d'exposition habituelle pour l'évaluation des expositions environnementales. Par conséquent, l'US EPA considère que les études répétées et chroniques sont plus appropriées dans cette analyse.

Sur la base de cette analyse, l'US EPA préconise l'application d'un facteur d'ajustement pour calculer les risques cancérogènes chez les enfants, intitulé « **Age Dependent Adjustments factors** » (**ADAF**) s'appliquant uniquement aux substances cancérogènes mutagènes<sup>17</sup>. Cependant, ce guide ne rend pas obligatoire l'application de ces ADAF par l'US EPA ou par d'autres entités. L'US EPA a décidé d'appliquer un ADAF de 10 pour les 2 premières années de vie. Cette classe d'âge a été sélectionnée car l'enfant, au cours de ces 2 premières années, semble plus vulnérable à cause du taux de divisions cellulaires rapide et car les différences toxicocinétiques et toxicodynamiques entre les très jeunes enfants et les adultes sont très importantes. Pour les enfants plus âgés, l'US EPA a retenu une valeur de 3 par défaut (absence de donnée), correspondant à la moitié de la différence entre 1 et 10 à l'échelle logarithmique. Cette valeur de 3 s'applique jusqu'à 16 ans, correspondant au milieu de l'adolescence après une période de changements rapides à la puberté et aux conclusions sur l'augmentation de la taille dans l'enquête NHANES.

Ainsi, les valeurs par défaut selon les classes d'âge sont les suivantes :

- 10 pour les enfants de moins de 2 ans,
- 3 pour les enfants de 2 ans à 15 ans,
- 1 à partir de 16 ans.

Les valeurs par défaut s'appliquent lors du calcul de risque (et non sur la VTR cancérogène elle-même). Cette démarche constitue une approche pragmatique en l'absence de données. Quand les données sont disponibles pour une substance chimique, les valeurs par défaut des ADAF ne s'appliquent pas. Les données disponibles doivent être utilisées directement pour évaluer les risques cancérogènes pour cette substance et cette période de la vie selon une approche au cas par cas (ex : chlorure de vinyle).

Ainsi, pour évaluer les risques cancérogènes, l'US EPA préconise d'utiliser des données spécifiques à l'âge aussi bien à l'étape d'évaluation de l'exposition qu'aux étapes d'identification des dangers et de caractérisation de la relation dose réponse, quand de telles données sont disponibles et appropriées. Il propose un arbre décisionnel pour savoir quand appliquer les ADAF (cf. Figure 9).

---

<sup>17</sup> Pour les substances cancérogènes non mutagènes, l'US EPA considère les données trop limitées et les modes d'actions trop différents pour proposer des valeurs d'ADAF par défaut.

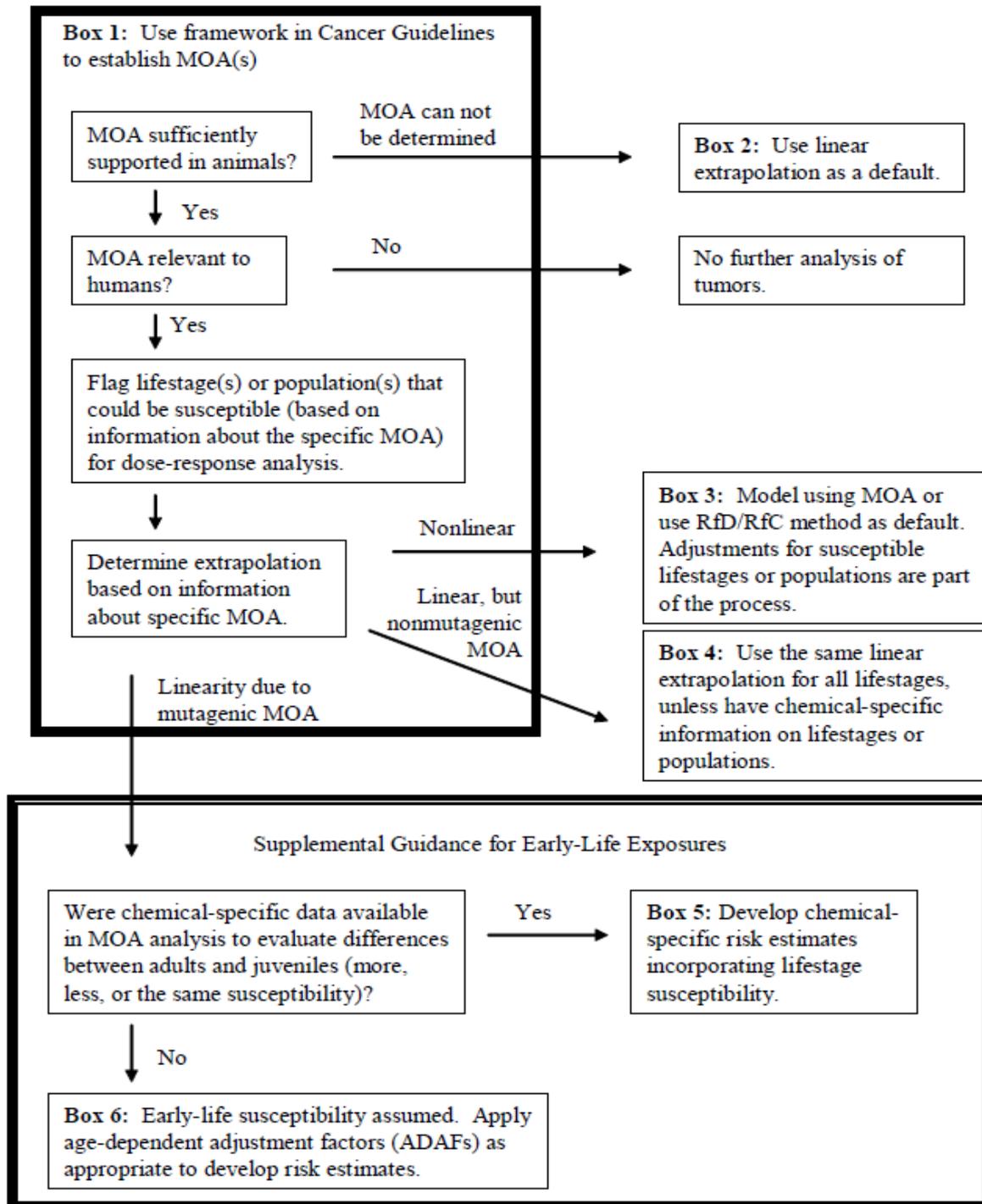


Figure 9 : Arbre décisionnel pour l'évaluation des risques chez l'enfant utilisant l'approche mode d'action (US EPA, 2005b)

Les études sur le mode d'action peuvent être une source de données sur les différences quantitatives entre les enfants et les adultes (cf. « Box 1 » de la Figure 9).

Quand le mode d'action ne peut pas être établi, l'approche d'extrapolation linéaire aux faibles doses est utilisée par défaut, sans ajustement supplémentaire, pour évaluer le risque cancérrogène (cf. « Box 2 » de la Figure 9).

