

Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence

Rapport d'expertise collective
de l'Anses

2025

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence

Saisine 2020-SA-0019

RAPPORT d'expertise collective

CES « Valeurs sanitaires de référence »

2025
(validé par le CES en juin 2024)

Citation suggérée

Anses. (2025). Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence. Saisine n°2020-SA-0019. Maisons-Alfort : Anses, 287 p.

Mots clés

Valeur de référence, méthodologie, élaboration, choix, valeur toxicologique de référence, VTR, valeur guide de qualité d'air intérieur, VGAI, valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine, VGS EDCH, valeurs guides pour les poussières intérieures, VGPI, valeur limite d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel, VLEP, valeur limite biologique, VLB, valeur d'imprégnation populationnelle, VIP, population générale, travailleur

Key words

Reference value, methodology, elaboration, choice, toxicological reference value, TRV, indoor air quality guide value, IAQG, health-based guideline values for drinking-water, health-based indoor settled dust guideline, ISDG, occupational limit value for exposure to chemical agents, OEL, biological limit value, BLV, populational internal exposure level, populational internal exposure level for workers, general population, worker

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts 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.

RAPPORTEURS

M. Claude ATGÉ – Professeur des universités – ENSCBP Bordeaux INP – Compétences : toxicologie

Mme Sophie ACHARD – Maître de conférences (Faculté de Santé - Université de Paris) – Compétences : toxicologie environnementale

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : chimie ; toxicologie ; hygiène industrielle

M. Jos BESSEMS – Chercheur senior (VITO) – Compétences : toxicologie ; toxicocinétique, modélisation toxicocinétique ; évaluation des risques ; biosurveillance

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur en toxicologie appliquée à la santé publique, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085 – Compétences : toxicologie ; évaluation des risques sanitaires ; identification des mélanges et modèles de risques associés ; perturbateurs endocriniens

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : pharmacien toxicologue ; VTR ; évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer – Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé – École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail – Compétences : toxicologie ; modèle PBPK ; toxicocinétique ; nanotoxicologie ; perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : toxicologie médicale ; santé au travail ; santé environnementale

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : modélisation PBPK ; toxicocinétique ; exposition des polluants chimiques ; IBE

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères – Toxicologie des Contaminants – Compétences : toxicologie ; génotoxicité ; hépatotoxicité ; toxicologie *in vitro*

M. Eric HOUDEAU – Directeur de recherche – INRAE – Compétences : toxicologie alimentaire ; physiopathologie digestive et endocrinologie

M. Michel JOYEUX – Médecin toxicologue ; Retraité d'Eau de Paris et de l'École Pratique des Hautes Études (EPHE) - Compétences : toxicologie ; évaluation quantitative des risques sanitaires et méthode d'analyse des dangers ; chimie de l'eau ; produits et procédés de traitement des EDCH ; santé environnementale.

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédition de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine ; toxicologie ; IBE ; métrologie des polluants ; hygiène industrielle

M. David MAKOWSKI – INRAE, Directeur de recherche – Compétences : statistiques ; modélisation

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : médecine du travail ; toxicologie

Mme Mathilde MUNIER – Chercheur hospitalier – INSERM, CHU d'Angers – Compétences : perturbateurs endocriniens ; toxicité des mélanges ; relation dose-réponse

Mme Sophie NDAW – Chercheure en biométrie et responsable d'étude (INRS) – Compétences : évaluation des expositions ; biométrie ; toxicologie analytique

M. Fabrice NESSLANY (jusqu'en décembre 2021) – Directeur de laboratoire, Institut Pasteur de Lille – Compétences : toxicologie

Mme Nolwenn NOISEL – Professeure adjointe de clinique, Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique, Université de Montréal – Compétences : biométrie ; santé publique ; santé environnement ; santé travail ; toxicologie

M. Alain-Claude ROUDOT – Professeur des universités – Université de Bretagne Occidentale – Compétences : modélisation mathématique et expologie

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

Mme Céline VERNET – Chargée de recherche en épidémiologie (Université Gustave Eiffel/UMRESTTE) – Compétences : épidémiologie ; environnement et santé ; perturbateurs endocriniens ; pesticides

Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – Compétences : toxicocinétique ; modélisation PBPK ; surveillance biologique ; écotoxicologie ; chimie

GROUPE DE TRAVAIL

- Indicateurs biologiques d'exposition (IBE) – les 17 mai et 9 juillet 2021, les 23 mai, 3 octobre, 28 novembre 2022, 30 janvier, 27 mars et 22 mai 2023

Président

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale ; santé au travail ; santé environnementale

Vice-président

Mme Sophie NDAW – Chercheure en biométrie et responsable d'étude (INRS) – Compétences : évaluation des expositions ; biométrie ; toxicologie analytique

Membres

Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (INRAE) – Compétences : chimie analytique ; biométrie ; biomarqueurs d'exposition ; perturbateurs endocriniens, contaminants émergents ; santé environnement

M. Brice APPENZELLER – Chef d'unité, Human Biomonitoring Research Unit (Luxembourg Institut Health) – Compétences : chimie analytique ; expologie ; toxicologie ; biomarqueurs d'exposition ; matrices biologiques

M. Jos BESSEMS – Chercheur senior (VITO) – Compétences : toxicologie ; toxicocinétique ; modélisation toxicocinétique ; évaluation des risques ; biosurveillance

M. Raphaël DELEPEE – Professeur des universités (Université de Caen Normandie) – Compétences : toxicologie analytique ; biomarqueurs d'exposition ; chimie analytique

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Compétences : modélisation PBPK ; toxicocinétique ; exposition des polluants chimiques ; IBE

Mme Nolwenn NOISEL – Professeure adjointe de clinique, Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique, Université de Montréal –

Compétences : biométrie ; santé publique ; santé environnement ; santé travail ; toxicologie

M. Nicolas VENISSE – Praticien Hospitalier en pharmacologie et toxicologie (CHU de Poitiers) – Compétences : toxicologie ; pharmacocinétique ; toxicocinétique ; perturbateurs endocriniens ; santé environnementale ; bioanalyse

Mme Céline VERNET – Chargée de recherche en épidémiologie (Université Gustave Eiffel/UMRESTTE) – Compétences : épidémiologie ; environnement et santé ; perturbateurs endocriniens ; pesticides

Mme Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (INERIS) – Compétences : toxicocinétique ; modélisation PBPK ; surveillance biologique ; écotoxicologie ; chimie

- Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (ERS EDCH) – les 13 janvier 2021, 24 mars 2021, 27 avril 2021, 7 juillet 2021, 21 septembre 2021, 21 octobre 2021, 28 janvier 2022, 11 mars 2022, 21 septembre 2022, 17 octobre 2022, 16 mai 2023 et 11 juin 2024

Président

M. Michel JOYEUX – Médecin toxicologue ; Retraité d'Eau de Paris et de l'École Pratique des Hautes Études (EPHE) – Compétences : toxicologie ; évaluation quantitative des risques sanitaires et méthode d'analyse des dangers ; chimie de l'eau ; produits et procédés de traitement des EDCH ; santé environnementale

Membres

Mme Aurore COLLIN – Pharmacien toxicologue ; Maître de conférence à l'Université Clermont-Auvergne – Compétences : toxicologie ; hépatotoxicité, neurotoxicité, génotoxicité ; évaluation quantitative des risques sanitaires ; valeurs toxicologiques de référence

M. Fabrice DASSONVILLE (démission à compter du 31 août 2023) – Ingénieur du génie sanitaire ; Responsable régional du domaine des eaux / périnatalité et santé environnement / air extérieur (pollens et allergies) / pesticides à l'Agence Régionale de Santé de Provence Alpes Côte d'Azur (ARS PACA) – Compétences : santé environnementale ; évaluation et gestion des risques sanitaires : risques chimiques et bactériologiques ; eaux destinées à la consommation humaine ; base de données SISE-Eaux.

M. Joseph DE LAAT – Professeur des universités en chimie ; Retraité de l'Université de Poitiers – Compétences : chimie des eaux ; traitement des eaux : oxydation chimique ; adsorption sur charbon actif ; désinfection et photolyse UV ; procédés membranaires ; cinétique chimique ; conception et dimensionnement de stations d'épuration

Mme Isabelle DUBLINEAU – Ingénieur évaluation des risques radiologiques à l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie : système digestif ; néphrotoxicité ; eaux destinées à la consommation humaine ; contamination environnementale

Mme Laetitia KNOCKAERT (démission à compter du 6 juin 2022) – Pharmacien toxicologue ; Responsable pôle Pharmacie au Collège des Hautes Études en Médecine (CHEM) – Compétences : toxicologie : toxicité chronique, cytochromes P450, métabolisme, xénobiotiques

Mme Barbara LE BOT – Professeur des Universités en chimie analytique à l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) – Compétences : constituants et contamination des eaux ; transfert et devenir dans l'environnement ; évaluation des expositions ; analyses des eaux : polluants émergents, contrôle sanitaire des EDCH ; santé environnementale

Mme Marion MORTAMAIS - Vétérinaire épidémiologiste ; Chercheur postdoctoral au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier – Compétences : épidémiologie ; statistiques ; neurotoxicité

M. Christophe ROSIN - Docteur en chimie de l'eau – Chef de l'unité chimie des eaux du Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN, Anses) – Compétences : chimie des eaux ; analyses chimiques des eaux : développement et validation de méthodes, éléments minéraux, micropolluants organiques, prélèvements d'eau

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Pharmacien ; Professeur des Universités en Santé Publique à l'Université Clermont-Auvergne – Compétences : santé environnementale ; épidémiologie ; évaluation quantitative des risques sanitaires

Mme Camille SAVARY – Pharmacien toxicologue ; Maître de conférence à l'Université d'Angers – Compétences : Toxicologie : toxicologie cellulaire et moléculaire, hépatotoxicité, toxicité des nanoparticules ; pesticides et métabolites de pesticide

- Valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI) – entre avril 2022 à juin 2024

Président

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (École des Hautes Études en Santé Publique, Université de Rennes - Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) - Compétences : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Membres

M. Damien BOURGEOIS – Directeur de recherche au CNRS à l'Institut de Chimie Séparative de Marcoule – Compétences : Chimie moléculaire, chimie des métaux, physico-chimie.

M. Claude EMOND – Professeur associé – (École de santé publique, Université de Montréal, Département de santé environnementale et santé au travail) – Compétences : toxicologie, toxicocinétique.

Mme Barbara LE BOT – Professeur des Universités, (École des hautes études en santé publique, Université de Rennes, Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Compétences : évaluation des expositions, métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air et poussières.

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien des Armées en administration centrale – Compétences : toxicologie, environnement

Mme Aurélie PELFRENE – Enseignant-Chercheur en Sciences Environnementales – Toxicologie de l'Environnement (JUNIA Lille) – Compétences : évaluation des expositions des populations aux poussières sédimentées, bioaccessibilité orale des polluants

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- Valeurs sanitaires de référence – 11 mars et 18 novembre 2021, 28 janvier, 10 mars, 14 avril, 19 mai, 30 juin, 23 septembre, 21 octobre, 9 décembre 2022, 19 janvier, 9 et 10 mars, 12 mai et 29 juin 2023, 14 mars, 17 mai et 27 juin 2024

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : médecine du travail ; toxicologie

Vice-président

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédition de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine ; toxicologie ; IBE ; métrologie des polluants ; hygiène industrielle – Démission en mars 2023

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : physiologie animale ; électrophysiologie ; biologie cellulaire ; cardiotoxicité – A compter d'avril 2023

Membres

M. Benoît ATGE – Médecin du Travail, Médecin Toxicologue, AHI33. – Compétences : Toxicologie, Médecine, Santé au Travail, biosurveillance, agents cytotoxiques, évaluation des expositions, contaminations surfaciques - A compter de novembre 2023

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : toxicologie générale ; neurotoxicologie, écotoxicologie ; chimie analytique ; évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : pharmacien toxicologue ; VTR ; évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU – Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : hygiène industrielle ; chimie ; évaluation des risques - Démission en novembre 2022

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire – Compétences : épidémiologie

M. François CLINARD – Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : pharmacien toxicologue ; épidémiologie ; évaluation des risques sanitaires – Démission en mars 2023

Mme Fatima EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer – Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé – École de santé publique, Université de Montréal, Département de santé environnementale et santé au travail – Compétences : toxicologie ; modèle PBPK ; toxicocinétique ; nanotoxicologie ; perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale ; santé au travail ; santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain, IREC – Compétences : médecine du travail ; toxicologie professionnelle et environnementale – Démission en mars 2023

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : toxicologie ; génotoxicité ; hépatotoxicité ; toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : Épidémiologie des risques professionnels

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines - A compter de novembre 2023

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : toxicologie clinique ; toxicologie analytique ; immunité innée ; reprotoxicité – Démission en mars 2023

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : Toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges - A compter de novembre 2023

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : épidémiologie ; perturbateurs endocriniens ; pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : médecine du travail ; toxicologie médicale ; IBE

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines - A compter de novembre 2023

M. Benoît OURY – Retraité de l'INRS – Compétences : métrologie atmosphérique ; air des lieux de travail ; évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux - Pharmacien neurobiologiste – Compétences : neurotoxicité ; polluants environnementaux ; comportement animal ; développement cérébral ; exposition périnatale

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

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : physiologie animale ; électrophysiologie ; biologie cellulaire ; cardiotoxicité – Jusqu'en mars 2023

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie - biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques - A compter de novembre 2023

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : toxicologie

- Évaluation des risques liés aux milieux aériens – 18 novembre 2022, 15 mai, 16 juin, 3 juillet et 13 novembre 2023, 25 avril et 27 mai 2024

Présidente

Mme Rachel NADIF – Responsable d'équipe chargée de recherche, (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CESP U1018) – Compétences : épidémiologie ; santé respiratoire

Vice-président

M. Hervé LABORDE-CASTEROT - Praticien hospitalier (Centre antipoison de Paris, AP-HP Nord Université de Paris) – Compétences : pathologies professionnelles ; toxicologie clinique ; épidémiologie ; allergologie

Membres

Mme Sophie ACHARD – Maître de conférences (Faculté de Santé - Université de Paris) – Compétences : toxicologie environnementale

M. Fabrice ALLIOT – Ingénieur d'études (École Pratique des Hautes Études) – Compétences : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air ; perturbateurs endocriniens

M. Michel ANDRÉ – Directeur de recherche (Université Gustave Eiffel) – Compétences : transports et pollution de l'air ; métrologie et modélisation des émissions des véhicules et du trafic ; méthodologies d'évaluation

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (École des Hautes Études en Santé Publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Compétences : toxicologie ; évaluation des risques sanitaires ; identification des mélanges et modèles de risques associés ; perturbateurs endocriniens

M. Patrick BROCHARD – Professeur émérite (Université de Bordeaux) – Compétences : pneumologie ; pathologies professionnelles et environnementales ; impact sanitaire des particules inhalées (amiante, silice...)

Mme Fleur DELVA – Praticien hospitalier, médecin de santé publique (Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux) – Compétences : médecine ; prévention ; reproduction ; épidémiologie

M. Jean-Dominique DEWITTE - Professeur des universités, praticien hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest) – Compétences : pathologies professionnelles ; pneumologie ; allergologie

M. Marc DURIF – Directeur exécutif du Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air – Compétences : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air ; émissions industrielles et anthropiques ; caractérisation des expositions ; construction de stratégies de surveillances dans l'air dans différents contextes

Mme Emilie FREALLE – Praticien hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille) – Compétences : écologie microbienne de l'air ; microbiologie analytique ; évaluation et prévention du risque microbiologique ; surveillance de l'environnement intérieur

François GAIE-LEVREL – Ingénieur chercheur (Laboratoire national de métrologie et d'essais) – Compétences : métrologie ; pollution atmosphérique ; aérosols ; nanoparticules

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique – Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Compétences : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut National de Recherche et de Sécurité) – Compétences : métrologie ; surveillance atmosphérique et des environnements professionnels

Mme Marion HULIN - Chargée de projet et d'expertise scientifique (Santé Publique France) – Compétences : épidémiologie ; qualité de l'air intérieur ; santé environnement ; évaluation des expositions

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) – Compétences : épidémiologie environnementale ; pollution atmosphérique

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Compétences : toxicologie ; sécurité sanitaire ; particules

Mme Juliette LARBRE - Directrice du Laboratoire Polluants Chimiques (Service Parisien de Santé Environnementale) – Compétences : qualité de l'air intérieur et extérieur ; métrologie ; santé environnement

Mme Barbara LE BOT – Professeur des Universités, Directrice adjointe du Laboratoire d'étude et recherche en environnement et santé (Ecole des hautes études en santé publique) – Compétences : évaluation des expositions ; santé publique ; métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air et poussières

Mme Johanna LEPEULE – Chargée de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) – Compétences : pollution de l'air ; épidémiologie environnementale ; santé périnatale ; grossesse ; épigénétique ; modélisation des expositions

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) – Compétences : épidémiologie ; santé travail ; expositions professionnelle et environnementale

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur) – Compétences : évaluation des expositions et des risques sanitaires ; environnements intérieurs

Mme Anne OPPLIGER – Responsable de recherche (Unisanté : Centre universitaire de médecine générale et santé publique de Lausanne) – Compétences : santé travail ; risques biologiques ; bioaérosols ; agents zoonotiques

M. Pierre PERNOT – Directeur Opérationnel (Airparif) – Compétences : métrologie ; surveillance et réglementation de la qualité de l'air

M. Nhan PHAM-THI – Enseignant chercheur, médecin (Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Ecole Polytechnique) – Compétences : allergologie ; pneumologie.

Jean-Marc Thibaudier – Médecin du travail (Retraité - Mutualité Sociale Agricole des Alpes du Nord) – Compétences : santé travail ; médecine ; agriculture ; produits phytosanitaires ; poussières agricoles

- Eaux – 11 janvier et 8 novembre 2022, 4 juillet 2023 et 2 juillet 2024

Président

M. Gilles BORNERT – Vétérinaire en chef ; Chef des groupes vétérinaires des armées de Rennes et Professeur à l'École du Val-de-Grâce, – Compétences : microbiologie ; réglementation, situations dégradées, water defense

Vice-présidents

M. Jean-François HUMBERT – Docteur et HDR en Microbiologie-Parasitologie ; Directeur de recherche INRAE à l'iEES Paris – Compétences : microbiologie de l'eau dont cyanobactéries ; écologie microbienne ; surveillance et gestion des risques

Mme Anne TOGOLA – Docteur en chimie analytique ; Chef de projet « Recherche et appui aux politiques publiques » au Bureau de recherche géologiques et minières (BRGM) – Compétences : chimie analytique ; polluants organiques et émergents ; métrologie ; eaux souterraines

Membres

M. Jean BARON – Docteur en Chimie et Microbiologie de l'eau ; Directeur Adjoint de la Direction de la Recherche & Développement et de la Qualité de l'Eau à Eau de Paris - Compétences : matériaux au contact de l'eau ; traitements des EDCH : produits et procédés de traitement et filières de traitement ; corrosion

M. Jean-Luc BOUDENNE – Professeur des Universités en Chimie de l'Environnement à l'Université Aix-Marseille – Compétences : chimie analytique ; photochimie ; produits et procédés de traitement ; eaux de piscines et de baignades ; sous-produits de chloration

M. Nicolas CIMETIERE – Docteur en chimie de l'eau ; Maître de conférences à l'École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) – Compétences : traitement de l'eau (EDCH et piscine) ; chimie réactionnelle ; chimie analytique

M. Bruno COULOMB – Docteur en chimie de l'environnement ; Maître de conférences à l'Université Aix-Marseille – Compétences : contaminants des eaux ; sous-produits de désinfection ; méthodes d'analyses ; procédés de traitement

M. Christophe DAGOT – Professeur des Universités en Génie des procédés et génie chimique ; Directeur adjoint et responsable du département « Eau & Environnement » à l'École Nationale Supérieure d'Ingénieur de Limoges – Compétences : procédés de traitement des

eaux usées ; qualité des effluents ; antibiorésistance (intégrons, génie des procédés) ; économie circulaire

Mme Sabine DENOOZ – Ingénieur en biotechnologie et environnement – Spécialiste Cellule expertise Gestion de la qualité d'eau à La société wallonne des eaux – Compétences : produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH) ; plans de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE), expertise technique

Mme Isabelle DUBLINEAU - Ingénieur évaluation des risques radiologiques à l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) - Compétences : radiotoxicologie : système digestif, néphrotoxicité ; eaux destinées à la consommation humaine ; contamination environnementale

M. Frédéric FEDER – Docteur en Science du sol et géochimie ; Directeur de l'unité de recherche « Recyclage et risque » au Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD) – Compétences : géochimie ; transfert des contaminants eau/sol/plante ; évaluation des risques environnementaux ; analyses des eaux, sols et végétaux ; réutilisation des eaux usées traitées

M. Matthieu FOURNIER – Docteur et HDR en Hydrogéologie ; Maître de conférences, à l'Université Rouen Normandie – Compétences : hydrogéologie ; hydrologie ; EDCH ; transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement ; modélisation ; risques sanitaires

M. Stéphane GARNAUD-CORBEL – Ingénieur hydrologue, Docteur en Sciences et Techniques de l'Environnement ; Chargé de mission recherche « Eau, biodiversité et aménagement urbain » à l'Office français de la biodiversité (OFB) – Compétences : eau potable ; assainissement (eaux usées, eaux pluviales, boues) ; utilisation d'eaux non conventionnelles

Mme Nathalie GARREC – Docteur en Microbiologie ; Ingénieur Recherche-Expertise au Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) – Compétences : microbiologie de l'eau, pathogènes opportunistes (légionnelles et *Pseudomonas aeruginosa*), efficacité des biocides

M. Johnny GASPÉRI – Docteur en Sciences et Techniques de l'Environnement ; Directeur de recherche à l'Ifsttar - Compétences : chimie de l'environnement ; chimie analytique ; devenir environnemental ; micropolluants organiques ; microplastiques

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur d'hydrologie au Centre européen de recherche et d'enseignement en géosciences de l'environnement (CEREGE) – Compétences : hydrogéologie ; ressources en eaux ; transfert de contaminants dans les nappes ; modélisation ; recharge

M. Jean-Louis GONZALEZ – Docteur et HDR en géochimie ; Chercheur au Département "Biogéochimie et Ecotoxicologie" de l'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER) – Compétences : océanographie ; géochimie marine ; contaminants chimiques ; modélisation ; échantillonnage passif

M. Olivier HORNER – Docteur et HDR en chimie inorganique ; Directeur de la Recherche et de l'Innovation à EPF-École d'ingénieurs – Compétences : chimie de l'eau : corrosion, entartrage, méthodes d'analyses ; traitement des eaux : procédés de traitement, réactions secondaires, sous-produits de désinfection ; réglementation, en particulier relative aux tours aéroréfrigérantes

M. Michel JOYEUX - Médecin toxicologue ; Retraité d'Eau de Paris et de l'École Pratique des Hautes Études (EPHE) - Compétences : toxicologie ; évaluation quantitative des risques sanitaires et méthode d'analyse des dangers ; chimie de l'eau ; produits et procédés de traitement des EDCH ; santé environnementale

M. Jérôme LABANOWSKI – Docteur en Chimie et microbiologie de l'eau ; Chargé de recherche CNRS à l'Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers – Compétences : biogéochimie des milieux aquatiques sous pression anthropiques ; écodynamique des contaminants ; antibiorésistance ; qualité des effluents ; biofilms en rivière ; sédiments

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Docteur en chimie analytique ; Directrice du Laboratoire d'Hydrologie de Nancy de l'Anses ; – Compétences : métrologie ; chimie analytique ; micropolluants ; ultratraces ; assurance qualité/contrôle qualité ; biogéochimie

Mme Françoise LUCAS – Professeur des Universités en microbiologie à Université Paris-Est Créteil, Laboratoire Eau Environnement et Systèmes Urbains (Leesu) – Compétences : indicateurs de contamination fécale ; mycobactéries ; virus entériques ; écologie microbienne ; eaux usées et pluviales

M. Christophe MECHOUK – Ingénieur en traitement des eaux et des nuisances ; Chef de division « Études et construction » au Service de l'eau de la ville de Lausanne – Compétences : ingénierie de l'eau (eau potable, eaux usées, eau de process, piscine), procédés traitement de l'eau, physico-chimie et microbiologie de l'eau ; micropolluants

M. Laurent MOULIN – Doctorat et HDR en Microbiologie ; Responsable du pôle recherche et développement à Eau de Paris – Compétences : microbiologie ; virologie ; traitement de l'eau ; amibes ; microbiome

M. Damien MOULY - Pharmacien épidémiologiste ; Responsable la Cire Occitanie à Santé Publique France - Compétences : risques infectieux ; plans de gestion de la sécurité sanitaire de l'eau, épidémiologie ; évaluation des risques sanitaires ; expologie ; surveillance ; alerte

Mme Fabienne PETIT – Professeur des Universités en microbiologie à l'Université de Rouen – Compétences : écologie microbienne ; environnement aquatique ; bactéries fécales ; antibiorésistance ; risque microbiologique

Mme Catherine QUIBLIER – Docteur et HDR en Science du vivant ; Maître de Conférences à l'Université Paris Diderot et chercheur au Muséum National d'Histoire Naturelle – Compétences : écologie des milieux aquatiques ; microbiologie des milieux aquatiques ; cyanobactéries et cyanotoxines ; surveillance

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Enseignante chercheure en hydrogéologie à l'École des hautes études en santé publique (EHESP) – Compétences : hydrogéologie ; hydrologie ; transferts des contaminants ; périmètres de protection des captages ; plans de gestion de la sécurité sanitaire de l'eau

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Pharmacien ; Professeur des Universités en Santé Publique à l'Université Clermont-Auvergne - Compétences : santé environnementale ; épidémiologie ; évaluation quantitative des risques sanitaires

Mme Michèle TREMBLAY - Médecin spécialiste en médecine préventive et santé publique ; Retraitee de la Direction régionale de la santé publique de Montréal - Compétences : santé au travail ; médecine du travail ; sécurité du travail ; santé publique

- Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments – 26 octobre et 23 novembre 2022 et 22 mai 2023

Président

M. Bruno LE BIZEC – Professeur des universités – Oniris, École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes- Atlantique – Compétences : évaluation du risque

Vice-présidente

Mme Marie-Louise SCIPPO – Professeur ordinaire à l'Université de Liège – Compétences : contaminants ; résidus ; risques chimiques ; sécurité sanitaire ; qualité nutritionnelle

Membres

M. Claude ATGIE – Professeur des universités – ENSCBP Bordeaux INP – Compétences : toxicologie

M. Pierre-Marie BADOT – Professeur des universités – Université de Franche Comté – Compétences : transfert de contaminants ; écotoxicologie

Mme Rachida CHEKRI – Responsable du Laboratoire National de Référence Français (ETM) – ANSES, Laboratoire de sécurité des aliments, unité Éléments Traces Métalliques et Minéraux – Compétences : chimie analytique ; contaminants organiques ; règlementation

Mme Marie-Yasmine DECHRAOUI BOTTEIN – Chercheuse – Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA) – Compétences : toxicologie environnementale et biotoxines marines

M. Nicolas DELCOURT – Maître de conférences des universités, pharmacien hospitalier – Faculté de Pharmacie (Université Toulouse 3) et CHU Toulouse (Centre Antipoison et de Toxicovigilance – Compétences : biochimie ; toxicologie clinique

Mme Christine DEMEILLIERS – Maître de conférences des universités – Université Grenoble-Alpes – Compétences : toxicologie

Mme Virginie DESVIGNES – Ingénierie Recherche et Expertise – Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) – Compétences : analyse statistique ; évaluation de l'exposition ; évaluation des risques sanitaires

M. Erwan ENGEL – Directeur de recherche – INRAE – Compétence : chimie analytique

M. Gauthier EPPE – Professeur – Université de Liège – Compétences : chimie analytique, contaminants chimiques ; composés néoformés

Mme Anne-Sophie FICHEUX – Ingénierie de recherche – Université de Bretagne Occidentale – Compétences : toxicologie alimentaire ; modélisation ; exposition probabiliste

M. Eric HOUDEAU – Directeur de recherche – INRAE – Compétences : toxicologie alimentaire ; physiopathologie digestive ; endocrinologie

M. Jean-Philippe JAEG – Maître de conférences – Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – Compétences : toxicologie ; transfert des contaminants et alimentation animale

Mme Emilie LANCE – Maître de conférences des universités – Université Reims Champagne Ardennes – Compétences : écotoxicologie et cyanotoxines

M. Olivier LAPREVOTE - Professeur des universités, praticien hospitalier – Université Paris Cité Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP – Compétences : contaminants et autres xénobiotiques ; toxicologie générale et mécanismes de toxicité

M. Michel LAURENTIE – Directeur de recherche – ANSES, Unité « Expérimentation, modélisation et analyse des données » – Compétences : pharmacocinétique ; modélisation mathématique

M. Ludovic LE HEGARAT – Responsable de laboratoire - Anses-Laboratoire de Fougères – Compétences : toxicologie

M. Jean-Charles LEBLANC – Chef d'unité – ANSES, Laboratoire de sécurité des aliments, Unité *Salmonella* et *Listeria* – Compétences : évaluation des risques chimiques ; évaluation des expositions alimentaires et contaminants environnementaux

M. Nicolas LOISEAU – Chargé de recherche – INRAE – Compétences : toxicologie

M. David MAKOWSKI – INRAE, Directeur de recherche – Compétences : statistiques ; modélisation

Mme Francesca MANCINI – Professeur des universités – INSERM – Chargée de recherche – Compétences : épidémiologie

M. Eric MARCHIONI – Professeur des universités – Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie – Compétences : chimie analytique

M. Jean-François MASFARAUD – Maître de conférences des universités – Université de Lorraine – Compétences : transfert de contaminants et écotoxicologie

Mme Mathilde MUNIER – Chercheur hospitalier – INSERM, CHU d'Angers – Compétences : perturbateurs endocriniens, toxicité des mélanges et relation dose-réponse

Mme Isabelle OSWALD – Directrice de l'UMR 1331 TOXALIM – INRAE – Compétences : toxicologie ; mycotoxines

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences des universités – Institut Pasteur de Lille – Compétences : toxicologie ; toxicologie génétique ; toxicologie réglementaire

M. Yann SIVRY – Maître de conférences des universités – Institut de Physique du Globe et Université Paris Diderot – Compétences : chimie analytique

Mme Paule VASSEUR – Professeur émérite – Université de Lorraine, CNRS – Compétences : toxicologie

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Adjointe à la cheffe d'unité (unité d'évaluation des valeurs de référence et des risques des substances chimiques) – Anses

Mme Fatoumata SISSOKO – Cheffe de projets scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Adjointe à la cheffe d'unité (unité d'évaluation des valeurs de référence et des risques des substances chimiques) – Anses

Mme Fatoumata SISSOKO – Cheffe de projets scientifiques – Anses

Mme Morgane BACHELOT – Cheffe de projets scientifiques - Anses

Mme Farida LAMKARKACH – Cheffe de projets scientifiques – Anses

Mme Emmanuelle DURAND – Cheffe de projets scientifiques – Anses

M. Julien JEAN – Chef de projets scientifiques – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projets scientifiques – Anses

Mme Nathalie ARNICH – Adjointe à la cheffe d'unité (unité d'évaluation des risques liés aux aliments) – Anses

M. Keyvin DARNEY – Chef de projets scientifiques - Anses

Mme Charlotte LEGER - Chargée de projets scientifiques - Anses

Mme Clémence FOURNEAU – Cheffe de projets scientifiques - Anses

Mme Ariane DUFOUR – Cheffe de projet scientifique - Anses

Mme Amandine PAILLAT – Adjointe à la cheffe (unité évaluation des risques liés à l'air) - Anses

Mme Dominique BRUNET – Cheffe d'unité (unité d'évaluation des valeurs de référence et des risques des substances chimiques) - Anses

Mme Marion KEIRSBULCK – Cheffe d'unité (unité évaluation des risques liés à l'air) – Anses

Mme Eléonore NEY – Cheffe d'unité (unité évaluation des risques liés à l'eau) – Anses

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION – Anses

Mme Patricia RAHYR – Anses

Mme Virginie SADÉ – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	20
Liste des tableaux	24
Liste des figures.....	26
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	28
1.1 Contexte	28
1.2 Objet de l'auto-saisine.....	28
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	29
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.....	30
2 Périmètre : les valeurs de référence concernées par ce guide	31
3 Définitions et conditions d'utilisation.....	34
3.1 Valeurs de référence externes	35
3.1.1 Valeurs de référence pour la population générale	35
3.1.1.1 Valeur toxicologique de référence (VTR) externes	35
3.1.1.2 Valeur toxicologique indicative (VTi).....	37
3.1.1.3 Valeurs guides de qualité des milieux.....	38
3.1.1.3.1 Valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI)	38
3.1.1.3.2 Valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI)	39
3.1.1.3.3 Valeurs guides sanitaires pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH)	40
3.1.2 Valeurs de référence pour la population professionnelle : valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)	41
3.1.2.1 Valeur limite d'exposition sur 8 heures (VLEP-8h).....	41
3.1.2.2 Valeur limite court terme sur 15 minutes (VLCT-15min).....	42
3.1.2.3 Valeur plafond	42
3.2 Valeurs de référence internes.....	43
3.2.1 Valeurs de référence internes en population générale	43
3.2.1.1 VTR internes.....	43
3.2.1.2 Valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP).....	44
3.2.2 Valeurs biologiques en population professionnelle	45
3.2.2.1 Valeurs limites biologiques (VLB)	46
3.2.2.2 Valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP et VIP _T).....	46
3.3 Synthèse	47
4 Aide à l'utilisation du guide	49
5 Recueil de données et des valeurs de référence	51
5.1 Informations générales sur l'agent chimique	51
5.2 Données d'exposition	52
5.2.1 Données spécifiques à l'élaboration de VGAI	52
5.2.2 Données spécifiques à l'élaboration de VGS EDCH	52
5.2.3 Données spécifiques à l'élaboration de VGPI	53
5.3 Réalisation d'un profil toxicologique ou d'une synthèse des effets sur la santé : revue de la littérature	53

5.3.1 Revue de la littérature.....	55
5.3.2 Évaluation du poids des preuves à l'étape de l'identification des dangers	57
5.4 Recueil et description des valeurs de référence existantes	57
5.4.1 Valeurs de référence externes : VTR, VGAI et VLEP	58
5.4.1.1 VTR	58
5.4.1.2 VGAI	59
5.4.1.3 VLEP	60
5.4.2 VGS EDCH	60
5.4.3 VGPI	62
5.4.4 Valeurs de référence internes : VTR internes, VLB et VIP	62
6 Construction de VTR, VGAI et VLEP pour des agents chimiques individuels.....	65
6.1 Choix de l'effet critique	66
6.2 Choix de l'hypothèse de construction	69
6.3 Choix de(s) étude(s) clé(s)	72
6.3.1 Données humaines	72
6.3.2 Données chez l'animal.....	74
6.3.3 Méthodes alternatives (QSAR, lecture croisée)	76
6.4 Choix du point de départ.....	77
6.4.1 Modélisation de la relation dose-réponse	77
6.4.1.1 Fonctions expositions-risques	77
6.4.1.2 Benchmark dose/concentration	79
6.4.2 NOAEL/C et LOAEL/C	85
6.5 Ajustement temporel.....	87
6.6 Ajustement allométrique ou dosimétrique.....	88
6.6.1 Modélisation : PBK, MPPD	88
6.6.2 Formules par défaut.....	89
6.6.2.1 Voie orale	89
6.6.2.2 Voie respiratoire.....	90
6.7 Extrapolation voie à voie.....	91
6.8 Effets à seuil : choix des valeurs des facteurs d'incertitude et calcul de la valeur de référence.....	93
6.8.1 Choix des facteurs d'incertitude et de leurs valeurs	93
6.8.1.1 Facteur d'incertitude lié à la variabilité inter-espèces : FlA.....	95
6.8.1.2 Facteur d'incertitude lié à la variabilité interindividuelle : FIH	95
6.8.1.3 Facteur d'incertitude lié au type de PoD : FIL/B	96
6.8.1.4 Facteur d'incertitude lié à une transposition d'une exposition moyen terme à une exposition long terme : FIS	97
6.8.1.5 Facteur d'incertitude lié au manque de données et/ou à la sévérité de l'effet critique : FID	97
6.8.1.6 Autres facteurs d'incertitude spécifiques à certaines VR	97
6.8.1.6.1 Facteurs d'incertitude spécifiques aux enfants	97
6.8.1.6.2 Facteurs d'incertitude spécifiques aux effets sensibilisants cutanés	98
6.8.1.7 Approche probabiliste	99
6.8.2 Construction de la VR à seuil	100
6.9 Effets sans seuil	100
6.9.1 Calcul d'une VR sans seuil	100
6.9.1.1.1 À partir des NOAEL/C, LOAEL/C ou BMDL/BMCL	101
6.9.1.1.2 À partir des fonctions exposition-risque	102
6.9.2 Applicabilité des VTR sans seuil aux enfants	110

6.9.3 Présentation de la VR sans seuil et niveaux de risques / ERI	111
6.10 Marge d'exposition (MoE)	112
7 Construction de valeurs guides sanitaires pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH)	114
7.1 Élaboration d'une valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) à partir d'une VTR à seuil de dose ..	114
7.1.1 Valeur toxicologique de référence	114
7.1.2 Masse corporelle et consommation journalière d'eau de boisson.....	115
7.1.2.1 Considérations générales	115
7.1.2.2 Données disponibles	115
7.1.2.3 Applications	116
7.1.2.3.1 Cas d'une VGS EDCH dérivée d'une VTR établie pour un effet sur la vie entière	117
7.1.2.3.2 Cas d'une VGS EDCH dérivée d'une VTR établie pour une population spécifique	118
7.1.3 Part de la VTR attribuée à l'exposition hydrique (F_{eau}).....	118
7.2 Élaboration d'une valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) à partir d'une VTR sans seuil de dose ..	120
7.3 Situations particulières	122
7.3.1 Détermination de la part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson (F_{eau}) à partir d'une approche par crédit toxicologique	122
7.3.2 Prise en compte d'autres voies d'exposition <i>via</i> l'eau que l'ingestion d'eau de boisson ..	123
7.4 Expression et accompagnement de la valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH).....	123
8 Construction des VGPI.....	125
8.1 Construction à partir d'une relation entre les concentrations dans la poussière et l'exposition	125
8.2 Construction à partir d'une estimation de l'exposition.....	125
8.2.1 Choix de la population cible.....	126
8.2.2 Poids corporel et masse de poussière ingérée par jour	126
8.2.3 Part de la VTR attribuée à l'exposition à la poussière ($P_{poussière}$)	128
8.2.4 Choix de la VTR ou du point de départ	129
8.2.5 Bioaccessibilité relative.....	129
8.2.6 Analyse d'incertitudes	130
9 Construction des valeurs de référence internes	131
9.1 Critères de choix pour la sélection d'un indicateur biologique pertinent ...	131
9.1.1 Choix de la matrice	132
9.1.2 Critères de choix des indicateurs biologiques	133
9.2 Élaboration de valeurs de référence internes : VLB et VTR interne.....	135
9.2.1 Élaboration de valeurs de référence internes pour des effets à seuil	135
9.2.1.1 Relation entre la concentration interne et les effets sanitaires.....	135
9.2.1.1.1 Choix de l'effet critique	135
9.2.1.1.2 Choix de l'étude clé et du PoD	135
9.2.1.1.3 Ajustements	136
9.2.1.1.4 Choix des facteurs d'incertitude	136
9.2.1.1.5 Construction de la VR interne	136
9.2.1.2 Relation entre la dose/concentration externe et la concentration interne	136
9.2.1.2.1 Mesure d'association entre un indicateur d'exposition externe et l'IBE	136

9.2.1.2.2 Modélisation toxicocinétique	137
9.2.2 Élaboration des valeurs de référence internes pour les agents chimiques considérés sans seuil d'effet.....	142
9.2.2.1 VTR interne	142
9.2.2.2 VLB.....	142
9.2.3 Synthèse des différentes approches disponibles permettant la dérivation d'une VR interne	
143	
9.3 Recommandations de valeurs de référence internes fondées sur des données d'imprégnation ou valeurs d'imprégnation populationnelle (VGPI).....	143
9.4 Modalités de prélèvement	145
9.4.1 Détermination du moment de prélèvement	145
9.4.2 Méthodes d'analyse des IBE	146
9.5 Facteurs à prendre en compte pour l'interprétation des résultats.....	146
9.6 Ajustement au volume urinaire.....	146
9.6.1 Pertinence d'un facteur de conversion des concentrations urinaires d'IBE exprimées en masse par litre et en masse par gramme de créatinine	147
9.6.2 Validité des échantillons d'urines très dilués ou très concentrés	148
10 Proposition de valeur de référence pour un mélange : VTR, VGAI, et VGPI	150
10.1 Approches existantes pour la prise en compte des mélanges	150
10.2 Choix des mélanges d'agents chimiques pertinents	153
10.3 Sélection et application d'un modèle de construction.....	153
11 Choix des valeurs existantes	157
11.1 Choix des valeurs de référence externes.....	157
11.2 Choix des valeurs de référence internes	161
12 Accompagnements des VR.....	163
12.1 Niveaux de confiance	163
12.1.1 Revue des approches proposées par différents organismes	163
12.1.2 Recommandations	165
12.2 Fractions granulométriques et VGAI/VLEP.....	170
12.3 Éléments d'accompagnement spécifiques des VGPI.....	171
12.3.1 Proposition de plusieurs VGPI en fonction du pourcentage de population protégée ..	171
12.3.2 Conversion des VGPI.....	171
12.3.3 Mise en perspective des VGPI construites	172
12.3.3.1 Avec les autres valeurs existantes.....	172
12.3.3.2 Avec les concentrations mesurées en France	172
12.3.4 Mise à jour avec l'évolution des connaissances	172
12.4 Recommandations spécifiques des VLEP	172
12.4.1 Valeur pragmatique	172
12.4.2 Attribution de la mention « peau »	173
12.4.2.1 Place de la mention « peau » dans la construction des VLEP	173
12.4.2.2 Prérequis et recensement de données pour l'attribution de la mention « peau »	174
12.4.2.3 Critères ECETOC pour l'attribution de la mention « peau »	175
12.4.2.4 Cas particulier des sensibilisants cutanés	176

12.4.3	Attribution de la mention « bruit »	176
12.4.3.1	Généralités sur l'ototoxicité.....	176
12.4.3.2	Place de la mention « bruit » dans la recommandation de la VLEP	177
12.5	Évaluation des méthodes de mesure dans l'air.....	178
12.6	Évaluation des méthodes de mesure dans les poussières	179
13	Perspectives	181
14	Bibliographie.....	183
14.1	Publications	183
14.2	Normes	204
14.3	Législation et réglementation	204
ANNEXES.....		206
Annexe 1 : Fiche de synthèse VTR – VR pour la population générale	207	
Annexe 2 : Fiche de synthèse VIP (population générale et professionnelle).....	212	
Annexe 3 : Fiche de synthèse VGAI.....	216	
Annexe 4 : Fiche de synthèse VGS EDCH	219	
Annexe 5 : Fiche de synthèse VGPI	223	
Annexe 6 : Fiche de synthèse VLEP/VLB – VR en milieu professionnel	225	
Annexe 7 : Expression des VTR, VLEP et valeurs internes selon les organismes 234		
Annexe 8 : Grille d'évaluation des études épidémiologiques aux fins de l'élaboration de VR	237	
Annexe 9 : Définitions de l'irritation par inhalation	241	
Annexe 10 : Modèle PBK	243	
Annexe 11 : Synthèse des positions des différents organismes sur l'applicabilité des VTR aux enfants	245	
Annexe 12 : Différentes méthodes de construction de VR sans seuil de dose proposées par les organismes de référence pour les populations générale et professionnelle	269	
Annexe 13 : Étapes de calcul pour déterminer l'ELR à partir de l'approche simple 271		
Annexe 14 : Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité dans les EDCH pour les agents chimiques présentant des effets sans seuil de dose	272	
Annexe 15 : Données utilisables pour caractériser la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle de la population française 274		
Annexe 16 : Étude de faisabilité pour les IBE en milieu professionnel	278	
Annexe 17 : Outil de fixation des niveaux de confiance.....	280	
Annexe 18 : Accompagnement des VR - recommandations spécifiques aux VLEP 283		

Sigles et abréviations

A(O)EL	Acceptable (operator) exposure level
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADAF	Age-dependent adjustment factors
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe (comité des substances dangereuses)
AIC	Critère d'information d'Akaiké
AIHA	American industrial hygiene association
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AOP	Adverse outcome pathway
ARfD	Acute reference dose (Dose de référence aiguë)
ARS	Agence régionale de santé
ASF	Age-sensitivity factor
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAL	Biological action levels
BAR	Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwerte (Valeurs biologiques de référence sur le lieu de travail)
BAT	Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwerten (Valeurs biologiques acceptables sur le lieu de travail)
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Institut fédéral de la sécurité et de la santé au travail)
BE	Biomonitoring equivalents
BEI	Biological exposure indice
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung (Institut fédéral allemand pour l'évaluation des risques)
BGV	Biological guidance value
BLV	Biological limit value
BLW	Biologische Leit-Werte (Valeurs limites biologiques)
BMD/C	Benchmark dose/concentration
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMDU	Limite supérieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMGV	Biological monitoring guidance values
BMR	Benchmark response
BTEX	Benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes
CAS	Chemical abstract service
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Commission européenne
CEC	Commission des communautés européennes
CEH	Concentration équivalente humaine
CES	Comité d'experts spécialisé
CHMS	Canadian health measures survey
CIPR	Commission internationale de protection radiologique
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer (= IARC : International Agency for Research on Cancer)
CLP	Classification, labelling and packaging
COCT	Conseil d'orientation sur les conditions de travail
COT	Committee on toxicity
COV	Composés organiques volatils
CPC	Consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle
CPC-vie entière	Consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle, pondérée sur la vie entière
CSAF	Chemical specific adjustment factor
Danish EPA	Danish Environmental Protection Agency
DECOS	Dutch expert committee on occupational safety
DEDuCT	Database of endocrine disrupting chemicals and their toxicity profiles
DEH	Dose équivalente humaine
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft (fondation allemande pour la recherche)

DHT	Dose hebdomadaire tolérable
DJA	Dose journalière admissible
DJT	Dose journalière tolérable
DL ₅₀	Dose létale à 50%
DMEL	Derived minimal effect level
DMT	Dose maximale tolérable
DNEL	Derived no effect level (Dose dérivée sans effet)
DREAL	Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement
DROM	Départements et régions d'Outre-Mer
DT _{0,05}	Dose tumorigène 5%
ECETOC	European Centre of Ecotoxicology and Toxicology
ECHA	European Chemicals Agency (= Agence européenne des substances chimiques)
EDCH	Eau destinée à la consommation humaine
Efsa	European Food Safety Agency (= Autorité européenne de sécurité des aliments)
EKA	Expositionäquivalente für Krebszeugende-Arbeitstoffe (équivalents d'exposition pour les agents cancérogènes)
Elfe	Etude longitudinale française depuis l'enfance
ELR	Excess lifetime risk (= excès de risque vie entière)
ENNS	Etude nationale nutrition santé
EQRS	Évaluation quantitative de risques sanitaires
ERI	Excès de risque individuel
ERP	Établissement recevant du public
ERU	Excès de risque unitaire
Esteban	Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
FAD	Facteur d'ajustement dosimétrique
F _{eau}	Part (= fraction) de la VTR attribuée à l'exposition hydrique
FEL	Frank effect level
FI	Facteur d'incertitude
FI _A	Facteur d'incertitude inter-espèces
FI _{A-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèces
FI _{A-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude inter-espèces
FI _D	Facteur d'incertitude lié à l'insuffisance de données
FI _H	Facteur d'incertitude intra-espèce ou interindividuelle
FI _{H-TD}	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuelle
FI _{H-TK}	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuelle
FI _{L/B}	Facteur d'incertitude lié au point de départ
FIOH	Finnish Institute of Occupational Health
Fls	Facteur d'incertitude lié à la durée de l'étude clé
FoBIG	Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (institut de recherche et de conseil sur les substances dangereuses)
FUE	Fraction d'excrétion urinaire
GerES	German environmental survey
GT	Groupe de travail
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HBM4EU	European human biomonitoring initiative
HBMGV	Human biomonitoring guidance values
HBM-GV _{GenPop}	Human biomonitoring guidance values pour la population générale
HBM-I et HBM-II	Human biomonitoring niveau 1 et 2
HCSP	Haut conseil de la santé publique
HED/C	Human equivalent dose/concentration
HGV	Health guidance value (= valeur guide sanitaire)
HI	Hazard index (indice de risque)
HR	Hazard ratio
HSL	Health and Safety Laboratory
IBE	Indicateur biologique d'exposition
ICPE	Installation classée pour la protection de l'environnement
IEH	Institute for Environment and Health

IFA	Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (institut pour la sécurité et la santé au travail de l'assurance sociale allemande contre les accidents)
INCA	étude individuelle nationale des consommations alimentaires
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec (Canada)
IPCS	International programme on chemical safety (programme international sur la sécurité chimique)
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée (=International Union of Pure and Applied Chemistry)
Jecfa	Joint FAO/WHO expert committee on food Additives
JMPR	Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues
KEMI	Kemikalieinspektionen (= inspection suédoise des produits chimiques)
LHN	Laboratoire d'hydrologie de Nancy (Anses)
LMS	Linearised multiStage (= modèle linéaire multi-étapes)
LOAEL/C	Lowest observed adverse effect level/concentration (= dose/concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
LQ	Limite de qualité
MCMC	Monte Carlo à chaîne de Markov
MDH	Minnesota Department of Health (USA)
MOA	Mode of action (= mode d'action)
MoE	Margin of exposure (= marge d'exposition)
MPPD	Multiple path particle dosimetry
MRL	Minimum risk level
NHANES	National health and nutrition examination survey
NHMRC	National health and medical research council (Australie)
NICNAS	National industrial chemicals notification and assessment scheme
NIOSH	National Institute for Occupational safety and Health
NOAEL/C	No observed adverse effect level/concentration (= Dose/concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NRC	National Research Council
NTP	National toxicological program
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (équivalent à Cal-EPA : California Environmental Protection Agency)
OHAT	Office of health assessment and translation
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
P95/90	95/90ème percentile
PARC	Partnership for the assessment of risk from chemicals
PBK	Physiologically based kinetic model
pc	Poids corporel
PCB-DL	Polychlorobiphényles dioxine-like
PE	Perturbateur endocrinien
PECO	Population, exposition, comparateur, outcome
PM	Particulate matter
PNBS	Programme national de biosurveillance
PoD	Point of departure (= point de départ)
PoDI	Point of departure index
PRPDE	Personne responsable de la production et de la distribution de l'eau
PSC	Portail des substances chimiques
QD	Quotient de danger
QSAR	Quantitative structure activity relationship
RAC	Risk assessment committee (= comité d'évaluation des risques)
REACH	Registration evaluation authorisation and restriction of chemical substances
REL	Reference exposure level
RfD/RfC	Reference dose/concentration

RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
RPF	Relative potency factors
RQ	Référence de qualité
RR	Risque relatif
RV ₉₅	Reference values (dérivées par UBA)
SAR	Structure activity relationship (relation structure activité)
SBEP	Surveillance biologique des expositions professionnelles
SCF	Scientific committee on food
SCOEL	Scientific committee on occupational exposure limits
SFAE	Secteur français des aliments de l'enfance
SFMT	Société française de médecine du travail
SFTA	Société française de toxicologie analytique
STC	Société de toxicologique clinique
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SVHC	Substance of very high concern
T25	Tumor incidence by 25%
TD	Toxicodynamique
TEF/TEQ	Toxic equivalency factors / toxicity equivalency quantity
TK	Toxicocinétique
ToxRtool	Toxicological data reliability assessment tool
TTC	Threshold of toxicological concern
UBA	Umweltbundesamt (= Office fédéral de l'environnement allemand)
UE	Union européenne
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VBR	Valeur biologique de référence
VGAI	Valeur guide de qualité d'air intérieur
VGi EDCH	Valeur guide indicative pour les eaux destinées à la consommation humaine
VGPI	Valeur guide pour les poussières intérieures
VGS EDCH	Valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine
VIP	Valeur d'imprégnation populationnelle
VIP _T	Valeur d'imprégnation populationnelle pour le suivi des expositions professionnelles
VLB	Valeur limite biologique
VLCT-15 min	Valeur limite court terme 15 minutes
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VLEP-8h	Valeur limite d'exposition 8 heures
V _{max}	Valeur sanitaire maximale
VR	Valeur de référence
VRE	Valeur de référence d'exposition
VSR	Valeur sanitaire de référence
VTi	Valeur toxicologique indicative
VTR	Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Structure PECO type en lien avec une proposition de VR.....	56
Tableau 2 : Tableau de synthèse des VR à seuil existantes pour chaque voie d'exposition	58
Tableau 3 : Tableau de synthèse des VR sans seuil existantes.....	58
Tableau 4 : Informations à recenser pour les valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes	62
Tableau 5 : Tableau de synthèse des valeurs de référence internes existantes	63
Tableau 6 : Tableau de synthèse des valeurs de référence internes fondées sur des données d'imprégnation	63
Tableau 7 : Niveau de sévérité des effets considérés par l'US EPA pour dériver une <i>reference concentration</i> (RfC) (adapté de DeRosa <i>et al.</i> , 1985 et Hartung, 1986) (US EPA 1994)	68
Tableau 8 : Synthèse des approches suivies par l'US EPA et l'Efsa et choix retenu par le CES (Efsa 2022; US EPA 2012b)	84
Tableau 9 : Formule de calcul du FAD en fonction de la localisation au niveau du tractus respiratoire	91
Tableau 10 : Valeurs des facteurs d'incertitude à appliquer pour la construction de VR	94
Tableau 11 : Paramètres associés aux distributions théoriques des facteurs d'incertitude dans le cadre d'une approche probabiliste.....	99
Tableau 12 : Étapes de calcul dans une table de survie : A : modèle de l'US EPA ; B : adaptation décrémentale du modèle de l'US EPA (US EPA 2011c); US EPA (2011d).....	108
Tableau 13 : Volume d'eau quotidiennement consommé et masse corporelle, retenus par défaut par l'OMS pour l'élaboration de valeur guide pour l'eau de boisson, en fonction de la population pour laquelle est élaborée cette valeur guide (OMS 1993, 2008, 2017, 2022).....	115
Tableau 14 : Percentiles 90 de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle (C _{PC}) de la population française par classes d'âge, utilisables pour élaborer une VGS EDCH.....	117
Tableau 15 : Valeurs de consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle utilisées par différents organismes pour établir des VR pour les eaux de boisson à partir d'une VTR fondée sur une étude vie entière	118
Tableau 16 : Valeurs du facteur d'ajustement dépendant de l'âge (ADAF) et de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle à utiliser par classe d'âge utilisées pour calculer la VGS EDCH à partir d'une VTR sans seuil de dose lorsque la susceptibilité particulière des enfants est prise en compte	122
Tableau 17 : Poids corporels estimés (en kg) aux 5 ^{ème} , 50 ^{ème} , 90 ^{ème} et 95 ^{ème} centiles selon l'âge chez les nourrissons (Données SFAE 2013)	127
Tableau 18 : Poids corporels estimés (en kg) aux 5 ^{ème} , 50 ^{ème} , 90 ^{ème} et 95 ^{ème} centiles selon l'âge chez les enfants de 4 à 17 ans (Données INCA3, 2014-2015).....	127
Tableau 19 : Dernière mise à jour des recommandations issues de l' <i>exposure factors handbook</i> (US EPA 2017) pour la masse de poussière ingérée par jour (en mg.j ⁻¹) pour la population générale	128
Tableau 20 : Synthèse des avantages et limites des principales matrices disponibles.....	133
Tableau 21 : Synthèse des avantages et limites des IBE	134
Tableau 22 : Moyenne géométrique de la créatinine urinaire en population générale selon l'âge et le sexe	147
Tableau 23 : Concentrations chez travailleurs rapportées avec ajustement (A) et sans ajustement (NA)	148
Tableau 24 : Niveaux de confiance des VTR proposés par différents organismes nationaux et internationaux et le projet européen HBM4EU	164
Tableau 25 : Critères et sous-critères et indications permettant de fixer les niveaux de confiance ...	167
Tableau 26 : Expression des VTR selon les principaux organismes	234

Tableau 27 : Expression des VLEP selon les organismes (liste non exhaustive)	235
Tableau 28 : Expression des valeurs biologiques en milieu professionnel selon les organismes (liste non exhaustive).....	236
Tableau 29 : Expression des valeurs biologiques population générale selon les organismes	236
Tableau 30 : Principales différences toxicocinétiques entre l'enfant et l'adulte (Ecetoc 2005; Ineris 2010; KEMI 2003; National Research Council Committee on Pesticides in the Diets of Infants Children 1993; OEHHA 2008; RIVM 2002; Danish EPA 2001)	246
Tableau 31 : Synthèse des méthodes de construction des VTR à seuil applicables aux enfants.....	255
Tableau 32 : Liste des agents chimiques considérés dans l'analyse quantitative pour lesquelles des expositions chez des animaux juvéniles et à l'âge adulte sont rapportées dans une même expérience (Barton <i>et al.</i> 2005)	260
Tableau 33 : Résumé des estimations quantitatives des ratios des risques de cancer chez l'enfant par rapport aux adultes (US EPA 2005b)	261
Tableau 34 : Exemple de calcul pour déterminer l'ELR à partir de l'approche simple (Van Wijngaarden et Hertz-Pannier 2004)	271
Tableau 35 : Exemple d'estimation de l'excès de risque individuel lié à l'ingestion d'EDCH en fonction du niveau et de la durée du dépassement de la limite de qualité en prenant en compte la susceptibilité des nouveau-nés et des enfants (ADAF, cf. chapitre 7.2) : cas du chlorure de vinyle (Anses 2014a).....	273
Tableau 36 : Percentile 90 de la consommation journalière d'eau de boisson par classe d'âge et selon les différents types d'eau à partir de l'étude INCA3	275
Tableau 37 : Percentile 90 de la consommation journalière d'eau de boisson des enfants de moins de 3 ans par classe d'âge et selon les différents types d'eau	277

Liste des figures

Figure 1 : Valeurs de référence incluses dans ce guide	32
Figure 2 : Voies et durées d'application des valeurs de référence incluses dans le guide.....	34
Figure 3 : Synthèse des différentes VR et des organismes impliqués au niveau national	48
Figure 4 : Étapes d'élaboration ou de choix des VR	50
Figure 5 : schéma des différentes étapes de construction d'une VTR _{externe} , VLEP ou VGAI.....	65
Figure 6 : Schéma décisionnel permettant d'aboutir à l'hypothèse de construction des VR fondées sur des effets cancérogènes.....	71
Figure 7 : Fonction exposition-risque examinant la mortalité toutes causes et l'exposition aux particules de l'air ambiant (PM2,5) par modélisation spline (Strak <i>et al.</i> 2021).....	78
Figure 8 : Relation dose-réponse et définition de la BMD et de la BMDL (EFSA, 2022) et l'intervalle de crédibilité en vert.....	80
Figure 9 : Relation dose – réponse et recherche des NOAEL/C et LOAEL/C	86
Figure 10 : Interpolation.....	101
Figure 11 : Illustration graphique de la détermination d'un ERU à partir d'une BMD _{10L}	102
Figure 12 : Étapes consécutives pour le calcul d'excès de risque vie entière (ELR) selon l'approche simple (Van Wijngaarden et Hertz-Pannier 2004).....	104
Figure 13 : Exemple d'excès de risque vie entière (ELR) (exprimés en nombre de cas) calculés par l'approche dite simple (traits pointillés) et l'approche par table de survie (traits pleins) selon l'âge (Goldbohm <i>et al.</i> 2006)	109
Figure 14 : Logigramme de choix de la part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson (F _{eau}) pour l'élaboration d'une VGS EDCH	120
Figure 15 : Rapport Q/PC (calculé avec le 95 ^{ème} centile de Q et de PC) selon l'âge	128
Figure 16 : Logigramme présentant les différentes approches de dérivation de VR internes	131
Figure 17 : Continuum exposition – effets sanitaires (adaptée de (Metcalf et Orloff 2004)	131
Figure 18 : Exemple d'élaboration d'une VR _{interne} à partir de la VR _{externe}	137
Figure 19 : Approches visant l'obtention de BE (adapté de (Hays <i>et al.</i> 2008))	138
Figure 20 : Différentes approches possibles permettant la dérivation d'une VR interne	143
Figure 21 : Schéma synthétique de choix de VIP	145
Figure 22 : Schéma synthétique de choix de VIP _T	145
Figure 23 : Arbre décisionnel pour l'élaboration de VTR par inhalation pour un mélange d'agents chimiques (Anses 2022e)	154
Figure 24 : Démarches de choix suivies pour les VTR, VGAI, VGPI, VGS EDCH et VLEP	157
Figure 25 : Différents cas de figure pouvant se présenter suite au recensement des valeurs de référence (VR).....	158
Figure 26 : Niveaux d'approfondissement de la démarche de choix des VR à l'Anses.....	159
Figure 27 : Cinq niveaux de confiance possibles et terminologie qualitative correspondante associée à une note quantitative comprise entre 1 et 5	165
Figure 28 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance	166
Figure 29 : Schéma descriptif des fractions conventionnelles suivant un modèle dichotomique de pénétration dans l'arbre respiratoire humain (créé sur BioRender.com)	170
Figure 30 : Schéma du système auditif indiquant les sites d'action de certains agents chimiques (Johnson et Morata 2010).....	177
Figure 31 : Principe général de l'évaluation des méthodes de mesure dans l'air (Anses 2020d)	179
Figure 32 : Etapes suivies pour la proposition d'une VTR externe	209
Figure 33 : Etapes suivies pour la proposition d'une VTR interne	210
Figure 34 : Schéma synthétique de choix de VIP	214

Figure 35 : Schéma synthétique de choix de VIP _T	214
Figure 36 : Étapes suivies pour la proposition de VIP	215
Figure 37 : Etapes suivies pour la proposition de VIP _T	215
Figure 38 : Dispositif français de proposition des VGAI en France.....	216
Figure 39 : Etapes suivies pour la proposition d'une VGAI.....	218
Figure 40 : Étapes d'élaboration d'une VGS EDCH.....	222
Figure 41 : Étapes d'élaboration d'une VGPI.....	224
Figure 42 : Dispositif de fixation des VLEP en France et en Europe	226
Figure 43 : Panorama des différentes VLEP atmosphériques françaises	227
Figure 44 : Etapes suivies pour la proposition de VLEP	229
Figure 45 : Etapes suivies pour la proposition d'une VLB.....	233
Figure 46 : Schéma d'un modèle PBK générique	243
Figure 47 : Schéma global de l'approche TTC appliquée par l'Efsa (Efsa 2012b)	249
Figure 48 : Arbre de décision pour évaluer les risques chez les enfants (RIVM 2007)	252
Figure 49 : Représentation schématique des différents protocoles d'étude de cancérogénèse rapportés dans la revue de la littérature (Barton <i>et al.</i> 2005)	259
Figure 50 : Représentation graphique des ratios des risques cancérogènes chez l'enfant par rapport aux adultes (moyenne géométrique et 95 ^{ème} percentile) calculés pour des agents chimiques cancérogènes mutagènes (A – études répétées et vie entière, B- études aiguës) (Barton <i>et al.</i> 2005).....	262
Figure 51 : Arbre décisionnel pour l'évaluation des risques chez l'enfant utilisant l'approche mode d'action (US EPA 2005b).....	264
Figure 52 : « LP ratio mixture distribution » pour les études prénatales (OEHHA 2009)	266
Figure 53 : Dépendance à l'âge de la survenue de cancer (OEHHA 2009)	267
Figure 54 : Distributions des « ASF mixture distributions » pour les études prénatales, post-natales et juvéniles (OEHHA 2009).....	267
Figure 55 : Logigramme conduisant à la faisabilité ou non d'une recommandation de valeur biologique (VLB et/ou VIP/VIP _T) en milieu professionnel lorsque des IBE sont disponibles	279
Figure 56 : Représentation schématique de la peau (Falson-Rieg, Faivre et Pirot 2004).....	283

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est l'organisme de référence pour la construction de valeurs de référence (VR) en France. Les VR issues des travaux d'expertise de l'Anses sont fondées sur des critères sanitaires, à l'exception des valeurs d'imprégnation (fondées sur les résultats d'analyses statistiques de résultats d'études conduites en population générale ou dans une cohorte de personnes sans source d'exposition spécifique à l'agent d'intérêt). Certaines sont accompagnées par des recommandations concernant les méthodes de mesure et la stratégie d'échantillonnage. Elles n'intègrent en aucun cas de considérations de gestion et les contraintes découlant de leur prise en compte.

Les VR élaborées par l'Anses peuvent être utilisées dans des travaux d'évaluation des risques sanitaires, par les pouvoirs publics en vue de fixer des valeurs réglementaires, dans le cadre de la surveillance des expositions professionnelles et de la qualité des milieux. Dans le cadre des réglementations REACH (*Registration Evaluation Authorisation and Restriction of Chemical substances*), Biocides et Phytosanitaires, certaines VR sont proposées par l'Anses puis discutées et validées au niveau européen.

Plusieurs types de VR sont élaborées par l'Anses selon une démarche d'expertise collective garantissant l'indépendance et l'impartialité des travaux menés et impliquant une validation par des collectifs d'experts pluridisciplinaires. Le présent rapport a pour objectif de décrire les méthodes utilisées au sein de l'Anses pour proposer différentes VR. Il détaille les modalités d'élaboration pour les situations les plus fréquemment rencontrées. Toutefois, l'élaboration de VR est un exercice complexe d'expertise collective, mobilisant des compétences diverses. Ainsi, des écarts à cette méthode peuvent être ponctuellement nécessaires. Dans ce cas, ils doivent être dûment justifiés par le collectif d'experts en charge de l'élaboration de la VR concernée.

Les évolutions apportées par ce nouveau guide visent la production et le choix de nouvelles VR. Elles n'entraînent pas une mise à jour des VR précédemment établies par l'Anses.

Ce guide s'adresse aux agents et experts de l'Anses mais également aux décideurs et aux utilisateurs de VR (services de l'État, bureaux d'études, industriels, médecins du travail, préventeurs, etc.).

1.2 Objet de l'auto-saisine

L'Anses s'est auto-saisie en 2020 afin de réaliser un guide méthodologique relatif à l'élaboration de VR et au choix des VR pour les populations générale (VTR externe et interne, VGAI, VGS EDCH) et professionnelle (VLEP, VLB/VBR), à partir des guides d'élaboration de ces VR existants, à savoir :

- le guide des pratiques d'analyse et de choix de VR (Anses 2012) ;
- le guide d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) (Anses 2017g) ;
- la méthode d'élaboration des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) (Anses 2016b) ;
- le document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel qui inclut les méthodes d'élaboration pour les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et les valeurs limites biologiques (VLB) /valeurs biologiques de référence (VBR) (Anses 2017f) ;

- le guide d'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) (Afssa 2007).

Ce nouveau guide constitue une fusion des guides (ou parties de guide) cités précédemment, en harmonisant les méthodes, autant que possible et en actualisant son propos par la prise en compte de nouveaux développements méthodologiques disponibles depuis la parution des précédents guides. Il propose également une méthode pour élaborer de nouvelles valeurs de référence construites par l'Anses, les valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI). Pour les VGAI et les VLEP atmosphériques, une évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition dans l'air intérieur et sur le lieu de travail pour l'agent chimique d'intérêt est réalisée selon une méthodologie publiée (Anses 2020d). Celle-ci sera mise à jour afin d'intégrer l'évaluation des méthodes de mesure dans les poussières.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié l'instruction de cette auto-saisine au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR).

L'Agence a également mandaté pour cette instruction :

- plusieurs groupes de travail (GT) :
 - o le GT « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE) sur la dérivation de valeurs internes en populations générale et professionnelle ;
 - o le GT « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH) sur la dérivation de valeurs guides sanitaires pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) ;
 - o le GT « Valeurs guides pour les poussières intérieures » (VGPI) sur l'élaboration de valeurs guides et la mise en application grâce à deux études de cas, l'une sur le plomb et l'autre sur les phtalates ;
- des rapporteurs sur des thématiques spécifiques : effets sur le développement, incertitudes (niveaux de confiance et approche probabiliste), VTR cutanée et mention « peau », VR à seuil ou sans seuil pour les effets cancérogènes, aide à l'utilisation des VR et choix de VR.

Concernant les VGS EDCH, un appui scientifique et technique a été assuré par l'unité méthodologie et études (UME), pour le traitement et la transmission des données de consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle de la population française, pour les différentes classes d'âge.

Les travaux sur les VGS EDCH ont été soumis régulièrement au CES « Eaux », sur les aspects tant méthodologiques que scientifiques et validés à la séance du 8 novembre 2022.

Les CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » (CES Air) et « Évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » (CES ERCA) ont été consultés chacun dans leurs champs de compétence.

Les travaux d'expertise des GT et des rapporteurs mandatés sur des thématiques spécifiques ont été soumis régulièrement au CES VSR, sur les aspects tant méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Le rapport a été validé à la séance du 27 juin 2024.

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Périmètre : les valeurs de référence concernées par ce guide

Le présent guide porte sur les VR pour des substances chimiques, toxines, fibres, etc., seules ou sous forme de mélange qu'elles soient produites et/ou retenues par l'Anses dans le cadre de ses travaux d'expertise collective. Dans la suite de ce rapport, **le terme générique d'« agent chimique » sera utilisé**. Les VR élaborées pour des agents biologiques ou des agents physiques ne sont pas abordées dans ce guide.

Les **VR incluses dans ce guide** (Figure 1) sont réparties en deux groupes en fonction de la population cible :

- pour la population générale :
 - les valeurs toxicologiques de référence (VTR) dont :
 - les VTR externes ;
 - les VTR internes ;
 - les valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) ;
 - les valeurs de qualité des milieux :
 - les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) ;
 - les valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI) ;
 - les valeurs guides sanitaires pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) ;
- pour la population professionnelle :
 - les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) ;
 - les valeurs limites biologiques (VLB) et les valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) (intitulées précédemment valeurs biologiques de référence ou VBR).

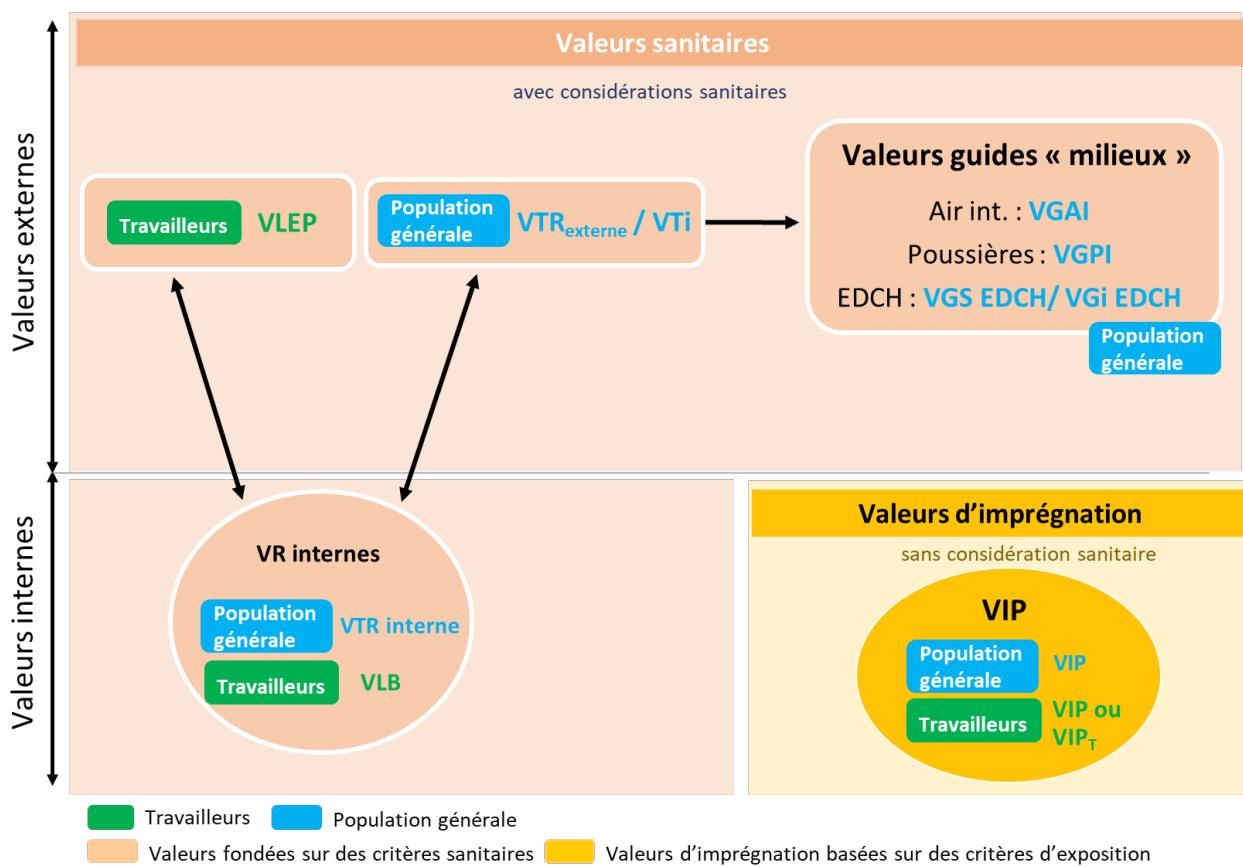


Figure 1 : Valeurs de référence incluses dans ce guide

Parmi les valeurs sanitaires¹ (Figure 1), les VR externes correspondent à des valeurs généralement exprimées en concentration dans un milieu d'exposition ou en quantité ajustée sur le poids corporel, pour une voie d'exposition donnée, tandis que les VR internes sont exprimées en concentration dans une matrice biologique de l'organisme humain. Par ailleurs, les VIP sont des valeurs de référence, fondées sur les résultats d'études d'imprégnation de la population générale ou à défaut, quand il s'agit de VIP_T, dans une cohorte sans source d'exposition spécifique à l'agent d'intérêt. Les VIP ne permettent donc pas une interprétation en termes de risque sanitaire.

La définition et les conditions d'utilisations de ces VR sont décrites dans le chapitre 3. Pour chaque VR, une fiche de présentation détaillée (définitions, contexte réglementaire, démarche suivie pour proposer la VR) est également disponible en annexe (Annexes 1 à 6).

Une aide à la lecture et à l'utilisation de ce guide est fournie dans le chapitre 4.

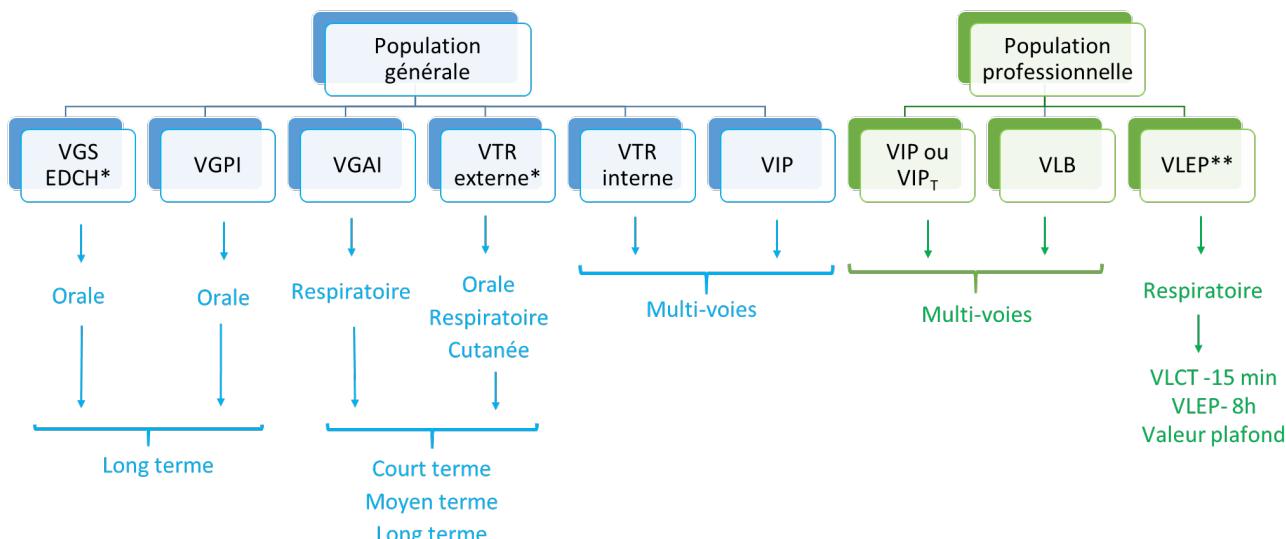
¹ Les VR sanitaires sont fondées sur des effets sur la santé.

Par ailleurs, les **autres VR produites par l'Anses ne sont pas incluses dans ce guide**. Il s'agit :

- des VR proposées dans le cadre des réglementations REACh, Biocides et Phytopharmaceutiques, fondées sur les données des dossiers transmis par les industriels ou de la littérature, qui sont discutées et validées au niveau européen. Ces valeurs sont la dose dérivée sans effet (DNEL) ou dose dérivée avec effet minimum (DMEL) dans le cadre de REACh, le niveau acceptable d'exposition (pour l'opérateur) (A(O)EL)), la dose aiguë de référence (ARfD) et la dose journalière admissible (DJA) dans le cadre de l'exposition à des produits phytopharmaceutiques et/ou biocides. L'élaboration de ces VR n'est pas traitée dans le présent guide car elle suit, par ailleurs, des guides spécifiques au niveau européen (DNEL/DMEL (ECHA 2012) ; biocides (ECHA 2017) ; produits phytopharmaceutiques (OMS 1997, 2015b; Efsa 2013a, 2012a) (Commission Européenne 2001, 2006)) ;
- de VR élaborées par l'Anses avec des méthodologies spécifiques, incluant les valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour les pesticides et métabolites pertinents de pesticides dans les EDCH (Anses 2019c), les valeurs guides pour les résidus de médicaments dans les EDCH (Anses 2013a) et les VR dans les aliments (ex. valeurs guides ou seuils d'intervention).

3 Définitions et conditions d'utilisation

Les VR de l'Anses diffèrent par le type de population (générale, professionnelle), la ou les voie(s) d'exposition (orale, respiratoire, cutanée, multi-voies) et la durée d'application (court, moyen ou long terme) pour lesquelles elles peuvent être établies (Figure 2).



VTR_{externe} : valeur toxicologique de référence externe ; VTI : valeur toxicologique indicative ; VGAI : valeur guide de qualité d'air intérieur, VGPI : valeur guide pour les poussières intérieures ; VGS EDCH : valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine ; VGi EDCH : valeur guide indicative pour les eaux destinées à la consommation humaine ; VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle ; VLB : valeur limite biologique ; VIP : valeur d'imprégnation populationnelle ; VIP_T : valeur d'imprégnation populationnelle pour le suivi des expositions professionnelles

* des valeurs moins robustes, dites indicatives, peuvent également être proposées : les valeurs toxicologiques indicatives (VTI) et valeurs guides indicatives pour les EDCH (VGi EDCH).

** Les VLEP peuvent être accompagnées de l'attribution de mentions « peau » et « bruit » (cf. chapitre 12.2).

Figure 2 : Voies et durées d'application des valeurs de référence incluses dans le guide

Les VR en population générale s'appliquent à l'ensemble de la population, y compris les populations sensibles², telles que les enfants, sauf mention contraire. Pour les VR en population professionnelle, il est considéré que la population exposée (les travailleurs) ne comprend ni enfants, ni personnes âgées.

Ces VR sont utiles pour répondre à différents objectifs : évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) à l'échelle populationnelle dans un contexte d'exposition donné, surveillance de l'exposition à des agents chimiques ou aide à la mise en œuvre de mesures de gestion des risques par les pouvoirs publics (pour la définition de valeurs réglementaires ou la gestion de résultats de surveillance).

² Définition de population sensible en chapitre 5.3.

De manière générale, on distingue **deux grands types de VR** dont le mode de construction dépend du corpus des données et des connaissances disponibles sur les modes d'action (MoA) biologique de l'agent chimique d'intérêt et d'hypothèses communément admises :

- les **VR « à seuil de dose »** correspondent à une estimation de la quantité ou de la concentration maximale de l'agent chimique à laquelle un individu ou une population peut théoriquement être exposé(e), sans risque d'effet néfaste sur la santé au cours d'une durée déterminée et sur la base de toutes les informations disponibles au moment de son élaboration. Elles sont construites dans le cas d'agents chimiques provoquant, au-delà d'une certaine dose, des effets dont la sévérité augmente avec la dose absorbée ;
- les **VR « sans seuil de dose »** sont construites dans le cas d'agents chimiques pour lesquels l'effet néfaste peut apparaître quelle que soit la dose reçue, la probabilité de survenue d'effets néfastes augmentant avec la dose. Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérogènes résultant d'un mécanisme génotoxique direct. Les VR « sans seuil de dose » correspondent, soit à la probabilité supplémentaire par unité de dose d'exposition à l'agent chimique (excès de risque unitaire : ERU), de développer l'effet critique pour un individu ou une population exposé(e) durant sa vie entière ou pour une longue durée³, soit à des concentrations/doses correspondant à un niveau de risque déterminé (habituellement 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}).

3.1 Valeurs de référence externes

3.1.1 Valeurs de référence pour la population générale

3.1.1.1 Valeur toxicologique de référence (VTR) externes

L'Anses définit une VTR comme une appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique permettant d'établir une relation entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et un effet néfaste (effet à seuil) ou entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et une probabilité d'effet (effet sans seuil), à l'échelle d'une population. Par définition, elles sont construites pour protéger la population dans son ensemble, y compris les populations sensibles (ex. enfants, personnes âgées, etc.), des effets néfastes induits par l'agent chimique.

En fonction du corpus des données et des connaissances disponibles sur le ou les mécanismes d'action biologique de l'agent chimique d'intérêt, on peut élaborer des VTR « à seuil de dose » et/ou des VTR « sans seuil de dose ».

Les VTR externes sont spécifiques :

- d'un agent chimique ;
- d'une voie d'exposition :
 - o respiratoire, pour des agents chimiques présents dans l'air sous forme gazeuse ou particulaire. La VTR s'exprime en masse par volume (g, mg, µg par m³) ou fraction de volume (ppm [mL/m³], ppb [µL/m³]) pour les effets à seuil. Elle s'exprime sous forme d'une pente et/ou de concentrations associées à un niveau de risque pour les effets sans seuil ;

³ Pour le travailleur, il s'agit de la durée de la carrière professionnelle

- orale, pour des agents chimiques ingérés directement ou indirectement (après s'être déposés sur des surfaces et/ou sur la peau et avoir été secondairement portés à la bouche ou encore après s'être déposés dans les voies aériennes et avoir migré jusqu'au carrefour aéro-digestif pour être déglutis⁴). La VTR s'exprime en masse (pg, ng, µg, mg, etc.) par kg de poids corporel (pc) et par jour pour les effets à seuil ou sous forme d'une pente ou des doses associées à un niveau de risque pour les effets sans seuil ;
- la voie cutanée⁵, pour des agents chimiques directement en contact avec la peau ou présents dans l'air (gaz, vapeur, aérosol). La VTR s'exprime en masse (mg, g, etc.), par kg pc ou par personne et par jour ou par surface de peau (cm²) pour les effets à seuil ou sous forme de pente ou de concentrations associées à un niveau de risque pour les effets sans seuil ;
- d'une durée d'exposition⁶ :
 - des VTR « court terme » pour les expositions d'une journée à deux semaines ;
 - des VTR « moyen terme » pour les expositions supérieures à deux semaines mais inférieures à un an ;
 - des VTR « long terme » pour les expositions de plus d'un an.

Néanmoins, si cela est jugé pertinent, ces durées d'exposition pourront être différentes pour certains agents chimiques spécifiques et, dans ce cas, les durées retenues devront être justifiées. À noter que pour les agents chimiques irritants (ex. : ammoniac), il est proposé de retenir une durée d'application de la VTR court terme limitée à 24 heures. Par ailleurs, dans le domaine alimentaire, pour des agents chimiques présentant une toxicité orale aiguë après une prise unique, il est d'usage d'établir une VTR aiguë (dose de référence aiguë, ARfD en anglais).

Selon les institutions qui les établissent, les VTR ont des intitulés différents (Annexe 7). L'Anses utilise le terme générique de VTR, en précisant en indice la voie d'exposition et la durée d'exposition. Néanmoins, des terminologies plus précises peuvent être employées, par exemple les DJA⁷ (dose journalière admissible), DJT⁸ (dose journalière tolérable), DHT (dose hebdomadaire tolérable) ou DMT (dose mensuelle tolérable)⁹ dans le contexte alimentaire.

⁴ Les particules inhalées peuvent revenir au carrefour laryngé *via* l'ascenseur muco-ciliaire des bronches et être de là dégluties, déglutition évaluée à 30% après 24 heures, et à 30% de plus 10 jours après (Sturm 2007).

⁵ À noter que jusqu'à présent, aucune VTR n'a été élaborée pour cette voie d'exposition. Des éléments sont indiqués dans cette mise à jour du guide afin de pouvoir élaborer si besoin ce type de VTR.

⁶ L'Anses a décidé de retenir, de façon pragmatique, les mêmes durées d'exposition que l'ATSDR (Chou, Holer et Rosa 1998).

⁷ La DJA (ADI en anglais) correspond à la « *quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou dans l'eau potable qui peut être consommée quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé* » (<https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/adi>; consulté le 14/06/2024). À l'origine, elles ont été établies pour les additifs alimentaires et les résidus de pesticides dans les aliments, ce qui justifie le terme « admissible » (Bonvallot et Dor 2002).

⁸ La DJT (TDI en anglais) est l'équivalent de la DJA, mais elle est établie pour des substances dont la présence n'est pas volontaire ou est inévitable, mais peut être indésirable (contaminants de l'environnement tels que certains métaux, etc.).

⁹ Les DHT et DMT sont établies pour les substances bioaccumulables ou dont les apports quotidiens sont variables.

Les VTR peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées à l'échelle populationnelle uniquement dans un contexte d'exposition donné et ainsi aider au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent être également employées pour l'élaboration de valeurs guides (ex. : VGAI, VGS EDCH) ou de teneurs maximales réglementaires dans les aliments. Enfin, elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques, ces valeurs permettant souvent d'estimer leur toxicité.

L'Annexe 1 détaille le contexte dans lequel s'inscrivent les VTR, apporte des précisions sur les définitions, la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

3.1.1.2 Valeur toxicologique indicative (VTi)

Une VTi est un repère toxicologique pouvant être utilisé pour évaluer les risques sanitaires d'un agent chimique, en l'absence de VTR. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR, présentant, en conséquence, un niveau de confiance faible. Comme les VTR, les VTi sont spécifiques d'un agent chimique, d'une voie et d'une durée d'exposition.

Une VTi peut être proposée lorsqu'une EQRS est requise dans un contexte d'exposition donné et que les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies, par exemple :

- en cas d'**insuffisance des données** disponibles sur l'agent chimique pour caractériser le danger de l'agent chimique ou de **doute sur le caractère néfaste de l'effet**. Dans ce cas, une veille bibliographique sera menée par l'Anses sur cet agent chimique en vue de remplacer les VTi par des VTR lorsque de nouvelles données le permettront ;
- si l'ensemble des **facteurs d'incertitude (FI) appliqués dépasse la valeur de 1000 pour les VTR à seuil**, aucune VTR ne sera construite (cf. chapitre 6.8.1). Il sera alors possible de proposer une VTi ;
- en cas de **contraintes de temps et/ou de ressources** : dans ce cas, la VTi est élaborée dans le temps imparti afin de répondre aux impératifs d'action des décideurs, puis un travail complémentaire peut être, le cas échéant, réalisé afin de proposer une VTR plus robuste.

La VTi pourra être utilisée pour écarter un risque, dans une approche conservatrice d'évaluation de risque de premier niveau, sur la base de l'approche de l'International Programme on Chemical Safety de l'organisation mondiale de la santé (OMS-IPCS) proposant une démarche par étapes pour l'évaluation des risques sanitaires, dont la première consiste en une évaluation préliminaire (*screening*) (OMS 2010c).

À la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifique qui ont justifié sa construction. Les conditions d'application devront donc être clairement explicitées pour chacune des VTi proposées. Comme pour les VTR, l'utilisation et l'interprétation des VTi devront obligatoirement tenir compte de la voie, de la durée et de la période d'exposition, du type d'effet auquel elle est associée et de la population cible qu'elle protège. Le mode de construction des VTi dépend des données disponibles sur les mécanismes d'actions biologiques des agents chimiques et d'hypothèses communément admises. On distingue ainsi des VTi à seuil de dose et des VTi sans seuil de dose. Une VTi est élaborée en suivant les mêmes étapes de construction qu'une VTR.

Les VTi ne sont pas publiées sur le site internet de l'Anses indépendamment des évaluations des risques simplifiées ou (auto)saisines qui ont justifié leur élaboration.

Une VTi peut être proposée lorsqu'une EQRS est requise dans un contexte d'exposition donné et que les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies.

Cependant, à la différence d'une VTR, une VTi ne devra être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifique qui ont justifié sa construction.

3.1.1.3 Valeurs guides de qualité des milieux

L'Anses propose également différentes valeurs guides pour :

- les environnements intérieurs :
 - a. les VGAI pour l'air intérieur ;
 - b. les VGPI pour les poussières déposées dans les environnements intérieurs ;
- l'eau destinée à la consommation humaine : les VGS EDCH.

3.1.1.3.1 Valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI)

En se basant sur la définition de l'OMS¹⁰, une VGAI est définie comme une valeur numérique associée à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'un agent chimique en dessous de laquelle aucun effet sanitaire ou, dans le cas des composés odorants, aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé ne sont, en principe, attendus pour la population générale. Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose (la VGAI s'exprime en masse par volume d'air (mg ou µg par m³)). Dans le cas d'effets sans seuil de dose, les VGAI sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de l'effet.

En fonction des durées d'exposition considérées et en s'inspirant de définitions généralement admises sur ce sujet, la construction des VGAI est proposée selon la terminologie suivante :

- VGAI court terme si l'effet critique apparaît après une courte durée d'exposition (15 minutes à quelques jours), généralement unique et à un niveau de concentration élevé. Ce type de valeur permet la protection de la population générale d'effets immédiats ;
- VGAI long terme si l'effet critique apparaît suite à une exposition continue à long terme ou s'il est observé suite à une accumulation de l'agent chimique dans l'organisme. Ce type de valeur permet la protection de la population générale exposée en continu (plus d'une année) dans les environnements intérieurs en tenant compte des variations des concentrations d'exposition ;
- VGAI moyen terme : ce type de valeur permet la protection de la population dans le cadre d'une situation particulière d'exposition à un agent chimique pendant une durée supérieure à quelques jours mais inférieure à un an.

¹⁰ "A guideline value is a particular form of guideline. It has a numerical value expressed either as a concentration in ambient air (...), which is linked to an averaging time. In the case of human health, the guideline value provides a concentration below which no adverse effects or (in the case of odorous compounds), no nuisance or indirect health significance are expected, although it does not guarantee the absolute exclusion of effects at concentrations below the given value" (OMS 2000).

Les VGAI long terme sont établies en considérant une exposition continue 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 dans les environnements intérieurs. Elles ne tiennent pas compte du budget espace-temps-activité, mais intègrent un continuum dans les environnements intérieurs fréquentés au quotidien.

Les VGAI élaborées ne ciblent pas de milieu intérieur spécifique ; elles visent à protéger l'ensemble de la population générale, notamment les personnes les plus sensibles.

Les VGAI élaborées par l'Anses constituent le socle initial du processus institutionnel visant à fixer des valeurs réglementaires dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air intérieur de certains établissements recevant du public (ERP) (Annexe 3). Elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques pour la réalisation de campagnes de mesure dans l'air intérieur et à interpréter les résultats de telles campagnes afin de positionner les niveaux observés par rapport à des critères sanitaires. Pour réaliser une EQRS, il est recommandé d'utiliser une VTR plutôt qu'une VGAI.

L'Annexe 3 détaille le contexte réglementaire dans lequel s'inscrivent les VGAI, apporte des précisions sur les définitions, la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

3.1.1.3.2 Valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI)

Les VGPI sont les concentrations d'un ou plusieurs agent(s) chimique(s) dans la poussière dont le respect vise à protéger la santé de la population générale. Elles sont élaborées de manière à ce que, en théorie, 90, 95 ou 99 % de la population la plus vulnérable soit protégée, selon le choix de valeur fait par le gestionnaire.

Les VGPI sont construites pour des expositions long terme par voie orale, sur des scénarios d'exposition de la vie quotidienne, afin de faciliter la gestion courante des concentrations élevées des contaminants dans la poussière.

Les VGPI sont exprimées en concentrations massiques : masse d'agent chimique par masse de poussière ($\mu\text{g.g}^{-1}$). La conversion des concentrations massiques ($\mu\text{g.g}_{\text{poussière}}^{-1}$) en concentrations surfaciques (masse d'agent chimique par surface prélevée en $\mu\text{g}_{\text{agentchimique}}.\text{m}^{-2}$) nécessite de disposer de mesures de l'empoussièlement : masse de poussière par unité de surface ($\mu\text{g}_{\text{poussière}}.\text{m}^{-2}$). Celui-ci devrait être idéalement mesuré ; par défaut une valeur issue de la littérature peut être utilisée.

Les VGPI élaborées par l'Anses servent à faciliter la gestion courante des concentrations élevées des contaminants dans la poussière. Elles peuvent également servir pour la hiérarchisation d'agents chimiques et l'interprétation des résultats de campagnes de mesure dans les poussières intérieures afin de positionner les niveaux observés par rapport à des critères sanitaires. Pour réaliser une EQRS, il est recommandé d'utiliser une VTR plutôt qu'une VGPI et de considérer l'ensemble des expositions.

L'Annexe 5 détaille le contexte dans lequel s'inscrivent les VGPI, apporte des précisions sur les définitions, la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

3.1.1.3.3 Valeurs guides sanitaires pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH)

Les valeurs guides sanitaires pour les EDCH (VGS EDCH), élaborées par l'Anses, correspondent à la concentration d'un agent chimique qu'il est recommandé de ne pas dépasser dans les eaux de boisson pour protéger la santé de l'ensemble de la population.

Les VGS EDCH sont élaborées en supposant que la population consomme cette eau pendant la totalité de sa vie et en tenant compte des variations de sensibilité éventuelles aux différents stades de la vie. Les VGS EDCH sont exprimées en mg ou µg par L. Ce sont généralement des valeurs établies pour une exposition long terme¹¹ par voie orale via l'ingestion d'eau de boisson. Des VGS EDCH peuvent toutefois être déterminées pour des situations d'exposition spécifiques, court¹² ou moyen¹³ terme, comme par exemple pour les cyanotoxines (Anses 2020b).

Les VGS EDCH viennent en appui du dispositif réglementaire (cf. Annexe 4) et sont élaborées pour être utilisées dans le cadre de la gestion de la présence d'agents chimiques non réglementés dans les EDCH ou de dépassements de valeurs réglementaires (annexe I de l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié) pour les agents chimiques présentant des effets à seuil de dose. Elles peuvent également être utilisées pour déterminer des valeurs réglementaires, pour l'interprétation de résultats de campagne de mesures dans les EDCH et comme un critère pour la hiérarchisation d'agents chimiques. Pour réaliser une EQRS, il est recommandé de privilégier l'utilisation de la VTR plutôt que de la VGS EDCH.

A l'instar des VTi, une **valeur guide indicative pour les EDCH (VGi EDCH)** peut être proposée, lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VGS EDCH ne sont pas remplies mais qu'une valeur sanitaire pour les EDCH est requise, dans un contexte d'exposition donné. Dans la très grande majorité des cas, cette situation résulte de l'absence de VTR pour l'agent chimique considéré et de la nécessité de dériver une valeur sanitaire pour les EDCH à partir d'une VTi (cf. chapitre 3.1.1.2). Une VGi EDCH est moins robuste qu'une VGS EDCH et ne doit être utilisée que pour répondre à la situation locale et au contexte spécifique qui ont justifié sa construction. Une VGi EDCH est élaborée en suivant les mêmes étapes de construction qu'une VGS EDCH.

L'Annexe 4 détaille le contexte réglementaire dans lequel s'inscrivent les VGS EDCH, apporte des précisions sur les définitions, la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

¹¹ Expositions d'au moins 365 jours.

¹² Expositions de 1 à 14 jours.

¹³ Expositions de 15 à 364 jours.

3.1.2 Valeurs de référence pour la population professionnelle : valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)

En France, dans le cadre de la prévention des risques professionnels, l'Anses¹⁴ recommande des valeurs limites d'exposition à des agents chimiques : les VLEP¹⁵.

L'Annexe 6 détaille le contexte réglementaire dans lequel s'inscrivent les VLEP, apporte des précisions sur les définitions et la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

Les VLEP, telles que recommandées par l'Anses, sont des niveaux de concentration de l'agent chimique dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable à partir des connaissances scientifiques les plus récentes. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants, ni personnes âgées. Ces valeurs s'appliquent à l'ensemble de la population des travailleurs, y compris les populations sensibles.

Les VLEP sont, idéalement, élaborées à partir de données permettant de caractériser la relation entre les variations de concentrations atmosphériques de l'agent chimique et les effets sanitaires. Elles correspondent au seuil en dessous duquel il n'est pas attendu la survenue d'effets, pour les effets à seuil de dose, ou à la probabilité de la survenue d'effets pour les effets sans seuil de dose.

Trois types de valeurs atmosphériques, définies ci-dessous, sont recommandées par le CES : les valeurs limites d'exposition sur 8 heures (VLEP-8h), les valeurs limites court terme sur 15 min (VLCT-15min) et les valeurs plafond.

Ces valeurs limites sont exprimées :

- pour les gaz et les vapeurs en mg par m³, c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million¹⁶) ;
- pour les aérosols liquides et solides en mg par m³ uniquement ;
- pour les matériaux fibreux en fibres par cm³.

En l'absence de données quantitatives suffisantes pour établir une valeur, il est possible de recommander des VLEP dites pragmatiques. Ce concept est abordé de manière approfondie dans le chapitre 12.4.1 « recommandations spécifiques des VLEP ».

3.1.2.1 Valeur limite d'exposition sur 8 heures (VLEP-8h)

La VLEP-8h correspond à la valeur limite de la moyenne de la concentration atmosphérique d'un agent chimique prélevé dans la zone de respiration¹⁷ d'un travailleur, pondérée par la

¹⁴ L'Anses est missionnée depuis 2005, par le ministère chargé du travail, afin d'organiser la phase d'expertise scientifique indépendante et collective nécessaire à l'élaboration de VLEP fondées sur des critères sanitaires.