Si un mode d'action autre que mutagène est établi, qu'il soit linéaire (cf. « Box 3 » de la Figure 9) ou non linéaire (cf. « Box 4 » de la Figure 9), aucun ajustement spécifique n'est préconisé.

Si un mode d'action mutagène est mis en évidence, les études disponibles indiquent un risque cancérigène accru lors d'une exposition dans l'enfance par rapport à une exposition à l'âge adulte. Si des données sont disponibles spécifiques à une substance, notamment des études épidémiologiques mettant en évidence des effets pendant l'enfance ou des études animales en lien avec une exposition au début de vie, ces études doivent être analysées pour développer un ERU (ex : chlorure de vinyle) (cf. « Box 5 » de la Figure 9). En l'absence de données, une extrapolation linéaire aux faibles doses doit être appliquée avec l'application d'ADAF (cf. « Box 6 » de la Figure 9).

Sur 51 substances évaluées par IRIS et publiées entre 2005 et 2012, l'US EPA a proposé des excès de risque unitaire pour 15 substances. Parmi celles-ci, seules 5 substances publiées discutent la sensibilité des enfants. Ces substances sont des cancérigènes mutagènes pour lesquelles les données sont insuffisantes pour estimer un risque spécifiques aux enfants. De plus, les évaluations de 4 substances sont encore en cours. L'ensemble des substances sont indiquées dans le Tableau IX.

**Tableau IX : Substances présentant un excès de risque unitaire établis par US EPA/IRIS et ayant discuté la sensibilité des enfants**

Substances	N°CAS	Type de VTR	Cas des enfants
1,2,3 trichloropropane (2009)	96-18-4	oral slope factor	
Acrylamide (2010)	79-06-1	oral slope factor	
Amiante – amphibole (Draft 2011)		inhalation unit risk	Application ADAF non recommandée (mode d'action non mutagène)
Dichlorométhane (2011)	75-09-2	oral slope factor inhalation unit risk	
Chloroprène (2010)	126-99-8	inhalation unit risk	MOA mutagénique pertinent chez l'Homme, supporté par des études <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> absence de donnée spécifique à cette substance pour évaluer les différences de susceptibilité → augmentation de la susceptibilité en début de vie est évaluée et application d'ADAF par défaut : Risque 0-< 2 ans = $3 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1} \times 10 \times 2/70 = 8.6 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ Risque 2-< 16 ans = $3 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1} \times 3 \times 14/70 = 1.8 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ Risque 16-70 ans = $3 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1} \times 1 \times 54/70 = 2.3 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$
Formaldéhyde (Draft 2010)	50-00-0	inhalation unit risk	
HAP (Draft 2010)	-	oral slope factor	
Oxyde d'éthylène (Draft 2006)	75-21-8	inhalation unit risk	
Trichloroéthylène (2011)	79-01-6	oral slope factor inhalation unit risk (cas particulier)	Par inhalation : calcul de ERU pour le cancer du rein puis adaptation à l'ensemble des cancers. Cancer du rein : MOA mutagénique → généralement recommandé d'appliquer un ADAF quand pas de donnée disponibles pour estimer un risque spécifique pour les enfants. Comme ADAF devrait être appliqué uniquement sur l'excès de risque calculé pour le cancer du rein, l'impact de l'ajustement sur la vie entière serait minimal et cet ajustement pourrait être raisonnablement omis. Cependant, pour les scénarios d'exposition avec une exposition plus importante au début de la vie, l'impact des ADAF deviendrait plus prononcé et l'importance d'appliquer ces ADAF augmenterait.

En 2009, l'**OEHHA** a proposé une approche similaire, à savoir l'application d'un facteur supplémentaire **par défaut** pour les enfants en absence de données spécifiques sur une substance pour prendre en compte l'augmentation de sensibilité aux substances cancérigènes pendant l'enfance (OEHHA, 2009). Ce facteur est intitulé facteur de sensibilité lié à l'âge ou « **Age-sensitivity factor** » (**ASF**).

Afin de déterminer des valeurs par défaut pour cet ASF, l'OEHHA a appliqué une méthode similaire à l'US EPA. Une recherche bibliographique a été réalisée en considérant les études de

cancérogènes animales mettant en évidence une susceptibilité liée à l'âge<sup>18</sup>. Cent quarante cinq publications ont été recensées correspondant à 84 substances chimiques. En suivant les critères d'inclusion des études établis par l'OEHHA<sup>19</sup>, 36 études ont été sélectionnées puis classées selon différents scénarios d'exposition :

- les études présentant au moins 2 groupes exposés pendant différentes périodes de la vie (1 groupe pendant la période prénatale<sup>20</sup>, post-natale<sup>21</sup> ou juvénile<sup>22</sup> et 1 groupe à l'âge adulte) (« multi-lifestage exposure studies »), 23 substances cancérogènes présentent ce type d'étude ;
- les études présentant des expositions pendant une période de vie (« single-lifestage exposure studies »). Ces études concernaient uniquement 2 substances, la éthyl-N-nitrosamine (DEN) et la N-éthyl-N-nitrosourée (ENU), retenues spécifiquement car présentant beaucoup de données.

L'OEHHA définit comme « expériences » des composantes d'une étude comprenant un groupe témoin et un ou plusieurs groupe(s) traité(s) exposés pendant au même moment de la vie et suivant un même protocole expérimental. Plusieurs « expériences » peuvent être réalisées dans une même étude.

Une analyse du mode d'action génotoxique a été réalisée. Parmi les 23 cancérogènes identifiés, 3 étaient considérés comme non génotoxiques et 20 comme génotoxiques dont 15 avec une activation métabolique et 5 sans activation métabolique. L'ENU et le DEN étaient considérés comme des substances génotoxiques (cf. Figure 10).

---

<sup>18</sup> Medline, topline, compilation d'études « Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity », bibliographie à partir de publications pertinentes et d'une base de données développées par Calabrese et Blain, 1999

<sup>19</sup> Critères de sélection : Groupes exposés à une seule substance chimique ou un seul mélange de cancérogènes, groupe d'études non compris par une forte toxicité non cancérogène liée au traitement, durée d'exposition + période d'observation escède 40 jour sauf si des animaux décèdent suite à des tumeurs, description de l'âge au début du traitement et au moment du sacrifice et l'incidence des tumeurs site-spécifique, présence d'un groupe témoin approprié à chaque période de la vie ou un témoin historique pour les tumeurs rares, étude chez des mammifères, au moins 10 animaux/groupe à moins que le design et la conduite de l'étude soit bien réalisé sur d'autres aspects (temps d'étude suffisamment long pour observer tumeurs liées au traitement) et que l'incidence des tumeurs soit assez élevée dans le groupe des animaux exposés et faible dans le groupe témoin, information sur le site des tumeurs, administration par alimentation, eau, gavage, intra-péritonéale, IV ou SC, préférence pour les études avec un examen histopathologique des tumeurs, non exclusion des études observant seulement un ensemble choisi d'organes/tissus si les sites examinés sont connus pour être les seuls tissus cible.