¹⁵ A noter que la même dénomination (« VLEP ») est utilisée pour faire référence aux valeurs sanitaires recommandées par l'Anses et aux valeurs réglementaires fixées par le ministère chargé du travail. Par ailleurs, les valeurs fixées dans la réglementation peuvent être différentes de celles recommandées par l'Anses.

¹⁶ en cm³ d'agent chimique par m³ d'air.

¹⁷ Espace autour du nez et de la bouche dans lequel la respiration a lieu. Techniquement, la zone respiratoire correspond à un hémisphère (généralement de rayon 30 cm) s'étendant devant la face de la personne, centrée sur

durée au cours d'un poste de travail, c'est-à-dire 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, la VLEP-8h est censée protéger d'effets sur la santé, à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT-15min si elle existe.

3.1.2.2 Valeur limite court terme sur 15 minutes (VLCT-15min)

La VLCT-15 min correspond à la valeur limite de la moyenne de la concentration atmosphérique d'un agent chimique prélevé dans la zone de respiration d'un travailleur pondérée sur une période de référence de 15 minutes. Cette concentration est mesurée pendant le pic d'exposition et ce, quelle que soit sa durée.

Les VLCT-15min sont destinées à protéger la santé des travailleurs des effets toxiques aigus en limitant l'intensité des pics d'exposition ou certains effets chroniques dus à la répétition d'expositions de courte durée.

3.1.2.3 Valeur plafond

L'étude de la question des mesures à recommander dans des cas où il serait pertinent d'une part de limiter le nombre de pics d'exposition sur une journée de travail et d'autre part de fixer une valeur d'exposition à ne jamais dépasser, quelle que soit la durée de l'exposition, a fait l'objet de plusieurs rapports (Afsset 2009; Anses 2010a, 2014b).

Dans ce dernier cas, une valeur plafond est recommandée. Elle est définie comme la valeur limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique, dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail.

La valeur plafond s'applique aux agents chimiques pour lesquels le profil toxicologique montre qu'une exposition peut entraîner, de façon instantanée, un effet grave et potentiellement irréversible et qui ne peut pas être contrôlé par l'application d'une VLEP-8h ou d'une VLCT-15 min. La recommandation d'une valeur plafond n'est pas incompatible avec la recommandation d'une VLEP-8h ou d'une VLCT-15 min.

Les VLEP recommandées par l'Anses visent à être utilisées par le ministère chargé du travail en vue de fixer des valeurs réglementaires dans le cadre de la prévention des risques professionnels. Elles peuvent également être employées pour l'interprétation de résultats de campagnes de mesures dans l'air des lieux de travail, guider les mesures de prévention à mettre en œuvre et vérifier leur efficacité.

Les VLEP ne doivent pas être utilisées dans le cadre des EQRS réalisées en population générale.

le milieu du segment qui joint les deux oreilles. La base de l'hémisphère est un plan passant par ce segment, le sommet de la tête et le larynx. Cette description technique est inapplicable quand un équipement de protection respiratoire est utilisé (NF EN 1540 (Février 2012) - Exposition des lieux de travail – Terminologie).

3.2 Valeurs de référence internes

Au cours des dernières décennies, la surveillance biologique de l'exposition de la population générale à des agents chimiques s'est beaucoup développée. Elle permet de prendre en compte toutes les sources d'exposition, toutes les voies de pénétration dans l'organisme de l'agent d'intérêt, les facteurs individuels et les moyens de protection individuelle éventuellement mis en œuvre.

La surveillance biologique de l'exposition consiste à mesurer, dans une matrice biologique telle que le sang, les excréta, les tissus, les phanères, etc. (cf. chapitre 9.1.1), les agents chimiques de l'environnement ou leurs métabolites, afin d'évaluer la dose interne, l'exposition des individus et/ou les risques pour la santé. A cet effet, les valeurs mesurées peuvent alors être comparées à des VR appropriées (Berlin, Yodaiken et Logan 1982).

3.2.1 Valeurs de référence internes en population générale

En population générale, les VR internes utilisées sont de deux types :

- des valeurs sanitaires en deçà desquelles il n'est pas attendu de risque pour la santé, ou VTR internes ;
- des valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) permettant de situer l'exposition de la personne au sein de la population à laquelle elle appartient (population générale dans son ensemble ou fraction de celle-ci de même âge et/ou sexe et/ou de même statut tabagique, etc.).

3.2.1.1 VTR internes

Les VR utilisées pour l'interprétation sanitaire de la surveillance biologique des expositions à des agents chimiques au niveau populationnel sont intitulées **valeurs toxicologiques de référence internes (VTR internes)** au sein de l'Anses.

Idéalement, les VTR internes sont dérivées à partir de données permettant de caractériser la relation entre les variations de concentration de l'indicateur biologique d'exposition¹⁸ (IBE : agent chimique d'intérêt ou un de ses métabolites dans la matrice choisie, cf. chapitre 9.1) et l'apparition d'un effet sanitaire (à seuil ou sans seuil) dans des populations humaines exposées (Apel *et al.* 2020) (cf. chapitre 9.2). À défaut de ce type de données, elles sont élaborées par modélisation cinétique à partir d'une VTR externe. Le concept de « *Biomonitoring Equivalent* » utilisé en Amérique du Nord correspond à cette dernière approche (Hays *et al.* 2008; Faure *et al.* 2020).

De la même façon que pour les VTR externes, le mode de construction, à seuil ou sans seuil, dépend des mécanismes sous-jacents et du corpus de données disponibles. Sur le même principe, des VTR internes à seuil de dose et des VTR internes sans seuil de dose pourront donc être élaborées.

Les VTR internes sont exprimées le plus souvent en masse d'un ou de plusieurs IBE, par volume de la matrice d'intérêt (g, mg, ou µg par L). Elles peuvent également être exprimées en moles par L. Des ajustements sont parfois souhaitables :

- pour les concentrations sanguines, sur celles des lipides ou celle de l'hémoglobine ;
- lorsque la matrice est l'urine, la concentration en masse par volume peut être ajustée sur un paramètre qui rend compte de la dilution / concentration des urines : ce

¹⁸ Le terme de « biomarqueur » peut également être retrouvé dans la littérature mais, dans ce rapport, le terme de référence utilisé pour définir la substance mère ou ses métabolites dans une matrice biologique est « indicateur biologique d'exposition ».

paramètre est le plus souvent la concentration de la créatinine urinaire (g, mg, ou µg par g de créatinine). Plus récemment des ajustements sur la densité de l'urine ou son osmolalité sont également utilisés (cf. chapitre 9.6).

Les VTR internes sont utilisées pour interpréter les concentrations d'IBE dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition à des agents chimiques en population générale. Elles peuvent être utilisées dans le cadre des EQRS réalisées à l'échelle populationnelle dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Enfin, elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques, ces valeurs permettant souvent d'évaluer leur toxicité.

L'Annexe 1 détaille le contexte dans lequel s'inscrivent les VTR internes, apporte des précisions sur les définitions, la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

3.2.1.2 Valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP)

Les VIP renseignent sur la distribution de l'IBE étudié dans la population d'intérêt. Elles identifient des seuils au-delà desquels le niveau d'exposition d'un individu issu de cette population est considéré comme élevé. La situation d'un individu par rapport à la VIP n'a pas, en elle-même, de signification sanitaire. En règle générale, c'est un percentile élevé de la distribution des concentrations de l'IBE dans la population d'intérêt qui est retenu comme VIP, le plus souvent le 95^{ème} percentile (P95) ou la limite supérieure de son intervalle de confiance à 95 %.

Pour rappel, Santé publique France est en charge de l'élaboration de VIP applicables à la population générale résidant en France (Rambaud *et al.* 2017). Elles s'intitulent valeurs de référence d'exposition (VRE) et sont élaborées à partir d'études conduites périodiquement, collectant des échantillons représentatifs de la population résidant sur le territoire français.

En France, la loi n° 2009-967 du 3 août 2009 (dite Grenelle I) a inscrit un programme national de biosurveillance (PNBS) qui comprend deux volets¹⁹ :

- un volet de surveillance des expositions des mères et de leurs nouveau-nés au travers du volet périnatal de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (étude longitudinale française depuis l'enfance) en 2011 ;
- un volet de surveillance des imprégnations en population générale mené au travers de l'étude nationale transversale Esteban (Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition), en 2014-2016. Ce volet sera poursuivi au travers de l'enquête Albane²⁰.

¹⁹ <https://www.santepubliquefrance.fr/biosurveillance-humaine/expositions-environnementales-les-principales-etudes-de-biosurveillance-et-d-imprregnation-menées-par-santé-publique-france>, consulté le 27/06/2024

²⁰ www.anses.fr/fr/content/albane-une-enquête-pour-evaluer-le-tat-de-santé, consulté le 16/09/2024

En l'absence de ces données, la VIP est fondée sur une autre enquête conduite dans un échantillon représentatif de la population générale et dans une population dont les expositions et les comportements sont aussi proches que possible de celles et ceux des personnes résidant en France (ex : HBM4EU en Europe, GeRES (*German Environmental Survey*) en Allemagne, NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), Santé Canada, etc.).

Les VIP sont proposées par l'Anses pour interpréter les concentrations d'IBE dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition à des agents chimiques. Elles sont utilisées uniquement pour situer l'exposition de la personne au sein de la population à laquelle elle appartient (population générale dans son ensemble ou fraction de celle-ci de même âge et/ou sexe et/ou de même statut tabagique, etc.).

L'Annexe 2 détaille le contexte dans lequel s'inscrivent les VIP, apporte des précisions sur les définitions, la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

3.2.2 Valeurs biologiques en population professionnelle

En France, dans le cadre de la prévention des risques professionnels, l'Anses recommande deux types de valeurs biologiques : les VLB²¹ et les VIP.

L'Annexe 6 détaille le contexte réglementaire dans lequel s'inscrivent les VLB, apporte des précisions sur les définitions, la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

En 2016, des recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) ont été élaborées conjointement par la société française de médecine du travail (SFMT), la société française de toxicologie analytique (SFTA) et la société de toxicologie clinique (STC) (Nisse *et al.* 2017). La définition de la SBEP est fondée sur des travaux d'experts réunis par la commission des communautés européennes (CEC), le *National Institute for Occupational safety and Health* (NIOSH) et l'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA). Elle est définie comme l'« *identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leur métabolites dans les tissus, les excréas ou l'air expiré des travailleurs exposés pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées* » (Berlin, Yodaiken et Logan 1982).

En population professionnelle, deux types de valeurs biologiques sont dérivées par l'Anses pour interpréter les concentrations des IBE :

- des valeurs limites biologiques (VLB) qui constituent des valeurs sanitaires ;
- des valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP), qui ne sont pas des valeurs sanitaires de référence mais qui correspondent généralement à un percentile élevé de la distribution des concentrations de l'IBE mesurées le plus souvent dans une population générale d'adultes.

²¹ A noter que la même dénomination (« VLB ») est utilisée pour faire référence aux valeurs sanitaires recommandées par l'Anses et aux valeurs réglementaires fixées par le ministère chargé du travail. Par ailleurs, les valeurs fixées dans la réglementation peuvent être différentes de celles recommandées par l'Anses.

3.2.2.1 Valeurs limites biologiques (VLB)

Les VLB sont des valeurs sanitaires élaborées pour protéger la santé des travailleurs, dans l'hypothèse d'une exposition de 8 heures par jour et 5 jours par semaine et ce pendant toute une vie professionnelle.

Comme la VTR interne en population générale, la VLB est, idéalement, élaborée à partir de données permettant de caractériser la relation entre les variations de concentrations de l'IBE et les effets sanitaires. Elle correspond au seuil en dessous duquel il n'est pas attendu la survenue d'effets pour les effets à seuil de dose ou à la concentration correspondant à une probabilité donnée de la survenue d'effets pour les effets sans seuil de dose. Par défaut, elle est basée sur le calcul de la concentration de l'IBE correspondant à une exposition à la VLEP-8h (Apel *et al.* 2020; Anses 2017f) (cf. chapitre 9.2).

Ces VLB sont exprimées, le plus souvent, en masse du ou des IBE par volume de la matrice d'intérêt (g, mg, ou µg par L). Lorsque la matrice est l'urine, ces valeurs peuvent être ajustées pour tenir compte de la dilution des urines : le plus souvent, en ajustant la concentration de l'IBE sur celle de la créatinine (g, mg, ou µg par g de créatinine), ou moins couramment, actuellement, en ajustant sur la densité des urines ou sur leur osmolalité (cf. chapitre 9.6).

La VLB s'accompagne systématiquement d'une recommandation de moment du prélèvement (cf. chapitre 9.4).

Les VLB élaborées par l'Anses visent à être utilisées par le ministère chargé du travail en vue de fixer des valeurs réglementaires dans le cadre de la prévention des risques professionnels. Elles sont utilisées pour interpréter les concentrations d'IBE mesurées dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel, guider les mesures de prévention à mettre en œuvre et vérifier leur efficacité. Les VLB ne doivent pas être utilisées dans le cadre des EQRS réalisées en population générale.

3.2.2.2 Valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP et VIP_T)

En population professionnelle, des VIP (intitulées précédemment valeurs biologiques de référence ou VBR) sont proposées par l'Anses pour interpréter les concentrations d'IBE. Elles permettent de situer les concentrations d'un IBE mesurées chez des travailleurs par rapport à celles observées pour le même paramètre dans une population générale d'adultes, en âge de travailler. La VIP est fondée sur les résultats d'une étude conduite dans un échantillon représentatif de la population générale ou de sa sous-population d'intérêt (Esteban, NHANES, Santé Canada, ...). En l'absence de données issues des enquêtes nationales, des études réalisées dans une population à effectif plus restreint et/ou non représentatif de l'ensemble de la population générale, peuvent être utilisées si elles sont jugées pertinentes, mais uniquement pour identifier une VIP à laquelle se référer dans le cadre de la surveillance des expositions des travailleurs. Dans ce cas, cette VIP sera identifiée par un « T » en indice : VIP_T. Elle doit être exclusivement réservée au suivi des expositions professionnelles.

Il est à noter qu'une VIP établie dans un échantillon représentatif de la population des adultes résidant en France ou à défaut dans un pays de culture et de développement voisin (cf. chapitre 9.3) n'a évidemment pas la même valeur que le même percentile de distribution dans une population de travailleurs témoins supposés sans source d'exposition spécifique.

Les VIP sont particulièrement utiles lorsqu'on ne dispose pas de VLB ou pour les agents chimiques dont les effets critiques sont sans seuil de dose. Quand on en dispose et que les concentrations de l'IBE sont inférieures à la VLB, les VIP permettent de situer l'exposition des travailleurs par rapport à celle de la population générale et éventuellement de caractériser un niveau d'exposition en lien avec une activité professionnelle.

Les VIP sont proposées par l'Anses pour interpréter les concentrations d'IBE dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition à des agents chimiques. Elles sont uniquement utilisées pour situer l'exposition de la personne au sein de la population à laquelle elle appartient (population générale dans son ensemble ou sous-population de celle-ci de même âge et/ou sexe et/ou de même statut tabagique, etc.).

Dans le cadre d'une exposition professionnelle, les VIP permettent de situer les concentrations mesurées d'un IBE chez des travailleurs par rapport à celles observées pour le même paramètre dans une population générale d'adultes en âge de travailler.

L'Annexe 2 détaille le contexte dans lequel s'inscrivent les VIP, apporte des précisions sur les définitions, la démarche suivie pour les élaborer et leurs conditions d'utilisation.

3.3 Synthèse

Les différentes VR proposées par l'Anses ou d'autres instances nationales et leur devenir sont synthétisées dans la Figure 3.

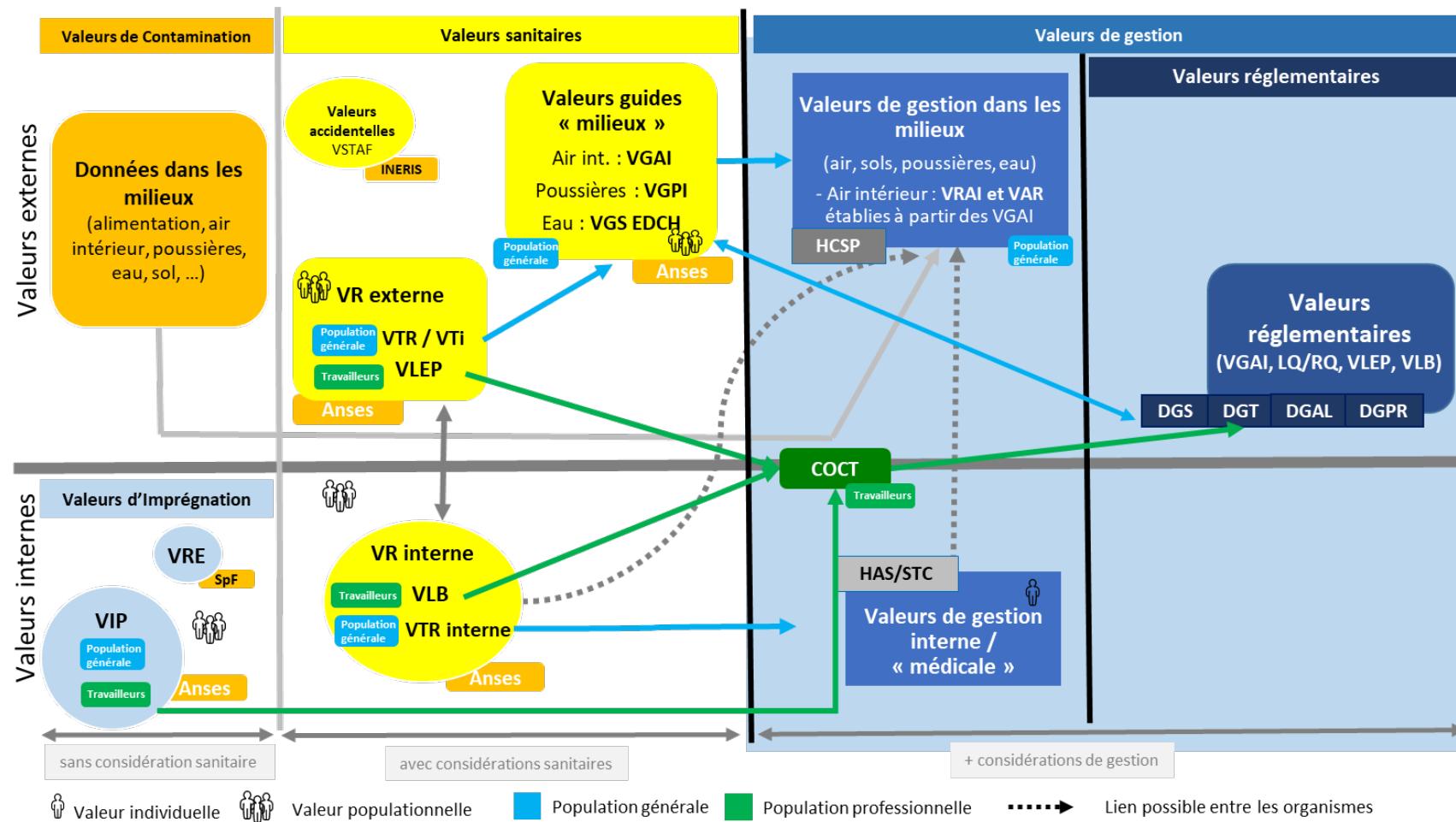


Ne pas confondre les Valeurs Toxicologiques Indicatives (VTi) élaborées par l'Anses pour la population générale et les VLEP réglementaires indicatives pour la population professionnelle

Durée d'application des VR court terme



VTR court terme : 1 à 14 jours*
VGAI court terme : 15 minutes à quelques jours
VLCT-15 min : 15 minutes (durant le pic d'exposition quelle que soit sa durée)
*sauf exception dûment justifiée



COCT : conseil d'orientation des conditions de travail ; DGAL : direction générale de l'alimentation ; DGPR : direction générale de la prévention des risques ; DGS : direction générale de la santé ; DGT : direction générale du travail ; HAS : Haute autorité de santé ; HCSP : Haut conseil de santé publique ; INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques ; LQ : limite de qualité ; RQ : repère de qualité ; SpF : Santé publique France ; STC : Société de toxicologie clinique ; VGAI : valeur guide de qualité d'air intérieur ; VGPI : valeur guide pour la poussière intérieure ; VGS EDCH : valeur guide pour les eaux destinées à la consommation humaine ; VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle ; VR : valeur de référence ; VAR : valeur d'action rapide ; VRAI : valeur repère pour l'air intérieur ; VRE : valeur de référence d'exposition ; VSTAF : valeurs seuils de toxicité aiguë ; VTi : valeur toxicologique indicative ; VTR : valeur toxicologique de référence

Figure 3 : Synthèse des différentes VR et des organismes impliqués au niveau national

4 Aide à l'utilisation du guide

L'élaboration des VR à l'Anses suit une approche très structurée en plusieurs étapes. Les chapitres qui suivent détaillent ces différentes étapes. Certaines sont communes à l'ensemble des VR, comme le recueil des données (étape 1 – cf. chapitre 5.1 à 5.3) et le recueil des VR (étape 2 – cf. chapitre 5.4), d'autres sont spécifiques à une ou plusieurs VR. En conséquence, les chapitres qui suivent n'ont pas vocation à être lus de manière linéaire, mais plutôt à être consultés en fonction des besoins du lecteur. Les fiches de synthèse de chaque VR, figurant en annexes, individualisent pour chacune des VR la démarche à suivre pour son élaboration (Annexes 1 à 6).

En complément, pour chacune des VR incluses dans ce guide et élaborées pour un agent chimique considéré individuellement, la Figure 4 indique les différentes étapes inhérentes à l'élaboration de cette VR, ainsi que les chapitres du rapport correspondants. La Figure 4 met en lumière que certaines VR ont des processus d'élaboration très proches, comme les VTR et les VGAI. Pour certaines VR, des étapes complémentaires à la détermination de la valeur de la VR font l'objet de chapitres dédiés du rapport comme la définition des fractions granulométriques (cf. chapitre 12.2), l'évaluation des méthodes de mesure (cf. chapitre 12.5), le niveau de confiance (cf. chapitre 12.1), ou l'attribution de mentions (cf. chapitres 12.4.2 et 12.4.3).

Pour les agents chimiques considérés en mélange, il convient de se référer au chapitre 10 du présent rapport qui aborde les travaux menés par l'Agence sur le sujet. Dans un premier temps, l'Anses a réalisé un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques pour la santé humaine et la construction des VR (Anses 2022d). Dans un second temps, l'Anses a appliqué ces recommandations à l'élaboration de VTR (Anses 2022e), de VGAI (Anses 2022f) et de VGPI phthalates (Anses à paraître-b).

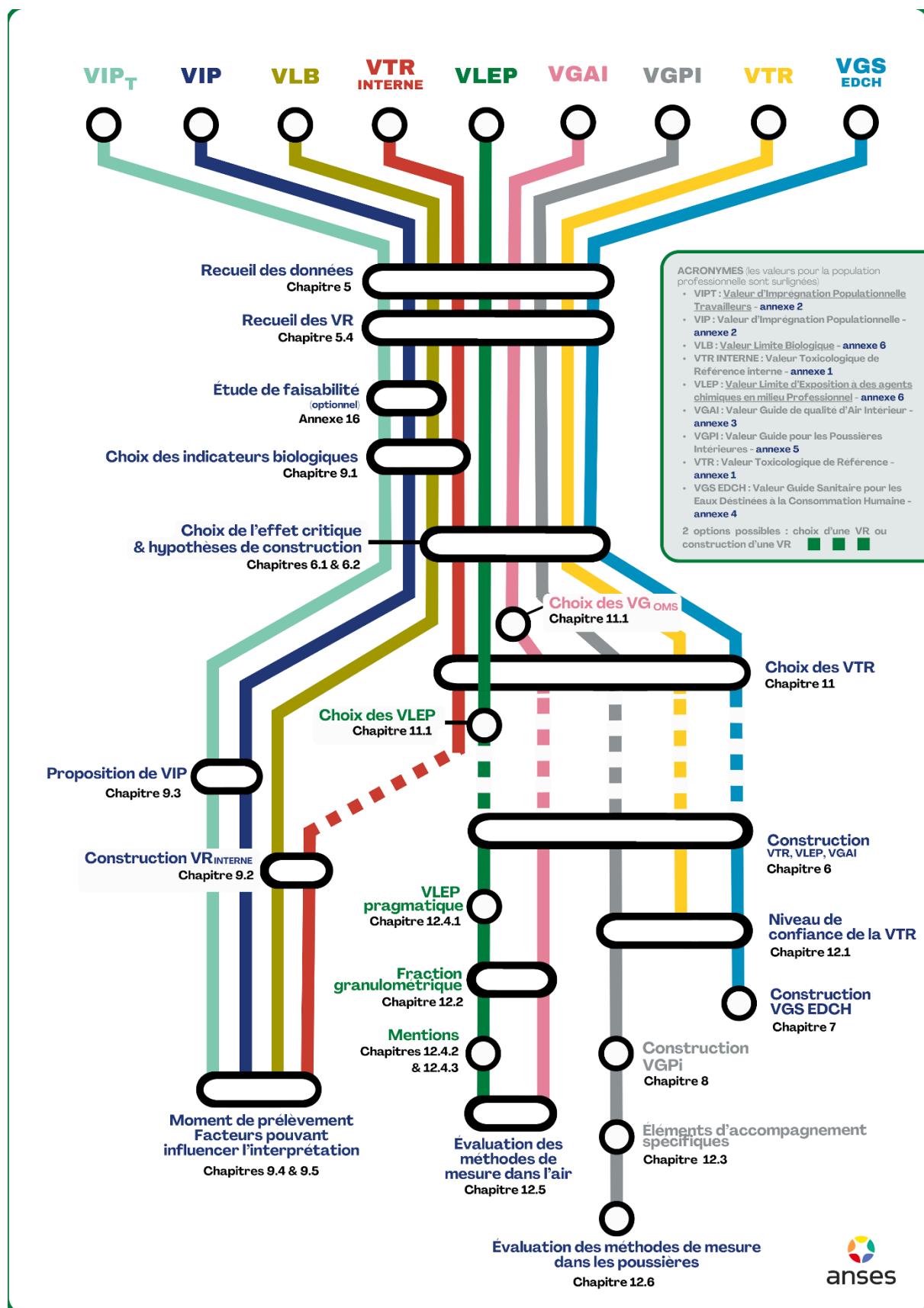


Figure 4 : Étapes d'élaboration ou de choix des VR

5 Recueil de données et des valeurs de référence

5.1 Informations générales sur l'agent chimique

Un recueil de données utiles à la caractérisation de l'agent chimique est réalisé en incluant l'ensemble ou une partie des informations suivantes :

- identification de l'agent chimique *via* sa dénomination officielle établie par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC), son ou ses numéro(s) CAS (*Chemical Abstract Service*) et son numéro CE (Communauté européenne). En présence d'une famille d'agents chimiques ou de composés métalliques, il est nécessaire de préciser à quel(s) agent(s) chimique(s) la VR doit s'appliquer (uniquement l'agent chimique cible ou élargissement à d'autres composés). Dans le cadre de famille, il peut être nécessaire d'identifier le chef de file (constituant le plus毒ique ou pour lequel les données toxicologiques comportent le moins d'incertitudes) et d'identifier les *Relative Potency Factors* (RPF) / *Toxic Equivalency Factors* (TEF) (ex. HAP, dioxines/furanes) ;
- les propriétés physico-chimiques mentionnant notamment, la forme physique, la masse molaire, le point de fusion, le point d'ébullition, la densité, la pression de vapeur, la solubilité dans l'eau et les solvants organiques, le coefficient de partage octanol-eau (log Kow) et le facteur de conversion²² ;
- les classifications :
 - o réglementaires : la classification réglementaire européenne, ainsi que les mentions de danger telles que définies à l'annexe I du règlement européen n°1272/2008, dit règlement CLP (*classification, labelling and packaging*) ainsi que d'autres classifications si jugées pertinentes ;
 - o informatives pour certains effets :
 - les effets cancérogènes : la classification du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et les autres classifications existantes si jugées pertinentes (Deutsche Forschungsgemeinschaft ou DFG, *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* ou ACGIH, *National toxicological program* ou NTP, *United States environmental protection agency* ou US EPA, etc.) ;
 - les effets perturbateurs endocriniens (PE) : les catégorisations de agents chimiques en tant que PE potentiels *via* l'ED list (*endocrine disruptors list*)²³, les évaluations SVHC (*substances of very high concern*)²⁴ réalisées dans le cadre du règlement REACH, les évaluations réalisées dans le cadre des réglementations phytosanitaires et produits biocides ou l'initiative

²² Le facteur de conversion entre ppm et mg.m⁻³ devra être donné à 25°C sous une pression de 101,3 kPa.

²³ <https://edlists.org/the-ed-lists>, consulté le 27/06/2024

²⁴ <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>, consulté le 27/06/2024

DEDuCT²⁵ (*database of endocrine disrupting chemicals and their toxicity profiles*) (Anses 2021c).

5.2 Données d'exposition

Des informations générales sur les usages, les sources et les expositions de l'agent chimique en fonction de la population ciblée sont décrites. Des données plus spécifiques sont également renseignées dans le cas de la construction de VGAI, de VGPI ou VGS EDCH.

5.2.1 Données spécifiques à l'élaboration de VGAI

Les données de concentrations mesurées dans l'air intérieur sont rapportées, en distinguant les environnements investigués (logements, écoles, etc.). Les concentrations mesurées dans l'air extérieur sont également décrites notamment à des fins de comparaison aux niveaux mesurés dans les environnements intérieurs.

5.2.2 Données spécifiques à l'élaboration de VGS EDCH

Pour l'élaboration des VGS EDCH, au-delà du recensement des informations générales sur l'agent chimique et de la réalisation d'un profil toxicologique ou d'une synthèse des effets sur la santé, les informations suivantes sont à recueillir :

- origine et devenir de l'agent chimique dans les eaux environnementales ;
- effets des traitements de l'EDCH sur les concentrations de l'agent chimique dans les EDCH, en termes de :
 - capacité d'abattement ;
 - formation de produits de transformation ;
- méthodes d'analyse dans les EDCH ;
- concentrations dans les EDCH en France (résultats du contrôle sanitaire et de la surveillance exercée par l'exploitant²⁶, campagnes exploratoires du LHN (laboratoire d'hydrologie de Nancy), et si besoin de toutes autres sources d'information validées (bases de données ADES²⁷ et Naïades²⁸, etc.) ;
- évaluation des expositions par voie orale :
 - caractérisation des expositions par voie orale ;
 - contribution de l'eau de boisson à l'exposition totale par voie orale, incluant au moins l'exposition alimentaire.

²⁵ La méthodologie DEDuCT est fondée sur une analyse de la littérature scientifique existante contenant des preuves expérimentales de PE spécifiques chez l'Homme ou les rongeurs (recherche bibliographique sur PubMed puis enrichie par la littérature scientifique citée dans les trois initiatives : (UNEP et OMS 2013; TEDX 2019) et la banque de données EDC (EDCs Databank, 2015 (Montes-Grajales et Olivero-Verbel 2015)) (Karthikeyan *et al.* 2019). Les agents chimiques identifiés sont classés en 4 catégories indiquant le niveau de preuve *a priori* (i.e. sans évaluation approfondie) : Catégorie I lorsque les effets PE de l'agent chimique sont rapportés *in vivo* chez l'Homme, Catégorie II lorsque les effets sont rapportés *in vivo* chez des rongeurs et *in vitro* dans des expériences utilisant des cellules humaines, Catégorie III lorsque les effets sont rapportés uniquement *in vivo* chez les rongeurs, Catégorie IV lorsque les effets sont rapportés *in vitro* sur des cellules humaines.

²⁶ Ces données peuvent être consultées *via* la base SISE-Eaux.

²⁷ <https://ades.eaufrance.fr/Recherche>, consulté le 27/06/2024

²⁸ <https://naides.eaufrance.fr/acces-donnees#/physicochimie>, consulté le 27/06/2024

5.2.3 Données spécifiques à l'élaboration de VGPI

Les données de concentrations dans la poussière peuvent provenir de campagnes de mesures nationales, comme par exemple la campagne nationale « écoles », la campagne nationale « logements 2 » ou encore la campagne nationale « Plomb-Habitat » qui a permis de décrire les concentrations dans les poussières des logements avec des enfants en France métropolitaine en plomb (Glorennec *et al.* 2015), métaux (Glorennec *et al.* 2012) et composés semi-volatils (Mandin 2015). Ces données peuvent être complétées par des mesures réalisées dans des environnements plus spécifiques dans lesquels la population générale peut être exposée (écoles, crèches, bureaux, etc.). En cas d'insuffisance de données françaises, le recensement est élargi aux données européennes.

L'analyse des différentes voies et sources d'exposition doit permettre de mettre en évidence une contribution non négligeable de l'exposition par l'ingestion de poussières à l'exposition totale²⁹, pour justifier l'intérêt de proposer d'une VGPI.

Pour mieux estimer les risques et adapter les modes de gestion, il est nécessaire d'améliorer la caractérisation des expositions humaines. Il apparaît donc indispensable d'intégrer la notion de biodisponibilité (fraction de l'agent chimique ayant passé les barrières biologiques) par la détermination de la bioaccessibilité orale (fraction libérée dans les sucs gastrointestinaux humains et donc disponible pour l'absorption). Ce paramètre, appliqué en tant que facteur correctif de la concentration totale, permet une estimation plus réaliste de l'exposition dans les calculs de risques.

La bioaccessibilité orale correspond à la quantité libérée dans les fluides digestifs après ingestion de poussières (Rostami et Juhasz 2011). La biodisponibilité est la notion la plus pertinente à connaître pour affiner la dose d'exposition et établir le lien entre une contamination environnementale et l'exposition humaine. Cependant, elle est difficile à évaluer en routine, principalement pour des raisons éthiques, puisqu'elle suppose des mesures *in vivo* dans des matrices biologiques, ce qui peut nécessiter le recours à des méthodes invasives. La bioaccessibilité, qui peut se mesurer en laboratoire par des tests *in vitro*, offre donc une alternative intéressante à la biodisponibilité. De nombreux tests *in vitro* ont été développés ; néanmoins, la validation par comparaison avec des essais *in vivo* de ces tests de bioaccessibilité est un prérequis à leur utilisation. De plus, la facilité d'utilisation d'un test est une considération importante, particulièrement lorsque de nombreux échantillons doivent être analysés.

Ces éléments de bioaccessibilité sont synthétisés avec les éléments de toxicocinétique.

5.3 Réalisation d'un profil toxicologique ou d'une synthèse des effets sur la santé : revue de la littérature³⁰

Avant toute élaboration de VR, un profil toxicologique (ou une synthèse des effets sanitaires) est réalisé de manière systématique. Il s'agit d'une monographie spécifique d'un agent chimique et éventuellement d'une voie et/ou d'une durée d'exposition.

La réalisation d'un **profil toxicologique** est un processus d'évaluation des données scientifiques actuellement disponibles et utiles pour la construction de VR (OMS 1994). Cette évaluation permet de définir les effets, observés chez l'Homme et l'animal, liés à différents types d'exposition à un agent chimique, caractérisés par la durée d'exposition (court, moyen et long termes) et par la voie d'exposition (orale, respiratoire, cutanée).

²⁹ Pour rappel, les VGPI sont considérées pertinentes dès lors que l'ingestion de poussières contribue de manière notable à l'exposition totale (au moins 30 %), pour au moins une partie de la population.

³⁰ La revue de la littérature n'est pas nécessairement systématique. Elle permet de recenser, sélectionner, évaluer et synthétiser les données disponibles les plus pertinentes.

Sauf cas très particulier, les éventuels effets bénéfiques des agents chimiques ne sont pas décrits dans les profils toxicologiques.

Le profil toxicologique constitue une synthèse des connaissances sur les effets néfastes d'un agent chimique et permet de classer ces effets selon :

- la voie d'exposition : respiratoire, orale, cutanée, *etc.* ;
- la durée d'exposition ;
- le site d'action : local, systémique ;
- la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, reprotoxique, génotoxique, mutagène, cancérogène, *etc.* ;
- le tissu, l'organe ou le système affecté : sang, foie, rein, système nerveux, *etc.* ;
- la durée de l'effet : permanent ou transitoire ;
- délai de survenue de l'effet : immédiat ou différé ;
- le mécanisme d'action.

En général, la gravité, l'incidence ou la prévalence des effets néfastes spécifiques augmentent en fonction de l'exposition, qui peut être caractérisée par sa durée et sa fréquence, les doses (unitaire et cumulée) reçues. Une relation dose-effet, et si possible, dose-réponse³¹, est toujours recherchée pour chaque effet identifié.

En plus de la dose, d'autres facteurs influencent la toxicité d'un agent chimique tels que la voie d'exposition, les espèces testées (dans le cas des animaux, la souche), la susceptibilité génétique, l'état physiologique, le sexe et l'âge de la population exposée, *etc.*

Les populations sensibles peuvent différer d'un agent à l'autre. En conséquence, le CES en charge de l'élaboration d'une VR doit systématiquement identifier les sous-groupes de population les plus sensibles aux effets de l'agent chimique d'intérêt (Anses 2023c). A noter que l'Anses les définit comme un groupe d'individus pour lesquels la réponse à un agent chimique, physique ou biologique se produit, du fait de facteurs intrinsèques aux individus de ce groupe, à un niveau d'exposition significativement plus bas que pour la population générale. Il peut s'agir, par exemple, en fonction des agents concernés, des enfants, des femmes enceintes, personnes asthmatiques, personnes immunodéprimées, personnes en surpoids et obésité, insuffisants respiratoires chroniques, ou encore présentant des spécificités comme l'anxiété, une ou des maladies mentales, *etc.* (Anses 2023c).

Afin de réaliser ce profil toxicologique, une revue de la littérature doit être effectuée (cf. chapitre 5.3.1). Dans le cadre de la construction d'une VR, le profil toxicologique d'un agent chimique n'a pas pour but de présenter toutes les études publiées mais uniquement celles pertinentes pour la proposition de VR (pour une voie et une durée d'exposition données). À partir des informations disponibles, il faut déterminer si les données humaines et/ou animales présentées peuvent raisonnablement être utilisées pour prédire des effets aigus, subchroniques et chroniques.

³¹ La variété et la sévérité des effets toxiques observés dans les populations peuvent augmenter avec le niveau d'exposition : c'est la relation dose-effet. Elle est à distinguer de la relation dose-réponse définie comme décrivant la relation entre la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population et le niveau d'exposition à un agent chimique (Holsapple et Wallace 2008).

Le profil toxicologique peut être complété par une évaluation du poids des preuves afin d'établir l'existence ou non d'un lien causal entre l'exposition à un agent chimique et la survenue des effets néfastes dans l'objectif d'identifier un effet critique (cf. chapitre 5.3.2).

5.3.1 Revue de la littérature

Les données³² disponibles sont recensées à l'aide d'une **revue de la littérature**³³, qui comporte classiquement cinq étapes (Anses 2023d) :

1. l'identification des références disponibles ;
2. la sélection des références pertinentes ;
3. la confirmation de l'éligibilité des références sélectionnées ;
4. l'évaluation de la qualité des données éligibles ;
5. la réalisation de la synthèse répondant à l'objectif de la revue, ici le profil toxicologique.

L'évolution du processus conduisant au nombre d'études utilisées pour réaliser le profil toxicologique sera détaillée dans un diagramme de flux de type PRISMA en rapportant le nombre d'études retenues à chaque étape (Anses 2023d).

Lors de la 1^{ère} étape de **recensement des données disponibles**, il est nécessaire de :

- choisir les sources documentaires

Lorsque des documents de synthèse et des monographies ont déjà été publiés par des organismes internationalement reconnus (CIRC, OMS, ECHA, Agence européenne de sécurité des aliments ou Efsa, US EPA, *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* ou ATSDR, *Dutch Expert Committee on Occupational Safety* ou DECOS, DFG, ACGIH, etc.), ceux-ci peuvent être utilisés comme point de départ pour l'élaboration du profil toxicologique, complétés par une recherche bibliographique depuis la date de publication de la dernière synthèse. Dans ce cas, le profil toxicologique ne reprend en général que les éléments utiles pour la construction des VR. Le retour aux articles originaux est réalisé à chaque fois que cela est jugé nécessaire et de manière systématique pour les études clés³⁴. Si aucun document de synthèse ou monographie n'est disponible pour l'agent chimique considéré, une recherche bibliographique est réalisée sans restriction temporelle.

Pour les agents chimiques pour lesquels les données toxicologiques sont insuffisantes ou trop limitées, il pourra être utilisé d'autres données de la littérature grise³⁵ pour présenter, non seulement des informations générales sur la toxicité de l'agent chimique, mais également soutenir le corpus d'informations disponibles pour dériver une VR. Quand elles sont accessibles, d'autres sources d'études non publiées (provenant, par exemple, de parties prenantes : syndicats, industries, etc.) peuvent être examinées sous réserve de leur pertinence et de la mention explicite de la provenance des informations. Il est également possible d'utiliser des données décrites en détail par d'autres organismes (par exemple sur le site internet de l'*European Chemicals Agency* ou ECHA) dans la mesure où les données sont assez détaillées pour pouvoir être évaluées. Ainsi, si une étude provenant de la littérature grise utilise des méthodes scientifiquement valables, contient des données adéquates, fiables et présente des conclusions défendables, le CES peut l'inclure dans le profil toxicologique pour soutenir les VR construites.

³² Le terme « données » couvre les termes « études » et « références » qui sont utilisées indifféremment dans le texte.

³³ « Revue de la littérature » inclut la revue de la littérature scientifique et de la littérature grise.

³⁴ Études de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose-réponse (ou dose-effet).

³⁵ Données non publiées dans des revues à comité de lecture.

- construire la requête, la valider puis l'optimiser

Pour identifier les références pertinentes, la requête lexicale débute par l'identification des mots clés et la formalisation d'une stratégie de recherche (ex : période, périmètre, équation de recherche, bases de données, etc.). Elle s'appuie notamment sur une traduction des paramètres de la structure PEKO (Tableau 1). Pour vérifier sa pertinence, il est recommandé de confirmer la complétude de la requête en vérifiant que les documents de référence du sujet déjà identifiés sont bien récupérés par la requête et d'étudier l'étendue de la requête en évaluant la proportion de références récupérées qui sont hors sujet (Anses 2023d).

Tableau 1 : Structure PEKO type en lien avec une proposition de VR

Population (ou sujets étudiés)	Population générale / travailleurs / population sensible
Exposition	<i>agent chimique</i>
Comparateur	Non exposés ou moins exposés
Outcome* (résultat d'intérêt, événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité, effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions)	Tous les effets observés sur la santé de la population, voire <i>en particulier certains effets ciblés</i>

La 2^{ème} étape, appelée *screening* en anglais, vise à réaliser un tri des références pertinentes dans celles identifiées à l'étape précédente, sur lecture du titre et du résumé. Cette étape est suivie par la 3^{ème} étape dite d'éligibilité. Cette dernière permet de déterminer l'éligibilité des références retenues au regard d'un certain nombre de critères d'exclusion et d'inclusion formalisés, sur la base d'une lecture du texte intégral.

La 4^{ème} étape consiste à évaluer la qualité des données issues des études éligibles en vue de la réalisation du profil toxicologique. Dans le cas de la réalisation d'un profil toxicologique, le volume et la qualité des publications sur les dangers et les relations dose-réponse/effet varient considérablement. Dans certains cas, les données peuvent être abondantes et dans d'autres, très limitées pouvant amener à décrire toutes les études disponibles quelle que soit leur qualité.

L'évaluation de la qualité des données doit être réalisée en particulier pour les études mettant en évidence l'effet critique et de manière systématique pour l'étude clé. Cette évaluation varie en fonction du type d'études : étude réalisée chez l'Homme ou étude expérimentale menée chez l'animal (ou autres modèles expérimentaux). Il existe plusieurs critères de qualité qui permettent l'évaluation des études épidémiologiques ou des études expérimentales. Ces critères sont décrits dans le guide méthodologique de l'Anses pour la planification des expertises, l'analyse d'incertitudes, la revue de la littérature et l'évaluation du poids des preuves (Anses 2023d).

D'une manière générale, les six points-clés qui vont conditionner l'utilité des études animales et épidémiologiques dans le contexte de la construction de VR sont :

- la mesure des expositions ;
- le choix de l'effet analysé ;
- la prise en compte des facteurs de confusion, d'interaction et des biais ;
- la puissance ;
- la population d'étude ;
- le lien causal existant ou suspecté entre l'exposition et l'effet.

Pour les études expérimentales chez l'animal, il convient de déterminer la qualité des études grâce à un outil développé par la Commission européenne pour permettre une évaluation transparente, harmonisée et objective de la qualité des données toxicologiques : ToxRtool (*Toxicological data Reliability assessment Tool*)³⁶. L'évaluateur répond à chaque question en lui attribuant une valeur de 0 ou 1 (absence ou présence de l'information) pour évaluer différents critères. Ceux-ci sont divisés en cinq groupes : identification de l'agent chimique testé, caractérisation de l'animal testé, description du protocole de l'étude, description des résultats et plausibilité du protocole de l'étude et des résultats. Le résultat de l'outil est l'attribution de catégories de Klimisch 1, 2 ou 3 (Klimisch, Andreea et Tillmann 1997).

Pour les études épidémiologiques, il convient de déterminer la qualité de ces études sur la base d'une grille de lecture de l'étude clé (Annexe 8) ou *via* un outil (ex. OHAT³⁷, STROBE³⁸, etc.) qui prennent en compte les risques de biais³⁹ et les éventuels facteurs de confusion⁴⁰.

Les études investiguant la forme de la relation dose-réponse sont à privilégier, par rapport à celles nécessitant de faire une hypothèse *a priori* sur la forme de la relation.

5.3.2 Évaluation du poids des preuves à l'étape de l'identification des dangers

« *L'évaluation du poids des preuves à l'étape d'identification du danger pour un couple agent - effet néfaste donné, revient à établir le niveau de plausibilité de la survenue de l'effet consécutif à une exposition à l'agent, autrement dit à évaluer le niveau de preuves quant à l'existence ou non d'un lien causal entre l'exposition à l'agent et la survenue de l'effet néfaste* » (Anses 2023d).

Dans le cadre de la proposition de VR, une évaluation du poids des preuves n'est pas réalisée de manière systématique, au regard du grand nombre d'effets recensés dans les profils toxicologiques. Il conviendra de tester sur plusieurs agents chimiques la possibilité de réaliser une évaluation du poids des preuves uniquement pour certains effets apparaissant aux plus faibles doses. Celle-ci pourra aider à l'identification de l'effet critique. En revanche, il n'est pas réalisé d'évaluation du poids des preuves en cas de choix de VR ou de travaux réalisés en urgence.

5.4 Recueil et description des valeurs de référence existantes

Avant d'envisager la construction d'une VR pour l'agent chimique concerné, il est nécessaire de recenser les VR déjà construites et publiées par les organismes ou institutions reconnus aux niveaux national, européen et international. Ce recueil permet d'apprécier les connaissances sur la relation dose-effet/dose-réponse et/ou d'identifier les choix méthodologiques de construction réalisés par les organismes proposant des VR. En l'absence de données pour la voie d'exposition ciblée, seules les VR établies selon les voie(s) et durée(s) d'exposition jugées d'intérêt seront recensées.

36 https://joint-research-centre.ec.europa.eu/scientific-tools-and-databases/toxrtool-toxicological-data-reliability-assessment-tool_en, consulté le 24/10/2022

37 National Toxicology Program 'Office of Health Assessment and Translation (OHAT) - https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/pubs/handbookmarch2019_508.pdf, consulté le 24/10/2022

38 Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

39 Par « biais », on entend l'intervention de facteurs dans le protocole d'une étude ou son déroulement qui mènerait de façon erronée à surestimer ou à sous-estimer la force de l'association entre la maladie et un agent, un mélange ou une circonstance d'exposition (exemple : une erreur de classement).

40 Une variable est un facteur de confusion lorsqu'elle est simultanément associée (d'un point de vue statistique) à l'exposition d'intérêt et à l'événement d'intérêt. Plusieurs techniques statistiques existent pour « contrôler » la confusion induite par ces variables dans l'analyse de l'association entre l'exposition et l'événement - la standardisation ou l'ajustement dans des modèles multivariés étant les plus communes.

Ce recensement et le descriptif des valeurs peuvent se poursuivre par une analyse critique des VR identifiées (Figure 24). Cette analyse conduit à retenir directement une VR ou à faire ressortir des éléments utiles à la construction d'une nouvelle VR par l'Anses (cf. chapitre 11).

5.4.1 Valeurs de référence externes : VTR, VGAI et VLEP

Les valeurs recensées établies par différents organismes sont décrites dans les tableaux de synthèse suivants (Tableau 2, Tableau 3) et de manière narrative.

Tableau 2 : Tableau de synthèse des VR à seuil existantes pour chaque voie d'exposition

Type de VR	Court terme	Moyen terme	Long terme
VR	Organisme		
	Année		
	Nom		
	Valeur*		
Population cible			
Effet critique			
Étude clé	Référence		
	Population de l'étude ou espèce		
	Exposition (durée, voie)		
Point de départ (PoD)**			
Ajustement temporel			
Ajustement allométrique			
Facteurs d'incertitude (FI)			
Niveau de confiance***			
Mentions éventuelles**** (exemple peau, bruit)			

* Dans la mesure où les VLEP exprimées dans les directives européennes considèrent un facteur de conversion à 20°C, les VLEP recommandées par l'Anses seront exprimées en première intention en utilisant le facteur de conversion à 25°C mais indiqueront également la valeur considérant un facteur de conversion à 20°C. ** Cf. chapitre 6.4 ; *** spécifiques aux VTR ; **** spécifiques aux VLEP

Tableau 3 : Tableau de synthèse des VR sans seuil existantes

VR	Organisme	
	Année	
	Nom	
	Valeur	
Population cible		
Effet critique		
Étude clé	Référence	
	Espèce	
	Exposition (voie, durée)	
Point de départ (PoD)		
Ajustement temporel		
Ajustement allométrique		
Construction		
Niveau de confiance*		
Mentions éventuelles** (exemple peau, bruit...)		