<sup>20</sup> Prénatale : conception à naissance

<sup>21</sup> Post-natale : naissance au sevrage (PND21)

<sup>22</sup> Juvénile : sevrage à la maturité sexuelle (PND22-49)

<p><b>Cancérogènes génotoxiques nécessitant une activation métabolique</b></p> <p>Benzidine Benzo[a]pyrène Dibutylnitrosamine Diéthylnitrosamine (DEN) 7,12-Diméthylbenz[a]anthracène (DMBA) Diméthylnitrosamine (DMN) Di-n-propylnitrosamine (DPN) 1-éthyl-nitrosobiuret 2-hydroxypropylnitrosamine 3-hydroxynitrosamine 3-hydroxyxanthine 3-méthylcholanthrène (3-MC) 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) Safrole Uréthane Chlorure de vinyle</p> <p><b>Cancérogènes génotoxiques ne nécessitant pas d'activation métabolique</b></p> <p>Butylnitrosurée 1,2-Diméthylhydrazine Ethylnitrosourée (ENU) Méthylnitrosourée (MUN) β-propiolactone</p> <p><b>Cancérogènes non génotoxiques</b></p> <p>1,1-bis(p-chlorophénol)-2,2,2-trichloroéthane (DDT) Diéthylstilbestrol (DES) 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD)</p>
--

**Figure 10 : Liste des 23 substances cancérogènes classées selon leur mécanisme d'action génotoxique**

14 cancérogènes dont un non génotoxique disposaient d'études prénatales, 18 dont 2 génotoxiques d'études post-natales et 5 des études sur des animaux juvéniles. Pour le DEN, 3 études prénatales, 7 post-natales et 2 juvéniles ont été sélectionnées. Pour l'ENU, 5 études prénatales, 8 post-natales et 3 juvéniles ont été sélectionnées.

Afin de réaliser l'analyse quantitative, l'OEHHA a calculé, sous forme d'une distribution, un ERU (méthode LMS) pour chaque « expérience » et chaque site ou type de tumeurs (modélisation Monte Carlo avec 100 000 itérations par expérience). L'OEHHA réalise un ratio des distributions des ERU enfance/adulte et obtient des « Lifestage potency (LP) ratios » :

- 22 ratios pour les études prénatales (14 cancérogènes),
- 55 ratios pour les études post-natales (18 cancérogènes),
- 7 ratios pour les études juvéniles (5 cancérogènes).

Le LP ratio caractérise la sensibilité inhérente aux premiers âges de la vie aux cancérogènes en comparant le potentiel cancérogène d'individus suivis sur des périodes de temps similaires et exposés de la même façon mais à des âges différents.

L'OEHHA a alors combiné les « LP ratios » pour chaque substance cancérigène et chaque période de la vie pour obtenir une distribution « LP ratio mixture distribution ».

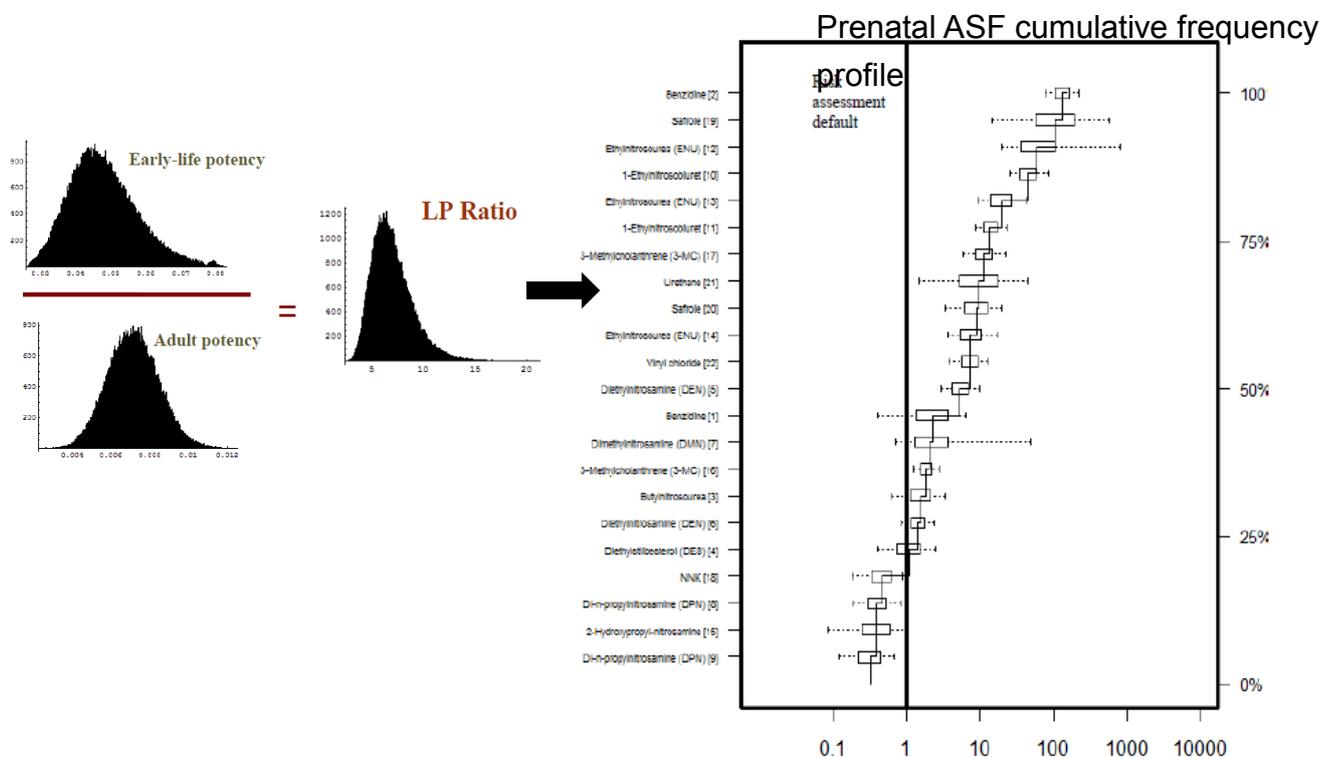
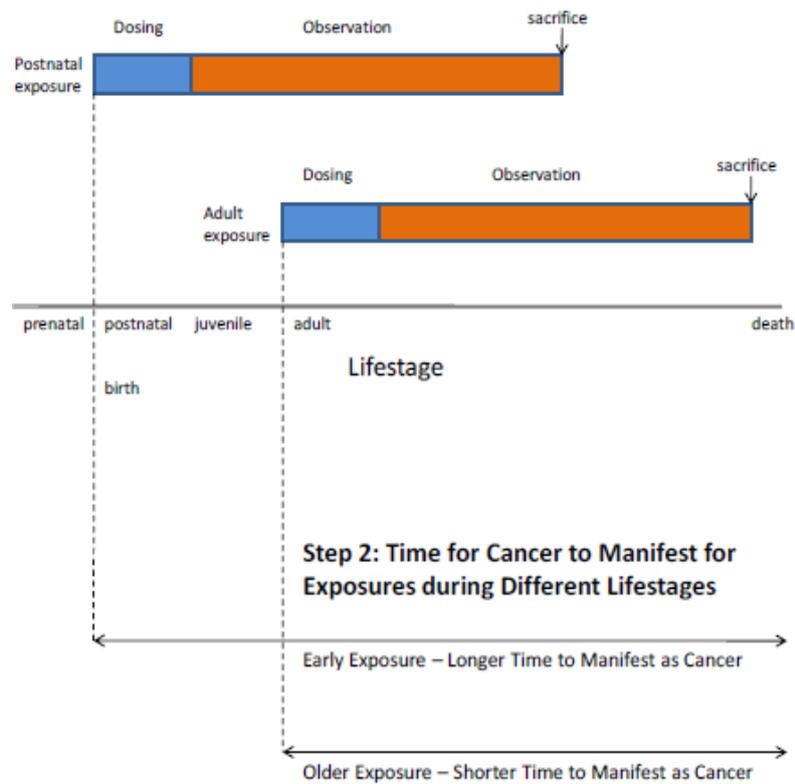


Figure 11 : « LP ratio mixture distribution » pour les études prénatales

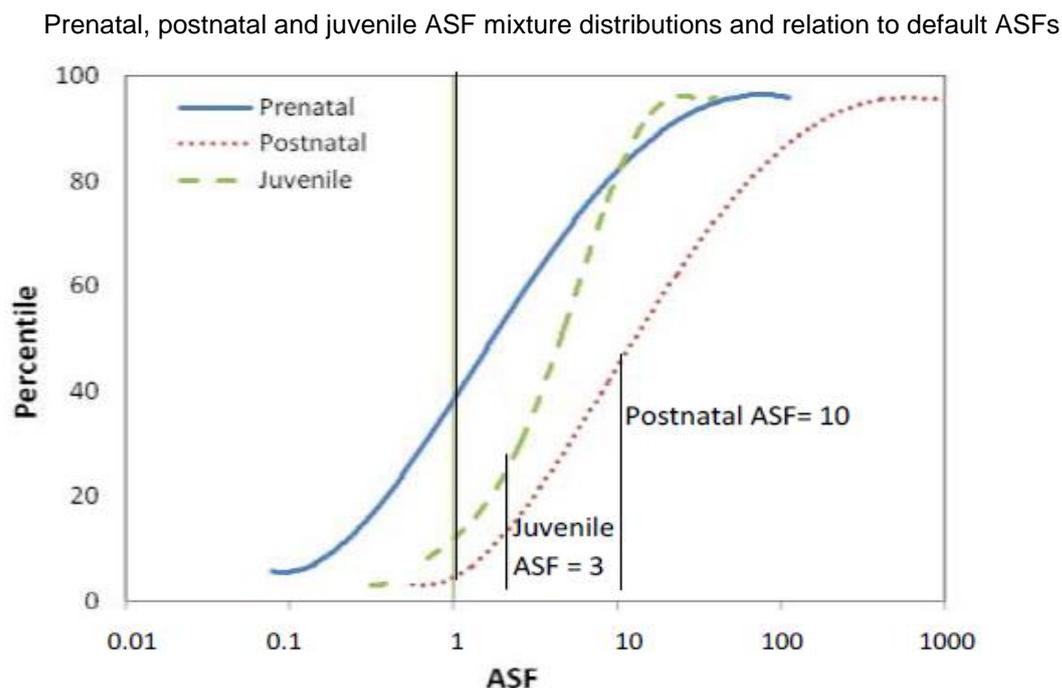
L'ajustement sur l'âge des ERU doit prendre en compte le temps d'apparition du cancer après une exposition pendant l'enfance. Les données empiriques chez l'animal et l'Homme montrent que le risque de cancer augmente avec l'âge et/ou le temps depuis la 1<sup>ère</sup> exposition. Bien que l'incidence de certains cancers augmente avec l'âge à la puissance 6, l'approche suivie par le NTP (analyse des incidences de tumeurs dans les études chroniques) considère que le risque de cancer augmente avec l'âge à la puissance 3. Afin de prendre en compte le délai d'apparition du cancer, l'OEHHA a multiplié les LP ratio par un facteur prenant en compte le moment d'administration égal à 3 pour le LP ratio prénatale, 2,9 pour le LP ratio post-natale et 2,7 pour le LP ratio juvénile.

**Step 1: Inherent Susceptibility of Different Lifestages**



**Figure 12 :**

Ainsi, des ASF ont été obtenus pour chaque « expérience » en calculant d'abord un LP Ratio prenant en compte la susceptibilité au plus jeune âge par rapport à l'âge adulte puis en considérant l'effet des années nécessaires pour développer une tumeur après l'exposition à un cancérigène (cf. Figure 13).



**Figure 13 : Distributions des « ASF mixture distributions » pour les études prénatales, post-natales et juvéniles**

Si la distribution de l'ASF dépasse 1, alors l'exposition pendant l'enfance à des cancérrogènes entraîne une réponse cancérogène plus forte en comparaison à une exposition à l'âge adulte et inversement si la distribution s'étend en dessous de 1. La médiane de « ASF mixture distribution » est de 2,9 pour les études prénatales, de 13,5 pour les études post-natales et de 4,5 pour les études juvéniles.

Au vu de la faible quantité de données disponibles dans cette analyse (études et substances chimiques) et l'étendue des distributions pour les différentes substances, il est très difficile de proposer un facteur par défaut pour des expositions prénatales, post-natales et juvéniles. De plus, pour les mêmes raisons, l'OEHHA ne trouve pas raisonnable de proposer des valeurs par défaut d'ASF avec une plus grande précision que la moitié d'une unité logarithmique (1, 3, 10, 30, etc.). De plus, les rongeurs naissent à un stade de maturité qui correspond au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse chez Homme. Ainsi, l'OEHHA propose comme valeurs par défaut :

- 10 du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse à moins de 2 ans (10 étant juste en-dessous de la médiane estimée des ASF pour les études post-natales, il existe une forte sensibilité aux cancérrogènes lors d'une exposition post-natale avec des divisions cellulaires rapides et une différenciation de différents organes),
- 3 pour les enfants de 2 ans à 15 ans (proche de la médiane estimée des ASF pour les études juvéniles et cohérent avec l'écart des estimations dérivées à partir des études d'expositions à différentes étapes de la vie),
- 1 à partir de 16 ans.

L'OEHHA applique ces ASF à tous les cancérrogènes quel que soit leur mode d'action contrairement à ce que propose l'US EPA. Selon l'OEHHA, l'enfance constitue une période de sensibilité aux cancérrogènes non mutagènes (ex : diéthylstilbestrol). De plus, il peut être difficile

de définir un mode d'action mutagène. Enfin, les cancérogènes pourraient avoir plusieurs modes d'action et un mode d'action pourrait être prédominant à une période donnée de la vie. Ainsi, la complexité de la cancérogénèse est contraire à une restriction d'application des ASF aux seuls composés cancérogènes mutagènes.

Ces ASF s'appliquent lors du calcul du risque et non sur l'excès de risque unitaire lui-même.

L'OEHHA ne propose pas d'ASF par défaut pour les 2 premiers trimestres de grossesse du fait de la variabilité importante des données pour les différents cancérogènes et du peu de données pour faire l'analyse. Il recommande cependant une évaluation au cas par cas si des données sont disponibles.