* spécifique aux VTR ; ** spécifiques aux VLEP

5.4.1.1 VTR

Les VTR existantes proposées par les principaux organismes reconnus aux niveaux international (OMS, Joint FAO/WHO expert committee on food additives ou Jecfa, FAO/WHO

joint meeting on pesticide residues ou JMPR), européen (Efsa, ECHA⁴¹) ou national/régional (US EPA, ATSDR, OEHHA, Santé Canada, Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement ou RIVM) sont systématiquement recueillies. Les VTR construites par d'autres organismes peuvent également être recensées⁴². Une recherche bibliographique peut également être réalisée afin d'identifier les VTR ou les points de départ (PoD)⁴³ (cf. chapitre 6.4) publiés, en particulier à partir des travaux menés dans les projets de recherche European human biomonitoring initiative (HBM4EU) ou Partnership for the assessment of risk from chemicals (PARC).

À noter que certains organismes, en particulier l'Efsa, ne produisent pas toujours de VTR mais proposent une approche s'appuyant sur l'utilisation d'un PoD (souvent une BMDL) pour calculer une marge d'exposition (MoE), que ce soit pour une approche sans seuil ou avec seuil d'effet. Une MoE de référence (qui peut aussi être appelée MoE critique) est déterminée, ce qui permet de conclure sur le niveau de préoccupation sanitaire (on ne parle pas dans ce cas de caractérisation du risque) (cf. chapitre 6.10). Cette MoE de référence (ou critique) est à rapprocher des facteurs d'incertitude (FI) utilisés pour élaborer les VTR (cf. chapitre 6.8.1). Ces PoD et MoE peuvent également être recensés.

Il est possible de vérifier l'existence d'une VTR en consultant le portail substances chimiques (PSC) de l'institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) (<http://www.ineris.fr/substances/fr/>)⁴⁴. Cependant, il est recommandé de consulter systématiquement les sites internet source de chaque organisme.

5.4.1.2 VGAI

Pour chaque agent chimique traité, les différentes VGAI fondées uniquement sur des critères sanitaires et les VTR existantes pour la voie respiratoire sont recensées.

Différents organismes internationaux et européens sont impliqués dans la construction de VGAI⁴⁵. Parmi ces organismes, l'OMS est considérée comme l'organisme de référence au niveau international sur cette thématique. L'OMS s'est engagée en 2006 à élaborer des valeurs guides de qualité de l'air intérieur (OMS 2006a) en distinguant trois groupes : substances chimiques, agents biologiques et polluants émis par la combustion intérieure. Une liste de neuf substances ou familles de substances chimiques a été dressée et les valeurs guides associées ont été publiées en 2010 (OMS 2010b). Les travaux relatifs à l'humidité et aux moisissures (recommandations qualitatives plutôt que valeurs quantitatives) ont été publiés en 2009 (OMS 2009b). Les derniers travaux de l'OMS, publiés en 2014, ont été consacrés à la pollution issue de sources de combustion domestique (OMS 2014).

En plus de ces valeurs guides, les VTR par voie respiratoire proposées par les principaux organismes reconnus au niveau international sont également recensées (cf. chapitre 5.4.1.1).

⁴¹ Les DNEL pour les effets à seuil et DMEL pour les effets sans seuil sont dérivées, en suivant les recommandations de l'ECHA (ECHA 2012), soit par des États membres puis validées par l'ECHA, soit par les industriels (non validées par l'ECHA). Les DNEL/DMEL non validées par l'ECHA ne sont pas recensées par l'Anses dans le cadre des travaux relatifs aux VR.

⁴² Comme celles du *National health and medical research council* (NHMRC) (Australie), du *National industrial chemicals notification and assessment scheme* (NICNAS) (Australie), du *Forschungs und Beratungsinstitut Gefahrstoffe* (Fobig) (Allemagne), du *Danish environmental protection agency* (Danish EPA) (Danemark), du *Committee on toxicity* (COT) (Angleterre), du ministère de l'environnement du Japon, etc.

⁴³ Parfois, alternativement désignés par le terme de dose ou concentration critique.

⁴⁴ Consulté le 7/06/2024

⁴⁵ Communauté européenne (projet Index), Allemagne (agence fédérale de l'environnement - UBA), Autriche (ministère autrichien en charge de l'environnement), Royaume-Uni (Institute for environment and health - IEH), Pays-Bas (RIVM), Pays scandinaves (Nordic committee), Belgique (belgisch staatsblad 19-10-2004 binnenuiskwaliteitsnormen), Portugal (agencia para a energia), Canada (Santé Canada), USA (OEHHA, ...), Chine, Japon, etc.

5.4.1.3 VLEP

Les expertises scientifiques en vue de la fixation de VLEP réglementaires sont établies par l'ECHA au niveau européen, des structures nationales (DFG, Health Council of the Netherlands, etc.) et d'autres organismes reconnus au niveau international (ACGIH). Avant de procéder à la construction de VLEP, les VLEP recommandées par les organismes ou institutions reconnus au niveau international, ainsi que les mentions associées (ex : mention peau, etc.), sont recensées pour l'agent chimique concerné (Annexe 6).

Une recherche bibliographique peut également être réalisée afin d'identifier de potentielles VLEP ou PoD dérivés dans le cadre de publications scientifiques ou de projets de recherche (ex. HBM4EU ou PARC).

Une manière rapide de vérifier l'existence de VLEP est de consulter la base de données GESTIS (<https://www.dguv.de/ifa/gestis/index-2.jsp>) hébergée par l'IFA⁴⁶, la base de données de l'INRS (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>)⁴⁷ ou le portail substances chimiques (PSC) de l'Ineris (<http://www.ineris.fr/substances/fr/>). Cependant, il est recommandé de consulter, en plus, les sites internet de chaque organisme.

Les VLEP existantes recensées peuvent être aussi bien réglementaires qu'issues d'organismes d'expertise. Elles sont présentées dans un tableau résumant les informations principales (Tableau 2 pour les VR à seuil, Tableau 3 pour les VR sans seuil). Une indication claire du type de valeur citée (réglementaire ou issue d'organismes d'expertise) et de la date à laquelle la valeur a été adoptée doit être précisée (Anses 2017f).

Pour les recommandations (VLEP, mentions) élaborées au niveau européen par l'ECHA, ou anciennement par le SCOEL (*Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*)⁴⁸, un résumé est réalisé de manière systématique dans le rapport d'expertise en précisant le statut du document (validé ou soumis pour consultation publique). Il y est décrit, de manière synthétique, la construction de ces VLEP sans juger de la fiabilité ou de la pertinence des choix réalisés par cet organisme.

Depuis 2019, l'ECHA est mandatée par la Commission européenne pour fournir un avis scientifique pour les agents chimiques pour lesquelles des VLEP doivent être fixées. L'ECHA et son comité d'évaluation des risques (CER en français ou RAC en anglais pour *risk assessment committee*) élaborent un avis sur la base des informations et des données les plus récentes disponibles sur les dangers d'un agent chimique. Les rapports scientifiques de l'ECHA soumis à consultation publique peuvent faire l'objet d'une analyse critique par le CES. Les commentaires formulés sont transmis à l'ECHA et au ministère du travail. Suite à la consultation publique, un rapport scientifique et un avis étayant les critères scientifiques retenus pour recommander des VLEP sont publiés par l'ECHA.

5.4.2 VGS EDCH

L'Anses recueille systématiquement les VR pour les eaux de boisson proposées par les principaux organismes reconnus au niveau international (OMS⁴⁹) ou national/régional

⁴⁶ *Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung*, consulté le 27/06/2024

⁴⁷ Cette base recense les valeurs limites réglementaires (contraignantes ou indicatives) et non réglementaires établies pour des agents chimiques (gaz, poussières, aérosols, etc.), consulté le 27/06/2024.

⁴⁸ Crée en 1995 par décision de la Commission européenne, le SCOEL (*scientific committee on occupational exposure limits*) était le comité d'experts européen en charge des expertises scientifiques recommandant des valeurs limites d'exposition professionnelle jusqu'en 2019.

⁴⁹ <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water>, consulté le 08/11/2022

(US EPA⁵⁰, OEHHA⁵¹, Santé Canada⁵²). Les valeurs de référence pour les eaux de boisson construites par d'autres organismes nationaux ou régionaux peuvent également être recensées comme celles du *National health and medical research council*⁵³ (NHMRC) (Australie), du *Minnesota Department of Health*⁵⁴ (MDH - USA), de l'Institut national de santé publique du Québec⁵⁵ (INSPQ - Canada), du *Massachusetts Department of Environmental Protection*⁵⁶ (USA), de la *German Environment Agency*⁵⁷ (Umweltbundesamt : UBA - Allemagne), du RIVM (Pays-Bas)⁵⁸, de *Public Health Ontario* (Canada), etc.

Une recherche bibliographique peut également être réalisée afin d'identifier des VR pour les eaux de boisson élaborées dans le cadre de publications scientifiques ou de projets de recherche.

Les informations à recueillir pour les VR recensées sont listées dans le Tableau 4. Ces informations sont décrites sous la forme de tableaux de synthèse et/ou de manière narrative.

50 <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations> et <https://www.epa.gov/ccl>, consulté le 08/11/2022

51 <https://oehha.ca.gov/water>, consulté le 08/11/2022

52 <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/qualite-eau.html>, consulté le 08/11/2022

53 <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines#block-views-block-file-attachments-content-block-1>, consulté le 08/11/2022

54 <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/water/contaminants/index.html>, consulté le 08/11/2022

55 <https://www.inspq.qc.ca/qualite-de-l-eau-et-sante/eau-potable>, consulté le 08/11/2022

56 <https://www.mass.gov/guides/drinking-water-standards-and-guidelines#-guidelines->, consulté le 08/11/2022

57 <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/water/drinking-water>, consulté le 08/11/2022

58 <https://www.rivm.nl/en/soil-and-water/drinking-water/statutory-requirements-for-drinking-water>, consulté le 08/11/2022

Tableau 4 : Informations à recenser pour les valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes

Intitulés des informations à recueillir		Précisions sur les informations à recueillir
VGS EDCH	Organisme	
	Année	
	Nom	
	Valeur	
Population cible		Population pour laquelle la VGS EDCH est applicable : dans la majorité des cas, il s'agit de la population générale
Contexte d'élaboration de la VGS EDCH		Par exemple contexte réglementaire, situation de contamination locale, situation d'urgence, etc.
VTR servant de base à la VGS EDCH	Référence	Organisme et date de construction
	Nom	
	Valeur	
	Type de VTR	À seuil de dose ou sans seuil de dose, voie et durée d'exposition
Population pour laquelle est établie la VGS EDCH		Population utilisée pour déterminer la valeur des paramètres de la VGS EDCH : Population générale, population générale adulte ou population sensible spécifique
Masse corporelle		Valeur du paramètre et source de l'information (valeur par défaut, données nationales, hypothèse, etc.)
Consommation d'eau de boisson		Valeur du paramètre et source de l'information (valeur par défaut, données nationales, hypothèse, etc.)
Part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson ^a		Valeur du paramètre et source de l'information (valeur par défaut, données nationales, hypothèse, etc.)
Valeur de l'ERI retenue ^b		
Prise en compte de la sensibilité éventuelle des jeunes enfants ^b (optionnel)		
Prise en compte de critères autres que sanitaires (optionnel)		Par exemple, critères organoleptiques, ou considérations liées au traitement des EDCH ou à l'analyse de l'agent chimique

^a pour les VR à seuil de dose ; ^b pour les VR sans seuil de dose.

5.4.3 VGPI

A l'heure actuelle, aucun autre organisme ne construit de valeurs guides pour les poussières intérieures. Seules les VTR par voie orale proposées par les principaux organismes reconnus au niveau international sont recensées (cf. chapitre 5.4.1.1).

5.4.4 Valeurs de référence internes : VTR internes, VLB et VIP

Les valeurs recensées établies par différents organismes sont décrites dans des tableaux (Tableau 5 et Tableau 6) et de manière narrative.

Tableau 5 : Tableau de synthèse des valeurs de référence internes existantes

		Indicateur biologique d'exposition 1	Indicateur biologique d'exposition 2
Organisme			
Année			
VR	Nom		
	Valeur		
Population cible			
Approche de construction			
Si approche fondée sur la relation concentration interne-effet sanitaire			
Effet critique			
Étude clé	Référence		
	Espèce		
	Exposition (durée, voie)		
PoD			
Ajustement			
FI			
Si approche fondée sur la relation concentration interne-exposition			
VR externe ou autre PoD	Nom et valeur		
	Organisme et date		
	Effet critique et étude clé		
	PoD et ajustement & FI		
Données de toxicocinétiques	Approche (modélisation/mesure d'association/équation simple)		
	Etude(s) clé		

Tableau 6 : Tableau de synthèse des valeurs de référence internes fondées sur des données d'imprégnation

		Indicateur biologique d'exposition 1	Indicateur biologique d'exposition 2
Organisme			
Année			
VR	Nom		
	Valeur		
Population cible			
Approche de construction*			
Enquête ou étude clé	Date du recrutement des sujets/campagne		
	Nombre de sujets		

*Préciser s'il s'agit du 95^{ème} percentile ou de la borne supérieure de l'intervalle de confiance du 95^{ème} percentile

- Population générale

Des valeurs de référence pour les IBE sont proposées par la France et d'autres pays (Annexe 7) :

- des valeurs fondées sur des critères sanitaires :
 - au niveau européen, les HBM-GV_{GenPop} (*human biomonitoring guidance values pour la population générale*) élaborées dans le cadre du projet européen HBM4EU ;
 - en Allemagne, des HBM-I et HBM-II (*human biomonitoring niveau 1 et 2*) dérivées par la German human biomonitoring commission de l'agence de l'environnement allemande (UBA) ;
 - au Canada, des valeurs biologiques fondées sur le concept des *Biomonitoring equivalents* (BE) sont proposées par Santé Canada ; ces BE sont établies à partir d'une VTR externe (ou un PoD externe) (Hays *et al.* 2008; Faure *et al.* 2020) ;
- des valeurs fondées sur des critères d'exposition : les valeurs de référence d'exposition (VRE) par Santé publique France, les reference values (RV₉₅) dérivées par UBA ou Santé Canada, etc.

- Milieu professionnel (Annexe 7)

- Valeurs fondées sur des critères sanitaires

Comme pour les valeurs atmosphériques, au niveau européen, le SCOEL a élaboré des valeurs biologiques sanitaires de référence applicables en milieu de travail, les BLV (biological limit value)⁵⁹. À partir de 2019, l'ECHA a remplacé le SCOEL dans l'élaboration de ces valeurs. De plus, des HBM-GV_{Worker} (*human biomonitoring guidance values pour les travailleurs*) ont été élaborées dans le cadre du projet européen HBM4EU.

Plusieurs pays proposent également des valeurs limites biologiques utilisables pour la protection de la santé des travailleurs. Elles sont élaborées sur le même principe que les VLB et les BLV. Les principales sont :

- les *biological exposure indices* (BEI) recommandés par l'ACGIH aux États-Unis ;
- les *Biologischen Arbeitsstoff-Totteranzwerten* (BAT), les Biologische Leit-Werte (BLW) et les *Expositionäquivalente für Krebszeugende-Arbeitstoffe* (EKA) produits par la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG), en Allemagne ;
- les *biological action levels* (BAL), du *Finnish institute of occupational health* (FIOH) en Finlande ;
- les *biological monitoring guidance values* (BMGV) du *Health and safety laboratory* (HSL) du Royaume-Uni.

A noter que jusqu'en 2019, le FIOH (Finlande) produisait des valeurs spécifiques (les BAL). Depuis, ces valeurs ne sont plus accessibles. Le FIOH recommande désormais l'utilisation des valeurs guides élaborées dans le cadre du projet HBM4EU.

- Valeurs fondées sur des critères d'exposition ou autre⁶⁰

Ces principales valeurs sont :

- les *biological guidance values* (BGV) de l'ECHA ;
- les *Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwerte* (BAR) de la DFG ;
- les BMGV du HSL.

⁵⁹ Une de ces propositions a été reprise par la réglementation française, celle concernant l'exposition professionnelle au plomb et la plombémie (article R.4412.152 du Code du travail). En 2021, une VLEP-8h réglementaire contraignante pour le cadmium a été associée à une valeur maximale de cadmiurie (article R.4412-149 du Code du travail).

⁶⁰ Peuvent être fondées sur la limite de détection par exemple

6 Construction de VTR, VGAI et VLEP pour des agents chimiques individuels

La construction d'une VTR externe (ou d'une VT_i), d'une VGAI ou d'une VLEP pour un agent chimique donné s'appuie sur la synthèse des effets sur la santé et sur l'identification des populations sensibles (cf. chapitre 5.3) (Figure 5). Elle nécessite de :

- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique (cf. chapitre 6.1) sur la base des données de toxicité disponibles (cf. chapitre 5.3) ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose (cf. chapitre 6.2) ;
- choisir une (ou plusieurs) étude(s) clé(s) de bonne qualité la (ou les) plus pertinente(s) parmi les études épidémiologiques ou toxicologiques (cf. chapitre 6.3) ;
- définir un point de départ (PoD) chez l'Homme ou l'animal à partir de cette(s) étude(s) (cf. chapitre 6.4) ;
- réaliser des ajustements temporels et allométriques si nécessaire (cf. chapitres 6.5 et 6.6) ;
- réaliser, si besoin et dans la mesure du possible, une extrapolation voie à voie (cf. chapitre 6.7) ;
- pour une VR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude (FI) à ce PoD de manière à dériver une VR applicable à l'ensemble de la population visée (cf. chapitre 6.8) ;
- pour une VR sans seuil, déterminer une pente et/ou des concentrations/doses associées à plusieurs niveaux de risque (cf. chapitre 6.9).

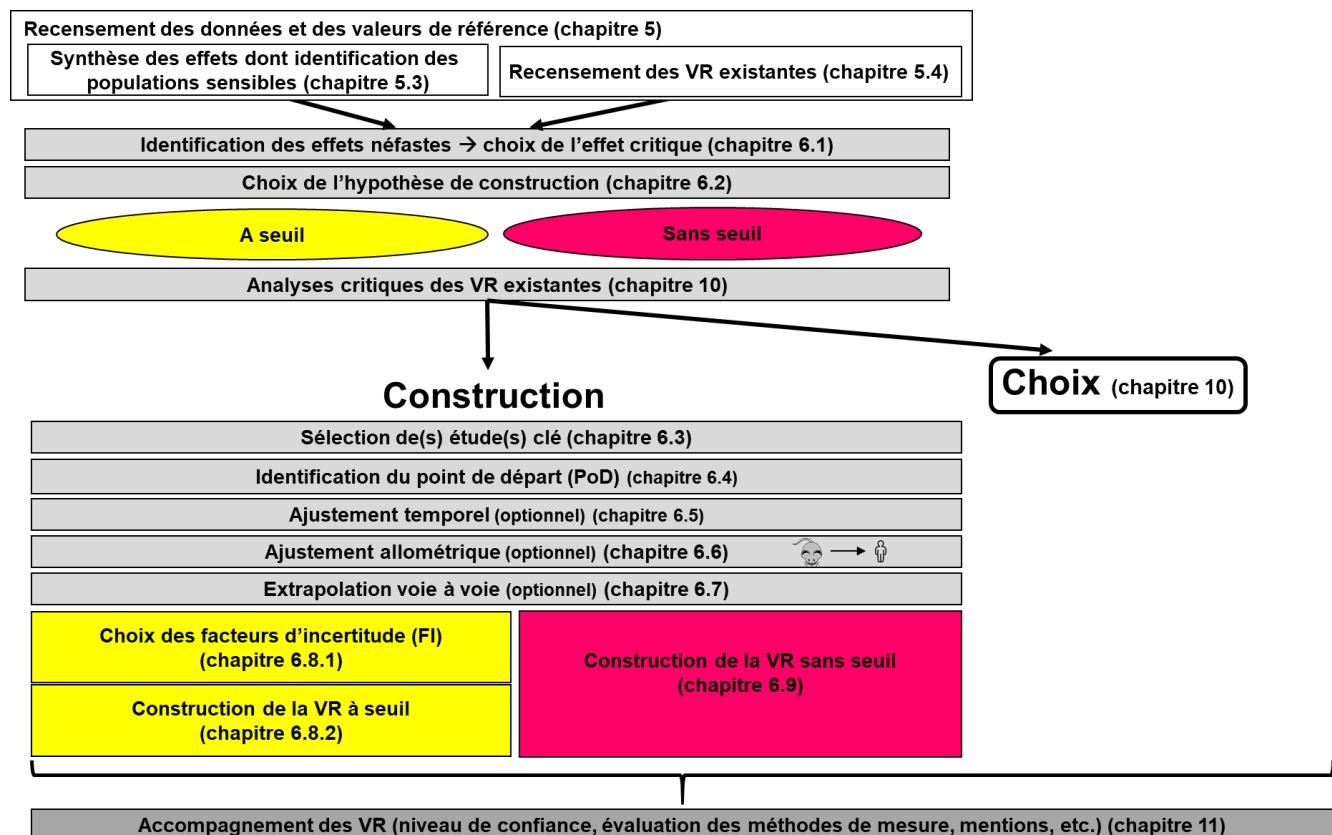


Figure 5 : schéma des différentes étapes de construction d'une VTR_{externe}, VLEP ou VGAI

En l'absence de donnée pour dériver une VTR ou une VGAI, aucune valeur n'est proposée.

Dans le cadre de l'élaboration de VLEP, une valeur pragmatique peut être proposée en l'absence de données pour calculer une VLEP-8h à partir de la VLCT-15 min et inversement (cf. chapitre 12.4.1). Une valeur plafond pragmatique peut également être déterminée à partir d'une VLCT-15min. La valeur pragmatique est proposée dans un objectif de prévention et n'est pas fondée sur une étude chez l'Homme ou l'animal.

Des VTR/VGAI long terme à seuil et sans seuil de dose sont dérivées dès que les données le permettent. S'agissant des VLEP, une VLEP-8h peut être fondée sur des effets à seuil ou sans seuil de dose. Quand un agent chimique induit des effets sans seuil de dose, une VLEP-8h sans seuil est dérivée prioritairement à partir d'un effet critique sans seuil, si les données le permettent (ex. génotoxicité et cancérogénicité). Sinon, une VLEP-8h à seuil est élaborée à partir d'un effet critique à seuil pour lequel les données le permettent.

6.1 Choix de l'effet critique

Les agents chimiques peuvent induire des effets néfastes sur plusieurs organes, tissus ou systèmes, décrits dans le profil toxicologique (cf. chapitre 5.3). On entend par effets néfastes, tous changements dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, résultant d'une détérioration de la capacité fonctionnelle ou de la capacité de compenser un stress additionnel ou une augmentation de sensibilité (OMS IPCS 2004). Les effets néfastes sont pris en compte, indépendamment des mécanismes biologiques sous-jacents. La caractérisation de ces effets et des niveaux d'exposition auxquels ils sont observés permet d'évaluer les dangers associés à l'exposition à un agent chimique, en fonction de l'intensité et de la fréquence de l'exposition, de sa durée et, éventuellement, d'identifier des populations sensibles. Les différents effets néfastes observés dans les études disponibles, à la suite d'expositions à un agent chimique considéré, sont finalement catégorisés selon les durées d'exposition associées et selon les mécanismes à seuil et/ou sans seuil de dose.

La construction d'une VR se fonde sur le choix d'un effet critique. Celui-ci correspond à l'effet néfaste (ou à son effet précurseur) le plus sensible, c'est-à-dire apparaissant à la plus faible dose dans l'espèce ou la population exposée, voire dans la fraction de la population pour laquelle on dispose d'informations et qui est la plus sensible à l'effet critique. Ce choix permet d'être protecteur vis-à-vis des autres effets observés.

Cet effet est retenu parmi les effets décrits et jugés pertinents pour l'Homme dans le profil toxicologique. Si l'effet est observé chez l'animal, il conviendra de s'assurer de la pertinence, chez l'Homme des modes d'action à l'origine de l'effet critique retenu, en vue d'évaluer le caractère transposable d'un effet observé chez l'animal à l'Homme et ainsi retenir ou non cet effet pour la construction de VR pertinentes. Si les données disponibles ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer cette transposabilité, l'effet critique est considéré par défaut transposable à l'Homme. Il est important de noter qu'il existe des singularités entre les différentes espèces de mammifères en termes de toxicocinétique, de toxicodynamie et des fenêtres temporelles de sensibilité (en particulier pour les effets sur le développement). Ainsi, lors de la construction de VR à partir d'une étude chez l'animal, il est important de vérifier que ces différences sont bien prises en compte dans les étapes suivantes de la construction des VR (FI, modèle PBK, ajustement).

Ce choix de l'effet critique se fonde sur la convergence des études (effet supporté par des données biologiques, histologiques, une connaissance des mécanismes cellulaires, etc.). Une évaluation du poids des preuves pourrait aider à l'identification de l'effet critique. Il conviendra de la tester sur plusieurs agents chimiques avant de l'appliquer de manière plus systématique (cf. chapitre 5.3.2).

Un effet précurseur peut être retenu comme effet critique, lorsque l'enchaînement des évènements biologiques entre cet effet précurseur et l'effet néfaste est connu (ex. formaldéhyde (Anses 2018b, 2018e, 2018d), perchlorates (Anses 2022g), poussières sans effet spécifique ou PSES) (Anses 2019b). L'effet précurseur doit constituer une progression vers la pathologie. Un AOP⁶¹ (*adverse outcome pathway*) validé permet d'identifier l'enchaînement d'évènements.

Lors du choix d'un ou plusieurs effets néfastes comme effet critique, il est nécessaire de s'assurer de l'existence d'une relation dose-réponse. Celle-ci décrit la relation entre la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population et le niveau d'exposition à un agent chimique toxique. Elle peut être monotone, c.-à-d. que la réponse augmente ou diminue uniformément avec la dose, ou non-monotone (Lagarde *et al.* 2015; Varret *et al.* 2018). Bien que les relations dose-réponse non-monotones soient connues depuis plusieurs dizaines d'années, seules les relations dose-réponse monotones sont aujourd'hui utilisées lors de l'établissement des VR.

Les effets suivants ne sont pas retenus comme effet critique :

- les **effets subjectifs** observés dans des études chez l'Homme. Il s'agit de symptômes reposant sur une perception (ex. inconfort, sensation d'irritation, maux de tête, oppression thoracique, etc.) ;
- les **effets adaptatifs**. Un effet considéré comme adaptatif⁶² implique un processus par lequel une cellule ou un organisme répond à un agent chimique sans altération de sa fonction (Keller *et al.*, 2012 citée dans (Efsa 2017a). La distinction entre effet néfaste et effet adaptatif repose sur une décision consensuelle des experts après caractérisation de la sévérité de l'effet, du tissu concerné, de la réversibilité, et de la présence ou non d'une relation dose-effet.

Le tableau ci-dessous, proposé par l'US EPA, présente des indications sur la manière dont les effets pourraient être associés à différents niveaux d'effets en fonction de leur sévérité. En général, les effets « mineurs » ne sont considérés comme néfastes que dans la mesure où ils sont accompagnés d'autres anomalies structurelles ou fonctionnelles suggérant une même toxicité. Par exemple, une élévation de l'activité des enzymes hépatiques (statistiquement hors de la gamme physiologique) ne serait considérée comme néfaste qu'accompagnée d'une altération structurelle (pathologie) et/ou d'une modification du poids du foie ou si elle était un signe précurseur de ces altérations histologiques ou anatomiques détectables à des doses plus élevées (US EPA 1994).

61 « Voie de signalisation toxicologique menant à des effets adverses » (d'après l'OCDE)

62 L'homéostasie est un type de réponse adaptative qui consiste en une régulation active d'un paramètre pour le maintenir dans sa gamme physiologique (ex. régulation glycémique, régulation de la température corporelle). Un autre type de réponse adaptative peut se produire en dehors des limites physiologiques et peut être préjudiciable à la santé (ex. induction enzymatique du foie) (Efsa 2017a). Par exemple, des dommages structuraux (atrophie, hypertrophie, perte cellulaire, fibrose, prolifération cellulaire, etc.) peuvent être observés bien que l'organe continue de fonctionner normalement grâce à une réserve fonctionnelle comme c'est le cas pour les tissus hépatiques, pulmonaires ou rénaux. À titre d'exemple, une hépatomégalie peut résulter de la stimulation des fonctions oxydases hépatiques ou de la synthèse protéique par le réticulum endoplasmique ou encore de l'accumulation de lipides. Une diminution du poids corporel peut provenir d'une diminution de la consommation alimentaire induite par un comportement de stress chez les animaux de laboratoire. Une déplétion du glycogène hépatique ou une augmentation du nombre de leucocytes peut également être le reflet d'un état de stress (InVS 2022). A contrario, le système nerveux central peut difficilement compenser ou seulement dans une certaine limite des altérations structurelles : l'apparition de lésion entraîne des conséquences vitales pour son fonctionnement (US EPA 1994).

Tableau 7 : Niveau de sévérité des effets considérés par l'US EPA pour dériver une *reference concentration (RfC)* (adapté de DeRosa *et al.*, 1985 et Hartung, 1986) (US EPA 1994)

Niveau d'effet ou d'absence d'effet	Rang	Effet
NOEL	0	Pas d'effet observé
NOAEL	1	Induction enzymatique ou autres modifications biochimiques, compatibles avec un mécanisme d'action possible, sans modification pathologique ni modification du poids des organes
NOAEL	2	Induction enzymatique et prolifération subcellulaire ou autres changements dans les organelles, compatibles avec un mécanisme d'action possible, mais pas d'autre effet apparent
NOAEL	3	Hyperplasie, hypertrophie ou atrophie mais pas de changement de poids des organes
NOAEL/LOAEL	4	Hyperplasie, hypertrophie ou atrophie avec un changement de poids des organes
LOAEL	5	Modifications cellulaires réversibles dont dégénérescence albumineuse, changement hydropique ou modifications des adipocytes
(LO)AEL	6	Modification dégénérative ou nécrotique du tissu, sans altération apparente de la fonction de l'organe
(LO)AEL/FEL	7	Légères modifications réversibles du fonctionnement des organes
FEL	8	Modifications pathologiques avec dysfonctionnement de certains organes, probablement pas complètement réversibles
FEL	9	Changements pathologiques prononcés avec dysfonctionnement sévère des organes et séquelles à long terme
FEL	10	Mort ou raccourcissement important de la vie

FEL : *Frank effect level* = niveau d'exposition qui induit des effets néfastes irréfutables, tels qu'une lésion fonctionnelle irréversible ou la mort, statistiquement plus sévères ou plus fréquents dans la population exposée par rapport au témoin ; NO(A)EL : *No observed (adverse) effect level* (= dose maximale n'entraînant pas d'effet (néfaste) observé) ; LO(A)EL : *Lowest observed (adverse) effect level* (= dose minimale entraînant un effet (néfaste) observé)

Pour les effets cancérogènes, les études peuvent mettre en évidence plusieurs types de tumeurs (bénignes et/ou malignes). Dans le cas où le mode d'action cancérogène met en évidence ou suspecte l'évolution possible d'une tumeur bénigne (effet précurseur) vers une tumeur maligne, au sein d'un même organe et pour une localisation tissulaire identique, il est alors possible de considérer que les tumeurs bénignes sont des événements précurseurs de l'effet cancérogène et de cumuler les incidences des tumeurs bénignes et malignes pour la caractérisation de la relation dose-réponse (CIRC 2019). En revanche, il n'est généralement pas possible de cumuler les incidences de tumeurs dans différents organes ou affectant des lignées cellulaires différentes, quand il s'agit de tumeurs hématologiques, car les différentes lignées hématopoïétiques, comme les différents tissus ont qualitativement des sensibilités différentes aux effets d'un agent chimique donné. Le recours aux nomenclatures de classification tumorale peut s'avérer utile dans ce cas. Il est donc important de vérifier que les tumeurs sont caractérisées précisément d'un point de vue anatomopathologique.

Pour les effets sur la reproduction et le développement⁶³, les expositions pendant des périodes particulières de la vie, constituant des périodes à risque vis-à-vis de certains effets (on parle aussi de fenêtres de sensibilité), doivent être prises en compte, par exemple, la période fœtale, embryonnaire, voire pré-conceptionnelle (1-3 mois avant la conception) ou l'enfance. Les effets sur la reproduction et le développement observés pendant les périodes périnatale et

63 Les effets sur le développement comprennent i) les effets tératogènes correspondant aux malformations congénitales, ii) embryotoxiques ou fœtotoxiques correspondant aux effets sur la croissance, les déficiences fonctionnelles, les risques d'avortements spontanés et la mort, iii) sur le développement postnatal regroupant les effets survenant après la naissance, dans la descendance, lorsque la mère a été exposée pendant la gestation ou l'allaitement (ex. : retard du développement moteur, apprentissage, etc.).

Les effets sur la reproduction correspondent à tout effet d'un agent chimique interférant avec la capacité de reproduction, englobant notamment les altérations du système reproducteur mâle ou femelle, les effets néfastes sur le début de la puberté, sur la production et le transport de gamètes, sur le déroulement normal du cycle reproducteur, sur le comportement sexuel, sur la fertilité ou des modifications d'autres fonctions qui dépendent de l'intégrité du système reproducteur. Ces effets sont regroupés de la manière suivante : effets sur la fertilité, sur le système reproducteur et hormonaux.

péripubertaire surviennent après des durées d'exposition plus ou moins longues correspondant à des périodes différentes du cycle de la reproduction, chez l'homme et chez la femme. Par exemple, lors d'une grossesse, il peut suffire d'une exposition unique ou sur une seule journée, à certaines périodes du développement, pour provoquer une atteinte fœtale. Les effets sur la fertilité sont rapportés pour des expositions plus longues, mais peuvent aussi survenir après une exposition unique ou brève avec certains agents. Il est donc important de tenir compte de ces éléments, lors de la construction de la VR. Un effet sur le développement ne peut être retenu comme effet critique qu'en absence de toxicité maternelle. S'ils apparaissent à la plus faible dose/concentration, les effets sur le développement pourront être retenus pour dériver des VR court, moyen ou long terme. Ces effets sur le développement pouvant survenir pour des temps d'exposition courts, le CES recommande de vérifier que ces effets sont bien pris en compte dans la construction des VR court, moyen et long terme.

Pour certains agents chimiques, il peut se révéler nécessaire d'élaborer plusieurs VR candidates pour différents effets néfastes, sans faire un choix d'effet critique, puis de choisir la VR candidate la plus pertinente et protégeant ainsi de l'ensemble des effets néfastes (ex. : VTR PM2,5 (Anses 2023a).

6.2 Choix de l'hypothèse de construction

Il existe :

- des **effets résultant d'un mécanisme à seuil de dose**. Ils ne se produisent qu'au-dessus d'un certain niveau d'exposition. Un seuil peut être défini comme une dose/concentration au-dessous de laquelle aucun effet néfaste n'est attendu en fonction des données disponibles au moment de l'expertise. L'hypothèse est de considérer que les individus exposés en-dessous du seuil ne présenteront pas d'effet néfaste. Cependant, ce seuil n'est généralement pas observable et ne peut qu'être estimé. Cette hypothèse sous-entend que de faibles doses d'un agent chimique peuvent être tolérées, en raison de la présence des systèmes de détoxicification métabolique, d'homéostasie physiologique et d'adaptation et de réparation cellulaire. En-dessous du seuil, ces mécanismes compensatoires peuvent prévenir les effets néfastes d'un agent chimique, même au cours d'une exposition long terme. Toutefois, à des doses plus élevées, la capacité de l'organisme à compenser ou s'adapter est dépassée, ce qui entraîne des altérations fonctionnelles et/ou structurelles des cellules, tissus ou organes considérés, constitutifs d'un état pathologique (Bonvallot et Dor 2002) ;
- des **effets résultant d'un mécanisme sans seuil de dose**. Dans ce cadre, on considère qu'ils peuvent apparaître quelle que soit la dose reçue. Leur probabilité de survenue augmente avec la dose. Cette hypothèse a été initialement développée lors de l'étude des risques cancérogènes et plus spécifiquement lorsque le mécanisme d'action sous-jacent est lié à un effet génotoxique direct. Selon cette hypothèse prudente, l'exposition quotidienne à une seule molécule génotoxique peut donc être à l'origine d'un risque accru (mais faible) de cancer, et c'est la probabilité de survenue qui augmente avec la dose. Depuis, l'absence de seuil de dose a été également observée pour d'autres effets, tels que ceux de la pollution atmosphérique (pathologies respiratoires et cardiovasculaires) ou du plomb (effets sur le développement cognitif et le quotient intellectuel chez l'enfant) sans lien avec la mutagénicité (Bonvallot et Dor 2002).

Pour la plupart des **effets non cancérogènes**, les experts considèrent par défaut que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Une **VR à seuil de dose** est alors proposée. Néanmoins, une approche sans seuil pourrait être pertinente pour :

- certains agents chimiques pour lesquels un seuil n'est pas identifiable à l'échelle populationnelle, possiblement en raison de l'existence d'une large distribution des seuils individuels qui peut être expliquée par des facteurs génétiques, par d'autres

facteurs de risque environnementaux et par des états pathologiques et comportementaux contribuant chacun à la variabilité des seuils, comme recommandé par le *National Research Council* (NRC) en 2009⁶⁴ (NRC 2009) (ex. particules ; (Anses 2023a)) ;

- certains effets non cancérogènes (ex. effets neurotoxiques, immunologiques) si des données mécanistiques justifient une approche sans seuil.

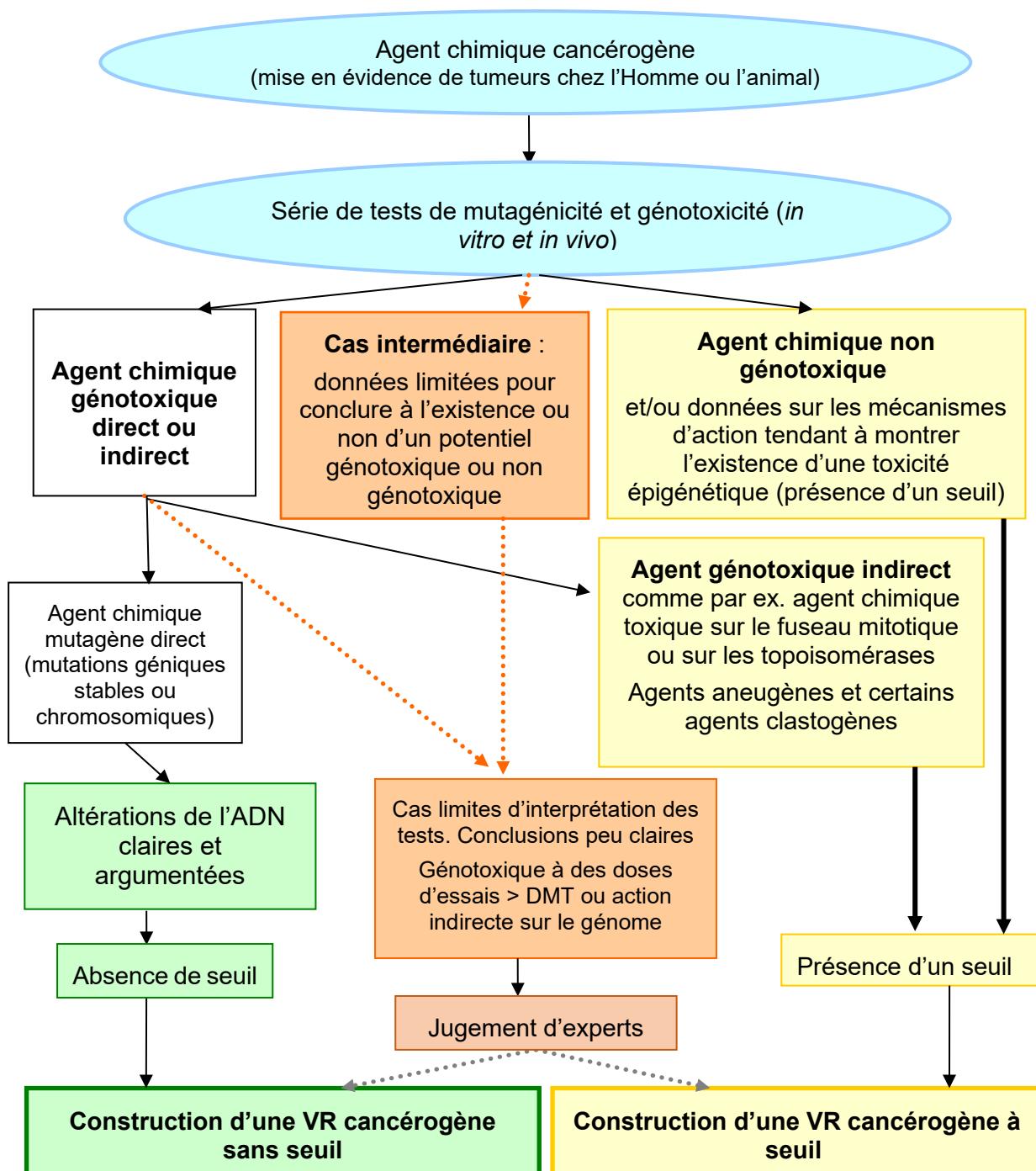
Pour les **effets cancérogènes**, il est possible d'établir des VR à seuil ou sans seuil selon le mode d'action de l'agent chimique étudié. Les tests de mutagénicité et génotoxicité *in vitro* et *in vivo* fournissent des éléments importants à prendre en compte dans la description globale du mode d'action cancérogène d'un agent chimique. Pour cela, il est proposé de suivre un schéma décisionnel reprenant chacune des étapes de la réflexion, permettant d'aboutir à la sélection de l'hypothèse de construction des VR fondées sur des effets cancérogènes. Le schéma d'aide à la décision sur l'hypothèse de construction des VR fondées sur des effets cancérogènes (Figure 6), inspiré d'un schéma proposé par Bolt *et al.*, s'applique aux agents chimiques dont l'effet cancérogène chez l'Homme est suspecté, voire certain (Bolt *et al.* 2004). Cinq catégories d'agents chimiques peuvent être identifiées :

- agents chimiques cancérogènes mutagènes directs altérant directement l'ADN, pour lesquelles l'hypothèse d'absence de seuil est proposée (ex. 1,3-butadiène) ;
- agents chimiques cancérogènes génotoxiques pour lesquels une action directe sur l'ADN ne peut pas être clairement écartée. Dans ce cas, par application du principe de précaution, l'hypothèse d'absence de seuil est conservée (ex. acroléine) ;
- agents chimiques cancérogènes :
 - pour lesquels les données sont limitées pour conclure à l'existence ou non d'un potentiel génotoxique ou non génotoxique ;
 - pour lesquels une action indirecte sur le génome est avancée ;
 - génotoxiques à des doses d'essais supérieures aux doses maximales tolérables (DMT).

Dans ce cas, le choix d'une approche à seuil ou sans seuil repose sur le jugement d'experts afin de proposer l'hypothèse de construction la plus pertinente (ex. formaldéhyde, acétaldéhyde) ;

- agents chimiques cancérogènes génotoxiques dont l'action sur l'ADN repose sur un mécanisme aneugène ou clastogène ou sont indirects et découlent d'effets à seuil de dose de l'agent chimique (par exemple, stress oxydant). Dans certains de ces cas, il est possible sur jugement d'experts, de retenir une hypothèse de construction à seuil ;
- agents chimiques cancérogènes non génotoxiques. Dans ce cas, l'hypothèse de construction à seuil est proposée.

⁶⁴ En 2009, le NRC a préconisé de nouvelles perspectives d'évolution de la démarche d'évaluation des risques sanitaires et donne une approche différente qui se focalise moins sur la distinction des critères cancérogènes/non cancérogènes mais plutôt sur les possibles modes d'actions des agents chimiques et les facteurs de susceptibilité dans la population qui pourraient influencer la relation dose-réponse aux faibles doses (NRC 2009)



La **génotoxicité directe** correspond à toutes réactions chimiques possibles entre un agent chimique d'intérêt et l'ADN, comme des liaisons covalentes (adduits) ou des cassures du double brin. La **génotoxicité indirecte** correspond aux autres mécanismes conduisant à des modifications du matériel génétique (stress oxydant par exemple). Un cancérogène non génotoxique (ex. esters de phorbol) ou épigénétique correspond à tous mécanismes aboutissant à un processus cancéreux, agissant par divers mécanismes sans effet direct sur la séquence d'ADN.

Figure 6 : Schéma décisionnel permettant d'aboutir à l'hypothèse de construction des VR fondées sur des effets cancérogènes

Pour les VLEP, lorsqu'il n'est pas possible de définir une VLEP fondée sur des effets sans seuil (notamment cancérogènes), une VLEP fondée sur l'effet critique (à seuil) pour lequel il est possible d'élaborer une valeur sera proposée. Une mention d'alerte sera ajoutée pour signaler le fait que la VLEP ne protège pas des effets cancérogènes.

6.3 Choix de(s) étude(s) clé(s)

La pertinence des études pour établir des VR doit être évaluée. La revue de la littérature permet de décrire les connaissances sur la relation entre l'exposition à l'agent chimique d'intérêt et l'effet (apparition ou exacerbation d'une maladie, décès), en prenant en compte la qualité des études (cf. chapitre 5). En fonction du type de données disponibles et de leur qualité, cette étape aboutit à la sélection d'une ou plusieurs études. Ainsi, la ou les meilleure(s) étude(s), de qualité suffisante, mettant en évidence l'effet critique retenu et identifiant une relation dose-réponse/effet sont choisies comme étude(s) clé(s).

A qualité égale, le choix de(s) étude(s) clé(s) se fonde sur le raisonnement suivant :

1. privilégier les données humaines ;
2. utiliser en deuxième intention les études expérimentales chez l'animal ;
3. utiliser des méthodes alternatives (lecture croisée ou *read-across*, QSAR (*quantitative structure activity relationship*)⁶⁵, étude *in vitro* ou mécanistique, etc.) en argumentant ce choix, et au cas par cas.

Bien que ne l'ayant jamais fait à la date du présent guide, le CES se laisse la possibilité de retenir comme étude clé des études chez des espèces hors mammifères, si nécessaire, en justifiant ce choix.

Il est recommandé de privilégier les études réalisées :

- selon la durée d'exposition correspondant à la durée d'application de la VR. Par exemple, une étude de toxicité (sub)aiguë ne peut être retenue pour établir une VR long terme ;
- selon la voie d'exposition correspondant à la voie ciblée lors de la construction de la VR. Si ce n'est pas possible, une extrapolation voie à voie peut être envisagée (cf. chapitre 6.7).

Dans la mesure du possible, le CES tente d'obtenir les données brutes de(s) étude(s) clé(s) sélectionnée(s).

6.3.1 Données humaines

Lorsqu'elles sont disponibles, les études humaines sont retenues en priorité comme études clés car elles permettent de s'affranchir des incertitudes liées à la transposition entre espèces. Cependant, il est nécessaire que les études retenues soient de bonne qualité, notamment en ce qui concerne l'évaluation des expositions et la prise en compte des facteurs de confusion (cf. chapitre 5.3.1).

Il existe différents types d'études épidémiologiques, répondant à des objectifs différents et complémentaires (Bouyer *et al.* 2009) :

- les **études descriptives** fournissent des informations sur la santé d'une population (par ex, prévalence d'une maladie ou tendance temporelle de cette prévalence sur une période donnée) ou son exposition à des facteurs de risque (ici, l'exposition à des agents chimiques) sans examiner l'association entre les deux ;

⁶⁵ Les relations quantitatives/qualitatives structure-activité, sont un ensemble de méthodes grâce auxquelles les effets de différents contaminants sont associés à leur structure moléculaire. Elles permettent de prédire les effets nocifs ou bénéfiques probables d'un contaminant donné, en le comparant avec d'autres contaminants qui présentent des structures moléculaires similaires. Elles ont pour but de prédire un effet expérimental (activité biologique, toxicité, affinité pour un récepteur) en s'appuyant sur l'analyse des activités de composés chimiques précédemment testés (Anses 2022d).