L'OEHHA peut recommander l'application d'ASF spécifique à la puberté pour les cancérogènes induisant des cancers des organes reproducteurs et les organes annexes ou agissant selon un mode d'action hormonal qui subissent pendant cette période une croissance impliquant des divisions cellulaires rapides et une différenciation des cellules.

### Annexe 3 : Exemple - VTR pour le risque chronique suite à l'exposition au mercure par inhalation

Quatre organismes ont élaboré des VTR pour le risque chronique d'exposition au mercure par inhalation. Ces 4 organismes ont retenu la même étude source (Fawer *et al.*, 1983), le même effet critique et le même LOAEC (0,025 mg.m<sup>-3</sup>). L'étude source a été menée en 1983 sur une cohorte de 31 travailleurs (hommes, 26 ayant été exposés au mercure à l'état gazeux et 25 non exposés). Une différence d'appréciation existe entre d'une part US EPA/OEHHA qui ont retenu un pool d'études et ATSDR/RIVM qui n'ont retenu qu'une seule étude (même si la valeur pour tous ces organismes qui sert à construire la VTR est la même). Les différences de valeurs entre les organismes s'expliquent par les valeurs des facteurs d'incertitude utilisées pour dériver la VTR du LOAEC (cf. Tableau X).

**Tableau X : VTR disponibles pour le risque chronique d'exposition au mercure par inhalation**

	Valeur (ng.m <sup>-3</sup> )	Année de constructi on	Facteurs d'incertitude
US EPA	300	1995	<u>Facteur d'incertitude lié à la protection de la population sensible</u> et utilisation d'un LOAEL : 10 Facteur d'incertitude lié aux manques de données notamment sur les effets reprotoxiques et de toxicité sur le développement : 3 <b>Total facteur d'incertitude : 30</b>
ATSDR	200	1999	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL: 3 Facteur d'incertitude lié à la variabilité humaine : 10
RIVM		2001	<b>Total facteur d'incertitude : 30</b>
OEHHA	30	2008	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL et présence d'effet sanitaire sévère : 10 Facteur d'incertitude intra-espèce du fait des différences de comportements toxico-dynamique et toxicocinétique parmi la population (variabilité inter-individuelle) : 3 <u>Facteur d'incertitude lié à une plus grande sensibilité des enfants et le développement du système nerveux central</u> : 10 <b>Total facteur d'incertitude : 300</b>

## Annexe 4 : Détail des études examinées par l'UBA et utilisées dans sa méthode de construction de VTR sans seuil prenant en compte les enfants

Le projet de recherche de l'UBA se base notamment sur les expériences concernant des expositions différentes aux produits cancérigènes et aux radiations.

Tokunaga *et al.*, en se basant sur les observations des zones des bombardements nucléaires, a pu quantifier un « Excès relatif de risques » concernant les cancers des seins par « Sivert » d'exposition aux radiations ionisantes. En conclusion, une diminution du risque cancérigène de 3,7 % par année supplémentaire de vie a été quantifiée, soit le plus grand risque pour la tranche d'âge des jeunes enfants exposés aux radiations entre 0 et 4 ans. Ces résultats ont été confirmés concernant les tumeurs d'autres organes cibles par Thompson *et al.* et Ron et Saftlas comme pour la thyroïde, le système intestinal et la peau (sans mélanome). Ron et Saftlas ont pu identifier une augmentation de l'incidence des tumeurs de la thyroïde d'un facteur 5 pour les enfants < 5 ans par rapport aux enfants de 10 à 14 ans après une radiothérapie avec des doses d'exposition jusqu'à 2 Gy. Des résultats similaires ont été rapportés concernant les expositions des enfants sur les Iles Marshall suite aux tests nucléaires et suite à l'accident nucléaire de Tchernobyl.

Concernant le chlorure de vinyle, des tests d'exposition sur des souches de rats différents ont montré surtout une apparition d'angiosarcomes du foie. Des résultats similaires pour d'autres organes cibles ont été constatés concernant les nitrosamines et nitroamides (surtout le diéthyl-nitrosamine, éthyl-nitrosourée et le méthyl-nitrosourée). Les organes cibles sont le foie et le cerveau.

Concernant les Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les tests d'exposition au benzo[a]pyrène, au méthyl-cholanthrène et au diméthyl-benzo-anthracène ont montré des incidences des tumeurs sur les poumons des souris juvéniles significativement supérieures par rapport aux animaux adultes.

La plupart des études disponibles concerne la sensibilité des enfants ou animaux juvéniles de laboratoire. Des substances cancérigènes sans preuve de leur effet mutagène ne montrent pas d'incidence supérieure des tumeurs des organes juvéniles par rapport aux individus adultes.

L'ensemble de ces études d'exposition et d'autres études sur le benzidine, le safrole, l'amitrole, l'aflatoxine B1, le méthyl-azoxy-méthanol, l'uréthane, le 2-acétyl-amino-fluorène, 2,3,7,8-tétrachloro-dibenzo-para-dioxine (TCDD), acétate de nickel, PCB, DDT, Dieldrine, etc. a montré des sensibilités supérieures des organismes juvéniles par des tests d'exposition aux produits cancérigènes et mutagènes sur les animaux.

## Annexe 5 : Méthodes de fixation des niveaux de confiance des VTR proposées par les différents organismes nationaux et internationaux

### US EPA

Pour ce qui concerne les **VTR à seuil de dose** (RfC et RfD), le niveau de confiance est basé sur deux critères : l'étude clé et l'ensemble des données. Pour chacun de ces critères, un niveau fort, moyen ou faible est fixé. En fonction de ces 2 critères, un niveau de confiance global de la VTR est défini comme fort, moyen ou faible.

En 1993, l'US EPA a fixé des critères permettant de choisir le niveau de confiance à appliquer à une RfD (US EPA, 1993). Ainsi, un niveau de confiance élevé est préconisé lorsque la VTR est basée sur des données humaines (pas d'extrapolation inter-espèce), lorsque le recueil de données est robuste (données épidémiologiques et/ou toxicologiques couvrant de nombreux effets des durées d'exposition variées, les différentes périodes de la vie, des sous-groupes de population différents, etc.), lorsqu'il existe des preuves d'un mécanisme d'action toxique transposable à l'Homme et lorsqu'il est peu probable que la VTR sera révisée dans le futur. A l'inverse, un niveau de confiance faible est donné lorsque la quantité et la qualité des données est limitée, lorsque le recueil de données est « minimal » (pas de données humaines, données de toxicité limitées, pas d'effet grave observé) et/ou lorsque des données supplémentaires sont susceptibles d'entraîner une révision de la VTR.

La méthode de construction de VTR à seuil pour la voie inhalée (US EPA, 1994) indique que le niveau de confiance est fonction de la confiance dans la qualité de l'étude et dans la quantité de données disponibles. Ainsi, un niveau de confiance élevé est recommandé quand l'ensemble des données comprend l'étude d'une large gamme d'effets toxiques, quand la VTR est établie à partir d'études chroniques chez des espèces de mammifères variées établissant un NOAEL<sub>HEC</sub> (NOAEL équivalent humain) explicite, ou quand il est peu probable que le niveau de la RfC changerait si plus de données étaient disponibles.