- les **études expérimentales** testent la validité d'une hypothèse sur la cause d'une maladie en étudiant l'association entre une exposition, qui est contrôlée, et un événement de santé, le plus souvent infra-clinique, souvent sur un faible nombre d'individus, volontaires ;
- les études écologiques mettent en relation, *via* des corrélations, des indicateurs collectifs d'exposition (par ex, l'exposition à la pollution atmosphérique) et de risque (par ex, le taux de mortalité par cancer du poumon). Le terme écologique souligne le fait que les unités statistiques exploitées ne sont pas des individus mais des populations. Les études écologiques sont donc très vulnérables à la présence de biais de confusion – liés aux potentiels facteurs individuels non pris en compte dans les analyses (par ex, la consommation de tabac). Les études écologiques permettent ainsi de dégager d'éventuelles hypothèses sur le rôle étiologique de l'exposition d'intérêt, qui devront être vérifiées avec un autre type d'étude ;
- les **études étiologiques** testent la validité d'une hypothèse sur la cause d'une maladie en étudiant l'association entre une exposition d'intérêt et un événement de santé dans une population. Selon le type d'étude, les modalités de l'association sont plus ou moins précises et ont plus ou moins de portée en termes de causalité :
 - les études transversales de type exposés/non exposés permettent d'examiner une association entre une exposition et un effet, recueillis à un temps T. Les informations individuelles sont généralement recueillies au même moment et concernent l'existence actuelle ou passée de l'exposition et de l'effet. Les résultats issus de ces études transversales sont indicatifs d'une association dont le caractère causal sera à étudier avec un autre type d'étude ;
 - les études cas-témoins comparent la fréquence de l'exposition chez des individus atteints par une pathologie ou concernés par un événement de santé (les cas) et chez des individus non atteints (les témoins). Le statut cas/témoins est toujours connu *a priori* et l'évaluation de l'exposition se fait rétrospectivement. Les cas et les témoins peuvent être appariés, c'est-à-dire sélectionnés en fonction de leurs similitudes sur un ou plus facteurs (généralement : âge, sexe et localisation géographique), ce qui permet de s'assurer que l'association observée entre l'exposition et l'effet n'est pas due à ces facteurs – mais n'annule pas le besoin d'ajustement pour les facteurs de confusion ;
 - les études de cohorte comparent l'incidence d'un effet sur la santé chez des individus exposés à celle observée chez des individus non ou moins exposés, pris comme référence. La population d'étude est suivie sur une période de temps plus ou moins longue, variant essentiellement selon la nature de l'effet et le temps de latence. Cette temporalité rend les études de cohorte très adaptées à la détermination d'un lien causal entre l'exposition et l'effet.

Les études à visée étiologique sont celles qui apportent le plus d'informations utiles à la caractérisation de la relation dose-réponse, dans le contexte de construction de VR. Les études de cohorte et les études cas-témoins associent les différentes expositions étudiées à l'apparition d'un effet chez les sujets par modélisation statistique et permettent de calculer un risque relatif (RR) ou un odds ratio (OR) (pour les études cas-témoins). Les RR et OR sont des indicateurs de la force de l'association entre la survenue de l'événement de santé et l'exposition au facteur de risque. Ils s'interprètent comme le risque associé à une variable d'exposition qui peut être : un incrément fixe de concentration (par ex : un intervalle interquartile) ou des catégories d'exposition (par ex : quartiles).

Les **méta-analyses** combinent les résultats de plusieurs études indépendantes. Elles sont très utiles pour disposer de méta-RR (ou méta-OR) plus précis, robustes et généralisables que les RR (ou OR) issus des études isolées. Néanmoins, il est important de réaliser une analyse de

la qualité de la méta-analyse avant de la retenir pour la construction de VR. Des outils existent aujourd’hui pour évaluer la pertinence de réalisation d’une méta-analyse ainsi que sa qualité (évaluée, par exemple, à l'aide de méthodes telles que R-AMSTAR et Moose) (Anses 2016a; Shea *et al.* 2007; Stroup *et al.* 2000). « *Il n'est pas recommandé d'exploiter le résultat d'une méta-analyse lorsque les données y sont peu nombreuses ou lorsqu'elles sont issues d'études trop dissemblables* » (hétérogénéité et avis d'experts) (Anses 2016a; Higgins JPT 2023).

Une **analyse poolée** agrège les données individuelles de plusieurs études indépendantes et semblables, comme s'il s'agissait d'une seule et même étude. Une telle analyse requiert des données similaires et homogènes au sein des études princeps. Les analyses poolées minimisent certains problèmes méthodologiques de la méta-analyse. Elles sont notamment moins sensibles à l'hétérogénéité inter-études.

Il est aussi possible d'examiner des **rapports de cas**. Les incertitudes entourant l'interprétation des rapports de cas isolés les rendent inappropriés, sauf exception, à former la seule base permettant de conclure à un rapport causal ou à une relation dose-réponse.

L'interprétation de résultats épidémiologiques doit tenir compte des caractéristiques de la population d'étude dont la prédisposition génétique, la sensibilité en fonction de l'âge et du sexe, ainsi que de la présence de facteurs confondants éventuels, et également de la puissance statistique de l'échantillon étudié. L'utilisation de données d'exposition quantitatives est nécessaire pour permettre l'élaboration d'une VR.

Les études rapportant l'incidence d'une pathologie sont à privilégier aux études de mortalité ou de prévalence. Cependant, ces études sont moins fréquentes que les études de mortalité. Les études de mortalité restent pertinentes lorsque la différence entre les taux de mortalité et d'incidence de l'effet critique est faible.

6.3.2 Données chez l'animal

La plupart des données disponibles sur les agents chimiques proviennent d'études menées chez l'animal. Les études expérimentales retenues doivent tester plusieurs doses d'exposition avec des effectifs suffisants d'animaux pour chacune des doses testées et permettre de décrire une relation dose-effet/réponse.

Dans les études où les animaux sont exposés par voie respiratoire, l'exposition peut se faire :

- corps entier : les animaux sont alors exposés dans une chambre d'exposition. Un avantage de ce mode d'exposition est qu'il mime une exposition « naturelle », c'est-à-dire comme cela peut être le cas pour une population humaine. Dans la chambre, la concentration délivrée est souvent contrôlée, la concentration est relativement stable et l'environnement contrôlé. Cependant, il existe des incertitudes sur la dose réellement absorbée par voie respiratoire. En effet, les animaux peuvent être également exposés par voie cutanée *via* le dépôt de l'agent chimique sur la fourrure et par voie orale par le léchage de la fourrure. Pour les agents chimiques irritants, les animaux ont tendance à se protéger en cachant leur museau dans leur fourrure et se serrant les uns contre les autres ;
- « *nose only* » ou « *head only* » : seule la tête ou le museau est alors exposé à l'agent chimique d'intérêt. Cela permet une meilleure maîtrise de la concentration d'exposition (pas de contamination cutanée, exposition par voie orale minimale). Cependant, ce dispositif peut stresser les animaux et induire des modifications du rythme cardiaque et de la thermorégulation qui peuvent influencer la toxicité de la molécule. Les animaux ne peuvent ni boire, ni manger lors de l'exposition. Pour les agents chimiques irritants, ce type d'exposition entraîne également des congestions par augmentation des sécrétions mucosiques. De plus, un écoulement nasal peut favoriser la déglutition et donc l'absorption digestive de l'agent chimique (Pauluhn 2003; Phalen, Mannix et Drew 1984; Wong 2007) ;

- en intra-trachéal. Ces études ne sont pas utilisées pour dériver des VR. Néanmoins, elles peuvent être utilisées pour confirmer et/ou expliquer certains des effets rapportés après une exposition par voie orale ou respiratoire.

Pour les études par voie orale, les animaux peuvent être exposés par gavage, *via* l'alimentation ou l'eau de boisson. Ces différents modes d'administration présentent des avantages et des inconvénients décrits ci-après :

- le gavage présente l'avantage de pouvoir contrôler précisément la dose administrée et le moment du traitement. Il peut être nécessaire en cas d'un problème de stabilité ou d'appétence de l'agent chimique testé. En revanche, il provoque un stress chez les animaux, pouvant entraîner des modifications physiologiques, métaboliques ou comportementaux. Le gavage supprime, en outre, l'absorption au niveau des muqueuses buccales ce qui peut être préjudiciable pour l'étude de certains agents chimiques, en particulier ceux soumis à un effet de premier passage hépatique important (Vandenberg *et al.* 2014). Généralement réalisée de manière unique au cours de la journée, l'administration par gavage entraîne également un pic de concentration plasmatique plus bref que l'exposition alimentaire ;
- une administration *via* l'alimentation ou l'eau, identique à celle de l'exposition orale humaine, présente l'avantage de ne pas nécessiter de manipulation. Elle est donc moins stressante pour l'animal mais conduit à une estimation moins précise de la dose reçue. En cas d'administration par l'alimentation, l'agent chimique testé est administré soit sous la forme d'une concentration alimentaire constante ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'alimentation), soit sous la forme d'un niveau de dose constant en termes de poids corporel de l'animal ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de poids corporel). Dans le premier cas, la consommation alimentaire et le poids des animaux doivent être mesurés au moins une fois par semaine afin de pouvoir rapporter l'exposition en $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$. Pour les études de long terme, en raison de la diminution de la consommation alimentaire des animaux avec l'âge, cela entraînera une diminution progressive de l'ingestion de l'agent chimique d'essai, tout en maintenant constante la concentration alimentaire du produit chimique testé. Dans le second cas, la concentration alimentaire doit être ajustée régulièrement en fonction de la consommation alimentaire prévue et du poids corporel des animaux. Des données analytiques doivent être fournies pour montrer que l'agent chimique est stable pendant la préparation, le stockage et la période d'administration du régime alimentaire et mélangé de manière homogène ;
- l'administration dans l'eau de boisson est la méthode de choix si l'exposition humaine à l'agent chimique testé est susceptible de se faire par l'intermédiaire de liquides (par exemple, les contaminants de l'eau de boisson). L'agent chimique est généralement incorporé à une concentration fixe dans l'eau de boisson et la consommation d'eau doit être contrôlée au moins une fois par semaine. L'agent chimique ne doit pas affecter de façon marquée l'appétence de l'eau de boisson ni provoquer de modifications marquées du pH, et sa teneur et sa stabilité doivent être vérifiées analytiquement.

Pour les études par voie cutanée, l'agent chimique est mis en contact avec la peau avec ou sans pansement semi-occlusif ou occlusif. Plusieurs paramètres ont une influence sur la pénétration transcutanée telle que le site d'application, la barrière cutanée n'étant pas homogène sur l'ensemble du corps. Ainsi, selon le site de contact, les conséquences peuvent être très différentes. Toute condition ayant modifié la température de la peau peut également influencer la pénétration transcutanée.

Quelle que soit la voie d'exposition, il est également important de connaître la pureté de l'agent chimique, sa concentration et la nature du solvant s'il est en solution, et son état physique (liquide ou solide).

Les données des témoins historiques⁶⁶ sont utiles pour l'interprétation de certaines études, notamment dans l'évaluation des résultats (ex. : faux positifs, morts dans les lots témoins, incidence tumorale anormalement élevée) ou dans le cas des effets sanitaires rares. Elles apportent des informations complémentaires aux données issues des lots témoins expérimentaux et permettent de valider les données des témoins utilisés.

6.3.3 Méthodes alternatives (QSAR, lecture croisée)

En l'absence de données chez l'Homme ou l'animal pour un agent chimique, des méthodes alternatives peuvent être utilisées pour estimer ses effets biologiques et/ou sa réactivité. Deux principaux types d'approches *in silico* ont été développés : la lecture croisée (« *read across* ») et l'approche QSAR (*quantitative structure activity relationship*). Ces deux méthodes consistent en l'utilisation des données provenant d'un ou plusieurs composés chimiques similaires (sources) pour prédire des propriétés d'un ou plusieurs agents chimiques (cibles) pour lesquels des données sont manquantes. Des lignes directrices ont été élaborées par divers organismes dont l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (OCDE 2007, 2014) ou l'ECHA (ECHA 2008, 2013, 2015, 2017).

Le (Q)SAR consiste en l'utilisation de modèles mathématiques théoriques pour prédire de manière quantitative ou qualitative, des propriétés physico-chimiques, biologiques (ex : toxicologiques) ou environnementales d'un agent chimique, à partir de sa structure chimique. De nombreux modèles ont été développés par différents organismes, tels la boîte à outil QSAR de l'OCDE (OECD QSAR toolbox v.4.5)⁶⁷, DEREK (v5.0.2) (Marchant, Briggs et Long 2008), Danish QSAR database⁶⁸, VEGA (VegaNIC, v.1.1.2) (Benfenati, Manganaro et Gini 2013), etc. Leur intérêt consiste en l'intégration au modèle théorique de données sur des agents chimiques structurellement analogues.

La lecture croisée (*read across*) peut se baser sur différentes hypothèses : la similitude structurale des composés source(s) et cible(s) (ex : groupements fonctionnels communs, constituants communs, classe chimique), ou la (bio)transformation en un composé commun responsable de la toxicité et/ou la similitude biologique (mécanisme d'action commun). Dans cet objectif, la comparaison des structures chimiques, des propriétés physico-chimiques et des données de toxicologie de chacun des composés concernés est nécessaire afin de pouvoir conclure sur la validité de cette approche.

⁶⁶ Les données de témoins historiques correspondent à un recensement de données expérimentales (comme par exemple les incidences tumorales ou de malformations), issues de lots d'animaux témoins, sur plusieurs études différentes, conduites sur plusieurs années. Elles proviennent de lots composés d'animaux de même âge, de même espèce et de même souche, maintenus dans des conditions similaires mais non exposés à un agent chimique. Idéalement, les données historiques doivent être justifiées par des informations sur l'identification de l'espèce et la souche, le nom du fournisseur et l'identification de la colonie spécifique si le fournisseur est implanté sur plusieurs sites géographiques, le nom du laboratoire et les dates de conduite des études, la description des conditions générales dans lesquelles les animaux ont été maintenus, y compris le type ou la marque de la ration alimentaire et, si possible, les quantités consommées, l'âge approximatif, exprimé en jours, des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice ou de la mort, le poids des animaux des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice ou de la mort, la description du schéma de mortalité du groupe historique constaté pendant ou la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (par exemple, maladies, infections), le nom du laboratoire et des experts scientifiques chargés de la réalisation de l'étude, de la collecte et de l'interprétation des données et la description de la nature des tumeurs qui peuvent avoir été combinées pour produire une augmentation d'incidence.

⁶⁷ <https://www.oecd.org/en/data/tools/oecd-qsar-toolbox.html>, consulté le 27/06/2024

⁶⁸ Danish (Q)SAR Database, Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, Technical University of Denmark, <http://qsar.food.dtu.dk>

Il est recommandé d'évaluer la pertinence de ce type d'approche au cas par cas, pour combler l'absence de données toxicologiques ou lorsqu'on considère comme effet critique un effet lié à une famille d'agents chimiques.

6.4 Choix du point de départ

Lors de l'élaboration d'une VR, une dose ou concentration identifiée à partir de(s) étude(s) clé(s) sert de PoD à la construction de la VR. Il existe différents types de PoD qui sont définis dans le chapitre ci-dessous : dose/concentration sans effet néfaste observé (de l'anglais NOAEL/C, no observed adverse effect level/concentration), dose/concentration minimale provoquant un effet adverse observé* (de l'anglais, LOAEL/C, lowest observed adverse effect level/concentration), limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose/concentration (BMD/CL) ou fonctions expositions-risques (RR, OR, etc.).

Par ordre de préférence, il est recommandé de retenir comme PoD :

1. les fonctions expositions-risques issues des études épidémiologiques ou l'approche BMD/C dans les situations où les données se prêtent à ce type de modélisation. La limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD/C (BMD/CL) est alors utilisée ;
2. le couple NOAEL/C / LOAEL/C pour l'effet critique retenu ;
3. quand les études ne permettent d'appréhender qu'une dose (LOAEL/C ou NOAEL/C), il est pertinent de favoriser les études identifiant un NOAEL/C plutôt qu'un LOAEL/C.

Dans le cas particulier des effets cancérogènes sans seuil, certains organismes tels que l'ECHA recommandent l'utilisation par défaut de la dose/concentration pour laquelle une augmentation de l'incidence tumorale pour un site spécifique par rapport au groupe témoin est de 25% après correction par l'incidence spontanée (T25) (ECHA 2012). Elle est déterminée à partir de l'incidence tumorale en réalisant une extrapolation ou interpolation linéaire. Le CES ne retient pas la T25 car, outre le fait que son estimation est grossière, elle se situe à un niveau d'effet (25%) où la relation ne peut pas être considérée comme linéaire (même approximativement). Van Landingham *et al.* ont simulé les valeurs de T25 et de BMD à partir de l'analyse d'études de cancérogenèse conduites chez l'animal pour différents agents chimiques. Les résultats montrent que, dans la majorité des cas, les T25 surestiment le potentiel cancérogène en sous-estimant la valeur réellement associée à une augmentation de 25% de l'incidence tumorale, si l'ensemble de la relation dose-réponse était prise en compte (Van Landingham *et al.* 2001). Les BMD permettent une estimation moins biaisée et souffrent d'une moins grande variabilité dans leur détermination.

En l'absence d'étude réalisée selon la voie d'exposition correspondant à la voie ciblée lors de la construction de la VR, une extrapolation voie à voie peut être réalisée sur le PoD qu'elle soit basée sur une approche à seuil ou sans seuil (cf. chapitre 6.7).

À noter qu'il est possible de dériver un PoD externe à partir d'un PoD interne, notamment grâce à des modèles PBK (*physiologically based kinetic model*) (*reverse dosimetry*) (ex. cadmium (Anses 2017e), VLEP plomb (Anses 2022c) ; pyréthrinoïdes (Darney *et al.* 2018)) et inversement : la transformation d'un PoD externe en PoD interne est décrite en chapitre 6.7.

6.4.1 Modélisation de la relation dose-réponse

6.4.1.1 Fonctions expositions-risques

Les termes « fonction exposition-risque » ou « fonction concentration-risque » (fonction C-R) correspondent à la modélisation des données épidémiologiques, prenant en compte

l'ensemble de la relation entre l'exposition et la survenue d'un évènement de santé. La présentation et l'interprétation des résultats diffèrent selon les modèles :

- RR, OR ou un coefficient de régression (souvent noté β) supposant une relation linéaire ;
- fonctions représentant la forme de la relation non linéaire par ajustement local ou global (ex : fonctions splines).

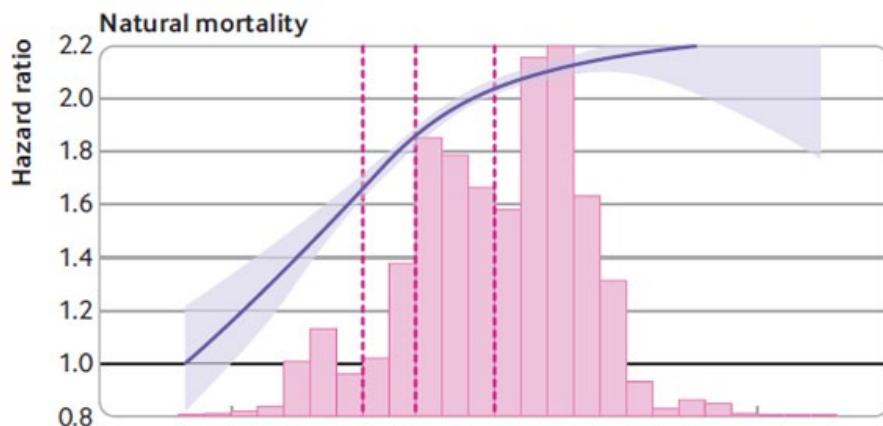


Figure 7 : Fonction exposition-risque examinant la mortalité toutes causes et l'exposition aux particules de l'air ambiant (PM2,5) par modélisation spline (Strak et al. 2021)

Si nécessaire, il est possible de dériver la forme de la fonction concentration-risque à partir des données disponibles dans les publications. En effet, dans certains cas, il existe des données permettant de caractériser la forme de la relation entre l'exposition et l'effet (OR, RR, etc.) et d'aller ainsi au-delà de l'hypothèse généralement admise, car peu contraignante mais pas toujours vérifiée, d'une relation log-linéaire. Ces relations qui peuvent alors être non linéaires, sont caractérisées dans les études épidémiologiques à partir des analyses de l'effet en fonction de classes de concentration ou par un modèle mathématique (ex. : modèles splines). Ces différents modèles comprennent une composante aléatoire dont on connaît la loi de probabilité, par exemple, modèle à effets fixes ou modèle à effets aléatoires pour les méta-analyses.

Il est possible d'utiliser directement les estimations de risques issues des études épidémiologiques sélectionnées comme PoD. Considérant une relation log-linéaire (généralement admise) pour un RR associé à une augmentation Δ de la dose (ou concentration) d'exposition, le coefficient de régression β , correspondant à la pente, est disponible à partir du RR en appliquant la formule suivante :

$$\beta = \frac{\ln(RR_{\Delta})}{\Delta} \quad \text{Équation 1}$$

Pour les intervalles de confiance à 95 %, la même formule s'applique en prenant les bornes inférieures et supérieures.

Pour des RR associés à des catégories ou classes d'exposition définies, les résultats peuvent permettre de déduire des valeurs seuils d'exposition au-delà desquelles les OR, RR, etc. deviennent statistiquement significatifs. En analysant la relation entre l'effet et les différentes catégories d'exposition, il est recherché, si les données le permettent, le NOAEL/C, correspondant à la dernière catégorie d'exposition dans laquelle l'effet (OR, RR, etc.) est non

statistiquement significatif ou nul. Sinon, le LOAEL/C retenu est recherché, correspondant à la première catégorie d'exposition pour laquelle l'effet est significatif (cf. chapitre 6.4.3).

Les RR par classes ou catégories d'exposition permettent aussi d'estimer une fonction décrivant la relation entre concentration (ou dose) et risque en considérant une forme linéaire par classes ou catégories.

L'intérêt de la relation exposition-risque pour dériver une VR est déterminée notamment par :

- des indications suffisantes d'un lien de causalité entre l'exposition et l'effet considéré ;
- la qualité de l'(ou des) étude(s) épidémiologique(s) : faibles risques de biais (principalement en lien avec la prise en compte des facteurs de confusion et la qualité des évaluations de l'exposition et de l'effet), influence négligeable des facteurs de confusion résiduels, *etc.* ;
- la validité externe de l'(ou des) étude(s) épidémiologique(s) : population d'étude, gamme des niveaux d'exposition, *etc.* ;
- la robustesse et la puissance de la relation exposition-risque (pouvant amener à privilégier l'utilisation d'un RR issu d'une méta-analyse).

6.4.1.2 Benchmark dose/concentration

La benchmark dose (BMD) ou benchmark concentration (BMC) est une dose ou une concentration produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse, appelée *benchmark response* (BMR) donné, par rapport à un groupe témoin. Dans la pratique et selon la nature des données, des valeurs par défaut de 1, 5 et 10 % ou fondées sur le jugement d'experts sont employées et recommandées par les organismes internationaux (Efsa 2022; OMS 2020b; US EPA 2012b).

La borne inférieure de l'intervalle de confiance autour de la BMD est utilisée comme point de départ (Figure 8). Lorsque la statistique bayésienne est utilisée, on parlera d'intervalle de crédibilité.

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 considérés :

- si les observations concernent l'incidence (nombre d'individus, soit animaux, soit personnes atteints par une altération d'organe, une pathologie, *etc.*), la réponse obtenue est dichotomique (malade / non malade) 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 de nature continue (par exemple le poids d'un organe, le nombre de globules rouges ou la concentration sanguine d'une enzyme hépatique).

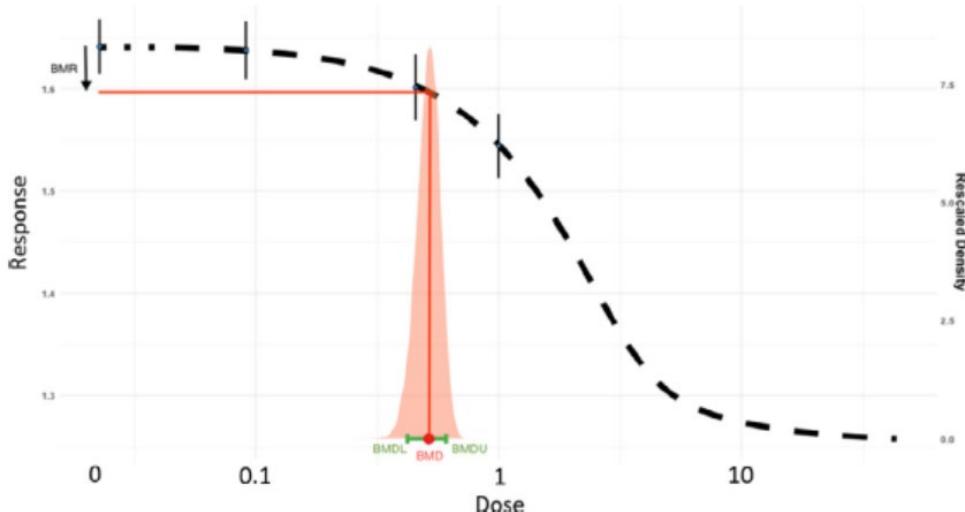


Figure 8 : Relation dose-réponse et définition de la BMD et de la BMDL (EFSA, 2022) et l'intervalle de crédibilité en vert

Selon les dernières recommandations de l'OMS et de l'Efsa (OMS 2020b; Efsa 2022), lorsque les données expérimentales permettent la modélisation de la relation dose/réponse, il faut privilégier cette approche. Ainsi, le CES suit les recommandations de l'Efsa pour dériver des BMD chaque fois que les données disponibles le permettent.

- **Choix de la BMR**

- **Réponse dichotomique**

Dans le cas de données dichotomiques, la BMR s'exprime le plus souvent sous forme d'« *extra risk* » : risque additionnel divisé par la fraction non affectée du groupe témoin correspond à (1 - l'incidence chez les témoins). Lorsque l'incidence/réponse à la dose zéro est faible ou nulle, le risque additionnel et l'« *extra risk* » sont identiques.

Ainsi, cette BMR se définit le plus souvent comme suit pour des données quantales :

$$\text{BMR} = \text{Extra Risk} = \frac{P(\text{BMD}) - P(0)}{1 - P(0)} = 1,5 \text{ ou } 10\% \quad \text{Équation 2}$$

Avec $P(\text{BMD})$: la probabilité d'avoir un effet à la dose D correspondant à la BMD,

$P(0)$: probabilité d'avoir l'effet à la dose 0 (bruit de fond).

Dans la pratique actuelle (OMS 2020b; Efsa 2022), une BMR avec :

- un « *extra risk* » de 10 % est habituellement utilisé comme niveau de réponse standard. Ce niveau de réponse est proche de celui permettant la mise en évidence d'une différence statistiquement significative dans les essais de toxicologie chez l'animal. Son utilisation systématique permet également d'établir des comparaisons entre les agents chimiques. L'US EPA précise cependant que ce pourcentage de réponse n'est pas une BMR par défaut pour l'élaboration des PoD, des considérations biologiques pouvant justifier l'utilisation d'une BMR différente ;
- un « *extra risk* » de 5 % est proposé pour certaines études dont la sensibilité statistique est plus importante, comme les études sur la reproduction et le développement ;
- un « *extra risk* » de 1 % peut être proposé pour des résultats d'études épidémiologiques humaines qui ont une sensibilité suffisante.

Il est recommandé d'appliquer pour les données dichotomiques, une BMR de 10% pour des études animales et une BMR entre 1 et 10% pour les études chez l'Homme. Le choix de 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 pour les risques supplémentaires (« *extra risk* »). Ces choix seront explicites et les arguments d'experts soutenant ce positionnement clairement décrits dans le rapport.

- **Réponse continue**

Cette BMR se définit le plus souvent comme suit pour des données continues :

$$BMR = \frac{\mu(BMD) - \mu(0)}{\mu(0)} \quad \text{Équation 3}$$

Avec $\mu(0)$: moyenne du niveau de réponse à la dose zéro, c'est-à-dire associée au bruit de fond et $\mu(BMD)$: moyenne du niveau de réponse associée à la dose correspondant à la BMD

La principale difficulté concerne le choix de la variation maximale pouvant être considérée comme étant physiologique pour le paramètre étudié. Il est nécessaire de définir à partir de quelle valeur ce changement de niveau de réponse est considéré comme se rapprochant le plus de ce qui pourrait être « *anormal* » tout en étant assez élevé pour avoir une robustesse mathématique suffisante (se trouver dans la partie de la courbe en forte croissance afin de limiter l'intervalle de confiance et donc les incertitudes sur la valeur) 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, lorsqu'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 du groupe témoin.

Cette BMR peut être définie de plusieurs manières selon l'OMS (OMS 2020b) dont les plus utilisées sont :

- un pourcentage d'augmentation ou de diminution biologiquement significatif de l'effet cible par rapport au groupe témoin ;
- la valeur correspondant à une variation de l'effet cible d'un écart type par rapport au groupe témoin (c'est l'approche biologique préconisée par l'US EPA) ;
- une valeur seuil (« *cut off* »). Cette approche est possible si les connaissances nécessaires pour définir à partir de quel niveau d'effet la réponse devient néfaste (ex. taux d'enzymes circulant chez l'Homme) sont disponibles.

L'Efsa, dans son guide méthodologique publié en 2022 recommande une approche par palier pour définir la BMR (ou CES pour *critical effect size*) pour les données continues :

- niveau 1 : examiner si une BMR biologiquement pertinente est déjà établie (soit reconnue internationalement, soit précédemment utilisée par l'Efsa, etc.) pour l'effet considéré et si cette valeur est toujours appropriée. Des informations complémentaires pour aider à la dérivation de cette BMR peuvent être trouvées dans les publications de Dekkers, de Heer & Rennen (Dekkers, De Heer et Rennen 2001) et de l'OMS (OMS 2020b) ;
- niveau 2 : en l'absence d'une BMR déjà établie, les experts doivent déterminer s'il est possible de définir quantitativement « un niveau de réponse biologiquement pertinent » pour éclairer la sélection d'une BMR pour l'effet considéré. Cette BMR, biologiquement pertinente, peut être définie par une approche structurée comme la méthode d'élicitation d'experts (Efsa 2014a), en s'appuyant, par exemple, sur la théorie de la taille de l'effet (Slob 2017), l'écart-type de la réponse des témoins (US EPA 2012b),

l'approche hybride ou tout autre méthode adaptée. Cette étape suppose qu'un changement du niveau de réponse considéré comme anormal peut être identifié, même si le degré minimal de cette réponse peut ne pas être connu. Ainsi, les BMR biologiquement pertinentes peuvent également être représentées par une gamme de BMR plutôt que par un seul point ;

- s'il n'est pas possible de fournir un argument pour une BMR spécifique biologiquement pertinente (ou une gamme de BMR biologiquement pertinente) pour l'effet considéré, cet effet ne doit pas être utilisé pour établir une VTR (OMS 2020b; Efsa 2022).

Au final, il s'agit de choisir un niveau de réponse à partir duquel on considère la réponse observée comme néfaste. **Pour les données continues, il est recommandé d'appliquer les recommandations de l'Efsa. Néanmoins, lorsqu'il n'est pas possible de fournir un argument pour une BMR spécifique biologiquement pertinente pour l'effet considéré, le CES se laisse la possibilité de retenir une BMR par défaut sur la base d'un jugement d'expert.**

En conclusion, concernant le choix du niveau de réponse (BMR), il est recommandé de retenir les recommandations de BMR proposées par l'Efsa (10% pour les données dichotomiques) et une approche par palier pour les données continues. Tout autre choix devra être argumenté et justifié.

• Modélisation et critères de choix de la BMD

La BMD repose sur une modélisation mathématique de la courbe effet-dose et sur l'application de méthodes mathématiques d'analyse de la courbe obtenue.

La modélisation mathématique, pour être efficace, nécessite des conditions expérimentales spécifiques, faute de quoi, l'utilisation de cette méthode d'identification d'un PoD n'est pas recommandable. Parmi ces conditions, on peut noter :

- le nombre de doses testées. En effet, au-dessous de 4 doses, il est très difficile d'ajuster les données expérimentales avec une courbe tout en conservant une bonne précision ;
- les courbes en échelon (réponse « tout ou rien ») sont improches à la modélisation de la BMD ;
- les données doivent être monotones. Les modèles choisis répondent au paradigme général de la toxicologie, à savoir que la dose fait l'effet. Les courbes non monotones ne sont pas modélisables par BMD.

Les données expérimentales sont ajustées par rapport à des modèles continus ou discontinus, prédefinis au moyen des logiciels actuellement disponibles (cf. § choix de l'outil). La qualité de l'ajustement est vérifiée visuellement et à l'aide de tests statistiques (test d'ajustement, contrôle des résidus). Dans la majorité des cas, plusieurs modèles peuvent décrire de façon adéquate les données d'ajustement ce qui conduit à la détermination de plusieurs BMD et BMDL. Bien qu'il existe des critères statistiques pour sélectionner le modèle satisfaisant le plus parcimonieux (critère d'information d'Akaike (AIC) ; (Bozdogan 1987)), l'Efsa estime que l'objectif de la modélisation des données expérimentales n'est pas de trouver la « vraie » BMD, mais de trouver toutes les valeurs plausibles de cette BMD (Efsa 2022). Ceci prend en compte le modèle qui s'adapte le mieux (meilleur ajustement aux données expérimentales), mais aussi les modèles qui ont pour résultat un ajustement légèrement inférieur.

Ainsi, les choix du PoD ont connu des évolutions ces dernières années (Tableau 8) :

- l'Efsa recommande, l'utilisation du « *model averaging* » qui permet de prendre en considération tous les modèles acceptés et de les pondérer en fonction de leur AIC (les modèles qui décrivent le mieux les données bénéficient d'une pondération plus forte : plus l'AIC est faible, plus l'ajustement est jugé de bonne qualité) (Efsa 2022). À

noter que l'US EPA ne recommande pas le « *model averaging* » dans sa méthodologie, estimant que des recherches complémentaires doivent encore être réalisées et des lignes directrices rédigées, mais souligne néanmoins son intérêt (US EPA 2012b). A l'heure actuelle, les pratiques s'harmonisent entre les organismes internationaux (Efsa, US EPA) et le modèle *averaging* en statistique bayésienne est maintenant proposé dans leurs deux applications web ;

- l'utilisation du ratio BMD/BMDL pour juger de la qualité de la modélisation est sujette à débat dans la communauté scientifique. L'US EPA utilise ce ratio estimant qu'il reflète l'incertitude de la modélisation sans qu'aucune argumentation de son usage ne soit décrite dans ses lignes directrices. L'Efsa préfère utiliser le ratio de la borne supérieure et de la borne inférieure de l'intervalle de confiance (BMDU/BMDL) qui reflète plus fidèlement l'incertitude autour de la BMD (Efsa 2022). Selon l'Efsa, le ratio BMD/BMDL reflète plutôt la qualité des données que l'incertitude de la modélisation et donne des critères supplémentaires dans son guide 2022.

Ainsi, une autre approche à la BMDL (NOAEL) comme point de départ est recommandée lorsque :

- aucun des modèles candidats ne s'ajuste suffisamment bien aux données (EFSA, 2022) ;
- $BMD/BMDL > 20$ ou ;
- la BMD est 10 fois plus basse que la dose la plus faible non nulle ou ;
- $BMDU/BMDL > 50$.

Les résultats de la modélisation aboutissent parfois à de grandes différences entre les BMD et BMDL des différents modèles. À noter que dans son guide méthodologique publié en 2022, l'EFSA recommande l'approche par statistique bayésienne pour estimer la BMD et calculer son intervalle de crédibilité.

Dans l'approche bayésienne, les distributions de probabilité sont attachées aux paramètres inconnus, et la notion de probabilité est étendue de sorte qu'elle reflète l'incertitude des connaissances (Cox 2006). L'idée centrale de l'approche bayésienne est de combiner les données expérimentales (en utilisant la vraisemblance, qui exprime la plausibilité que les données soient décrites en fonction des paramètres d'un modèle probabiliste) avec une connaissance préalable (probabilité *a priori*) pour obtenir la probabilité *a posteriori* qui est une probabilité révisée et mise à jour. L'estimation bayésienne demande de calculer des intégrales parfois complexes à résoudre pour obtenir les distributions de probabilité *a posteriori*. Dans ce cas, elle repose sur des approximations mathématiques (approximation de Laplace) ou sur des méthodes de Monte Carlo à chaînes de Markov (MCMC). Elle offre donc une capacité calculatoire et une puissance plus grande. L'utilisation de distributions *a priori* informatives permet d'incorporer des connaissances issues d'études antérieures dans l'analyse, ce qui conduit à une estimation plus robuste des paramètres d'intérêt et à une réduction de l'amplitude de l'intervalle de crédibilité autour de ceux-ci. A noter que le logiciel BBMD de l'Efsa (Bayesian BMD) propose une approche par défaut (par approximation de Laplace), qui si elle est non-informative (c'est-à-dire sans ajout de connaissances *a priori* au modèle) donnera un résultat de BMD assez proche du résultat obtenu en statistique classique fréquentiste.

Tableau 8 : Synthèse des approches suivies par l'US EPA et l'Efsa et choix retenu par le CES (Efsa 2022; US EPA 2012b)

US EPA (2012)	Efsa (2022)	Choix du CES
<ul style="list-style-type: none"> - Sélection des BMD et BMDL issues du modèle qui s'adapte le mieux aux données expérimentales (« <i>best fit model</i> » selon l'AIC) - Lorsque les BMDL sont relativement proches, l'US EPA recommande de sélectionner l'AIC le plus faible issu d'un modèle qui décrit les données expérimentales de façon adéquate - Lorsque les BMDL des différents modèles décrivant de manière adéquate les données sont relativement éloignées, l'US EPA recommande de retenir de manière conservatrice le modèle ayant la BMDL la plus faible 	<p>Moyenne pondérée des modèles par l'application BBMD (<i>Bayesian model averaging</i>) et calcul de l'intervalle de crédibilité</p>	<p>Moyenne pondérée des modèles par l'application BBMD de l'Efsa (<i>Bayesian model averaging</i>) et calcul de l'intervalle de crédibilité. Une vérification de la cohérence du résultat pourra être effectuée en utilisant un modèle <i>averaging</i> (BMD de l'Efsa ou BMDS de l'US EPA), en vérifiant que la BMD est dans ou proche de la gamme des doses testées, que la modélisation recouvre correctement le jeu de données (par vérification visuelle de l'ajustement)</p>

• Choix de l'outil

Pour l'estimation de la BMD et de son intervalle de confiance/créibilité (BMDL-BMDU), plusieurs logiciels statistiques sont disponibles. Les outils les plus fréquemment utilisés sont le logiciel de l'US EPA BMDS⁶⁹, et les applications de l'Efsa (BMD et BBMD) pour la modélisation de la relation dose-réponse par « *model averaging* » et par « *Bayesian model averaging* »⁷⁰. Comme indiqué dans le chapitre 5 dédié à l'évaluation de la relation dose-réponse du rapport de l'OMS (OMS 2020b), beaucoup de modèles dose-réponse nécessitent un logiciel spécialisé pour ajuster les modèles aux données. L'OMS ne recommande pas de logiciel en particulier pour la construction de la BMD. Il est important que le logiciel utilisé pour l'estimation de la dose-réponse soit minutieusement testé et que le code source soit mis à la disposition du public pour permettre la reproductibilité et la transparence. La version de tout logiciel utilisé pour les analyses doit être clairement indiqué.

Les deux outils de l'US EPA et de l'Efsa sont préférentiellement utilisés à l'Anses pour modéliser la relation dose-réponse, mais d'autres applications de modélisation sous le logiciel R peuvent également être utilisées (packages Proast BMD ou ToxicR) (Jensen *et al.* 2020).

À noter qu'il existe des différences entre les outils proposés par l'US EPA et l'Efsa notamment dans le choix des contraintes fixées à certains des paramètres inhérents aux modèles. Lors de la modélisation des données, certaines contraintes sont nécessaires (réponse obligatoirement monotone, réponse obligatoirement comprise entre 0 et 1 pour les effets dichotomiques, *etc.*). L'application BMD utilisée par l'Efsa n'utilise pas de contraintes supplémentaires. En revanche, l'US EPA recommande d'utiliser, en première intention, des contraintes supplémentaires sur certains modèles proposés dans BMDS (avec restriction), afin

⁶⁹ www.epa.gov/bmds, consulté le 26/06/2024

⁷⁰ <https://r4eu.efsa.europa.eu/app/bmd>, consulté le 26/06/2024

d'éviter, selon elle, des conclusions à faibles doses pouvant être biologiquement irréalistes, dans certains cas. L'utilisation de ce modèle non restreint (*unrestricted*) ne se fait qu'en seconde intention. À noter que l'Efsa recommandait les mêmes restrictions mais est revenue sur cette décision il y a quelques années (Efsa 2017b), notamment en prenant en compte que les restrictions pouvaient augmenter considérablement la valeur de la BMD, sans réelle justification.

Du fait de ces différences, **le CES fait le choix de modéliser de manière systématique, par la moyenne pondérée des modèles (modèle averaging), par l'application BBMD de l'Efsa (Bayesian model averaging) et par l'approche fréquentiste (par BMDS de l'US EPA) afin de s'assurer de la cohérence des résultats.** En cas d'incohérence, une analyse poussée est réalisée afin de comprendre les divergences et de faire un choix éclairé. Le choix de la valeur finale retenue est fondé sur le jugement d'expert en argumentant ce choix.

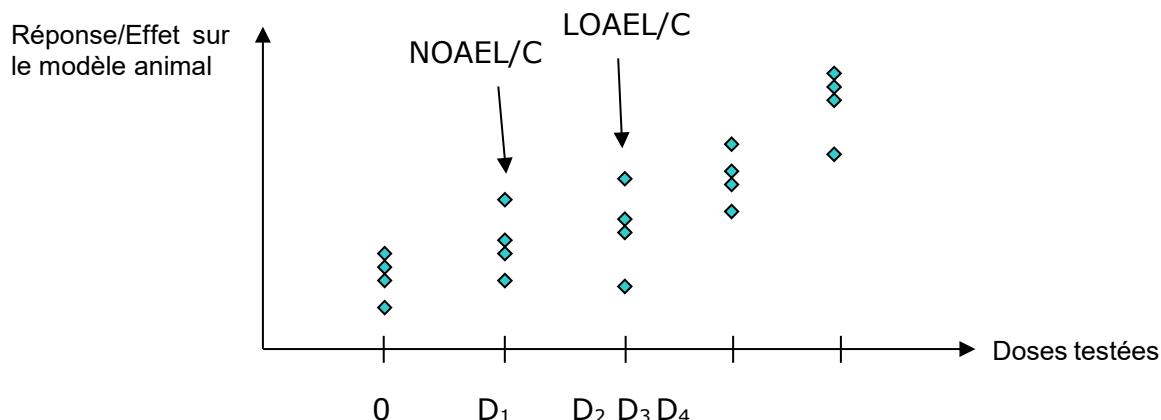
- Conclusion

Le CES recommande de retenir :

- **les choix de BMR proposées par l'Efsa (10% pour les données dichotomiques) et une approche par palier pour les données continues. Tout autre choix devra être argumenté et justifié ;**
- **les BMD, avec leurs intervalles de crédibilité (BMDU-BMDL), issues de la moyenne pondérée des modèles par l'application BBMD de l'Efsa (Bayesian model averaging).** Une vérification de la cohérence du résultat pourra être effectuée en utilisant un modèle *averaging* (BMD de l'Efsa ou BMDS de l'US EPA), en vérifiant que la BMD est dans ou proche des doses testées, que la modélisation **recouvre correctement le jeu de données (par vérification visuelle de l'ajustement)** et ce lorsque les valeurs de BMD et BMDL issues des différents modèles présentent des différences majeures (intervalle des valeurs extrêmes supérieur à 10 par exemple). Il faut garder à l'esprit que la pondération des modèles n'a de sens que si on vérifie que les « différents » modèles retenus sont biologiquement valables et recouvrent correctement le jeu de données (vérification visuelle de l'ajustement).

6.4.2 NOAEL/C et LOAEL/C

L'évaluation des dangers des agents chimiques nécessite la détermination de la relation dose-réponse/effet dans le but de déterminer statistiquement la dose/concentration minimale avec effet néfaste observé (LOAEL/C). Ce terme comprend deux qualificatifs spécifiques : « observé », qui indique qu'il pourrait y avoir d'autres effets qui n'ont pas été détectés (par ex. des effets biochimiques mineurs ou des effets hormonaux spécifiques) et « néfastes », qui indique que les effets observés ne sont pas tous néfastes. La dose/concentration sans effet néfaste observé (NOAEL/C) correspond à la dose testée juste en-dessous du LOAEL/C (Figure 9). En 1994, l'US EPA a proposé un tableau classifiant le niveau de sévérité de différents types d'effets et le type de PoD pouvant y être associé (US EPA 1994) (Tableau 7).



LOAEC/C : *Lowest observed adverse effect level/concentration* (= dose/concentration minimale entraînant un effet néfaste observé) ; NOAEL/C : *No observed adverse effect level/concentration* (= dose/concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)

Figure 9 : Relation dose – réponse et recherche des NOAEL/C et LOAEL/C

Même si les couples NOAEL/LOAEL sont principalement issus d'études expérimentales, il est néanmoins possible d'identifier un NOAEL/C et/ou LOAEL/C à partir d'études chez l'Homme, soit directement à partir des doses d'exposition, soit en les estimant à partir des fonctions expositions-risques (ex. VTR chlordécone (Anses 2021b) ; VTR ammoniac (Anses 2018a)).

Lorsqu'un couple NOAEL/C / LOAEL/C est identifié pour l'effet critique retenu dans l'étude clé, le NOAEL/C est retenu comme PoD. Quand l'étude clé permet d'appréhender uniquement un LOAEL/C, celui-ci est alors retenu comme PoD.

Suite au développement des BMD, l'utilisation des LOAEL/C et NOAEL/C pour la construction des VR a été débattue et remise en question par la communauté scientifique au profit de la dérivation de BMD pour l'analyse de la courbe dose-réponse issue de données expérimentales pour les raisons suivantes :

- LOAEL/C et NOAEL/C font forcément partie des doses/concentrations testées. Leurs valeurs numériques sont donc très dépendantes du protocole expérimental ;
- leurs valeurs dépendent aussi directement de la taille des échantillons d'animaux. La capacité d'une expérimentation à distinguer un effet entre une dose et le témoin augmente avec la taille des échantillons. Plus les échantillons utilisés sont de faible taille, plus le NOAEL/C est élevé et, par conséquent, plus le risque que le NOAEL/C soit surévalué est grand ;
- d'après Allen *et al.*, pour les effets sur le développement par exemple, le pourcentage de réponse (effet néfaste) associé à un NOAEL/C serait en moyenne compris entre 5 et 20 % (Allen *et al.* 1994). L'Efsa estime, qu'en général, le niveau de réponse associé à un NOAEL est de 10% pour les données quantales et 5% pour les données continues (Efsa 2022) ;
- on constate, en pratique, que plus les données expérimentales sont de faible qualité, plus le NOAEL/C est élevé et donc, moins cette valeur est protectrice pour la population ;
- on ne dispose pas d'intervalle de confiance pour ces valeurs. On ne dispose pas non plus d'un niveau de précision ou d'un ordre de grandeur pour son incertitude, puisque bien souvent, les valeurs expérimentales qui ont conduit à la détermination du couple LOAEL/C / NOAEL/C ne sont plus disponibles.

6.5 Ajustement temporel

Le mode d'exposition par inhalation à l'agent chimique est souvent discontinu, c'est-à-dire que **les animaux ou les Hommes sont exposés pendant un nombre d'heures quotidiennes et de jours limités**. Chez l'Homme, il est considéré que la population générale est exposée 24 heures/jour, 7 jours par semaine et les travailleurs généralement 8 heures/jour et 5 jours par semaine. L'exposition des animaux dépend du design des études expérimentales. Afin de prendre en compte l'intermittence de cette exposition, un ajustement temporel peut être appliqué au PoD.

Pour les études expérimentales, cet ajustement correspond à l'application de la loi de Haber simplifiée selon laquelle la concentration d'un agent chimique et la durée d'exposition sont des paramètres d'influence équivalente sur la toxicité⁷¹. Ceci conduit à considérer que l'incidence et/ou la sévérité d'un effet dépend de l'exposition totale à un agent chimique potentiellement毒ique sans faire de distinction entre les pics d'exposition et les expositions plus étalées dans le temps. Cet ajustement consiste à déterminer un équivalent d'exposition continue en appliquant un coefficient d'ajustement du PoD expérimental :

$$\text{PoD}_{\text{ajustée}} = \text{PoD}_{\text{ADJ}} = \text{PoD} \times N_1 \text{ heures}/24 \text{ heures} \times N_2 \text{ jours}/7 \text{ jours}$$

Équation 4

Avec PoD : point de départ

N_1 heures : nombre d'heures par jour d'exposition à l'agent chimique

N_2 jours : nombre de jours par semaine d'exposition à l'agent chimique

Pour dériver une VR en population générale à partir d'une étude réalisée en milieu professionnel, l'ajustement temporel peut également se faire selon l'Équation 5 (OEHHA 2008; US EPA 1994; ECHA 2012).

$$\text{PoD}_{\text{ADJ}} = \text{PoD} \times (\text{VR}_{\text{travailleur}}/\text{VR}_{\text{Homme}}) \times (5 \text{ jours}/7 \text{ jours})$$

Équation 5

Avec $\text{VR}_{\text{travailleur}}$: volume respiratoire par défaut chez un travailleur = 10 m^3 respiré pendant une journée de travail de 8 heures

VR_{Homme} : volume respiratoire par défaut chez l'Homme exposé pendant une journée entière (24 heures) = 20 m^3

Les modèles PBK ayant une bonne valeur prédictive peuvent également être utilisés pour réaliser cet ajustement temporel (définition en Annexe 10).

L'utilisation de modèles PBK peut permettre de faire un ajustement temporel en calculant des doses externes correspondant à un niveau déterminé de dose interne (concentration sanguine) sur des durées d'exposition différentes (ex VTR toluène) (Anses 2017c).