En 2002, l'US EPA a publié une revue des approches existantes pour les VTR à seuil pour les voies orales et inhalées (US EPA, 2002). L'US EPA recommande une approche descriptive plutôt que de fixer un niveau de confiance fort, moyen ou faible. Cette approche narrative est préconisée pour mettre l'accent sur l'ensemble de données disponibles mais également sur les recherches nécessaires pour combler le manque/l'absence de données qui pourraient améliorer la construction de VTR. De plus, l'US EPA recommande l'utilisation du plus grand nombre de données possible pour construire une VTR en prenant en compte les différentes périodes de la vie, les fenêtres d'exposition, la durée et la voie d'exposition, la réversibilité des effets, etc. Afin de caractériser l'ensemble des données, l'US EPA a développé une classification, dite « minimale » ou « robuste », afin de décrire l'ensemble des données utilisables pour construire une VTR. Ainsi, le minimum de données permettant de fixer un niveau de confiance faible peut correspondre à une seule étude subchronique disponible. A l'inverse, un niveau élevé de confiance peut être attribué dans le cas où l'on dispose, dans le cas d'une VTR basée sur un effet reprotoxique, au minimum d'une étude chronique sur deux espèces, d'une étude reprotoxique sur deux générations et d'une

étude sur le développement sur trois espèces pour la voie d'exposition appropriée. L'US EPA insiste sur l'importance du jugement d'experts dans le résumé des données disponibles mais aussi sur les forces et les limites de cette approche.

Pour ce qui concerne les **VTR sans seuil de dose**, l'US EPA recommande de discuter des forces et des limites de l'évaluation dose-réponse en soulignant les problèmes rencontrés dans la construction de la VTR (US EPA, 2005). Le document guide pour l'évaluation des risques cancérigènes (2005) consacre un chapitre aux incertitudes de la relation dose-réponse. En revanche, il ne précise pas de critères permettant de fixer un niveau de confiance.

En résumé, l'US EPA recommande, pour les VTR à seuil et sans seuil, une approche descriptive décrivant les forces et les limites de la construction de la VTR et dans le cas des VTR à seuil de fixer un niveau de confiance global. Un chapitre spécifique nommé « Discussion of confidence » est présent dans le résumé IRIS pour chaque VTR à seuil et sans seuil.

### **OEHHA (Cal-EPA)**

La California environmental protection agency (Cal-EPA) produit plusieurs types de VTR que ce soit pour une exposition aiguë ou chronique :

- pour les effets à seuil, les VTR sont appelées « Reference exposure Level »,
- pour les effets sans seuil, les VTR sont nommées « Cancer slope factor » pour une exposition par ingestion et « Unit Risk Factor » pour une exposition par inhalation.

Dans le cas des VTR chroniques, le résumé toxicologique comprend une partie consacrée aux forces et aux limites de la construction de la VTR (« *Data Strengths and Limitations for Development of the REL* »). En ce qui concerne les VTR aiguës, aucune description du niveau de confiance de la VTR n'est proposée. Enfin, pour 6 substances dont les VTR ont été construites à partir de la dernière méthode de construction (OEHHA, 2008), la construction de la VTR est décrite en expliquant les différents choix (étude clé, effet critique, dose critique, facteurs d'incertitude) et est suivie par une description des atouts (par exemple, la qualité de l'étude clé, la durée d'exposition, l'utilisation de données épidémiologiques, la convergence des études, etc.) et des limites de la VTR (par exemple, absence ou manque de données, absence de NOAEL dans l'étude clé, etc.). Cette nouvelle méthode préconise une analyse descriptive des forces et des incertitudes de chaque construction de VTR.

En ce qui concerne les VTR sans seuil, aucune information concernant les niveaux de confiance n'a été trouvée.

### **ATSDR**

L'ATSDR ne fixe pas de niveau de confiance à proprement dit pour ses VTR (« Minimum risk level ») et considère que la confiance des MRLs se traduit par les différents facteurs d'incertitudes choisis et leur valeur numérique, ainsi que par la confiance dans les données disponibles. Chaque choix de construction est expliqué et justifié permettant ainsi aux lecteurs de comprendre la construction des VTR et ses incertitudes.

## Santé Canada

Santé Canada fixe des niveaux de confiance aux VTR qu'il construit. Il existe trois niveaux de confiance : « élevé », « modéré » et « faible », qu'il est possible de combiner (par exemple, faible à modéré ou modéré à fort). Pour chaque substance appartenant à la deuxième Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP2) et ayant fait l'objet d'une évaluation, une partie est consacrée aux incertitudes et aux niveaux de confiance. Ce chapitre, nommé « Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine », traite entre autres du degré de confiance des VTR construites par Santé Canada.

## RIVM

Dans son rapport de 2001 (RIVM, 2001 et 2009), le RIVM indique que le niveau de confiance des VTR à seuil et sans seuil (« reliability ») dépend de la quantité et de la qualité des données. La fiabilité de la VTR (MPR ou Maximum Permissible Risk) est qualifiée de haute, moyenne ou faible et résulte d'un jugement d'experts basé sur :

- La durée de l'étude : une VTR est spécifique d'une durée d'exposition. Les études à partir desquelles une VTR est dérivée doit être, de préférence, une étude chronique. Ainsi, si des études chroniques ou subchroniques ne sont pas disponibles, le niveau de confiance de la VTR sera alors faible ou, au mieux, moyen.
- La quantité de données : la toxicité d'une substance est mieux caractérisée s'il existe des études différentes chez plusieurs espèces, avec des protocoles variés, et réalisées par diverses équipes. En revanche, si l'on dispose seulement d'études sur la même espèce ou d'un petit nombre d'études, le niveau de confiance de la VTR sera, au mieux, moyen.
- L'étude clé : le protocole de l'étude clé doit permettre d'établir la significativité d'un effet toxique et d'établir une relation dose-réponse. Dans la mesure du possible, l'effet toxique doit être étayé par des données histopathologiques, des observations microscopiques, des études sur le mécanisme moléculaire, etc.
- Une VTR est qualifiée de bonne qualité lorsqu'elle résulte de l'évaluation par un comité d'experts de renommée internationale et qu'il existe un consensus international sur la nature et la sévérité d'un effet toxique.
- Le RIVM précise dans son rapport de 2001 que la qualification des niveaux de confiance est de nature approximative due à la méthode de construction elle-même.

## OMS/IPCS

L'OMS/IPCS consacre un chapitre aux incertitudes de l'évaluation des risques dans les rapports CICAD (Concise International Chemical Assessment Document) dans lequel est discuté entre autres le niveau de confiance dans les VTR construites. Ainsi, de façon non systématique, un niveau de confiance haut, moyen ou faible est fixé et justifié pour chaque critère tel que le choix de l'effet critique, sa transposition à l'Homme, la qualité et la quantité des données disponibles, etc. Cependant, un niveau de confiance global n'est pas déterminé (OMS, 1999).