Toutefois, l'ajustement temporel ne doit pas être appliqué de façon systématique, notamment lorsque la toxicité observée, pour un agent chimique donné, est plus dépendante de la concentration d'exposition que de la durée d'exposition, comme c'est le cas pour les irritants (définition d'irritants en Annexe 9) (Belkebir 2008; OEHHA 2008; ECHA 2012). Dans le cas des irritants sensoriels, il est communément admis que les effets dépendent de la

⁷¹ Loi de Haber simplifiée : $C^n \times t = k$, avec C = concentration, k = constante, t = temps d'exposition, n = coefficient de régression spécifique de l'agent chimique. Si $n = 1$, la toxicité dépend à parts égales de la concentration et de la durée d'exposition ; si $n < 1$, la toxicité dépend principalement de la durée d'exposition et si $n > 1$, la toxicité est déterminée dans une plus large mesure par la concentration que par la durée.

concentration plutôt que de la dose totale et/ou de la durée d'exposition. Pour les effets irritants lésionnels, un ajustement temporel doit être effectué car la concentration et la durée d'exposition déterminent la survenue des lésions et leur gravité. Lors de la construction de VR à partir d'un effet sur le développement, aucun ajustement temporel ne sera appliqué, ceux-ci survenant sur des fenêtres d'exposition délimitées en lien avec l'organogenèse et non extrapolables dans le temps (OEHHHA 2008).

Pour les VLEP, un ajustement (loi de Haber simplifiée) est généralement utilisé pour le calcul des VLCT-15min. Pour les expositions professionnelles, les valeurs calculées par cette équation doivent toujours être comparées à des données de terrain pour juger de leur plausibilité et le jugement d'expert doit être utilisé pour déterminer la validité des dérivations.

Pour les expositions professionnelles, lorsque les données sur volontaires au repos sont retenues comme étude clé pour construire une VLCT-15min ou une valeur plafond, il faut considérer la nécessité de recalculer le PoD en tenant compte du débit respiratoire du travailleur.

6.6 Ajustement allométrique ou dosimétrique

L'objectif d'un ajustement allométrique et/ou dosimétrique⁷² est de déterminer une dose/concentration équivalente humaine (DEH ou CEH) à partir de celle identifiée chez l'animal. Il est important de tenir compte des différences anatomiques et physiologiques entre l'Homme et l'animal.

Si le PoD est établi à partir de données chez l'animal, un ajustement allométrique/dosimétrique est réalisé, quelle que soit l'hypothèse choisie (à seuil/sans seuil). Pour les agents chimiques à seuil, cet ajustement, quelle que soit la voie concernée, permet de réduire la valeur du facteur d'incertitude inter-espèces (FI_A), en particulier la composante toxicocinétique (US EPA 2009; ECHA 2012; Efsa 2014b).

Cet ajustement peut être réalisé *via* la modélisation (PBK ou autres), en utilisant des formules par défaut proposées par l'US EPA (US EPA 1994, 2006b, 2009, 2011b), ou encore par l'application de facteur d'ajustement allométrique⁷³ (US EPA 2009). **Le CES recommande d'appliquer ces ajustements à partir de modèles validés quand ils sont disponibles** (cf. chapitre 6.6.1) **ou, si non disponible, en appliquant les formules par défaut de l'US EPA** (US EPA 1994, 2006b, 2009, 2011b) (cf. chapitre 6.6.2).

6.6.1 Modélisation : PBK, MPPD

- Modèle PBK

L'Annexe 10 définit les modèles cinétiques et leurs différentes utilisations. Les modèles PBK peuvent être utilisés pour effectuer des transpositions entre différentes espèces ou entre des sous-groupes de population (par exemple, des adultes en bonne santé vers des enfants).

⁷² On parle d'ajustement allométrique pour la voie orale et dosimétrique pour la voie respiratoire.

⁷³ En l'absence de donnée spécifique de l'agent chimique, un facteur d'ajustement allométrique est appliqué pour prendre en compte les différences métaboliques auquel est ajouté un facteur d'évaluation de 2,5 pour les autres différences inter-espèces (principalement les différences toxicodynamiques et dans une moindre mesure les différences toxicocinétiques résiduelles). Ce facteur d'ajustement allométrique est variable selon les espèces en comparaison de l'Homme : 4 pour le rat, 7 pour la souris, 5 pour le hamster, 3 pour le cochon d'inde, 2,4 pour le lapin, 2 pour le singe et 1,4 pour le chien (ECHA 2012).

Le CES a choisi de recourir aux modèles PBK à chaque fois que ceux-ci ont été développés et validés dans la littérature scientifique pour l'agent chimique afin de réduire le facteur d'incertitude inter-espèces (cf. chapitre 6.8.1.1).

- Autres modèles

D'autres modèles peuvent également être utilisés comme le modèle *multiple path particle dosimetry* (MPPD)⁷⁴ (ex. : VTR et VLEP TiO₂ (Anses 2019a, 2020a) ; VLEP PSES (Anses 2019b)). Ce modèle permet de prédire le dépôt et la clairance d'aérosols mono et polydispersés dans le tractus respiratoire de l'animal et de l'Homme (adultes et enfants⁷⁵) selon la taille des particules (1 nm à 10 µm). En outre, ce modèle permet de calculer un facteur d'ajustement dosimétrique (FAD) nécessaire pour le calcul du PoD équivalent chez l'Homme, selon la formule suivante :

$$\text{PoD équivalent chez l'Homme} = \text{PoD animal} \times \text{FAD}$$

Équation 6

6.6.2 Formules par défaut

6.6.2.1 Voie orale

L'ajustement allométrique se fait selon l'équation suivante :

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

Équation 7

Cette équation repose sur le paradigme selon lequel deux espèces exprimeront des effets toxiques similaires si elles absorbent la même dose par unité de surface corporelle (US EPA 2006b, 2011b). Les rapports des surfaces corporelles correspondent approximativement aux rapports des poids corporels à la puissance 2/3 à 3/4⁷⁶. Le CES a choisi d'appliquer la méthode de l'US EPA par défaut, c'est-à-dire l'application de l'exposant 1/4, pour passer d'une dose animale à une dose équivalente humaine (DEH). Cette approche permet de remplacer le facteur d'incertitude lié à la composante toxicocinétique FI_{A-TK} (cf. chapitre 6.8.1.1).

Pour le poids des animaux, le CES retient le poids moyen des animaux témoins en fin d'étude et en fonction du sexe de l'animal. Si l'effet critique est observé chez les animaux des deux sexes, le poids moyen des mâles est retenu. Dans le cas d'effets observés chez des femelles gestantes, le poids corporel des femelles en fin d'étude est corrigé sur le poids de l'utérus gravide. Il est recommandé d'utiliser en priorité le poids décrit dans l'étude et, à défaut, celui disponible dans des abaques (US EPA 1988).

Dans les études humaines, le poids des adultes est estimé à 70 kg, que l'effet ait été observé chez la femme ou l'homme.

⁷⁴ Modèle développé par le *Chemical Industry Institute of Toxicology* (CIIT) et le RIVM

⁷⁵ Pour les enfants, uniquement le dépôt.

⁷⁶ Si on raisonne en dose totale : Dose H_{mg} / Dose A_{mg} = (Poids H / Poids A)^{3/4} 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_{mg/kg} x Poids H) / (Dose A_{mg/kg} x Poids A) = (Poids H / Poids A)^{3/4}

Dose H_{mg/kg} / Dose A_{mg/kg} = (Poids A / Poids H) x (Poids H / Poids A)^{3/4} = (Poids H / Poids A)⁻¹ x (Poids H / Poids A)^{3/4} = (Poids A / Poids H)^{1/4}

6.6.2.2 Voie respiratoire

Le CES recommande la méthode d'ajustement de l'US EPA avec 2 catégories⁷⁷ de gaz fondée sur la solubilité et la réactivité de l'agent chimique considéré (US EPA 1994, 2009) :

- catégorie 1 : gaz très hydrosolubles ($> 1000 \text{ mg.L}^{-1}$) et/ou qui peuvent réagir rapidement et de façon irréversible avec les tissus des voies respiratoires. Ces gaz se déposent rapidement sur les surfaces des voies respiratoires supérieures (parties extra-thoracique et trachéo-bronchique) et la fraction atteignant les alvéoles pulmonaires est beaucoup plus faible. À faible concentration, les effets ne s'observent que dans la partie extra-thoracique. Ces gaz sont faiblement absorbés, en raison de leur grande réactivité avec les voies respiratoires. Ils présentent un effet toxique à la porte d'entrée (toxicité locale). Dans cette catégorie, on retrouve par exemple le chlore, le fluorure d'hydrogène et le formaldéhyde (Walsh et Bouchard 2002) ;
- catégorie 3 : gaz relativement insolubles dans l'eau ($< 10 \text{ mg.L}^{-1}$) et non réactifs dans les voies respiratoires, dans les régions extra-thoraciques et trachéo-bronchiques. Ils provoquent surtout des effets systémiques.

L'US EPA a développé différents ajustements dosimétriques qui sont appliqués en fonction des propriétés physico-chimiques de l'agent chimique inhalé (particules ou gaz) et du site où sont observés les effets critiques (respiratoires ou extra-respiratoires), conduisant à quatre équations distinctes (US EPA 1994, 2009).

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 :

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

Équation 8

Avec FAD : Facteur d'ajustement dosimétrique. La valeur de ce facteur sera fonction de la localisation au niveau du tractus respiratoire (Tableau 9).

La plupart des agents chimiques ne produisant que des effets aigus quand ils sont à l'état gazeux, appartiennent à des gaz de catégorie 1.

⁷⁷ À l'origine, l'US EPA considérait 3 catégories de gaz, le gaz de catégorie 2 correspondant à des gaz modérément solubles (10 à 1000 mg.L⁻¹) qui peuvent réagir rapidement, avec un effet réversible, ou agir de façon plus ou moins lente mais entraîner un effet irréversible. Les gaz de cette catégorie peuvent s'accumuler dans le sang et donc engendrer une toxicité systémique autre que sur la voie d'entrée. Le dioxyde de soufre, l'ozone et le propanol appartiennent à ce groupe. Cependant, du point de vue de la toxicité, l'US EPA ne considère maintenant que les gaz de catégorie 1 et 3.

Tableau 9 : Formule de calcul du FAD en fonction de la localisation au niveau du tractus respiratoire

Région	Formule de calcul du FAD	Paramètres
extra-thoracique	$(Ve/ S_{ET})_{animal} / (Ve/ S_{ET})_{Homme}$	Ve : volume inhalé par minute ($cm^3/minute$) S_{ET} : surface de la région extra-thoracique (cm^2)
trachéo-bronchique	$[(Ve/ S_{TB}) \times f_{pET}]_{animal} / [(Ve/ S_{TB}) \times f_{pET}]_{Homme}$ ⁷⁸	Ve : volume inhalé par minute ($cm^3/minute$) S_{TB} : surface trachéo-bronchique (cm^2) f_{pET} : correspond à la fraction de la concentration inhalée de l'agent chimique dans la région extra-thoracique, et qui peut être ainsi déposée dans la région trachéo-bronchique. Cette fraction se calcule comme suit : $f_{pET} = \exp^{-[Kg_{ET} \times S_{ET}/Ve]}$ où Kg_{ET} correspond au coefficient de transfert de masse de l'agent chimique dans la région extra-thoracique. Si sa valeur n'est pas connue, l'US EPA propose de retenir une valeur de 1.
pulmonaire	$[(Q_{alv}/S_{PU})_{animal} / (Q_{alv}/S_{PU})_{Homme}] \times [exp^{(-S_{TB}/Ve)_{animal}} / exp^{(-S_{TB}/Ve)_{Homme}}]K$	Q_{alv} : ventilation alvéolaire ($cm^3/minute$) S_{PU} : surface pulmonaire (cm^2) Ve : volume inhalé minute ($cm^3/minute$) S_{TB} : surface trachéo-bronchique (cm^2) K correspond à $Kg_{ET} = Kg_{TB}$ (chez l'animal et l'Homme). Si on considère que le coefficient de transfert de masse de l'agent chimique dans la région extra-thoracique 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, le CES recommande d'utiliser la formule suivante :

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

Équation 9

Avec (Hb/g) : coefficient de partage sang/air⁷⁹. Si les coefficients de partage sang/air de l'agent chimique pour l'Homme et l'animal ne sont pas connus, l'US EPA propose de retenir une valeur de 1 pour le ratio $(Hb/g)_{animal} / (Hb/g)_{Homme}$. L'US EPA propose également de retenir une valeur de 1 par défaut pour ce ratio quand le coefficient de partage sang/air de l'agent chimique pour l'animal est supérieur à celui de l'Homme (US EPA 2012a).

6.7 Extrapolation voie à voie

Pour certains agents chimiques, la littérature ne permet pas d'appréhender de relation dose-réponse/effet utilisable pour construire une VR pour la voie d'exposition d'intérêt. Il est possible, dans ce cas, d'avoir recours à une extrapolation voie à voie des relations dose réponse/effet observés mais **uniquement pour les effets systémiques** (ECHA 2012; US EPA 1994, 2002b). Cette extrapolation voie à voie s'applique sur le PoD, ajusté ou non, avant dérivation de la VR qu'elle soit à seuil ou sans seuil.

Il est recommandé préalablement au calcul de faire une analyse qualitative, afin de déterminer si des effets similaires peuvent être observés suite à une exposition par chacune des voies.

⁷⁸ Il s'agit d'une simplification de l'équation $FAD = [(Ve/ S_{TB}) \times f_{pET} \text{ Homme} \times (1-f_{pTB})] / [(Ve/ S_{TB}) \times f_{pET} \times (1-f_{pTB})_{animal}]$, dans laquelle f_{pTB} correspond à la fraction adsorbée dans la région trachéo-bronchique.

⁷⁹ Lorsque l'agent chimique gazeux considéré est en contact avec deux phases différentes (exemple le gaz alvéolaire et le sang capillaire pulmonaire), une certaine proportion de l'agent chimique gazeux va s'équilibrer dans une phase (le sang) et une autre proportion dans l'autre phase (le gaz alvéolaire). À l'équilibre, le rapport des deux proportions est défini comme le coefficient de partition (coefficient de partition sang / gaz ou sang/air).

En effet, la toxicité d'un agent chimique peut varier d'une voie d'exposition à l'autre, du fait de différences de mécanisme d'action ou toxicocinétiques. Ainsi, ce type d'extrapolation demande une analyse des données de toxicocinétique et des propriétés physico-chimiques de l'agent chimique. En effet, même pour les effets systémiques, une extrapolation voie à voie n'est considérée appropriée que sous certaines conditions (*i.e.*, prise en compte de la biodisponibilité de l'agent chimique en fonction des voies).

À titre d'exemple, l'US EPA a listé plusieurs exemples de situations où une extrapolation de la voie orale à la voie respiratoire n'est pas appropriée (US EPA 1994) :

- lorsque les agents chimiques semblent avoir une toxicité différente selon les voies (ex. métaux, substances irritantes, sensibilisantes) ;
- en cas d'effet de premier passage gastro-intestinal et/ ou hépatique ;
- en cas d'effet de premier passage au niveau du tractus respiratoire ;
- lorsqu'un effet sur les voies respiratoires est établi, mais que la comparaison dosimétrique ne peut être clairement établie entre les deux voies ;
- lorsque les voies respiratoires n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans les études orales ;
- lorsque les études par inhalation court terme, d'irritation cutanée ou *in vitro* ou des caractéristiques de l'agent chimique indiquent des effets au niveau du point d'entrée dans l'organisme, mais que les études elles-mêmes ne permettent pas le développement d'une VR par voie respiratoire.

En l'absence de données montrant une différence d'effet entre les voies, il est considéré que l'agent chimique présente les mêmes effets pour une dose interne équivalente quelle que soit la voie d'exposition. Lorsque l'extrapolation voie à voie est jugée appropriée, des corrections doivent être appliquées, pour prendre en compte les différences de cinétique et de métabolisme. En général, il est difficile de quantifier les différences de métabolisme, d'excrétion et de distribution. En pratique, les différences entre les voies sont déterminées uniquement par les pourcentages d'absorption dans la circulation systémique.

Lors d'une extrapolation voie à voie, l'utilisation de modèles PBK validés est à privilégier. En seconde intention, l'ECHA recommande d'utiliser les données d'absorption spécifique de l'agent chimique pour les différentes voies lorsqu'elles sont disponibles. En dernière intention, les valeurs par défaut proposées par l'ECHA (ECHA 2012) sont utilisées :

- dans le cas d'une extrapolation de la voie orale vers la voie respiratoire, des taux d'absorption de 50% pour la voie orale et de 100% pour la voie respiratoire sont utilisés permettant d'obtenir un PoD interne plus faible et donc plus protecteur. Si des données quantifiant l'absorption sont disponibles pour la voie orale, celles-ci doivent être utilisées. L'ECHA précise que cela ne s'applique pas en cas d'effet de premier passage, de non-résorption ou d'effet de bolus ;
- pour une extrapolation de la voie respiratoire vers la voie orale ou de la voie orale vers la voie cutanée, des taux d'absorption de 100% pour les 2 voies d'exposition sont utilisés ;
- pour une extrapolation de la voie respiratoire vers la voie cutanée ou inversement, le choix des taux d'absorption se fera au cas par cas, ces situations étant rares. Ces transpositions de la voie respiratoire vers la voie cutanée ne sont réalisées que dans le cadre de la dérivation de VTR cutanée.

Lors d'extrapolation voie à voie entre les voies orales et respiratoires avec des taux d'absorption par voie orale et respiratoire identiques, les données sont converties en utilisant un volume d'air respiré sur 24 heures (population générale) ou 8 heures (population professionnelle) pour un poids moyen de 70 kg (ECHA 2012).

$$\text{PoD}_{\text{voie orale}} = \text{PoD}_{\text{voie respiratoire}} \times \text{Volume respiratoire} / 70 \text{ kg} \quad \text{Équation 10}$$

$$\text{PoD}_{\text{voie respiratoire}} = \text{PoD}_{\text{voie orale}} \times 70 \text{ kg} / \text{Volume respiratoire} \quad \text{Équation 11}$$

Avec Volume respiratoire = 20 m³/personne pour la population générale et 10 m³/personne pour les travailleurs

Le CES recommande de privilégier les études réalisées selon la voie d'exposition correspondant à la voie ciblée lors de la construction de la VR. Si cela n'est pas possible, il est recommandé de réaliser une extrapolation voie à voie sur le PoD ajusté à partir de modèles PBK validés (Annexe 10) quand ils sont disponibles ou à défaut en appliquant les recommandations de l'ECHA (ECHA 2012). Dans ce cas, les données d'absorption spécifique de l'agent chimique sont à privilégier.

6.8 Effets à seuil : choix des valeurs des facteurs d'incertitude et calcul de la valeur de référence

6.8.1 Choix des facteurs d'incertitude et de leurs valeurs

Des facteurs d'incertitude (également retrouvés sous le terme facteur de sécurité, facteur d'ajustement, facteur d'évaluation, facteur d'extrapolation, facteur de protection) reflètent à la fois l'incertitude scientifique existante sur l'extrapolation d'une espèce à l'Homme et d'un individu à l'autre, comme sur la transposition d'une situation d'exposition à une autre, ou sur la disponibilité des données au moment de la construction de la VR. **Le CES recommande d'utiliser le terme « facteur d'incertitude » car c'est celui qui, selon lui, décrit le mieux la situation.**

Cinq facteurs d'incertitude sont identifiés pour prendre en compte : la variabilité inter-espèces (FI_A), la variabilité interindividuelle chez l'Homme (ou intra-espèce) (FI_H), le type du PoD (FI_{L/B}), la durée de l'exposition (FI_S) et l'insuffisance des données (et parfois la sévérité de l'effet) (FI_D).

La certitude absolue de l'innocuité est impossible à atteindre étant donné l'extrapolation nécessaire des résultats des études à une population cible (générale ou professionnelle) (Dourson et Stara 1983; Lewis, Nikiforov et Lynch 1990; OEHHA 2000). Des facteurs numériques sont donc appliqués au PoD, ajusté ou non, afin d'établir une marge protectrice entre le PoD et la dose/concentration qui ne devrait pas produire d'effet dans la population, y compris chez les individus les plus sensibles. Cette marge a pour but de fournir une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine ne résultera de l'exposition à l'agent chimique étudié pour une voie et une durée d'exposition données. En effet, malgré l'utilisation des meilleures données scientifiques disponibles, la prise en compte de ces incertitudes permet de considérer le caractère incertain des données et de leur utilisation, dans le but de fournir l'assurance que la valeur de VR choisie garantisse avec une certitude raisonnable l'absence de danger pour la santé humaine.

Les facteurs d'incertitude et les valeurs numériques associées, appliqués au PoD, peuvent être variables d'un groupe d'experts à l'autre, si bien que les résultats obtenus à partir d'une même étude clé peuvent aboutir à des VR différentes. Il n'existe pas d'approche universellement admise pour l'application de FI dans le cadre d'une construction de VR et le recours au jugement d'expert est utilisé à chaque fois que cela est nécessaire pour compléter ou suppléer des données objectives. L'application de ces facteurs suit des règles qui ne sont pas immuables. Elles sont susceptibles d'être modifiées au cas par cas. Les valeurs de ces FI sont donc fixées par jugement d'expert, en fonction du type d'effet étudié, du mécanisme d'action de l'agent chimique et du type d'exposition.

La valeur haute pour chaque FI (10) 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. **Les facteurs d'incertitude suivants et leurs valeurs sont appliqués au PoD retenu, ajusté ou non, lors de la construction de VR à l'Anses** (Tableau 10). Le choix de ces valeurs est explicité dans les chapitres suivants.

Tableau 10 : Valeurs des facteurs d'incertitude à appliquer pour la construction de VR

Acronyme	Interprétation des FI			Valeurs des FI
FI _A	Variabilité inter espèces	Composante toxicocinétique (TK) FI _{A-TK}	Si absence de donnée	4
			Si une partie de la toxicocinétique est identique entre l'Homme et l'animal	1 ou $\sqrt{10}$
			Si l'ensemble de la toxicocinétique est sensiblement la même ou si utilisation d'un coefficient d'ajustement de doses	1 ou $\sqrt{10}$
			Si modèle PBK utilisé	1
			Si utilisation d'une étude humaine	1
		Composante toxicodynamique (TD) FI _{A-TD}	Si absence de données	2,5
			Si toxicodynamie identique	1
			Si Homme moins sensible	1
			Si utilisation d'une étude humaine	1
		CSAF (chemical specific adjustment factor)		Fonction des données de l'agent chimique
FI _H	Variabilité inter individuelle	Pour la population générale		
		Composante toxicocinétique FI _{H-TK}	Si absence de donnée	$\sqrt{10}$ ou valeur affinée avec le modèle PBK
			Si utilisation d'une étude réalisée sur le groupe sensible chez l'Homme (fonction de l'effet)	1
		Composante toxicodynamique FI _{H-TD}	Si absence de donnée	$\sqrt{10}$
			Si utilisation d'une étude réalisée sur le groupe sensible chez l'Homme (fonction de l'effet)	1
		Pour la population professionnelle		
		Composantes toxicocinétique et toxicodynamique		1, $\sqrt{10}$ ou 5
		CSAF (chemical specific adjustment factor)		Fonction des données de l'agent chimique
FI _{L/B}	Type de PoD utilisé (BMDL/BMCL, couple NOAEL/C-LOAEL/C ou LOAEL/C ou NOAEL/C seul)			1, $\sqrt{10}$ ou 10 au cas par cas
FI _S	Transposition pour une exposition moyen terme à long terme ou court terme à moyen terme			1, $\sqrt{10}$ ou 10 au cas par cas
FI _D	Insuffisance des données (en qualité et en quantité) et/ou sévérité de l'effet critique			1, $\sqrt{10}$ ou 10 au cas par cas

La valeur numérique finale appliquée au PoD correspond à la multiplication de la valeur de chaque FI. Si l'ensemble des facteurs appliqués dépasse 1000,

- en population générale, aucune VR ne sera construite. Pour les VTR, il sera alors possible de proposer une valeur toxicologique indicative (VTi) (cf. chapitre 3.1.1.2) ;
- en population professionnelle, l'étude source sera considérée comme inadéquate pour construire une VLEP. Il est recommandé de s'orienter vers une autre étude clé, un autre effet critique voire une extrapolation voie à voie pour élaborer la VLEP.

6.8.1.1 Facteur d'incertitude lié à la variabilité inter-espèces : FI_A

Le facteur d'incertitude inter-espèces est appliqué lorsqu'une étude animale est utilisée pour tenir compte de la variabilité existante entre l'espèce testée et l'Homme dans la réponse biologique (différences toxicocinétiques et de toxicodynamie).

En l'absence d'ajustement allométrique/dosimétrique, la valeur maximale utilisée internationalement par défaut est de 10, en faisant ainsi l'hypothèse que l'Homme est plus sensible que l'animal. En présence de données toxicocinétiques et/ou toxicodynamiques adéquates, ce facteur peut diminuer à $\sqrt{10}$ sur la base du jugement d'expert.

Ce facteur comprend 2 composantes respectivement pour les variabilités de toxicocinétique et de toxicodynamie (OMS 2001; Efsa 2012a) : $FI_A = FI_{A-TK} \times FI_{A-TD}$.

Quand cela est possible, un ajustement dosimétrique ou allométrique est réalisé sur le PoD (cf. chapitre 6.6) et permet de réduire au maximum la part toxicocinétique de ce facteur d'incertitude ($FI_{A-TK} = 1$). Seule la composante toxicodynamique est alors considérée (US EPA 2014). En pratique, l'US EPA propose un FI_{A-TD} de $\sqrt{10}$ lorsqu'un ajustement allométrique/dosimétrique est réalisé tandis que l'OMS/IPCS recommande un facteur 2,5 (OMS 2005a; US EPA 1994). Le CES suit les recommandations de l'OMS/IPCS.

Pour les agents chimiques ayant des effets irritants ou corrosifs, la valeur maximale du FI_A est de $\sqrt{10}$ sur la base du jugement d'expert.

Selon l'OMS/IPCS, cette valeur peut être remplacée par les facteurs d'ajustement spécifiques de l'agent chimique (CSAF, *chemical specific adjustment factor*), afin de remplacer les valeurs par défaut par les données disponibles (OMS 2005a). Ces CSAF sont fondés sur des connaissances toxicocinétiques de l'agent chimique à la fois chez l'Homme et chez l'animal. Ils peuvent permettre :

- la transposition toxicocinétique animal/Homme à partir de données de pharmacocinétiques (PK) ou toxicocinétiques (TK) (ratio entre données TK chez l'animal/données TK chez l'Homme) ;
- la transposition toxicodynamique animal/Homme à partir de données toxicodynamiques (TD) ou pharmacodynamiques (PD) (ratio entre données TD chez l'animal/ données TD chez l'Homme).

6.8.1.2 Facteur d'incertitude lié à la variabilité interindividuelle : FI_H

Le facteur d'incertitude intra-espèce ou interindividuelle tient compte de la variabilité potentielle de la réponse au sein de la population humaine. Cette variabilité peut être liée à la constitution génétique, l'âge, le sexe, le mode de vie, l'état de santé ou à des différences de réponses toxicocinétiques (polymorphismes génétiques dans les enzymes du métabolisme par exemple) ou toxicodynamiques (sensibilités différentes au niveau de la cible, maladie héréditaire entraînant une déficience des réparations de l'ADN). En conséquence, ce facteur tient compte des différences de réponse entre une personne moyenne et une personne sensible dans la population d'intérêt.

Si l'étude clé est de bonne qualité, il est possible de n'appliquer aucun facteur d'incertitude ($FI_H = 1$). En population générale, la valeur maximale utilisée internationalement par défaut est de 10. En population professionnelle, une valeur maximale de ce facteur de 5 est retenue en considérant qu'une population de travailleurs est plus homogène et moins fragile que la population générale dans son ensemble (ni enfants, ni personnes âgées).

Le FI_H comprend 2 composantes pour prendre en compte les différences de toxicocinétique et de toxicodynamie : $FI_H = FI_{H-TK} \times FI_{H-TD}$. Afin d'affiner la composante toxicocinétique, un modèle PBK peut être utilisé.

Pour la population professionnelle,

- pour les agents chimiques ayant un effet irritant ou corrosif, il est recommandé d'appliquer par défaut un Fl_H de 1 car le mode ou le mécanisme d'action de l'agent chimique est tel qu'une différence entre les individus est peu probable. Cependant, un Fl_H de $\sqrt{10}$, voire 5, peut être utilisé, si des données sont disponibles pour le justifier ;
- pour les effets sur le développement, un Fl_H inférieur à 10 peut être appliqué pour prendre en compte l'ensemble de la population d'intérêt.

Le Fl_H peut être remplacé par les CSAF si des données spécifiques sont disponibles pour l'agent d'intérêt (ex. VTR octaméthylcyclotérasiloxane (Anses 2017b)) (OMS 2005a). Ces CSAF sont fondés sur des connaissances toxicocinétiques de l'agent chimique (distribution au sein de la population humaine). Ce CSAF se calcule en faisant le ratio entre le 95^{ème} percentile (P95) de la valeur du paramètre toxicocinétique choisi au sein de la population et la médiane de ce même paramètre. Si des données toxicodynamiques sont connues, le même calcul peut être réalisé pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique, et ainsi remplacer le facteur par défaut de $\sqrt{10}$ (3,16). De la même manière, il est possible d'intégrer dans les modèles PBK des distributions de paramètres physiologiques et toxicocinétiques (variation du poids, du métabolisme (V_{max} et K_M)) et ainsi obtenir non plus une concentration veineuse, mais une distribution de cette valeur avec la détermination d'un 95^{ème} percentile et d'une médiane. Dans ce cas, le calcul du ratio entre le P95 et la médiane peut être réalisé pour affiner le Fl_H et en particulier la composante toxicocinétique.

Le CSAF peut également être déterminé à partir de méthode *in vitro*. Pour cela, une approche consiste à déterminer les voies métaboliques qui entrent en jeu dans le métabolisme de l'agent chimique puis à estimer le pourcentage que chaque voie métabolique représente à différentes doses. Ainsi, une distribution des paramètres V_{max} et K_M obtenus expérimentalement (QIVIVE⁸⁰) peut être calculée à partir de la variabilité interindividuelle spécifique à chaque voie métabolique (Testai *et al.* 2021).

6.8.1.3 Facteur d'incertitude lié au type de PoD : $Fl_{L/B}$

Ce facteur est historiquement issu de l'étude de ratios LOAEL/NOAEL déterminés pour différents agents chimiques sur différents modèles animaux. L'European Centre of Ecotoxicology and Toxicology (ECETOC) recommande d'utiliser dans la majorité des cas un facteur 3, valeur correspondant à une moyenne approximative des données existantes (Ecetoc 1995). Néanmoins, cette valeur ne peut pas être considérée comme protectrice, puisque dans 50 % des cas environ, un ratio LOAEL/NOAEL supérieur peut être observé. Ainsi, lors de l'utilisation d'un couple NOAEL/C-LOAEL/C, un facteur de 1 est appliqué. Lorsqu'un LOAEL/C ou un NOAEL/C seul est utilisé comme un PoD, un facteur de $\sqrt{10}$ ou 10 est appliqué sur jugement d'expert.

L'utilisation d'une BMDL/BMCL n'empêche pas d'envisager l'application d'un facteur d'incertitude dans la mesure où cette démarche permet d'estimer la dose/concentration correspondant à un niveau de réponse défini. Il ne s'agit donc pas d'une dose/concentration sans effet. En pratique, le CES VSR appliquera un $Fl_{L/B}$ de 1. Néanmoins, un $Fl_{L/B}$ de $\sqrt{10}$ pourra être appliqué si nécessaire en le justifiant. En effet, la qualité de la BMD/C dépend également de la qualité des données qui ont permis de la calculer et du niveau de réponse retenu pour la construction de la BMDL/BMCL.

⁸⁰ Quantitative *in vitro-to-in vivo* extrapolation

6.8.1.4 Facteur d'incertitude lié à une transposition d'une exposition moyen terme à une exposition long terme : FI_s

Ce facteur d'incertitude est appliqué s'il est nécessaire de faire une transposition des résultats d'études subchroniques à un scénario d'exposition long terme ou d'étude subaiguës à un scénario d'exposition moyen terme à cause d'un manque de données pertinentes. Les études de toxicité chronique pourraient révéler l'existence d'effets sur la santé non décelés dans des études à court terme.

L'appréciation scientifique pour déterminer la valeur de ce facteur tient compte du potentiel de bioaccumulation, de la nature de la réponse (par exemple s'il y a un risque d'aggravation ou d'augmentation de la fréquence). Il n'y a pas de justification concrète à l'application d'une valeur fixe de ce facteur. Cette application est donc laissée au jugement d'expert (valeurs de 1, $\sqrt{10}$ ou 10).

6.8.1.5 Facteur d'incertitude lié au manque de données et/ou à la sévérité de l'effet critique : FI_D

Ce facteur d'incertitude tient compte de la quantité et la qualité des informations disponibles sur les dangers de l'agent chimique et/ou à la sévérité de l'effet critique.

Dans le premier cas, diverses sources d'incertitudes dues aux lacunes de la base de données peuvent justifier l'utilisation de ce facteur comme, par exemple, l'absence d'étude mettant en évidence une relation dose-réponse/effet utilisable pour construire une VR pour une voie d'exposition spécifique (cf. chapitre 6.7) ou l'existence d'un nombre restreint d'études disponibles ne permettant pas d'exclure l'existence de certains effets. Dans ce cas, les effets ne sont pas rapportés car les études ad-hoc n'ont pas été réalisées (par exemple, absence d'étude sur les effets sur la reproduction et/ou sur le développement). Les cas d'extrapolation d'un LOAEL/C à un NOAEL/C et de l'exposition moyen terme à l'exposition long terme décrits ci-dessus peuvent être assimilés à des lacunes de la base de données, mais le CES a choisi de les traiter séparément. Le CES, comme l'US EPA (US EPA 2002b), recommande d'ajouter un FI_D quand la réalisation de nouvelles études pourrait diminuer la valeur de la VR. Son application est proposée au cas par cas sur jugement d'expert.

Ce facteur peut également prendre en compte la sévérité de l'effet (KEMI 2003; Schenk et Johanson 2010). Sont considérés comme des effets graves, les effets à l'origine d'une invalidité ou d'une incapacité permanente ou importante, menaçant la vie ou causant la mort d'animaux exposés ou causant des malformations congénitales.

6.8.1.6 Autres facteurs d'incertitude spécifiques à certaines VR

6.8.1.6.1 Facteurs d'incertitude spécifiques aux enfants

Une synthèse des positions des différents organismes sur l'applicabilité des VTR aux enfants est disponible en Annexe 11.

Si des informations existent sur le mode d'action de l'agent chimique induisant des effets critiques et sur une plus forte sensibilité des enfants, ces données doivent être considérées dans le choix du facteur d'incertitude interindividuelle FI_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 cette population, qui sera considéré comme une part du facteur d'incertitude FI_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. FI_{LB} , FI_s , FI_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 couvertes 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 manière systématique.**

Lors de la construction de VTR ou de VGAI, il est recommandé :

- en l'absence de donnée montrant une sensibilité particulière des enfants, d'appliquer un FI_H maximal de 10 ;
- en présence de données quantitatives montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes, de prendre en compte ces données pour la construction d'une VTR ou VGAI (choix de l'étude clé). La VTR ou la VGAI sera applicable à l'ensemble de la population ;
- en présence de données non exploitables pour la construction de ces VR montrant que les enfants sont plus sensibles que les adultes et lorsque la variabilité interindividuelle dans l'ensemble de la population humaine est supérieure à 10, d'utiliser un facteur d'incertitude additionnel au cas par cas pour protéger les populations sensibles. Sa valeur sera choisie par jugement d'expert.

6.8.1.6.2 Facteurs d'incertitude spécifiques aux effets sensibilisants cutanés

Pour dériver des VTR cutanées sur la base de l'induction des effets sensibilisants cutanés, des facteurs spécifiques supplémentaires peuvent être appliqués au cas par cas pour prendre en compte les incertitudes liées à l'effet du véhicule ou de la matrice et aux conditions d'exposition (Ineris 2009; ECHA 2012; Api *et al.* 2020; Api *et al.* 2008).

- Effet du véhicule ou de la matrice

Ce facteur a pour objectif de prendre en compte les incertitudes liées à la différence de véhicule et/ou matrice entre les études expérimentales et l'exposition cutanée chez l'Homme en situation réelle. En effet, l'exposition humaine réelle peut impliquer l'exposition à des sensibilisants dans une matrice plus complexe que celle des études conduites conformément aux protocoles standardisés. Elle pourrait ainsi augmenter le potentiel d'induction de la sensibilisation (par exemple, lorsque l'exposition est concomitante à un irritant ou à un agent chimique favorisant la pénétration cutanée). Dans ces cas, l'application de ce facteur supplémentaire, d'une valeur de 1 à 10, doit être envisagée en fonction des informations disponibles sur le véhicule ou la matrice pertinents et l'exposition humaine :

- un facteur de 3 peut être appliqué lorsque la matrice utilisée dans l'étude clé ne contient pas d'irritant ou ne favorise pas la pénétration cutanée ;
- un facteur de 1 lorsque la matrice est supposée similaire à celle utilisée dans l'étude clé et qu'elle n'augmente pas le potentiel sensibilisant ;
- en l'absence d'information, il est implicitement supposé un facteur de 10 (ECHA 2012; Ineris 2009).

- Effet lié aux conditions d'exposition

Ce facteur, d'une valeur de 1 à 10, est à envisager lorsque les conditions établies expérimentalement diffèrent de l'exposition réelle chez l'Homme (conditions d'exposition non prises en compte dans l'évaluation de l'exposition). Il s'agit notamment de l'exposition des différentes parties du corps, de l'intégrité de la peau, de l'occlusion de la peau exposée, du fait que le produit est rincé après application (« *rinse-off* ») ou laissé sur la peau (« *leave-on* »), ou de différences dans la fréquence d'exposition entre l'étude clé et la situation réelle d'exposition chez l'Homme.

L'exposition répétée est importante à considérer car elle peut conduire à l'induction d'une sensibilisation cutanée à des niveaux d'exposition inférieurs au seuil d'induction établi expérimentalement. Ce phénomène a été rapporté dans des études animales ou humaines. Cependant, les conditions de survenue de ce phénomène avec la plupart ou seulement certains agents chimiques sensibilisants, et le(s) mécanisme(s) impliqué(s) (ex. libération lente de l'agent chimique initialement lié vers les couches supérieures de la peau, accumulation de l'agent chimique) ne sont pas connus. Ainsi, l'application d'un facteur pour tenir compte de l'incertitude liée à l'exposition répétée doit être prise en compte dans le calcul de la $VTR_{cutanée}$. L'application de ces facteurs doit être décidée par jugement d'experts et justifiée au cas par cas.

6.8.1.7 Approche probabiliste

L'Anses a également initié une réflexion sur la mise en place d'une approche probabiliste dans l'établissement des VLEP. L'intérêt potentiel d'une telle démarche mais aussi les limites sont discutées dans un rapport méthodologique qui traite de façon détaillée cette approche (Anses 2014c). L'intérêt majeur de la mise en place d'une approche probabiliste est qu'en attribuant à chaque FI une distribution de probabilité, elle évite de recourir à la multiplication systématique de situations « maximalistes ». Les paramètres associés aux distributions théoriques des FI dans le cadre de cette approche sont décrits dans le Tableau 11.

Certains facteurs peuvent ainsi être affinés, notamment le FI_H en lien avec la variabilité interindividuelle à partir d'ajustements spécifiques à l'agent chimique pour la cinétique, la dynamique ou la prise en compte de l'ensemble. La collecte de données concernant la variabilité humaine permet d'évaluer les facteurs d'ajustement spécifiques aux agents chimiques en tenant compte de la variabilité liée aux enzymes/transporteurs et/ou effets pertinents entre les sous-groupes, ainsi que des caractéristiques spécifiques aux sous-groupes telles que l'âge et l'ascendance génétique pour l'évaluation des risques (Testai *et al.* 2021).

Tableau 11 : Paramètres associés aux distributions théoriques des facteurs d'incertitude dans le cadre d'une approche probabiliste

Acronyme	Interprétation des FI	Forme de la distribution	5 ^{ème} percentile	95 ^{ème} percentile
FI_A	Différences inter-espèces pharmacocinétique/pharmacodynamique	log-normal	1	10
FI_H	Variabilité interindividuelle cinétique/dynamique	log-normal	1	5
FI_L	LOAEL/C à NOAEL/C	log-normal	1	10
FI_s	Différences de durée d'exposition	log-normal	1	10
FI_D	Qualité de la base de données	uniforme	1	10

Cette approche ne vise pas à se substituer à un jugement d'expert, en particulier, lorsque des informations spécifiques existent pour un agent chimique ou une classe d'agent chimique donnée.

Comme préconisé dans le rapport méthodologique de l'Anses (Anses 2014c), une phase pilote devrait être initiée afin d'évaluer les apports de cette approche probabiliste. À l'issue de cette évaluation, cette démarche pourrait compléter l'approche déterministe dans le processus de décision finale. D'autres organismes tels que l'institut fédéral allemand pour l'évaluation des risques (BfR) ont également développé ce type d'approche et l'ont appliquée (ex. BPA (BfR 2023)). Ainsi, il serait nécessaire de comparer les approches des différents organismes et celle de l'Anses.

6.8.2 Construction de la VR à seuil

Les VR pour les agents chimiques exerçant des effets à seuil sont établies en divisant le PoD identifié dans l'étude clé, ajusté le cas échéant, par le produit des facteurs d'incertitude (FI global) (Équation 12).

$$VR = PoD \text{ ajusté} / FI \text{ global}$$

Équation 12

Elle s'exprime en unités de masse par kilogramme de poids corporel par jour (ex mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ ou en µg.kg pc⁻¹.j⁻¹) pour une exposition par voie orale, et en unités de masse par mètre-cube d'air (ex. mg.m⁻³ ou en µg.m⁻³) pour une exposition par voie respiratoire. Pour les VGAI et les VLEP, des valeurs arrondies sont retenues.

Les VR sont présentées selon le Tableau 2.

Lors de la construction de la VR, les informations disponibles concernant les populations sensibles au regard de la population étudiée (travailleurs, population générale) sont systématiquement évaluées. La variabilité des réponses entre individus à un même niveau d'exposition et l'existence de populations sensibles peut impliquer que la VR recommandée ne puisse pas apporter une protection pour toute la population étudiée. Dans ce cas, le CES le précise clairement dans ses recommandations pour les populations cibles.

6.9 Effets sans seuil

Il existe différentes méthodes de construction de VR sans seuil proposées par les organismes de référence nationaux et européens. Sur certains points méthodologiques, il n'existe à l'heure actuelle ni consensus scientifique, ni décision harmonisée. Aussi, une revue des méthodes pratiquées par ces organismes est présentée en Annexe 12. Il existe 2 approches :

- le calcul d'un excès de risque unitaire (ERU) correspondant à la pente de l'extrapolation aux faibles doses retenue par de nombreux organismes (US EPA, OEHHA, Santé Canada, RIVM, ECHA, SCOEL, BAuA – AGS, Health Council of the Netherlands). Lorsque les données disponibles investiguent des effets sur la santé aux plus faibles concentrations (sans seuil discernable), l'ERU est calculé à partir de la pente de l'interpolation linéaire de la courbe aux faibles doses (ex : VTR PM ; Anses 2022) (Figure 10) ;
- le calcul d'une marge d'exposition (MoE) qui permet d'identifier un niveau de préoccupation sanitaire (Efsa, ECHA, Jecfa) (cf. chapitre 6.10).

La majorité des organismes dérivant des VR applique l'extrapolation aux faibles doses. Au niveau européen, l'Efsa préconise uniquement l'approche MoE tandis que l'ECHA propose les 2 approches.

Pour l'élaboration d'une VR sans seuil, le CES recommande de suivre la démarche fondée sur le calcul d'un ERU. Néanmoins, une approche par MoE peut être appliquée quand une VR ne peut être élaborée ou dans certains domaines (ex. santé alimentation).

6.9.1 Calcul d'une VR sans seuil

Une VR fondée sur un effet sans seuil de toxicité peut être construite en admettant une relation entre l'exposition et la probabilité d'occurrence supplémentaire de l'effet néfaste due à une exposition donnée.

L'ERU correspond à l'excès de risque d'apparition d'un effet néfaste sur la santé pour des individus exposés durant leur vie (entièrre ou professionnelle) à une unité de concentration d'exposition (aussi appelé « unité de dose » lorsque cela se rapporte à une concentration biologique) par rapport à des individus non exposés. Il correspond à l'inverse d'une

dose/concentration et est exprimé en $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ pour une exposition par voie orale ou cutanée, et en $(\text{mg} \cdot \text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition par inhalation.

Selon le type de VR, cette VR sans seuil peut être un ERU accompagné de niveaux de concentration correspondant à différents excès de risque individuel (ERI) (cf. chapitre 6.9.3).

La détermination d'un niveau de risque acceptable parmi les ERI proposés est une décision qui incombe au gestionnaire de risques.

Les VR sans seuil sont généralement établies à partir des relations dose-réponse/effet observées chez des animaux de laboratoire et, de plus en plus, souvent à partir d'études épidémiologiques. Dans la plupart des cas, les études chez l'animal portent sur de fortes doses de l'agent chimique et des extrapolations sont effectuées aux faibles doses. L'US EPA fait l'hypothèse par défaut que les risques sont proportionnels aux doses reçues, c'est-à-dire qu'ils décrivent une relation linéaire. Dans ce cas, la proportionnalité veut qu'un risque résiduel demeure même si la dose est très faible. Le consensus actuel est **l'utilisation de l'extrapolation aux faibles doses en réalisant par défaut une extrapolation linéaire à l'origine à partir du PoD, ajusté le cas échéant**. Celle-ci est réputée plus protectrice pour la santé publique (US EPA 2005a, 2005b). **Pour certains agents chimiques naturellement présents dans l'environnement ou ubiquitaires pour lesquels l'exposition zéro est impossible (ex. particules de l'air ambiant, radon), l'extrapolation à l'origine n'est pas pertinente. Une interpolation est alors à privilégier** (Figure 10).

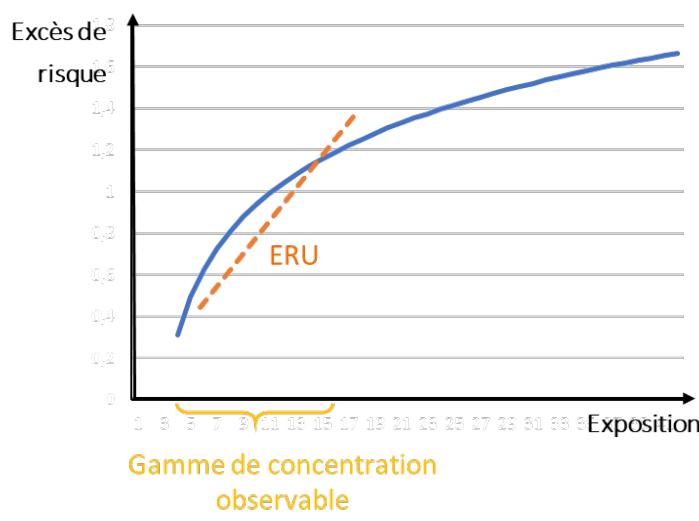
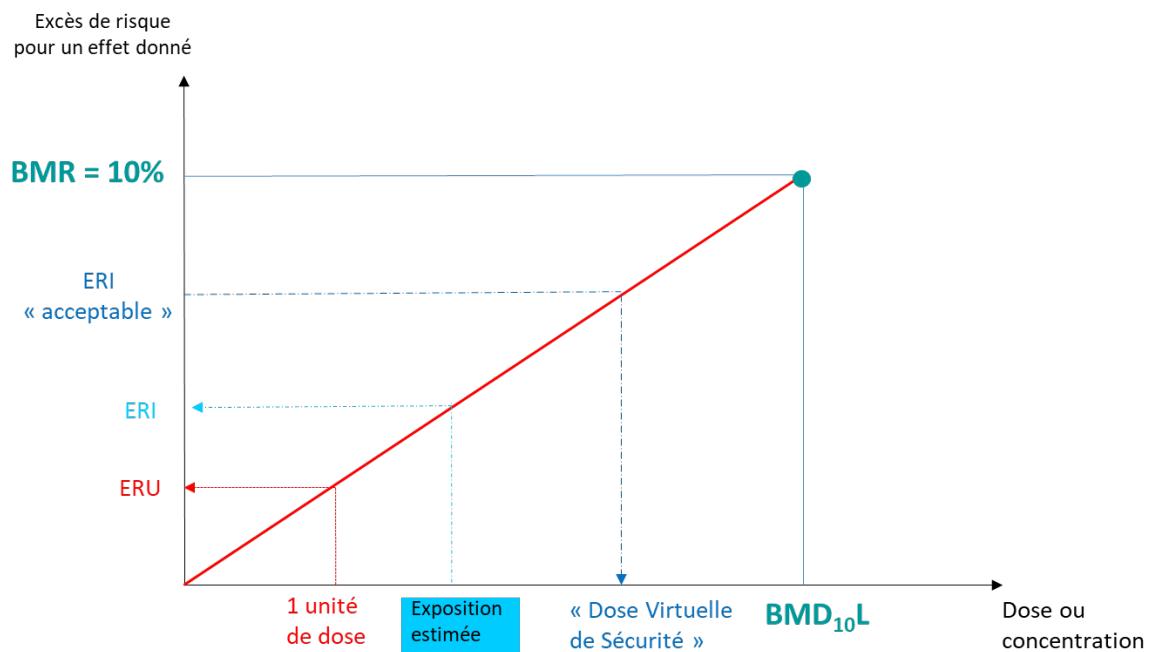


Figure 10 : Interpolation

6.9.1.1.1 À partir des NOAEL/C, LOAEL/C ou BMDL/BMCL

L'ERU correspond à la VR sans seuil calculée à partir du PoD (NOAEL/C ; LOAEL/C ; BMDL/BMCL), ajusté le cas échéant, suivi d'une étape d'extrapolation à l'origine (Figure 11). Cette extrapolation à l'origine est réalisée par régression linéaire simple à partir du PoD jusqu'à l'origine. Si le PoD correspond à un niveau d'effet excédentaire de x%, le facteur de pente (*slope factor*) correspond à x% / PoD ; c'est donc un risque par unité de dose. La pente de la droite reliant le PoD à l'origine représente l'ERU. La figure ci-dessous illustre la manière dont s'effectue une telle construction lorsque le PoD est une BMDL/BMCL pour une BMR de 10%.