## Annexe 6 : Exemples de niveaux de confiance établis par l'Anses

Substances	N°CAS	Type de VTR	VTR	Niveaux de confiance	Rapport Anses
1,2 dichloroéthane	107-06-2	VTR sans seuil par inhalation	$3,4.10^{-3} \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$	<b>Moyen</b> - Hypothèse de construction : sans seuil par précaution - Etude : fort (bonne qualité et décrit une relation dose-réponse) - Effet critique = cumule des tumeurs bénignes et malignes mammaires chez l'animal : non recommandé par la communauté scientifique. Mais incidence des tumeurs cumulées répond bien à relation dose-réponse croissante; - Dose critique : Fort (modélisation) - Critère protecteur pour la santé humaine de la VTR élaborée : élevé (choix sur l'hypothèse de construction et cumul des types de tumeurs)	Afset, 2009a
4-vinylcyclohexène (4-VCH)	100-40-3	VTR reprotoxique par inhalation	$2,7 \text{ mg.m}^{-3}$	<b>Fort/moyen</b> Nature et qualité des données : fort Choix de l'effet critique et mode d'action : fort Choix de l'étude clé : fort Choix de la dose critique : moyen	Anses, 2015
		VTR reprotoxique par ingestion	$0,32 \text{ mg .kg.pc}^{-1} .\text{j}^{-1}$	<b>Moyen</b> Nature et qualité des données : fort Choix de l'effet critique et mode d'action : fort Choix de l'étude clé : moyen/faible Choix de la dose critique : faible	
		VTR sans seuil par ingestion	$1,3.10^{-5} \text{ (}\mu\text{g.kg p.c.}^{-1} .\text{j}^{-1}\text{)}^{-1}$	<b>Moyen</b> Nature et qualité des données : fort Choix de l'effet critique et mode d'action : moyen (substance classée 2B) Choix de l'étude clé : moyen Choix de la dose critique : moyen (études réalisées avec 2 doses)	
		VTR sans seuil par inhalation	$3,8.10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$	<b>Faible</b> (extrapolation voie à voie)	
Acétate d'éthyle	141-78-9	VTR chronique à seuil par inhalation	$6,4 \text{ mg.m}^{-3}$	<b>Moyen/fort</b> Nature et qualité des données : moyen Choix de l'effet critique et mode d'action : fort Choix de l'étude clé : fort Choix de la dose critique : moyen	Anses, 2015

Substances	N°CAS	Type de VTR	VTR	Niveaux de confiance	Rapport Anses
Acide dibromoacétique	631-64-1	VTR chronique à seuil par ingestion	30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	NON ATTRIBUE	Anses, 2011c
Acide dichloroacétique	79-43-6	VTR aiguë à seuil par ingestion	260 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	NON ATTRIBUE	
		VTR chronique à seuil par ingestion	840 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	NON ATTRIBUE	
Acide trichloroacétique	76-03-3	VTR aiguë à seuil par ingestion	300 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	NON ATTRIBUE	Anses, 2014a
Benzène	71-43-2	VTR sans seuil par inhalation	2,6.10 <sup>-5</sup> ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	Fort - Choix de l'effet critique : niveau de confiance élevé (études épidémiologiques de bonne qualité scientifique ; effets cohérents avec les études toxicologiques), - Qualité de l'étude clé : niveau de confiance fort (cette étude correspond aux critères de sélection pour la dérivation d'une VTR. Elle fournit des relations dose réponse pour les excès de risques présentés) - Choix de la dose critique : fort	
Benzylbutyl phtalate (BBP)	85-68-7	VTR à seuil par ingestion pour des effets reprotoxiques <sup>1</sup>	0,5 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	Fort Recueil de données : fort Etude : fort Dose critique : fort	Afsset, 2010c
Cadmium et composés	7440-43-9	VTR chronique à seuil par inhalation	0,45 $\mu\text{g.m}^{-3}$	NON ATTRIBUE	Anses, 2012b
		VTR sans seuil par inhalation	0,3 ( $\mu\text{g.m}^{-3}$ ) <sup>-1</sup>	NON ATTRIBUE	
Chloroforme	67-66-3	VTR sans seuil par inhalation	63 $\mu\text{g.m}^{-3}$	Fort Recueil de données : fort Etude : fort	Afsset, 2009a
Chloronitrobenzène - isomère ortho	88-73-3	VTR sans seuil par ingestion	6.10 <sup>-5</sup> ( $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) <sup>-1</sup>	Faible (incertitudes relatives au mécanisme d'action cancérigène)	Afsset, 2009b
Chloronitrobenzène - isomère para	100-00-5	VTR sans seuil par ingestion	5.10 <sup>-5</sup> ( $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) <sup>-1</sup>	Faible (incertitudes relatives au mécanisme d'action cancérigène)	

Substances	N°CAS	Type de VTR	VTR	Niveaux de confiance	Rapport Anses
Chlorure de vinyle	75-01-4	VTR sans seuil par ingestion	$0,625 \text{ (mg kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	<b>NON ATTRIBUE</b>	Anses, 2012c
		VTR sans seuil par inhalation	$0,0038 \text{ (mg.m}^{-3}\text{)}^{-1}$		
Di-n-butylphthalate (DnBP)	84-74-2	VTR à seuil par ingestion pour des effets reprotoxiques <sup>1</sup>	$2.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	<b>Moyen</b> Recueil de données : fort Etude : moyen (incertitude +) Dose critique : moyen (absence de NOAEL)	Afsset, 2010c
Diisobutylène (DIBE)	25167-70-8	VTR chronique à seuil par ingestion	$0,8 \text{ mg.kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	<b>Moyen/faible</b> Nature et qualité des données : faible Choix de l'effet critique et mode d'action : faible (effet adaptatif) Choix de l'étude clé : moyen Choix de la dose critique : moyen	Anses, 2015
		VTR chronique à seuil par inhalation	$3 \text{ mg.m}^{-3}$	<b>Faible</b> (extrapolation voie à voie)	
Diisopropyl éther (DIPE)	108-20-3	VTR chronique à seuil par inhalation	$14,5 \text{ mg.m}^{-3}$	<b>Moyen/faible</b> Nature et qualité des données : faible (une seule étude) Choix de l'effet critique et mode d'action : moyen (dispose de données histopathologiques) Choix de l'étude clé : faible (une seule étude) Choix de la dose critique : moyen	Anses, 2015
		VTR chronique à seuil par ingestion	$4 \text{ mg.kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	<b>Faible</b> (extrapolation voie à voie)	
		VTR sur le développement par inhalation	$7,2 \text{ mg.m}^{-3}$	<b>Moyen/fort</b> Nature et qualité des données : faible Choix de l'effet critique et mode d'action : moyen Choix de l'étude clé : fort (une seule étude bien décrite) Choix de la dose critique : fort (BMD)	
		VTR sur le développement par ingestion	$2 \text{ mg.kg pc}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	<b>Faible</b> (extrapolation voie à voie)	
		VTR sans seuil par ingestion	$7,8.10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.kg p.c.}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	<b>Faible</b> Nature et qualité des données : faible Choix de l'effet critique et mode d'action : faible (observé dans une seule étude) Choix de l'étude clé : faible (1 seule étude avec 2 doses, résumée dans un article de 5 p) Choix de la dose critique : faible (sans seuil alors que pas de données de génotoxicité)	
		VTR sans seuil par inhalation	$2,2.10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$	<b>Faible</b> (extrapolation voie à voie)	