Pour réduire la surestimation des risques inhérents à l'extrapolation linéaire, un modèle non linéaire satisfaisant mieux aux critères statistiques de la qualité de l'ajustement des données peut être proposé.



BMR : benchmark response ; BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose

ERI : excès de risque individuel ; ERU : excès de risque unitaire

Figure 11 : Illustration graphique de la détermination d'un ERU à partir d'une BMD_{10L}

6.9.1.1.2 À partir des fonctions exposition-risque

L'ERU est calculé à partir de l'excès de risque vie entière (ELR, *excess lifetime risk*). Il correspond à la pente obtenue par extrapolation linéaire à l'origine de la courbe représentant l'ELR quand les concentrations dans l'étude épidémiologique sont plus élevées que les concentrations auxquelles est destinée la VR. Quand les concentrations dans l'étude épidémiologique sont similaires à celles auxquelles sont destinées la VR, l'ERU correspond à la pente obtenue à partir d'un modèle linéaire reliant l'ELR à la concentration sur une gamme de concentrations prédéfinie. En complément, un modèle non linéaire peut être utilisé s'il permet de mieux prédire la relation entre l'ELR et la concentration (ex : VTR PM (Anses 2023a)). L'ELR représente la probabilité sur la vie entière d'occurrence de l'effet critique lié à une exposition pendant toute la vie (jusqu'à 70 ans, 75 ans, 84 ans ou autre suivant le contexte et l'approche utilisée). Il vient s'ajouter à la probabilité d'occurrence de fond de l'évènement non liée à cette exposition.

Deux approches sont typiquement utilisées pour exprimer l'ELR en fonction de différents niveaux d'exposition, qui peuvent toutes deux s'appliquer avec les fonctions concentration-risque rapportées dans les études épidémiologiques et sélectionnées lors de l'étape du choix du PoD :

- **approche dite simple** qui consiste à soustraire le risque de la population non exposée à celui de la population exposée ;
- **approche par risque cumulatif** qui consiste à soustraire le risque cumulé vie entière de la population non exposée de celui de la population exposée, par l'utilisation de table de survie ou d'incidence.

L'approche par table de survie est à privilégier (cf. chapitre 6.9.1.1.2.2) quand les données nécessaires (incidence ou mortalité) par classes d'âge en France pour l'effet critique sont disponibles (ex : VTR PM (Anses 2023a), VTR 1,3-butadiène (Anses 2022b)).

Dans les études chez l'Homme, l'observation directe du risque vie entière est rare. Néanmoins, des analyses épidémiologiques du risque de maladie sur des périodes de temps plus courtes peuvent être utilisées pour calculer le risque vie entière sous l'hypothèse que la relation exposition-risque (maladie ou décès) est applicable aux différents âges (s'il n'existe pas suffisamment de données épidémiologiques pour fournir des relations exposition-risque spécifiques selon l'âge, des données empiriques peuvent être utilisées et aucune hypothèse n'est alors nécessaire).

6.9.1.1.2.1 Calcul de l'ELR selon l'approche dite simple

Afin d'estimer l'ELR de l'effet critique en lien avec une exposition, l'approche dite simple utilise la probabilité P de survenue de l'effet critique dans une population non exposée (appelé risque de fond vie entière) et le risque RR ⁸¹ issu d'une étude épidémiologique (Van Wijngaarden et Hertz-Pannier 2004). L'équation utilisée correspond au calcul d'un risque additionnel tel que défini par Vaeth et Pierce (Vaeth et Pierce 1990) et l'US EPA (US EPA 1992) (Équation 13).

$$ELR_{risque\ additionnel} = RR \times P - P = P \times (RR - 1) \quad \text{Équation 13}$$

Avec P : risque de fond vie entière pour l'effet critique (par exemple, un taux d'incidence ou de mortalité dans une population non exposée d'intérêt)

RR : risque relatif reliant l'exposition et l'effet critique rapporté dans l'étude épidémiologique (sélectionnée à l'étape précédente).

Lorsque le risque de fond vie entière en l'absence d'exposition n'est pas connu ou ne peut pas être connu (par exemple, pour l'exposition à la pollution de l'air ambiant), l'ELR peut être estimé avec l'Équation 14 pour éviter toute surestimation injustifiée avec l'Équation 13.

$$ELR = P_{étude} \times \ln(RR) \quad \text{Équation 14}$$

Avec $P_{étude}$: taux d'incidence de l'effet critique observé dans l'étude épidémiologique sélectionnée pour documenter le RR .

Selon Röösli *et al.*, si la relation entre l'incidence et l'exposition est linéaire et que les données sont ajustées par un modèle de régression de Poisson, le véritable ELR pourrait être estimé plus précisément par cette Équation 14 dans le cas de RR faibles (Röösli *et al.* 2003).

L'ELR peut également être calculé sous la forme d'un extra-risque (Équation 13) tel que défini par Vaeth et Pierce (Vaeth et Pierce 1990) et l'US EPA (US EPA 1992). L'introduction d'un facteur $1/(1-P)$ dans l'Équation 13 reflète le fait que l'ELR pour l'effet critique ne peut être appliqué que sur la part de la population ne présentant pas l'effet critique :

$$ELR_{extra-risque} = (RR \times P - P) / (1 - P) \quad \text{Équation 15}$$

L'ELR_{extra-risque} (Équation 15) est l'approche la plus communément utilisée par l'US EPA dans le cadre de l'évaluation des risques associés à l'exposition chronique aux cancérogènes, bien que l'approche précédente (Équation 13) ait été utilisée dans certaines circonstances (US EPA 1992). Lorsque le risque de fond est « important », l'ELR_{extra-risque} obtenu sous la forme d'un

⁸¹ Comme mentionné précédemment, les fonctions concentration-risque prenant la forme d'un OR ou d'un HR peuvent être considérées équivalentes à un RR sous certaines hypothèses raisonnables (proportionnalité du risque au cours du temps pour HR) ou conditions d'applications (incidence de l'évènement de santé <10 % dans la population générale pour OR).

extra risque (Équation 15) est plus élevé que celui obtenu par l'ELR_{risque additionnel} (Équation 13). Lorsque le risque de fond est faible, alors les deux types d'ELR sont quasiment équivalents.

Dans le cas d'une exposition ubiquitaire concernant l'ensemble de la population (ex. : exposition aux particules de l'air ambiant), le risque de fond vie entière P ne peut pas être calculé (car il n'existe pas de population non exposée). Une adaptation de l'Équation 15, multipliant P par l'inverse du risque RR (Korte *et al.* 2000; Nasari *et al.* 2016; Anses 2023a), appelée « approche décrémentale », permet alors de calculer un ELR avec l'effet de l'exposition d'intérêt retiré (Équation 16).

$$\text{ELR décrémental} = (P - P/RR) / (1 - P/RR) \quad \text{Équation 16}$$

Dans les équations 13, 15 et 16, le RR peut être exprimé soit comme une fonction log-linéaire de l'exposition à partir de l'équation suivante (Équation 17), soit comme une fonction non linéaire de l'exposition (modèle mathématique), permettant ainsi de représenter l'ELR en fonction de différents niveaux d'exposition.

$$RR = e^{(\beta \times \text{expo})} \quad \text{Équation 17}$$

Avec β : coefficient de régression entre la variation de la concentration d'exposition et le risque associé

Peu d'études épidémiologiques possèdent une durée de suivi suffisante pour caractériser une exposition sur la vie entière. Une conversion pour une exposition vie-entième sur la carrière professionnelle est proposée pour l'approche simple, en prenant en compte le nombre de jours travaillés par an et le débit respiratoire (m^3 par jour) pouvant varier selon l'activité professionnelle (Van Wijngaarden et Hertz-Pannier 2004).

Van Wijngaarden and Hertz-Pannier décrivent plusieurs étapes successives de l'approche simple pour le calcul d'ELR (Figure 12) pour le risque de cancer en lien avec une exposition professionnelle (Van Wijngaarden et Hertz-Pannier 2004).

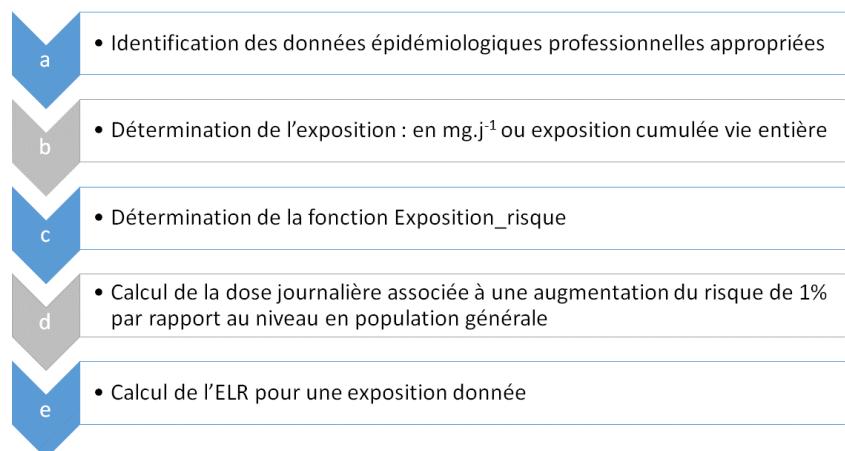


Figure 12 : Étapes consécutives pour le calcul d'excès de risque vie entière (ELR) selon l'approche simple (Van Wijngaarden et Hertz-Pannier 2004)

Les calculs nécessaires pour certaines étapes sont précisés dans l'Annexe 13 et illustrés par l'exemple du risque de cancer du larynx en lien avec l'exposition vie entière au perchloroéthylène (Van Wijngaarden et Hertz-Pannier 2004).

6.9.1.1.2.2 Calcul de l'ELR selon l'approche table de survie

Une table de survie (ou table de mortalité) rassemble les probabilités conditionnelles de survenue d'un évènement sanitaire, par tranches d'âge⁸² (et sexe parfois), au sein d'une population réelle ou fictive (Goldbohm *et al.* 2006; Steenland *et al.* 1998; Vaeth et Pierce 1990; Van Den Brandt *et al.* 2002). Ces probabilités sont dites conditionnelles car elles représentent la probabilité de survenue de l'effet critique conditionnellement à la survie des individus d'une tranche d'âge à la suivante – d'où la dénomination « table de survie ». Historiquement, ces tables ont d'abord considéré les données de mortalité mais elles peuvent être utilisées avec des données d'incidence avec quelques adaptations en fonction des données disponibles et des effets considérés (1,3-butadiène (Anses 2022b) ; VTR PM (Anses 2023a)).

L'approche par table de survie a notamment été utilisée pour construire des VR sans seuil caractérisant la survenue de cancers en fonction de l'exposition à un agent chimique ou à un radionucléide à partir d'études épidémiologiques clés en milieu professionnel (Goldbohm *et al.* 2006; ECHA 2019; US EPA 2002a, 2011c; NRC 1988; US EPA 2002b). Les tables de survie sont également utilisées dans les domaines des évaluations quantitatives d'impact sanitaire de la pollution atmosphérique (HEI 2020; OMS 2020a; Santé publique France 2019) et de la sécurité chimique (ECHA 2012).

L'approche par table de survie comprend plusieurs étapes calculatoires successives, permettant d'estimer R_0 et R_x entrant dans le calcul de l'ELR (Tableau 12) :

1) R_0 représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'effet critique dans une population non exposée – c'est le risque de fond vie entière. La vie entière correspond ici à l'amplitude des tranches d'âge considérée dans la table de survie (de 1 à 84 ans dans l'exemple en Tableau 12A). Le calcul de R_0 nécessite deux types de données primaires dans la population non exposée (en bleu dans le Tableau 12), qui doivent être disponibles par tranches d'âge : la probabilité de décès toutes causes confondues des individus et la probabilité de survenue de l'effet critique ;

2) R_x représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'effet critique dans une population exposée. En plus des données exploitées et valeurs calculées pour R_0 , le calcul de R_x utilise le risque rapporté dans une étude épidémiologique reliant un niveau d'exposition et l'effet critique (c.-à-d. une fonction concentration-risque). L'exposition peut être considérée moyenne ou cumulée ;

3) L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque :

$$ELR = \frac{Rx - R_0}{1 - R_0} \quad \text{Équation 18}$$

Les risques R_0 et R_x sont calculés en appliquant au taux de survenue de l'effet critique « de fond » dans la population non exposée à chaque âge ou chaque classe d'âge, l'estimation du risque établi dans l'étude épidémiologique. Le taux de mortalité toutes causes doit également être réparti entre le taux de mortalité de la maladie d'intérêt, qui est affecté par l'exposition d'intérêt, et le taux des autres causes de décès pour construire une table de survie pour une population exposée. Deux situations complémentaires peuvent être prises en compte :

1. si les autres causes de décès ne sont pas influencées par l'exposition d'intérêt, les taux spécifiques à l'âge sont ajoutés aux taux « prévus » (influencés par l'exposition) pour la maladie d'intérêt pour obtenir le taux « prévu » pour les décès toutes causes ;
2. si les autres causes de décès sont influencées par l'exposition d'intérêt, les taux de mortalité pour ces causes doivent être modifiés en fonction des modèles ou RR appropriés (Van Den Brandt *et al.* 2002).

⁸² Une table de survie est habituellement appelée « table de survie abrégée » lorsqu'elle est dérivée pour des tranches d'âge (de 5 ans par exemple : <1, 1-5, 6-10, 11-15, etc.) au lieu des années d'âge. Cependant, par souci de simplification de la formulation, cette distinction n'est pas faite dans le présent document.

Il est directement applicable lorsque les taux d'incidence (ou de mortalité) de la pathologie d'intérêt (effet critique) attribuables à l'exposition à l'agent chimique en population générale sont négligeables en comparaison des taux d'incidence (ou de mortalité) de fond. R_0 correspond ainsi bien à un risque de fond non influencé par l'exposition. Mais ce n'est pas toujours le cas.

Quand l'exposition d'intérêt est ubiquitaire et qu'il n'existe donc pas de population non exposée (ex. : exposition à la pollution de l'air ambiant extérieur – VTR PM (Anses 2023a), le risque de fond R_0 ne peut pas être considéré comme non influencé par l'exposition d'intérêt. L'approche par table de survie « décrémentale » (Tableau 12B), telle que proposé par Korte *et al.* (Korte *et al.* 2000)⁸³, permet de retirer l'effet de l'agent chimique d'intérêt dans le risque de fond de la population générale et :

- 1) R'_0 représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'effet critique dans la population générale – c'est le risque de fond vie entière. Cette probabilité prend en compte l'ensemble des facteurs influençant la survenue de l'effet critique, y compris l'effet de l'exposition ubiquitaire d'intérêt. Le calcul de R'_0 reprend les mêmes données et étapes que pour R_0 ;
- 2) R'_x représente la probabilité conditionnelle cumulée, tout au long de la vie, de survenue de l'effet critique avec l'effet de l'exposition ubiquitaire d'intérêt retiré. Pour ce faire, le calcul de R'_x utilise l'inverse du risque rapporté dans l'étude épidémiologique reliant un niveau d'exposition et l'effet critique (c.-à-d. une fonction concentration-risque) ;
- 3) L'ELR se calcule sous la forme d'un extra-risque :

$$ELR = \frac{R'_0 - R'_x}{1 - R'_x} \quad \text{Équation 19}$$

Les étapes permettant de calculer R'_0 et R'_x sont visibles dans le Tableau 12B.

La construction de tables de survie nécessite au préalable le recueil des données suivantes :

- a. la distribution des niveaux d'exposition dans la population visée par la construction de la VR. Dans la mesure du possible, la forme de la distribution dans la population sera utilisée. À défaut, une distribution fictive pourra être appliquée. En cas d'un temps de latence important entre l'exposition et l'apparition de la maladie, une distribution de l'exposition passée sera plus appropriée pour estimer les risques actuels. Si possible, la gamme des niveaux d'exposition de la population visée par construction de la VR sera concordante avec, ou à défaut, chevauchera celle de la population des études épidémiologiques. Si ce n'est pas le cas, il est important de souligner que la relation entre l'exposition et l'effet critique X est extrapolée en deçà des niveaux d'exposition observés. De plus, si l'exposition varie selon l'âge et/ou le sexe, il serait idéal d'avoir des données d'exposition selon ces deux facteurs ;
- b. le taux d'incidence ou de mortalité de l'effet critique pour chaque classe d'âge dans la population visée par construction de la VR ;

⁸³ La méthode de la « table de survie décrémentale » a été utilisée par Korte *et al.* pour calculer l'excès de risque vie entière de leucémie attribuable au benzène chez les fumeurs (Korte *et al.* 2000). Avec cette méthode, l'ELR induit par le benzène chez les fumeurs de tabac est défini comme suit : $ELR_{benzène} = R(\text{fumeurs}) - R(\text{fumeurs sans risque benzène})$ où $R(\text{fumeurs})$ est le risque vie entière chez les fumeurs et $R(\text{fumeurs sans risque benzène})$ est le risque vie entière chez les fumeurs avec l'effet du benzène retiré. Pour obtenir le risque vie entière chez les fumeurs avec l'effet du benzène retiré, Korte *et al.* ont construit des tables de survie dans lesquelles les taux de mortalité par leucémie chez les fumeurs pour chaque classe d'âge ont été divisés par la fonction C-R. Ainsi, en utilisant l'inverse de la fonction concentration-risque, ils ont obtenu les taux de mortalité et *in fine* le risque vie entière pour une population de fumeurs non exposés au benzène.

- c. le taux de mortalité toutes causes dans la population pour laquelle on veut dériver une VR dans chaque classe d'âge de la population cible, et si nécessaire par sexe – si les risques y sont supposés différents.

La table de survie commence à la naissance ou à l'âge de la première exposition professionnelle et se termine à une durée de vie « maximale » (ex : 90 ans) ou à une durée de vie moyenne ou médiane (ex. : 75 ou 80 ans dans de nombreux pays d'Europe).

Elle est construite pour chaque niveau d'exposition avec le RR pour ce niveau d'exposition. La mesure de l'exposition doit correspondre à celle utilisée dans l'étude épidémiologique (ex. : ppm-an).

Si un niveau d'exposition moyen (ex : une concentration moyenne annuelle en ppm) a été utilisé dans l'étude épidémiologique clé, alors ce niveau d'exposition peut être théoriquement appliqué à tous les âges. Si l'étude épidémiologique clé utilise une exposition cumulée (ex : une concentration en ppm.an), il faudra alors recalculer ces expositions cumulées pour les différentes classes.

Tableau 12 : Étapes de calcul dans une table de survie : A : modèle de l'US EPA ; B : adaptation décrémentale du modèle de l'US EPA (US EPA 2011c); US EPA (2011d)

A		Étapes de calcul pour R_0 , risque de fond vie entière dans la population <u>non exposée</u>							Étapes de calcul pour R_x , risque vie entière dans la population <u>exposée</u>						
Inter valle ou tranche d'âge	Mortalité toutes causes sur intervalle i	Survenue de l'événement E sur intervalle i	Taux de mortalité toutes causes sur intervalle i	Probabilité de survie <u>sur</u> intervalle i sans survenue de l'événement E	Probabilité de survie <u>jusqu'à</u> intervalle i sans survenue de E	Taux de survenue de l'événement E sur intervalle i	Probabilité <u>conditionnelle de</u> survenue de E sur intervalle i	Durée d'expo sition	Exposition cumulée ou moyenne pour la durée d'exposition	Probabilité de survenue de E sur intervalle i en lien avec l'exposition (exploitation du risque β rapporté dans une étude épidémiologique)	Taux de mortalité toutes causes chez les exposés sur intervalle i	Probabilité de survie <u>sur</u> intervalle i sans survenue de E chez les exposés	Probabilité de survie <u>jusqu'à</u> intervalle i sans survenue de E chez les exposés	Probabilité <u>conditionnelle de</u> survenue de E sur intervalle i chez les exposés	
	C_i	D_i	E_i	F_i	G_i	H_i	I_i	J_i	K_i	L_i	M_i	N_i	O_i	P_i	
	$10^5/\text{an}$	$10^5/\text{an}$	$(C_i \cdot A_{ni})/10^5$	$\exp(-E_i)$	$G_{i-1} * F_{i-1}$	$(D_i \cdot A_{ni})/10^5$	$(H_i/E_i) * G_i * (1-F_i)$		$\text{PoD} \times J_i \times$ conversion*	$H_i * \exp(\beta * K_i)$	$E_i + (L_i - H_i)$	$\exp(-M_i)$	$N_{i-1} * O_{i-1}$	$(L_i/M_i) * O_i * (1 - N_i)$	
<1															
1-4															
(...)															
80-84															
							$R_0 = \sum_i I_i$								$R_x = \sum_i P_i$
B		Etapes de calcul pour R'_0 , risque de fond vie entière dans la population générale <u>exposée</u>							Etapes de calcul pour R'_x , risque vie entière de la population générale avec l' <u>effet de</u> <u>l'agent chimique retiré</u>						
Inter valle ou tranche d'âge	Mortalité toutes causes sur intervalle i	Survenue de l'événement E sur intervalle i	Taux de mortalité toutes causes sur intervalle i	Probabilité de survie <u>sur</u> intervalle i sans survenue de l'événement E	Probabilité de survie <u>jusqu'à</u> intervalle i sans survenue de E	Taux de survenue de l'événement E sur intervalle i	Probabilité <u>conditionnelle de</u> survenue de E sur intervalle i		Exposition moyenne	Probabilité de survenue de E sur intervalle i <u>sans</u> <u>l'exposition</u> (exploitation du risque β rapporté dans une étude épidémiologique)	Taux de mortalité toutes causes sur intervalle i	Probabilité de survie <u>sur</u> intervalle i sans survenue de E	Probabilité de survie <u>jusqu'à</u> intervalle i sans survenue de E	Probabilité <u>conditionnelle de</u> survenue de E sur intervalle i	
	C_i	D_i	E_i	F_i	G_i	H_i	I_i		K_i	L_i	M_i	N_i	O_i	P_i	
	$10^5/\text{an}$	$10^5/\text{an}$	$(C_i \cdot A_{ni})/10^5$	$\exp(-E_i)$	$G_{i-1} * F_{i-1}$	$(D_i \cdot A_{ni})/10^5$	$(H_i/E_i) * G_i * (1-F_i)$			$H_i / \exp(\beta * K_i)$	$E_i + (L_i - H_i)$	$\exp(-M_i)$	$N_{i-1} * O_{i-1}$	$(L_i/M_i) * O_i * (1 - N_i)$	
<1															
1-4															
(...)															
80-84															
							$R'_0 = \sum_i I_i$								$R'_x = \sum_i P_i$

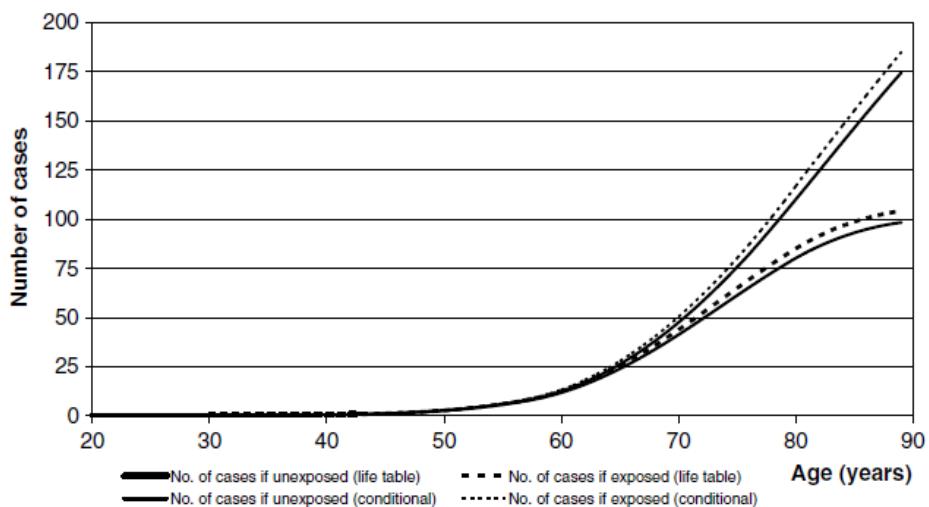
A_{ni} : nombre d'années dans l'intervalle d'âge i ; * Si nécessaire, conversion de l'exposition professionnelle en population générale en prenant en compte le nombre de jours travaillés par an et la différence de volume respiratoire (365j/240 j x 20 m³/10m³). Le PoD peut être une exposition cumulée (ppm.année) ou une concentration (ppm par ex).

6.9.1.1.2.3 Comparaison des 2 approches

Par construction, l'ELR obtenu avec l'approche par table de survie est considéré plus précis que celui obtenu par l'approche dite simple. En effet, les tables de survie permettent le calcul de probabilités conditionnelles à la survie d'une tranche d'âge à l'autre, prenant ainsi en compte l'existence de potentiels risques compétitifs⁸⁴, différents de l'évènement de santé d'intérêt, et ce tout au long de la vie, i.e. les risques liés à d'autres maladies ou causes de décès que celle d'intérêt. Par ailleurs, si les données correspondantes sont disponibles, les tables de survie autorisent la prise en compte de :

- la variation du risque (RR ou β) au cours de la vie ;
- l'évolution du risque de fond non liée à l'exposition d'intérêt en fonction de l'âge ;
- l'existence d'un temps de latence entre l'exposition et la survenue de l'évènement de santé.

En comparaison, l'approche dite simple repose uniquement sur la probabilité moyenne d'occurrence d'un évènement de santé, sans considérer les différences selon l'âge ou les éventuels risques compétitifs qui pourraient impacter cette probabilité. Enfin, il est à noter que la différence entre les ELR calculés selon ces deux approches tend à augmenter aux âges avancés (Figure 13) (Goldbohm *et al.* 2006), avec un ELR plus élevé rapporté par l'approche dite simple. Cette méthode est donc plus conservatrice. Ce résultat s'explique par l'absence de prise en compte des risques compétitifs, dont l'impact augmente avec l'âge car la mortalité toutes causes présente un impact fort aux âges avancés. Goldbohm *et al.* suggèrent que l'approche par table de survie est à privilégier mais peut être remplacée par l'approche dite simple si le risque de fond de la pathologie est faible, et si le risque lié à l'agent chimique (RR ou β) est faible, ou si l'âge auquel le risque est considéré pertinent est relativement faible (<70 ans).



Risque de cancer du poumon au cours de la vie dans une cohorte de 1000 hommes néerlandais, sur la base des taux de mortalité en 1997 selon la méthode des tables de survie et la méthode dite simple. Exposition supposée à une concentration ambiante de $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ sur le lieu de travail de l'âge de 20 à 60 ans et relation exposition-risque basée sur un RR de 2,5 pour une exposition cumulée à 1 mg.m^{-3} . Les différences entre les courbes des exposés (trait plein) et des non-exposés (trait pointillé) représentent les ELR à chaque âge.

Figure 13 : Exemple d'excès de risque vie entière (ELR) (exprimés en nombre de cas) calculés par l'approche dite simple (traits pointillés) et l'approche par table de survie (traits pleins) selon l'âge (Goldbohm *et al.* 2006)

⁸⁴ Un risque compétitif est la survenue d'une situation ou d'un évènement (autre que celle ou celui d'intérêt) impactant fondamentalement la probabilité d'occurrence de l'évènement de santé d'intérêt. Dans ce cas précis, c'est le décès – quel qu'en soit la cause – qui est considéré comme risque compétitif.

Le CES recommande de privilégier l'utilisation de l'approche par table de survie lorsque les données sont disponibles. Quand celle-ci n'est pas possible en raison de l'indisponibilité des données ou non requise en raison de la tranche d'âge relativement jeune de survenue de l'évènement de santé (ex. : faible poids de naissance, asthme pédiatrique), l'approche dite simple est utilisée pour calculer les ELR. A noter que seule l'approche dite simple est préconisée pour les périodes d'études courtes⁸⁵ car les tables de survie n'ont pas été développées à cette fin.

6.9.1.1.2.4 Calcul de l'ERU à partir de l'ELR

L'ERU correspond à la pente obtenue par extrapolation linéaire à l'origine de la courbe représentant l'ELR quand les concentrations dans l'étude épidémiologique sont plus élevées que les concentrations auxquelles est destinée la VR. Si la forme de la fonction n'est pas linéaire, il peut être décidé de procéder à une extrapolation linéaire à l'origine à partir d'une certaine exposition ou d'un certain niveau d'excès de risque. Par exemple, cette approche a permis à l'US EPA de dériver des PoD, correspondant au niveau d'exposition associé à un niveau de réponse défini *a priori* (extra-risque de 10, 1 ou 0,1 %) pour différents agents chimiques (ex. : trichloréthylène (US EPA 2011c) ; 1,3-butadiène (US EPA 2002a)), PoD à partir desquels l'extrapolation a été réalisée pour dériver des ERU (Stayner *et al.* 2000).

Lorsque les expositions dans l'étude épidémiologique sont du même niveau que celles des populations auxquelles est destinée la VR, l'ERU correspond à la pente obtenue par l'interpolation linéaire à l'origine obtenue à partir des points décrivant la courbe de l'ELR sur la gamme de concentrations prédefinie en vérifiant que la relation concentration-ELR suit une tendance linéaire (Figure 10) (ex. : VTR PM) (Anses 2023a). Si la forme de la fonction n'est pas linéaire (ex : tendance non linéaire observée et un coefficient de détermination de la droite de régression linéaire simple inférieur à 0,8), il peut être décidé de calculer un ERU par une interpolation linéaire sur chacun des intervalles de concentration composant la gamme de concentrations et pour lesquels la relation concentration-ELR suit une tendance linéaire.

6.9.2 Applicabilité des VTR sans seuil aux enfants

Le facteur d'ajustement pour calculer les risques cancérogènes chez les enfants, ou *age dependent adjustments factors* (ADAF) proposé par l'US EPA, est aujourd'hui appliqué à quelques agents chimiques cancérogènes 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 agents chimiques 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 substances cancérogènes et mutagènes ;
- l'US EPA s'est fondée uniquement sur les études répétées (4 agents chimiques seulement) pour calculer les ADAF en considérant que le protocole 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 agents chimiques pourrait être plus important et pourrait saturer les mécanismes de réparation de l'ADN existant à des niveaux d'exposition environnementale ;

⁸⁵ < 5 ans : taille minimale des classes d'âge disponibles auprès du CépiDC (centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) pour construire les tables de survie.

- 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 un agent chimique est cancérogène et 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 agents chimiques. Pour cette raison, l'application d'un même ADAF par défaut pour des groupes d'âge pour tous les agents chimiques avec un mode d'action mutagène pourrait être inadapté (Navy et 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 pour calculer les risques cancérogènes chez les enfants : *Age-sensitivity factor* (ASF). Les approches de l'OEHHA et de l'US EPA sont détaillées dans l'Annexe 11.

Il faut souligner que ces facteurs (ADAF, ASF) proposés par les différents organismes (pour calculer les risques cancérogènes chez les enfants) ne s'appliquent pas lors de la construction de la VTR mais lors du calcul de risque.

Enfin, le CES recommande 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 d'incertitude additionnel soit utilisé au cas par cas pour protéger ces populations sensibles comme le préconisent certaines autres agences (US EPA, OEHHA). Ce facteur d'incertitude ne s'appliquera pas lors de la construction de la VTR mais lors du calcul de risque. De façon systématique, une mention sera ajoutée afin d'avertir les utilisateurs de la VTR et d'expliquer son utilisation ;
- en l'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.

6.9.3 Présentation de la VR sans seuil et niveaux de risques / ERI

Les VR sans seuil sont présentées selon le Tableau 3. Pour les VGAI et les VLEP, des valeurs arrondies sont retenues.

La VR sans seuil est également accompagnée des niveaux de concentration correspondant à différents excès de risque individuel (ERI). Les niveaux "acceptables" peuvent différer selon le type d'exposition tels que les agents chimiques, les particules de l'air ambiant, les rayonnements ionisants, le radon ou les fibres d'amiante.

Les niveaux de concentration correspondant à différents excès de risque individuel (ERI) sont variables selon le type de VR :

- pour la VTR, la VR sans seuil correspond à l'ERU, systématiquement associé à des doses/concentrations correspondant à 3 ERI, habituellement 10^{-4} (i.e. un excès de risque de développer un cancer supplémentaire pour 10 000 personnes exposées), 10^{-5} et 10^{-6} ;
- pour la VGAI, la VR sans seuil correspond à l'ERU, systématiquement associé à des concentrations correspondant à des ERI de 10^{-5} et 10^{-6} ;
- pour les VLEP, la VR est exprimée sous forme de concentrations en agent chimique correspondant aux 3 ERI : 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} .

En adoptant cette approche, le CES a souhaité que la détermination d'un niveau de risque "acceptable" soit une décision qui incombe au gestionnaire de risques.

Lors de la construction de la VR, les informations disponibles concernant les populations sensibles au regard de la population étudiée (travailleurs, population générale) sont systématiquement prises en compte. La variabilité des réponses entre individus à un même niveau d'exposition et l'existence de populations sensibles peut impliquer que la VR recommandée ne puisse pas apporter une protection pour toute la population étudiée. Dans ce cas, le CES précise clairement dans ses recommandations quelles sont les populations cibles.

6.10 Marge d'exposition (MoE)

La marge d'exposition (MoE) est une approche qui permet d'identifier un niveau de préoccupation sanitaire. Développée par l'Efsa en 2005 pour les agents chimiques cancérogènes par un mécanisme génotoxique (Efsa 2005), elle est aujourd'hui appliquée plus largement aux agents chimiques lorsqu'un PoD de type BMDL est proposé. Cette approche est utilisée par l'Anses principalement dans le domaine alimentaire (ex. EAT2 (Anses 2011)).

Au niveau international, l'approche par MoE a été utilisée en 2005 par le Jecfa (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) pour ses travaux sur l'acrylamide (OMS 2005b) et figure aujourd'hui dans le guide méthodologique de la FAO et de l'OMS pour les principes et méthodes en évaluation des risques liés aux contaminants chimiques dans l'alimentation (OMS 2009a, 2020b). Elle peut aussi être utilisée par Santé Canada et l'US EPA pour évaluer les risques.

L'approche par MoE utilise souvent un PoD provenant d'une étude animale. Il s'agit de préférence d'une BMDL. Ce PoD est ensuite comparé avec l'exposition humaine estimée à partir de scénarios d'exposition de la population ou encore de résultats de « *reverse dosimetry* » (Annexe 10). Mais le PoD peut aussi provenir de données humaines (par ex. arsenic (Efsa 2009) ; plomb (Efsa 2010)).

$$MoE = \frac{PoD}{Exposition}$$

Équation 20

Pour les agents chimiques cancérogènes génotoxiques, dans le cas d'une $BMD_{10}L^{86}$, une MoE supérieure à 10 000 est associée à un faible niveau de préoccupation sanitaire (Efsa 2005). La valeur de 10 000 tient compte de la variabilité inter- et intra-espèce dont le facteur par défaut 100 est retenu (variabilité TK et TD). Un facteur 100 est ajouté pour tenir compte, d'une part, de la variabilité interindividuelle dans le contrôle du cycle de réparation de l'ADN qui influence le processus cancérogène. D'autre part, la relation dose-effet en-dessous du PoD et le niveau de dose en-dessous duquel l'incidence du cancer n'augmente pas sont inconnus ce qui représente des incertitudes supplémentaires (Efsa 2005).

Pour les agents chimiques non génotoxiques, la valeur de la MoE de référence (aussi appelée MoE critique) est à définir au cas par cas. Son interprétation doit prendre en compte les mêmes facteurs d'incertitude que ceux pris en compte pour l'estimation d'une VTR, notamment la variabilité interindividuelle, l'extrapolation des données inter-espèces, la nature de l'effet sur lequel repose le PoD, des hypothèses formulées concernant l'exposition et des incertitudes liées aux bases de données (OMS 2009a). Par exemple, l'Efsa a utilisé pour le plomb une MoE de référence de 10 à partir d'une $BMD_{01}L$ (Efsa 2010).

L'approche par MoE est utilisée par le Jecfa dans l'évaluation des additifs alimentaires destinés à être utilisés dans les préparations pour nourrissons, car le concept de DJA ne s'applique pas aux nourrissons jusqu'à l'âge de 12 semaines. Ces derniers peuvent être exposés à des niveaux plus

⁸⁶ Si le PoD est une T25, il conviendra d'en tenir compte dans l'interprétation de la MoE puisque ce paramètre est moins protecteur qu'une $BMD_{10}L$.

faibles que les individus plus âgés. Cependant, ils peuvent être plus sensibles que les individus plus âgés, pour diverses raisons, telles que leurs capacités métaboliques immatures, la plus grande perméabilité de l'intestin immature, et leur croissance et développement rapides. Par conséquent, la caractérisation du risque pour les très jeunes nourrissons doit être considérée au cas par cas. Les études sur les effets de l'administration directe de l'additif alimentaire à des animaux nouveau-nés peuvent impliquer l'utilisation de doses qui ne sont que de petits multiples de l'exposition du nourrisson humain. Pour cette raison, les MoE de référence de certains additifs alimentaires proposés pour une utilisation dans les préparations pour nourrissons peuvent être assez faibles, de l'ordre de 1 à 10 (OMS 2009a).

Il est à noter que l'approche par MoE peut également être utilisée dans un but de hiérarchiser des actions à mener pour les gestionnaires du risque (Efsa 2005; Benford *et al.* 2010).

Cette approche par MoE peut être appliquée quand une VR ne peut pas être élaborée ou dans certains domaines (ex. santé alimentation).

7 Construction de valeurs guides sanitaires pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH)

La méthode d'élaboration des VGS EDCH présentée dans ce guide actualise et élargit la démarche d'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des EDCH publiée par l'Afssa (Afssa 2007).

La méthode d'élaboration des VGS EDCH adapte les directives de l'OMS pour la qualité de l'eau de boisson (OMS 2022) pour tenir compte des spécificités nationales disponibles et du retour d'expérience de l'agence sur l'élaboration de VGS EDCH. Les méthodes d'élaboration des VR pour les eaux de boisson publiées par d'autres organismes nationaux ou régionaux (Santé Canada 1995; US EPA 2015; MDH 2015; INSPQ 2021; NHMRC et NRMMC 2022; US EPA 2011a) ainsi que des publications scientifiques pertinentes ont également été prises en compte dans ce travail.

Les formules de calcul des VR pour les eaux de boisson, dont font partie les VGS EDCH, sont similaires quel que soit l'organisme qui les construit (Santé Canada 1995; US EPA 2015; MDH 2015; INSPQ 2021; NHMRC et NRMMC 2022; Afssa 2007; OMS 2022) : elles sont dérivées à partir de VTR orale, majoritairement pour des expositions chroniques, et les modalités de détermination diffèrent selon que la VTR est à seuil de dose ou sans seuil de dose.

7.1 Élaboration d'une valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) à partir d'une VTR à seuil de dose

Comme toutes les VR pour les eaux de boisson (Santé Canada 1995; US EPA 2015; MDH 2015; INSPQ 2021; NHMRC et NRMMC 2022; Afssa 2007; OMS 2022), les VGS EDCH dérivées d'une VTR à seuil de dose sont calculées à partir de cette VTR, de la masse corporelle, de la part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson et de la consommation journalière d'eau de boisson selon l'Équation 21.

$$VGS\ EDCH = \frac{VTR \times F_{eau} \times PC}{C}$$

Équation 21

Avec $VGS\ EDCH$ = valeur guide sanitaire pour les EDCH, exprimée en $mg.L^{-1}$;

VTR = valeur toxicologique de référence, par exemple une DJT, exprimée en $mg.kg^{-1}.j^{-1}$;

F_{eau} = part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson, sans unité ;

PC = masse corporelle, exprimée en kg ;

C = consommation journalière d'eau de boisson ; exprimée en $L.j^{-1}$.

Les valeurs attribuées aux paramètres de l'équation varient en fonction des organismes qui produisent les VR et sont à adapter à la durée d'exposition considérée et à la population pour laquelle a été établie la VTR. Les modalités de détermination de ces valeurs sont décrites ci-après.

7.1.1 Valeur toxicologique de référence

Les modalités de sélection de la VTR sont décrites dans le chapitre 11.1 du présent guide. En l'absence de VTR robustes existantes, une VTR peut être construite, si les données le permettent,

en suivant la méthode décrite dans le chapitre 6 du guide d'élaboration des VR. Les VTR utilisées sont des VTR par voie orale, très majoritairement long terme⁸⁷, comme par exemple des DJT.

7.1.2 Masse corporelle et consommation journalière d'eau de boisson

7.1.2.1 Considérations générales

Pour déterminer ses valeurs guides, l'OMS utilise des valeurs par défaut de consommation quotidienne d'eau et de masse corporelle des consommateurs qui dépendent de la population pour laquelle est élaborée cette valeur guide (Tableau 13) (OMS 1993, 2008, 2017, 2022).

Tableau 13 : Volume d'eau quotidiennement consommé et masse corporelle, retenus par défaut par l'OMS pour l'élaboration de valeur guide pour l'eau de boisson, en fonction de la population pour laquelle est élaborée cette valeur guide (OMS 1993, 2008, 2017, 2022)

Population	Adultes	Enfants	Nourrissons
Masse corporelle	60 kg	10 kg	5 kg
Consommation journalière d'eau de boisson	2 L	1 L	0,75 L

Toutefois, pour construire une VGS EDCH, les experts de l'Anses privilégient, lorsque les données le permettent, l'utilisation de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle (C_{PC}), déterminée à partir de données représentatives de la population française, plutôt que l'utilisation de valeurs par défaut considérées indépendamment (Équation 22).

$$VGS\ EDCH = \frac{VTR \times F_{eau}}{C_{PC}}$$

Équation 22

Avec $VGS\ EDCH$ = valeur guide sanitaire pour les EDCH, exprimée en $mg.L^{-1}$;

VTR = valeur toxicologique de référence, par exemple une DJT, exprimée en $mg.kg^{-1}.j^{-1}$;

F_{eau} = part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson, sans unité ;

C_{PC} = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle, exprimée en $L.kg^{-1}.j^{-1}$.

Cette approche, déjà mise en œuvre par plusieurs organismes (Anses 2018f, 2019c; INSPQ 2021; MDH 2015; OEHHA 2016b; US EPA 2011a), permet de s'affranchir des hypothèses par défaut, et utilise des données plus représentatives de la population pour laquelle est établie la VGS EDCH. De plus, cette approche permet la prise en compte de l'évolution de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle tout au long de la vie lorsque cela s'avère pertinent (cf. chapitre 7.1.2.3.1).

7.1.2.2 Données disponibles

Les VGS EDCH sont préférentiellement élaborées en utilisant des données réelles de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle, représentatives de la

⁸⁷ Durée d'exposition d'au moins 365 jours.

population française. Pour cela, parmi les données disponibles, les experts ont retenu deux études qui sont détaillées dans l'Annexe 15.

La première source de données utilisables est la 3^{ème} étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA3), menée entre février 2014 et septembre 2015, qui vise à estimer les consommations alimentaires et les comportements en matière d'alimentation des individus vivant en France métropolitaine hors Corse (Anses 2017d). Cette étude renseigne la consommation journalière d'eau de boisson et la masse corporelle de 4 114 individus⁸⁸ âgés de 0 à 79 ans.

Les consommations journalières d'eau de boisson rapportées à la masse corporelle de la population française ont été caractérisées pour six classes d'âge, retenues en se basant sur les choix faits pour la présentation des résultats de l'étude INCA3 (Anses 2017d) : cinq classes pour les enfants (0-3 ans, 4-6 ans ; 7-10 ans, 11-14 ans, 15-17 ans) et une pour les adultes (18-79 ans) (Annexe 15).

Toutefois, la distribution de la consommation journalière d'eau de boisson sur la masse corporelle n'est pas homogène au sein de la classe des enfants de 0 à 3 ans, avec des consommations plus élevées pour les enfants de moins de quatre mois. Par conséquent, il est nécessaire de distinguer la consommation journalière d'eau de boisson des nouveau-nés de celles des autres enfants de moins de trois ans, ce que ne permettent pas les effectifs de l'étude INCA3.

Pour cela, l'étude Nutri-Bébé SFAE⁸⁹, menée entre janvier et avril 2013, a été exploitée. Elle porte sur les comportements alimentaires et apports nutritionnels chez les enfants de 0 à 3 ans en France métropolitaine hors Corse. Cette étude renseigne la consommation de différents types d'eau et la masse corporelle de 1 035 enfants âgés de 15 jours à 35 mois qui ne sont pas nourris par allaitement maternel.

Les consommations journalières d'eau de boisson rapportées à la masse corporelle de cette population française des 0-3 ans ont été caractérisées pour trois classes d'âge, retenues pour tenir compte de l'évolution des comportements alimentaires des enfants de moins de trois ans :

- les enfants de 0 à 4 mois qui ne consomment que des biberons ;
- les enfants de 5 à 12 mois qui commencent la diversification et consomment principalement des aliments liquides ;
- les enfants de 13 à 35 mois qui ont une alimentation diversifiée incluant des aliments solides.

7.1.2.3 Applications

Les experts estiment que les VGS EDCH doivent être protectrices pour les forts consommateurs d'eau. Ainsi :

- en considérant que toutes les consommations d'eau pourraient être couvertes par de l'EDCH, **la consommation journalière de toutes les eaux de boisson** (eau du robinet chauffée ou non, eau embouteillée et boissons aromatisées à base d'eau (eau aromatisée et sirop à l'eau)) est prise en compte pour l'élaboration des VGS EDCH ;
- les experts privilégient l'utilisation d'un percentile élevé de la distribution de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle de la population cible de la VGS EDCH. À l'instar de l'US EPA et de l'INSPQ (INSPQ 2021; US EPA 2011a), les experts estiment que le 90^e percentile (P90) est un bon compromis visant à la fois la protection d'au

⁸⁸ 2 121 adultes âgés de 18 à 79 ans et 1 993 enfants âgés de 0 à 17 ans.

⁸⁹ Secteur français des aliments de l'enfance.

moins 90 % de la population et l'utilisation de l'ensemble des données disponibles avec une puissance statistique acceptable, y compris pour des populations spécifiques.

Le Tableau 14 présente les P90 de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle de la population française par classes d'âge, utilisables pour élaborer une VGS EDCH.

Tableau 14 : Percentiles 90 de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle (C_{PC}) de la population française par classes d'âge, utilisables pour élaborer une VGS EDCH

Âge	Amplitude de la classe d'âge en année	Effectif	P90 de C _{PC} en L.kg ⁻¹ .j ⁻¹
0-4 mois	0,33 (4/12)	171	0,1724
5-12 mois	0,67 (8/12)	437	0,0919
13-36 mois	2	427	0,0461
4-6 ans	3	345	0,0496
7-10 ans	4	481	0,0402
11-14 ans	4	543	0,0253
15-17 ans	3	406	0,0271
18-79 ans	62	2 121	0,0323

Source : Étude INCA3 (2014-2015) pour les individus à partir de 4 ans et enquête SFAE 0-3 ans (2013) pour les individus de moins de 3 ans; Traitement : Anses

7.1.2.3.1 Cas d'une VGS EDCH dérivée d'une VTR établie pour un effet sur la vie entière

La consommation d'eau de boisson commence dès le plus jeune âge et la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle varie selon l'âge des individus (Anses 2017d). Ainsi, lorsque la VGS EDCH est dérivée à partir d'une VTR fondée sur une étude vie entière, il est important d'intégrer ces variations de consommation tout au long de la vie en établissant une consommation pondérée sur la vie entière, à l'instar des démarches adoptées par le MDH (MDH 2015), l'OEHHA (OEHHA 2016a), l'INSPQ (INSPQ 2021) ou l'Anses (Anses 2019c).

La consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière correspond à la somme des ratios de consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle (C_{PC}) par classe d'âge pondérée par le ratio du nombre d'années passées dans cette classe par rapport au nombre total d'années pris en compte⁹⁰ (Équation 23).

$$C_{PC\text{-vie entière}} = \sum_i \left[\left(\frac{\text{Amplitude de } i}{\text{nombre d'années considérées}} \right) \times (C_{PC})_i \right]$$

Équation 23

Avec C_{PC-vie entière} = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière, exprimée en L.kg⁻¹.j⁻¹ ;

i = classe d'âge ;

C_{PC} = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle, exprimée en L.kg⁻¹.j⁻¹.

⁹⁰ Les experts retiennent une durée de vie entière de 79 ans. En effet, cette valeur est plus proche de l'espérance de vie à la naissance de la population française (de 85,4 ans pour les femmes et à 79,3 ans pour les hommes en 2021) (INSEE 2022) et correspond aux données disponibles dans l'étude INCA (Anses 2017d).

Ainsi, en appliquant les modalités définies dans le chapitre 7.1.2.1 et en utilisant les données décrites dans le Tableau 14 (cf. chapitre 7.1.2.2)⁹¹, les experts retiennent pour la population générale française une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière ($C_{PC\text{-vie entière}}$) de $0,035 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$, soit $35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$. À titre de comparaison, le Tableau 15 présente les valeurs de consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle retenues par différents organismes dans ce même contexte.