Substances	N°CAS	Type de VTR	VTR	Niveaux de confiance	Rapport Anses
Hydrate de chloral	301-17-0	VTR chronique par ingestion	28 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	NON ATTRIBUE	Anses, 2011b
Linuron	330-55-2	VTR à seuil par ingestion pour des effets reprotoxiques <sup>1</sup>	5.10 <sup>-2</sup> $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	<b>Moyen</b> Recueil de données : moyen (absence d'étude sur la fertilité) Etude : fort Dose critique : fort	Afsset, 2010c
n-hexane	110-54-3	VTR chronique à seuil par inhalation	3 $\text{mg.m}^{-3}$	<b>Moyen/fort</b> Effet critique : moyen La toxicité du n-hexane sur le système nerveux périphérique est bien établie. Il n'est toutefois pas exclu que des effets reprotoxiques en lien avec une exposition in utero ou des effets sur le système nerveux central (SNC) puissent se produire à des concentrations inférieures à celles entraînant des effets sur le système nerveux périphérique. A ce jour, de tels effets n'ont pas été objectivés mais aucune étude n'a permis d'évaluer correctement les effets du n-hexane sur le SNC, ni sur le neurodéveloppement. Etude clé : fort : L'étude expérimentale de Huang et al. (1989) est confortée par l'étude d'Ono et al. (1982) ainsi que par les études épidémiologiques de Sanagi et al. (1980) et de Chang et al. (1993). Dose critique : fort Une BMCL a pu être dérivée de l'étude par estimation graphique. Un ajustement allométrique a permis de calculer une dose équivalente humaine et un facteur d'incertitude résiduel global de 75 a été appliqué à cette valeur (UFA = 2,5 ; UFH= 10 ; UFs = 3).	Anses, 2014b
N-nitrosomorpholine	59-89-2	VTR sans seuil par ingestion	4 ( $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) <sup>-1</sup>	NON ATTRIBUE	Anses, 2012e

Substances	N°CAS	Type de VTR	VTR	Niveaux de confiance	Rapport Anses
Naphtalène	91-20-3	VTR à seuil par inhalation	37 µg.m <sup>-3</sup>	<p><b>Moyen</b></p> <p>Choix de l'effet critique : élevé (étude du NTP (2000) de bonne qualité scientifique ; effets cohérents avec les résultats d'autres études toxicologiques,</p> <p>Qualité de l'étude clé : moyen (choix des concentrations d'essai discutable car supérieures aux MTD, pas d'étude préalable de toxicité chronique, proportion élevée d'animaux ayant développé des lésions dès la première concentration testée, impossibilité de définir une NOAEC),</p> <p>Construction de la VTR : moyen (pas de modélisation d'une BMC, application d'un facteur d'incertitude global élevé).</p>	Anses, 2013b
		VTR sans seuil par inhalation	5,6.10 <sup>-3</sup> (mg.m <sup>-3</sup> ) <sup>1</sup>	<p><b>Moyen</b></p> <p>Choix de l'effet critique : niveau de confiance faible (tumeurs malignes survenant chez des animaux âgés non transposables à une situation chez l'Homme, tumeurs rares et retrouvées chez de jeunes enfants porteurs de mutations),</p> <p>Qualité de l'étude clé : niveau de confiance moyen (relation dose-réponse peu robuste),</p> <p>Construction de la VTR : niveau de confiance élevé.</p>	
Nonylphénol linéaire	25154-52-3 104-40-5	VTR à seuil par ingestion pour des effets reprotoxiques <sup>1</sup>	3.10 <sup>-2</sup> mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	<p><b>Moyen</b></p> <p>Recueil de données : moyen (absence d'étude sur la glande mammaire)</p> <p>Etude : fort</p> <p>Dose critique : fort</p>	Afsset, 2010c
Nonylphénol ramifié	90481-04-2 84852-15-3	VTR à seuil par ingestion pour des effets reprotoxiques <sup>1</sup>	3.10 <sup>-2</sup> mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	<p><b>Moyen</b></p> <p>Recueil de données : fort</p> <p>Etude : fort</p> <p>Dose critique : moyen (absence de NOAEL)</p>	
Perchloroéthylène	127-18-4	VTR sans seuil par inhalation (VTR US EPA)	2,6.10 <sup>-4</sup> (µg.m <sup>-3</sup> ) <sup>-1</sup>	<p><b>Moyen/faible</b></p> <p>Choix de l'effet critique et hypothèse de construction sans seuil : moyen/faible</p> <p>Choix de l'étude clé : moyen/faible</p> <p>Choix de la dose critique et construction de la VTR : moyen/fort</p>	Anses, 2013a
Plomb	7439-92-1	VTR interne	15 µg.L <sup>-1</sup>	<b>NON ATTRIBUE</b>	Anses, 2013c
Phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP)	117-81-7	VTR chronique à seuil par ingestion	0,05 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	<b>NON ATTRIBUE</b>	Anses, 2012d
Sec butyl éther	6863-58-7	Pas de VTR			Anses, 2015

Substances	N°CAS	Type de VTR	VTR	Niveaux de confiance	Rapport Anses
Tert-butanol (TBA)	75-65-0	VTR aiguë par ingestion	<b>1,9 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></b>	<b>Moyen</b> nature et qualité des données : moyen choix de l'effet critique et mode d'action : moyen choix de l'étude clé : fort choix de la dose critique : moyen	Anses, 2015
		VTR chronique par ingestion	<b>0,6 mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup></b>	<b>moyen/fort</b> nature et qualité des données : fort choix de l'effet critique et mode d'action : moyen choix de l'étude clé : fort (étude NTP 2 ans) choix de la dose critique : faible (LOAEL)	
		VTR chronique par inhalation	<b>2,1 mg.m<sup>-3</sup></b>	<b>Faible</b> (extrapolation voie à voie)	
Tétrachlorure de carbone	56-23-5	VTR sans seuil par inhalation	<b>38 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>Moyen</b> Recueil de données : moyen (insuffisant chez l'Homme) Etude : fort Dose critique : moyen (absence de NOAEL)	Afsset, 2009a
Toluène	108-88-3	VTR à seuil par inhalation pour des effets reprotoxiques <sup>1</sup>	<b>5 µg.m<sup>-3</sup></b>	<b>Moyen</b> Recueil de données : moyen (peu d'études sur la fertilité) Etude : fort Dose critique : fort	Afsset, 2010c
		VTR à seuil par inhalation	<b>3 mg.m<sup>-3</sup></b>	<b>Moyen</b> La construction de la VTR étant basée sur une étude épidémiologique, son niveau de confiance devrait être considéré comme fort. Cependant, d'une part le choix de l'étude a été difficile puisque qu'aucune étude n'est jugée satisfaisante et présentent toutes des limites conséquentes et d'autre part, l'existence d'un effet pic lissé mais important dans ce type d'étude ne peut être négligé. Le niveau de confiance dans le choix de l'effet critique est fort : cohérence entre les organismes internationaux sur le choix de l'effet critique et la valeur de la VTR proposée.	Anses, 2011a

<sup>1</sup> Seuls les effets reprotoxiques de ces substances ont été étudiés.

**Notes**

---









Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)

[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)