Tableau 15 : Valeurs de consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle utilisées par différents organismes pour établir des VR pour les eaux de boisson à partir d'une VTR fondée sur une étude vie entière

Organisme	Population visée par la VR	Consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle
(Santé Canada 1995)	Canadienne	$1,5 \text{ L}\cdot\text{j}^{-1}$ et 70 kg, soit $21 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$
(US EPA 2015)	États-Unienne	$2 \text{ L}\cdot\text{j}^{-1}$ et 80 kg, soit $25 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$
(OMS 1993, 2008, 2017, 2022)	Mondiale	$2 \text{ L}\cdot\text{j}^{-1}$ et 60 kg, soit $33 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$
(INSPQ 2021)	Québécoise	$35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$
Anses pour les VGS EDCH	Française	$35 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$
(MDH 2015)	Minnesotaine	$43 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$
(Anses 2019c) pour les V_{MAX} de pesticides	Française	$45 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$
(OEHHA 2016b)	Californienne	$53 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$

7.1.2.3.2 Cas d'une VGS EDCH dérivée d'une VTR établie pour une population spécifique

Dans le cas où la VTR est fondée sur un effet ciblé sur une population spécifique (adultes, femmes enceintes, nourrissons, enfants, etc.), la VGS EDCH peut être déterminée en tenant compte de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle de cette population, si les données sont disponibles et qu'une différence est attendue par rapport au cas décrit pour la population générale (cf. chapitre 7.1.2.3.1).

Pour cela, le Tableau 14 fournit les P90 de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle (C_{PC}) pour différentes classes d'âge de la population française métropolitaine, hors Corse. Si plusieurs classes d'âge sont à prendre en compte, la démarche de pondération par le temps peut être utilisée en adaptant l'Équation 23 à la période à considérer.

Dans le cas où une différence de consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle par rapport aux données présentées dans ce guide est attendue (par exemple dans le cas d'une VGS EDCH visant les départements et régions d'Outre-Mer (DROM)), des données adaptées peuvent être utilisées.

7.1.3 Part de la VTR attribuée à l'exposition hydrique (F_{eau})

Considérant que « *l'exposition à des contaminants chimiques ou leur ingestion à partir de l'eau de boisson est beaucoup plus faible qu'à partir d'autres sources telles que la nourriture, l'air et les produits de consommation* », lors de la détermination de valeurs guides, l'OMS recommande de

⁹¹ $C_{PC\text{-vie entière}} = \frac{4/12}{79} \times 0,1724 + \frac{8/12}{79} \times 0,0919 + \frac{2}{79} \times 0,0461 + \frac{3}{79} \times 0,0496 + \frac{4}{79} \times 0,0402 + \frac{4}{79} \times 0,0253 + \frac{3}{79} \times 0,0271 + \frac{62}{79} \times 0,0323 = 0,0342 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$

« prendre en compte la part de la DJA ou de la DJT attribuable à différentes sources [afin de garantir] que la dose journalière totale à partir de l'ensemble des sources (notamment, l'eau de boisson contenant des concentrations de produits chimiques correspondant à la valeur guide ou proches de celle-ci) n'excède pas la DJA ou la DJT » (OMS 2022). Cette approche est retenue par l'ensemble des organismes producteurs de VR pour les eaux de boisson (INSPQ 2021; MDH 2015; Afssa 2007; Santé Canada 1995; US EPA 2015; Anses 2019c; NHMRC et NRMMC 2022; OEHHA 2016b).

À l'instar de l'OMS (OMS 2022), de l'US EPA (US EPA 2000b) et l'OEHHA (OEHHA 2016b), l'Anses estime que la part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson doit être comprise entre 20 % et 80 %. En effet, les experts considèrent que :

- une borne basse à 20 %, jugée protectrice par l'OMS (OMS 2022), correspond à un seuil en dessous duquel le gain en termes de protection des populations par rapport à l'exposition à l'agent chimique est négligeable. Dans une telle situation, il serait plus efficace et pertinent de mettre en place des mesures de gestion visant à réduire l'exposition par les autres sources (Krishnan et Carrier 2013) ;
- une borne haute à 80 %, principalement utilisée lorsque l'eau est la seule source d'exposition connue à l'agent chimique, permet de conserver une proportion de 20 % de la VTR pour des expositions non identifiées ou pour des individus exposés dans des situations spécifiques (par exemple exposition professionnelle) (OMS 2022; INSPQ 2021; Krishnan et Carrier 2013; US EPA 2000b).

Pour déterminer la part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson à utiliser lors de l'élaboration de VGS EDCH, l'Anses utilise le logigramme présenté dans la Figure 14. Cette démarche repose sur un examen de la littérature visant à déterminer si les données disponibles permettent de préciser la valeur de la F_{eau} en utilisant la part de l'exposition par l'eau de boisson par rapport à l'exposition totale par voie orale pour l'agent chimique considéré. Pour cela, toutes les sources d'exposition par voie orale doivent être investiguées et il est nécessaire de disposer au moins de données d'exposition alimentaire. En l'absence de données suffisantes, une F_{eau} de 20 %, adoptée comme valeur par défaut par plusieurs organismes (OMS 2022; MDH 2015; US EPA 2000b, 2015), est retenue.

Dans le cas où les données disponibles indiquent que l'EDCH est la seule source d'exposition de la population générale française, un facteur d'allocation de 80 % peut être retenu. Ces situations sont rares et concernent, par exemple, des agents chimiques présents dans l'eau du fait de son traitement ou de son transport comme les sous-produits de désinfection.

Dans tous les cas, si la part réelle de l'exposition par l'eau de boisson est inférieure à 20 %, une F_{eau} de 20 % est retenue et si la part réelle de l'exposition par l'eau de boisson est supérieure à 80 %, une F_{eau} de 80 % est retenue.

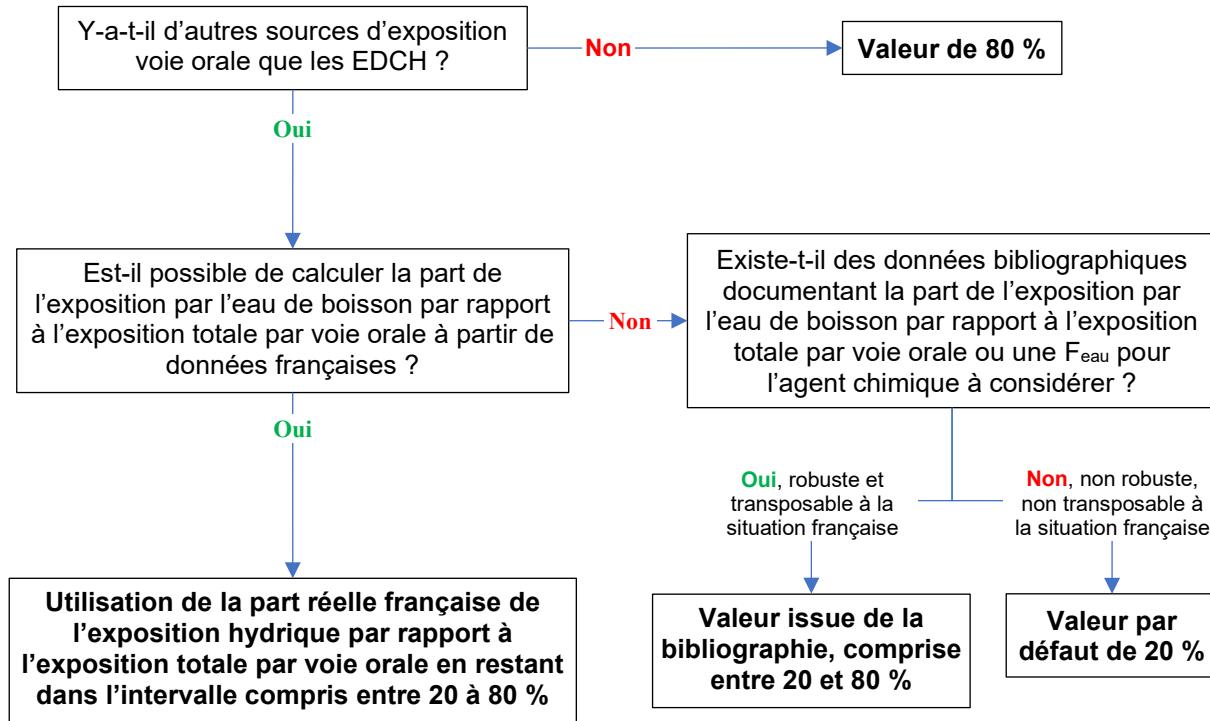


Figure 14 : Logigramme de choix de la part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson (F_{eau}) pour l'élaboration d'une VGS EDCH

Dans le cas particulier où la VTR est fondée sur un effet ciblé sur une population spécifique, la VGS EDCH peut être déterminée en ajustant la F_{eau} aux spécificités de cette population, si les données sont disponibles et qu'une différence est attendue par rapport à la population générale.

7.2 Élaboration d'une valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) à partir d'une VTR sans seuil de dose

Comme toutes les VR pour les eaux de boisson élaborées à partir d'une VTR sans seuil de dose (OMS 2022; INSPQ 2021; Afssa 2007), les VGS EDCH sont calculées en prenant en compte cette VTR (à savoir un ERU), la masse corporelle, la consommation journalière d'eau de boisson et l'ERI jugé acceptable, suivant l'Équation 24.

$$\text{VGS EDCH} = \frac{\text{ERI}}{\text{ERU} \times C_{\text{PC-vie entière}}}$$

Équation 24

Avec VGS EDCH = valeur guide sanitaire pour les EDCH, exprimée en mg.L^{-1} ;

ERU = excès de risque unitaire suite à une exposition à une unité de dose sur la vie entière, exprimé en $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$;

ERI = excès de risque individuel, exprimé en nombre de cancers en excès par nombre de personnes exposées vie entière (adimensionnel) ;

$C_{\text{PC-vie entière}}$ = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière, exprimée en $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Les valeurs attribuées aux paramètres de l'équation varient en fonction des organismes qui produisent les VR.

Les modalités d'attribution des valeurs de consommation journalière d'eau de boisson et de masse corporelle sont identiques à celles présentées pour les VGS EDCH élaborées à partir d'une VTR à seuil de dose (cf. chapitre 7.1.2).

Classiquement, les organismes établissant des VR pour les EDCH fixent le niveau de risque jugé comme acceptable (valeur de l'ERI) à 10^{-5} (OMS 2022; MDH 2015), 10^{-6} (US EPA 2000 ; OEHHA 2015 ; INSPQ 2021) ou à l'une de ces deux valeurs (NHMRC et NRMMC 2022; Santé Canada 1995). Ce risque correspond à un cas de cancer supplémentaire par rapport aux cas attendus au sein d'une population de 100 000 ou 1 000 000 individus exposés durant toute leur vie à l'agent chimique par les eaux de boisson. Les experts ayant considéré que la détermination du niveau de risque acceptable est une décision qui incombe au gestionnaire de risque, les VGS EDCH élaborées à partir d'une VTR sans seuil de dose sont calculées pour deux niveaux d'ERI : 10^{-5} et 10^{-6} .

■ Prise en compte de la susceptibilité particulière des enfants

Comme indiqué dans le chapitre 6.9.2, l'utilisation de facteurs d'ajustement dépendant de l'âge (*age dependent adjustment factor* : ADAF) pour élaborer la VGS EDCH se fait uniquement lorsque les données montrent que les enfants sont plus sensibles que les adultes mais que cette sensibilité n'a pas pu être prise en compte pour construire la VTR.

Pour cela, la démarche proposée par l'US EPA (US EPA 2011a) est retenue avec l'utilisation de facteurs d'ajustement dépendant de l'âge de :

- 10 pour les enfants jusqu'à 2 ans ;
- 3 pour les enfants de 2 à 16 ans ;
- 1 pour les individus de plus de 16 ans.

La prise en compte de ces ADAF est à combiner avec l'utilisation de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière (cf. chapitre 7.1.2.3.1) telle que décrite dans l'Équation 25, à l'instar d'autres organismes (INSPQ 2021; MDH 2015; US EPA 2011a).

$$VGS\ EDCH = \frac{ERI}{ERU} \times \frac{1}{\sum_i \left[ADAF_i \times \left(\frac{\text{Amplitude de } i}{\text{nombre d'années considérées}} \right) \times (C_{PC})_i \right]}$$

Équation 25

Avec VGS EDCH = valeur guide sanitaire pour les EDCH, exprimée en mg.L^{-1} ;

ERU = excès de risque unitaire suite à une exposition à une unité de dose sur la vie entière, exprimé en $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$;

ERI = excès de risque individuel, exprimé en nombre de cancers en excès par nombre de personnes exposées vie entière (adimensionnel) ;

i = classe d'âge ;

ADAF = facteur d'ajustement dépendant de l'âge (*age dependent adjustment factor*), sans unité ;

C_{PC} = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle ; exprimée en $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Le Tableau 16 présente les valeurs du facteur d'ajustement dépendant de l'âge (ADAF) et de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle (C_{PC}) utilisées pour chaque classe d'âge pour appliquer l'Équation 25.

Tableau 16 : Valeurs du facteur d'ajustement dépendant de l'âge (ADAF) et de la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle à utiliser par classe d'âge utilisées pour calculer la VGS EDCH à partir d'une VTR sans seuil de dose lorsque la susceptibilité particulière des enfants est prise en compte

Âge	Facteur d'ajustement dépendant de l'âge utilisé	Amplitude de la classe d'âge (en année)	P90 de C_{PC} en $L.kg^{-1}.j^{-1}$
0-4 mois	10	0,33 (4/12)	0,1724
5-12 mois	10	0,67 (8/12)	0,0919
13-36 mois	6,5 ^a	2	0,0461
4-6 ans	3	3	0,0496
7-10 ans	3	4	0,0402
11-14 ans	3	4	0,0253
15-17 ans	2,33 ^b	3	0,0271
18-79 ans	1	62	0,0323

^a Facteur calculé en considérant un facteur 10 de 13 à 24 mois et un facteur 3 de 25 à 36 mois ($10*1/2+3*1/2$) ; ^b Facteur calculé en considérant un facteur 3 à 15 et 16 ans et un facteur 1 à 17 ans ($3*2/3+1*1/3$).

Ainsi, le calcul d'une VGS EDCH à partir d'une VTR sans seuil de dose en prenant en compte la susceptibilité particulière des enfants se fait en appliquant l'Équation 26⁹².

$$VGS\ EDCH = \frac{ERI}{ERU} \times \frac{1}{0,066}$$

Équation 26

Avec VGS EDCH : valeur guide sanitaire pour les EDCH, exprimée en $mg.L^{-1}$;

ERU : excès de risque unitaire suite à une exposition à une unité de dose sur la vie entière, exprimé en ($mg.kg^{-1}.j^{-1}$)₁ ;

ERI : excès de risque individuel, exprimé en nombre de cancers en excès par nombre de personnes exposées vie entière (adimensionnel) ;

0,066 : consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière (C_{PC} vie entière) combinée aux ADAF, exprimée en $L.kg^{-1}.j^{-1}$.

7.3 Situations particulières

7.3.1 Détermination de la part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson (F_{eau}) à partir d'une approche par crédit toxicologique

Dans certaines situations, la VGS EDCH peut être affinée pour les agents chimiques avec effets à seuil de dose, en affinant la F_{eau} . Pour cela, une EQRS liée à l'exposition par voie orale à l'agent chimique est menée en prenant au moins en compte l'exposition alimentaire et l'exposition par l'eau de boisson. Si cette EQRS conclut à une absence de risque pour l'ensemble de la population, le

⁹² $\sum_i [ADAF \times \left(\frac{\text{Amplitude de } i}{\text{nombre d'années considérées}} \right) \times (C_{PC})_i] = 10 \times \frac{4/12}{79} \times 0,1724 + 10 \times \frac{8/12}{79} \times 0,0919 + 6,5 \times \frac{2}{79} \times 0,0461 + 3 \times \frac{3}{79} \times 0,0496 + 3 \times \frac{4}{79} \times 0,0402 + 3 \times \frac{4}{79} \times 0,0253 + 2,33 \times \frac{3}{79} \times 0,0271 + 1 \times \frac{62}{79} \times 0,0323 = 0,066 L.kg^{-1}.j^{-1}$

crédit toxicologique⁹³ peut-être ajouté à la F_{eau} calculée selon les modalités décrites dans le chapitre 7.1.3.

7.3.2 Prise en compte d'autres voies d'exposition via l'eau que l'ingestion d'eau de boisson

Pour certains agents chimiques présents dans l'EDCH et disposant de propriétés physico-chimiques particulières, la prise d'une douche ou d'un bain est susceptible de contribuer à l'exposition. En effet, l'absorption par inhalation et/ou par contact cutané s'ajoute alors à la consommation d'eau de boisson (INSPQ 2021).

En l'absence de méthode pour dériver des VTR par voie cutanée, cette voie ne peut actuellement pas être prise en compte pour l'élaboration de VGS EDCH.

Dans le cas de substances volatiles, l'exposition par inhalation qui pourrait résulter de la prise de douche peut être prise en compte, comme cela a été fait pour le chlorure de vinyle (Anses 2014a), le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène (Anses 2016c), le tétrachlorure de carbone (Anses 2018g). Actuellement, la prise en compte de l'inhalation passe par une approche d'évaluation des risques, développée au cas par cas, et n'est pas intégrée dans la méthode générale d'élaboration des VGS EDCH.

7.4 Expression et accompagnement de la valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH)

En fonction des agents chimiques, les VGS sont exprimées soit en mg.L^{-1} , soit en $\mu\text{g.L}^{-1}$. Elles sont arrondies à l'entier le plus proche, voire à un chiffre après la virgule lorsqu'elles sont exprimées en $\mu\text{g.L}^{-1}$.

La VGS EDCH est toujours fondée sur des considérations sanitaires propres à l'agent chimique considéré. Dans le cas où d'autres considérations (par exemple, propriétés organoleptiques, performance des méthodes analytiques, performance des traitements de potabilisation) peuvent avoir une importance pour l'application de la VGS EDCH, celles-ci sont mentionnées dans les conclusions et recommandations accompagnant la VGS EDCH.

Dans le cas où la VGS EDCH est calculée pour la population la plus sensible (par exemple, les nourrissons comme dans le cas du manganèse (Anses 2018f)), elle est protectrice pour l'ensemble de la population. En cas de besoin, des valeurs d'appui à la gestion pourront être dérivées pour d'autres populations. Pour cela, seules les valeurs de la C_{PC} et de la F_{eau} seront adaptées à la population ciblée, la VTR utilisée restant identique (Anses 2020b).

Enfin, dans le cas où les VGS EDCH de plusieurs agents chimiques sont établies sur la base d'un même effet critique à seuil de dose, les experts peuvent recommander de gérer conjointement ces agents chimiques, en particulier si leur présence conjointe dans les EDCH est attendue. Pour cela, l'hypothèse d'additivité des effets est retenue et une approche de type « hazard index » (HI – cf. chapitre 10.1) est proposée (Équation 27). Cette approche consiste à sommer les quotients de danger (QD) de chaque agent chimique. Pour pouvoir conclure à une absence de risque sanitaire, le *hazard index* doit être inférieur à 1.

$$\text{HI} = \sum_i \text{QD}_i = \sum_i \frac{C_{\text{EDCH}_i}}{\text{VGS EDCH}_i}$$

Équation 27

Avec HI = *Hazard index* (indice de risque), sans unité ;

⁹³ Le crédit toxicologique correspond à la différence entre la VTR et l'exposition réelle de la population par voie orale quand celle-ci est inférieure à la VTR. Il peut être exprimé soit en dose ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), soit en % de la VTR.

QD_i = quotient de danger de l'agent chimique i , sans unité ;

$C_{EDCH\ i}$ = concentration dans les EDCH de l'agent chimique i , exprimée en mg.L^{-1} ;

$VGS\ EDCH_i$ = valeur guide sanitaire pour les EDCH de l'agent chimique i , exprimée en mg.L^{-1} .

8 Construction des VGPI

L'Anses (Anses 2020c) recommandait :

- « lorsque pour une substance chimique, il existe un modèle spécifique associant les concentrations dans la poussière à l'exposition, comme c'est le cas pour le plomb, d'examiner la pertinence de ce modèle pour des locaux fréquentés par la population générale en France ;
- en l'absence d'un tel modèle, ce qui est le cas le plus fréquent, de calculer la dose d'exposition à partir de la concentration et des paramètres humains d'exposition ».

Pour construire une VGPI, il faut donc rechercher les modèles existants et, le cas échéant, discuter de leur pertinence.

8.1 Construction à partir d'une relation entre les concentrations dans la poussière et l'exposition

Il peut exister un modèle spécifique prédisant l'exposition à partir des concentrations d'agent chimique dans les poussières. Ainsi, Larsson et Berglund ont montré que l'ingestion de poussière peut être un fort contributeur à l'exposition totale pour les retardateurs de flammes bromés, certains phtalates ou hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le plomb (Larsson et Berglund 2018). En revanche, l'existence d'une corrélation significative entre les teneurs dans la poussière et les matrices biologiques est restreinte à quelques retardateurs de flammes organophosphorés et au plomb. Ces modèles ont souvent une vocation explicative, pour identifier les déterminants de l'exposition, dont la concentration dans les poussières. Il est important d'examiner, agent chimique par agent chimique, la capacité prédictive des modèles publiés dans la situation considérée. Il faut examiner, d'une part, si le modèle explique une bonne part de l'exposition, ce qui se traduirait par un coefficient de détermination R^2 élevé pour un modèle linéaire. D'autre part, il convient d'examiner si le modèle est adapté à la population visée (âge, habitudes de vie) et au contexte des locaux fréquentés par la population générale. Dans un cas favorable, ces modèles peuvent permettre d'estimer la concentration dans les poussières prédisant une exposition correspondant à une fraction donnée de la VTR et d'établir ainsi la VGPI.

8.2 Construction à partir d'une estimation de l'exposition

L'Équation 28 pour calculer la VGPI est donc :

$$\text{VGPI} = \frac{\text{VTR} \times \text{P}_{\text{poussière}}}{\frac{\text{Q}}{\text{PC}} \times \text{B}} \quad \text{Équation 28}$$

Avec VTR : valeur toxicologique de référence, exprimée en $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$, (le cas le plus fréquent) ou point de départ (NOAEL, BMD, BMDL, LOAEL) associé à des facteurs d'incertitude tels que recommandés par l'Anses

$\text{P}_{\text{poussière}}$: part de la VTR attribuée à l'exposition à la poussière

B : bioaccessibilité relative⁹⁴

Q : masse de poussière ingérée par jour, exprimée en $\text{g}_{\text{poussière}} \cdot \text{j}^{-1}$

⁹⁴ La bioaccessibilité relative est définie comme le rapport entre la bioaccessibilité de l'agent chimique dans la matrice considérée et de celle de l'agent chimique dans la matrice de l'étude ayant servi de base pour l'élaboration de la VTR.

PC : poids corporel, exprimé en kg

VGPI : valeur guide pour les poussières intérieures, exprimée en $\mu\text{g.g}^{-1}$

Ces différents paramètres sont précisés par la suite.

En accord avec sa vocation de développement méthodologique au travers d'études de cas, les experts ont testé l'introduction du temps passé dans plusieurs environnements, notamment logements et écoles, afin de tester la possibilité de proposer des VGPI différentes selon les lieux. En particulier, ces VGPI par lieux pourraient concourir à la prise de décision fondée sur des critères sanitaires au seul vu d'une concentration mesurée, sans avoir recours à une évaluation des risques.

Cela pourrait se faire, en prenant l'exemple des écoles, en utilisant l'Équation 29 :

$$VTR \times P_{\text{poussière}} \times B = \frac{Q}{PC} \times (VGPI_{\text{école}} \times f_{\text{école}} + C_{\text{logement}} \times f_{\text{logement}}) \quad \text{Équation 29}$$

$$VGPI_{\text{école}} = \frac{VTR \times P_{\text{poussière}} \times B}{\frac{Q}{PC} \times f_{\text{école}}} - (C_{\text{logement}} \times f_{\text{logement}})$$

Avec f_i : proportion de temps passé dans lieu i

C_i : concentration dans lieu i

Ainsi, dans cet exemple, en fixant la concentration dans un lieu (logement par exemple), on peut calculer la VGPI dans les écoles. Cela suppose de connaître la distribution des concentrations dans les différents lieux, ainsi que la distribution des temps passés dans ces lieux, ce qui n'est pas le cas actuellement. Le GT a noté que cette méthode conduit à une impasse lorsque les concentrations dans un lieu dépassent déjà la VGPI : cela conduit en effet à des VGPI négatives pour d'autres environnements. Dans le cas contraire, cela pourrait, à terme, constituer une piste d'amélioration de la méthode d'élaboration des VGPI.

8.2.1 Choix de la population cible

La population cible correspond à la population la plus sensible (définie au chapitre 5.3) et/ou la plus exposée.

Les VGPI sont construites en fonction de paramètres (Q, PC) liés à la classe d'âge considérée. La part de l'ingestion de poussière dans l'exposition totale peut différer selon les classes d'âge et intervenir à ce niveau.

8.2.2 Poids corporel et masse de poussière ingérée par jour

Concernant les données de poids corporel, la première source de données utilisables est la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA3), qui vise à estimer les consommations alimentaires et les comportements en matière d'alimentation des individus. Cette étude a été menée entre février 2014 et septembre 2015, sur le territoire français métropolitain, auprès de 5 855 individus, répartis en 2 698 enfants de la naissance à 17 ans et 3 157 adultes âgés de 18 à 79 ans (Anses 2017d). Le poids corporel (en kg) des individus a été mesuré par un enquêteur lors d'une visite au domicile des participants. Si le participant ou son représentant refusait d'être

pesé ou s'il était dans l'incapacité physique de se tenir debout, il était invité à déclarer son poids. S'il refusait, cette donnée était considérée comme manquante⁹⁵.

La distribution du poids corporel dans la population française est divisée en cinq classes d'âge pour les enfants (0-3 ans, 4-6 ans ; 7-10 ans, 11-14 ans, 15-17 ans) et une pour les adultes (18-79 ans). Toutefois, cette distribution n'étant pas homogène au sein de la classe des enfants de 0 à 3 ans, il est nécessaire de distinguer le poids corporel des nouveau-nés de celui des autres enfants de moins de trois ans, ce que ne permettent pas les effectifs de l'étude INCA3.

Pour cette raison, l'étude Nutri-Bébé réalisée en 2013⁹⁶ par le secteur français des aliments de l'enfance (SFAE)⁹⁷ a été exploitée. Elle porte sur les comportements alimentaires et apports nutritionnels chez les enfants de 0 à 3 ans en France métropolitaine hors Corse (Bocquet, Pierre et Bocquet 2014). Cette étude renseigne notamment le poids corporel de 1 188 enfants âgés de 15 jours à 35 mois. Dans le cadre de cette enquête, le poids corporel des participants (en kg) a été mesuré ou rapporté à partir d'une pesée récente de l'enfant.

La distribution des données de poids corporel par classe d'âge recueillies dans ces deux études est présentée dans les Tableaux 17 et 18.

Tableau 17 : Poids corporels estimés (en kg) aux 5^{ème}, 50^{ème}, 90^{ème} et 95^{ème} centiles selon l'âge chez les nourrissons (Données SFAE 2013)

	N	min	P5	P50	P90	P95	max
[0 – 5 mois]	343	3,1	3,9	6,2	7,9	8,5	10,1
[6 – 12 mois]	398	5,7	7,0	8,7	10,7	11,6	14,0
[13 – 36 mois]	443	7,0	9,1	12,0	15,2	16,0	21,0

Tableau 18 : Poids corporels estimés (en kg) aux 5^{ème}, 50^{ème}, 90^{ème} et 95^{ème} centiles selon l'âge chez les enfants de 4 à 17 ans (Données INCA3, 2014-2015)

	N	min	P5	P50	P90	P95	max
[4 – 6 ans]	454	9,9	14,2	18,5	24,0	26,0	41,6
[7 – 10 ans]	644	15,4	20,0	28,0	38,2	43,9	56,0
[11 – 14 ans]	736	24,0	30,0	45,0	61,5	65,0	90,0
[15 – 17 ans]	555	37,0	43,3	60,0	84,9	96,6	123,9
[18 – 79 ans]	3157	40,0	51,7	72,0	93,0	101,5	161,1

Concernant l'estimation de l'exposition à la poussière par voie orale, l'Anses (Anses 2020c) recommandait d'utiliser les recommandations de l'US EPA (US EPA 2017) pour la masse de poussière ingérée en mg.j⁻¹ (Tableau 19).

⁹⁵ Lorsque la donnée sur le poids corporel était manquante pour un individu, celle-ci a été remplacée par le poids corporel moyen de la population à laquelle appartenait l'individu en termes d'âge et/ou de sexe.

⁹⁶ La collecte sur le terrain a eu lieu entre janvier et avril 2013 par l'institut TNS Sofres

⁹⁷ Étude Nutri-Bébé SFAE 2013, Comportements alimentaires et apports nutritionnels chez les 0 à 3 ans en partenariat avec les instituts de sondage CREDOC et TNS SOFRES

Tableau 19 : Dernière mise à jour des recommandations issues de l'*exposure factors handbook* (US EPA 2017) pour la masse de poussière ingérée par jour (en mg.j⁻¹) pour la population générale

Classe d'âge	Moyenne arithmétique	P95
< 6 mois	20	60
[6 mois ; 12 mois[40	100
[1 an ; 2 ans[50	100
[2 ans ; 6 ans[30	100
[6 ans ; 12 ans[30	100
≥ 12 ans	20	60

La classe d'âge des **6-12 mois** présente le rapport Q/PC le plus élevé (Figure 15) ; il est donc recommandé de construire les VGPI avec les paramètres Q/PC liés à cette classe d'âge, selon une approche protectrice. Cependant, une autre classe d'âge peut être choisie, selon la sous-population sensible ou l'effet critique retenu (femmes en âge de procréer et effet sur le développement, par exemple).

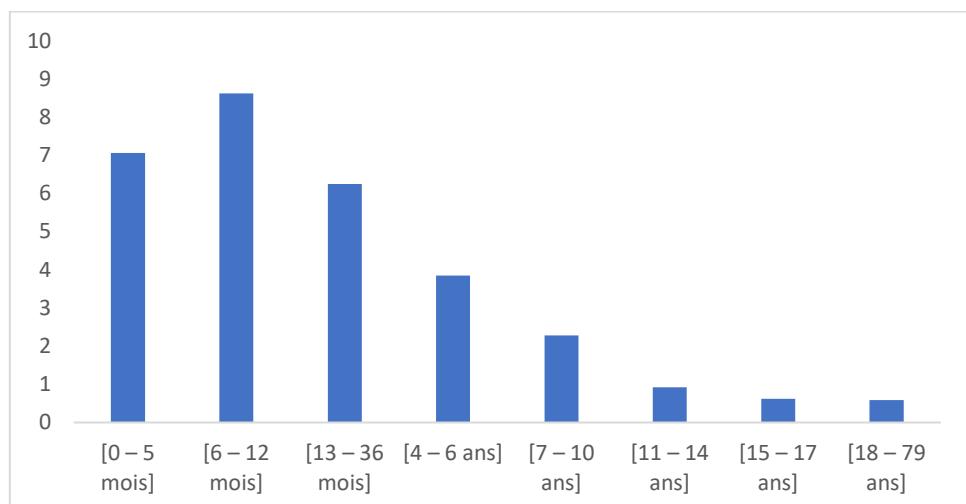


Figure 15 : Rapport Q/PC (calculé avec le 95^{ème} centile de Q et de PC) selon l'âge

Les données suivantes sont utilisées pour le calcul de la VGPI suivant une approche probabiliste :

- le poids corporel suit une loi normale de moyenne 8,6 kg et avec un P90 de 10,6 kg pour les 6-12 mois (Bocquet, Pierre et Bocquet 2014) ;
- la masse de poussière ingérée par jour est supposée suivre une loi log-normale de moyenne géométrique 40 mg.j⁻¹ et avec un P95 de 100 mg.j⁻¹ selon l'*exposure factors handbook* de l'US EPA (US EPA 2017).

8.2.3 Part de la VTR attribuée à l'exposition à la poussière (P_{poussière})

Comme pour l'eau de boisson, l'exposition à des agents chimiques via l'ingestion de poussière peut être beaucoup plus faible qu'à partir d'autres sources telles que la nourriture, l'air et les produits de consommation. C'est pourquoi l'OMS recommande de « *prendre en compte la part de la dose journalière admissible (DJA) ou de la dose journalière tolérable (DJT) attribuable à différentes sources [afin de garantir] que la dose d'exposition journalière totale à partir de l'ensemble des sources n'excède pas la DJA ou la DJT* » (OMS 2022).

À l'instar de l'approche retenue pour la construction des VGS EDCH (cf. chapitre 7), la part de la VTR attribuée à l'exposition à la poussière doit être comprise entre 20 % et 80 %. En effet, les experts considèrent que :

- une borne basse à 20 %, jugée protectrice par l'OMS, correspond à un seuil en dessous duquel le gain en termes de protection des populations par rapport à l'exposition à l'agent chimique est négligeable (OMS 2022). Dans une telle situation, il serait plus efficace et pertinent de mettre en place des mesures de gestion visant à réduire l'exposition par les autres sources (Krishnan et Carrier 2013) ;
- une borne haute à 80 %, principalement utilisée lorsque la poussière est la seule source d'exposition connue à l'agent chimique, permet de conserver une proportion de 20 % de la VTR pour des expositions non identifiées ou pour des individus exposés dans des situations spécifiques (par exemple lors d'une exposition professionnelle) (INSPQ 2021; Krishnan et Carrier 2013; OMS 2022; US EPA 2000a).

Les données de la littérature sont examinées pour déterminer la part de la VTR attribuée à l'exposition par la poussière pour la sous-population la plus sensible et/ou la plus exposée. Dans le cas où les données disponibles indiquent que la poussière est la seule source d'exposition (ou fortement majoritaire) de la population générale française ou de la population cible, une part de 80 % peut être retenue.

Dans tous les cas, si la part réelle de l'exposition par la poussière est inférieure à 20 %, un $P_{poussière}$ de 20 % est retenu et si la part réelle de l'exposition par la poussière est supérieure à 80 %, un $P_{poussière}$ de 80 % est retenu.

En l'absence de donnée permettant d'affiner la valeur de la part de la VTR attribuée à la poussière, il est recommandé de considérer par défaut la borne basse de 20 %.

8.2.4 Choix de la VTR ou du point de départ

Il est rappelé ici que la VGPI est construite pour des expositions à long terme par voie orale. Le travail de recueil des VTR et des points de départ ne s'intéresse qu'aux valeurs établies pour des expositions par voie orale et à long terme, publiées par des organismes ou institutions aux niveaux national, européen et international. Ce recensement et le descriptif des valeurs se poursuivent par une analyse critique des valeurs identifiées ; cette analyse conduit à retenir directement une VTR ou un point de départ, auquel il faudra associer des facteurs d'incertitude (chapitre 6).

Les VTR long terme à seuil et sans seuil par voie orale sont synthétisées dans les tableaux indiqués dans le chapitre 5.4.1.1.

Lorsque plusieurs VTR sont disponibles, la démarche à suivre pour l'analyse et le choix d'une VTR est détaillée dans le chapitre 11. Si les VTR disponibles ne sont pas jugées de qualité suffisante pour élaborer une VGPI, la construction d'une VTR long terme par voie orale par l'Anses doit être envisagée.

8.2.5 Bioaccessibilité relative

La détermination de ce paramètre nécessite l'évaluation de la bioaccessibilité de l'agent chimique dans la matrice poussière, ainsi que dans la matrice de l'étude ayant servi de base pour l'élaboration de la VTR/dose de référence. Concernant la prise en compte de la bioaccessibilité orale d'un contaminant, il est recommandé d'avoir une approche itérative en considérant dans un premier temps une valeur protectrice par défaut de 100 %. Pour affiner ce paramètre, selon les agents chimiques considérés, il est ensuite possible :

- pour les métaux/métalloïdes, d'utiliser un test physiologique *in vitro* avec analogues gastro-intestinaux qui a été validé et standardisé (comme UBM, DIN et US EPA Method 1340) ;
- pour les métaux/métalloïdes, de développer puis valider des tests *in vitro* de bioaccessibilité plus faciles à mettre en œuvre et moins coûteux (i.e. test simplifié à l'HCl en cours de

normalisation ISO) que les tests actuellement disponibles (notamment le test UBM – ISO 17924, méthode de référence en France) ;

- pour les composés organiques, de mettre au point un test *in vitro* de bioaccessibilité, nécessitant au préalable une validation *in vivo*. L'état des connaissances actuelles oriente vers un la mise au point d'un test modélisant *a minima* le compartiment intestinal et son aspect dynamique par l'ajout d'un adsorbant.

8.2.6 Analyse d'incertitudes

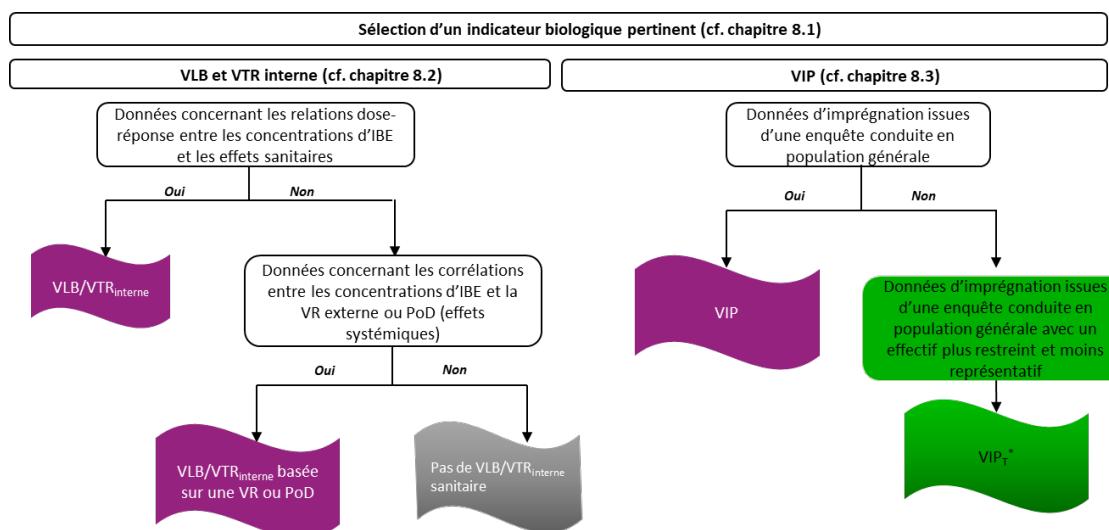
Le calcul des VGPI repose sur des hypothèses et des choix de paramètres qui peuvent être source d'incertitudes. Cette partie consiste à identifier ces sources d'incertitudes, les décrire et en évaluer l'impact sur le résultat.

L'exercice peut être effectué pour chacun des paramètres entrant dans le calcul des VGPI. Par ailleurs, il est recommandé de s'interroger sur le choix de la classe d'âge pour laquelle sont établies les VGPI et de vérifier si l'ensemble de la population est protégé par ce choix.

9 Construction des valeurs de référence internes

Ce chapitre décrit la méthodologie de dérivation de valeurs de référence internes (VR internes). Avant la recommandation de VR internes⁹⁸ en milieu professionnel, il peut être nécessaire de procéder à une étude de faisabilité (Annexe 16).

L'arbre décisionnel ci-dessous (Figure 16) présente, selon les données disponibles, les différentes approches de dérivation possibles des VR internes décrites dans les paragraphes suivants.



* Les VIP_T sont exclusivement réservées au suivi des expositions professionnelles.

IBE : indicateur biologique d'exposition ; PoD : point de départ ; VIP : valeur d'imprégnation populationnelle ; VIP_T : valeur d'imprégnation populationnelle pour le suivi des expositions professionnelles ; VLB : valeur limite biologique ; VTR interne : valeur toxicologique de référence interne

Figure 16 : Logigramme présentant les différentes approches de dérivation de VR internes

9.1 Critères de choix pour la sélection d'un indicateur biologique pertinent

Avant de considérer la dérivation des VR internes, il est nécessaire d'identifier les indicateurs biologiques à retenir. Il s'agit d'une première étape essentielle.

Il existe différents types d'indicateurs biologiques. La Figure 17 précise les définitions en présentant le continuum qui existe entre l'exposition et l'apparition d'effets sanitaires.

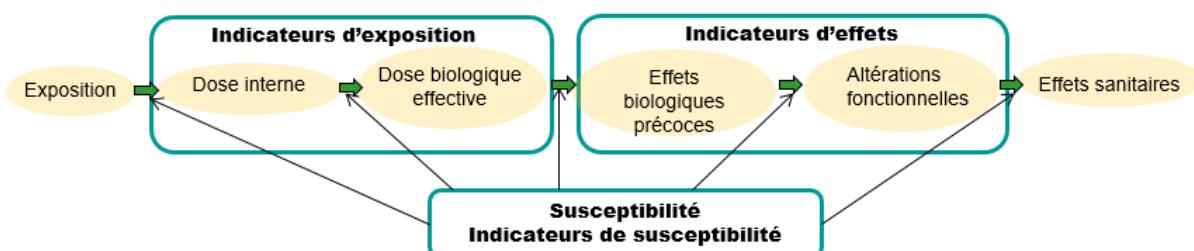


Figure 17 : Continuum exposition – effets sanitaires (adaptée de (Metcalf et Orloff 2004)

⁹⁸ En milieu professionnel, le terme « valeurs biologiques » est également utilisé pour désigner les VR internes.

Pour rappel, un indicateur biologique d'exposition (IBE)⁹⁹ à un agent chimique est un paramètre (la substance mère, l'un de ses métabolites, ou le produit fixé sur les cibles ou sur des sites non critiques), mesuré dans une matrice biologique et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent et/ou des effets sanitaires. Ce n'est ni un indicateur biologique d'effet précoce, ni un indicateur de susceptibilité/sensibilité.

Les indicateurs biologiques d'effets précoce indiquent des modifications/altérations biochimiques produites dans l'organisme pouvant être corrélées à l'exposition et susceptibles de signaler préocemment une pathologie découlant de l'exposition étudiée, pour en permettre la guérison ou en prévenir l'aggravation. Idéalement, un indicateur biologique d'effet devrait refléter les changements précoce et réversibles dans l'organisme suite à l'exposition à l'agent chimique (OMS 2015a). La plupart des indicateurs d'effets sont très peu spécifiques et doivent, en conséquence, être toujours utilisés conjointement avec des indicateurs (biologiques ou non) d'exposition.

Les indicateurs de susceptibilité/sensibilité peuvent être définis comme des indicateurs de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à un agent chimique spécifique. L'utilisation de ce type d'indicateur est très courante dans le domaine pharmaceutique (Evans et Relling 1999). L'utilisation des indicateurs biologiques de susceptibilité/sensibilité acquise est recommandée et usuelle. Malgré leur intérêt théorique (une meilleure évaluation en tenant compte des interactions gène-environnement), celle des indicateurs de susceptibilité/sensibilité innée est plus rare. Les principaux obstacles à leur emploi sont l'absence de preuves suffisantes de la pertinence clinique d'un grand nombre de ces indicateurs et le caractère potentiellement discriminatoire de leur recherche, en particulier en milieu de travail. En outre, toutes les valeurs limites d'exposition professionnelle ou environnementale, sont, en principe définies pour protéger l'ensemble des individus en âge de travailler pour la population professionnelle et l'ensemble des individus pour la population générale, y compris les plus sensibles.

L'une des principales étapes dans l'élaboration des VR internes est la sélection d'un ou de plusieurs indicateurs biologiques d'exposition ou indicateurs biologiques d'effet, sur la base d'une liste d'indicateurs biologiques pertinents établie à partir des données disponibles de métabolisme et de toxicocinétique de l'agent chimique d'intérêt et/ou de ses métabolites. Les critères de choix sont décrits ci-dessous tant pour la matrice que pour les indicateurs biologiques.

9.1.1 Choix de la matrice

Chez l'Homme, les mesures d'indicateurs biologiques les plus courantes sont effectuées dans l'urine ou le sang (sang total, sérum ou plasma), mais peuvent l'être également dans des fragments de cheveux ou d'ongles, le lait maternel, l'air expiré ou le liquide bronchoalvéolaire, voire dans d'autres tissus (OMS 2015a).

Le Tableau 20 synthétise les avantages et inconvénients de certaines de ces différentes matrices. Un inconvénient pratique majeur (non signalé dans le tableau parce qu'il est conjoncturel plutôt qu'ontologique) est l'absence ou la rareté d'IBE validés dans d'autres matrices que le sang et l'urine.

⁹⁹ Dans tout le document, le sigle IBE signifie « Indicateur biologique d'exposition ».

Tableau 20 : Synthèse des avantages et limites des principales matrices disponibles

Matrice	Avantages	Limites
Sang, sérum, plasma	Nombreux IBE validés et disponibles	Invasif Prélèvement par du personnel qualifié et avec du matériel spécifique
Urine	Non invasif, prélèvement simple Très nombreux IBE validés et disponibles	Variabilités intra- et interindividuelles de la concentration des urines (en fonction des apports et des pertes hydriques) Limites des méthodes d'ajustement
Air expiré	Non invasif	Limité aux agents volatils Difficulté du prélèvement Grandes variabilités inter- et intra-individuelles (en particulier, en fonction du délai de prélèvement et du débit expiratoire) Pas d'IBE validé
Lait maternel	Fournit des informations sur l'exposition de la mère et de l'enfant (par voie orale)	Disponibilité restreinte Indications limitées (aux agents chimiques significativement excrétés dans le lait et aux femmes allaitantes exposées) Pas d'IBE validé
Cheveux Ongles	Non invasif, prélèvement simple (ainsi que le stockage et transport) Information sur l'exposition des mois précédents pour les cheveux longs	Risque fort de contamination externe (mal contrôlé, par le lavage des échantillons) Impossible pour les personnes chauves et à cheveux très courts Variabilité en fonction du type et de la longueur des cheveux, de la couleur ou des soins capillaires utilisés Pas d'IBE validé
Salive	Non invasif Prélèvement simple	Concentrations généralement très faibles (comparées aux concentrations sanguines) Risque majeur de contamination externe quand l'IBE est un agent chimique présent dans l'environnement Variabilités inter- et intra-individuelles importantes Pas d'IBE validé
Sang ombilical Placenta	Fournit des informations sur l'exposition de la mère et de l'enfant	Disponibilité et indications restreintes Pas d'IBE validé

9.1.2 Critères de choix des indicateurs biologiques

Un ou plusieurs IBE peuvent être retenus pour le suivi de l'exposition à un agent chimique du fait de caractéristiques toxicocinétiques et toxicodynamiques différentes. En effet, utilisés simultanément, ils peuvent permettre d'apporter des informations différentes et complémentaires (Nisse *et al.* 2017).

Ce choix se base sur différents critères dont les principaux sont les suivants :

- la caractérisation des relations entre les concentrations des IBE potentiels et les effets sanitaires et/ou les concentrations ou doses externes ;
- la demi-vie d'élimination : elle est à prendre en compte pour retenir un IBE et déterminer l'adéquation de l'IBE au pas de temps d'exposition dont l'évaluation est envisagée et décider du moment de prélèvement ;

- la spécificité de l'IBE : c'est un critère à prendre en compte sans être nécessairement bloquant, si les interférences prévisibles dues à des co-expositions (entraînant également la production de cet IBE) peuvent être contrôlées ;
- la variabilité intra-individuelle et/ou interindividuelle de l'association entre l'exposition et l'IBE, en fonction de co-expositions, de pathologies ou de prédispositions constitutionnelles : elles ne doivent pas être trop importantes ou les causes de cette variabilité doivent être aisément contrôlables ;
- les conditions de prélèvement : leur caractère invasif ou non, le risque de contamination externe des prélèvements, la volatilité et la stabilité de l'IBE après le prélèvement et les conditions de transport et conservation qui en résultent ;
- la disponibilité de méthodes d'analyses : la facilité de leur mise en œuvre fait partie d'autres critères secondaires de sélection des IBE potentiels.

Seul le premier critère, à savoir la caractérisation des relations entre l'IBE et les effets mais aussi entre cet IBE et les expositions est un critère excluant d'office l'IBE. En d'autres termes, le manque de données sur ces deux types de relations ne permettra pas de retenir cet IBE. Pour les autres critères, c'est le jugement d'expert qui permettra de retenir ou non l'IBE selon les données disponibles.

Concernant les indicateurs biologiques d'effets, les critères suivants peuvent s'appliquer :

- la caractérisation des relations entre l'indicateur biologique d'effet et les concentrations ou doses externes et/ou celles de l'IBE ;
- la spécificité de l'indicateur biologique d'effet : c'est un critère à prendre en compte sans être nécessairement bloquant, si les interférences prévisibles dues à des co-expositions (entraînant également la production de cet IBE) peuvent être contrôlées ;
- la variabilité intra-individuelle et/ou interindividuelle de l'association entre l'exposition et l'indicateur biologique d'effet, en fonction de co-expositions, de pathologies ou de prédispositions constitutionnelles : elles ne doivent pas être trop importantes ou les causes de cette variabilité doivent être aisément contrôlables ;
- les conditions de prélèvement : leur caractère invasif ou non, la stabilité de l'indicateur biologique d'effet après le prélèvement et les conditions de transport et conservation qui en résultent. Elles sont un critère secondaire de sélection des indicateurs biologiques d'effet ;
- la disponibilité de méthodes d'analyses : la facilité de leur mise en œuvre sont d'autres critères secondaires.

L'ensemble de ces éléments, compilé dans le Tableau 21, permet d'identifier le ou les indicateurs biologiques à retenir pour la dérivation des VR internes.

Tableau 21 : Synthèse des avantages et limites des IBE

Analyte	Matrice	Avantages	Limites
Indicateur biologique d'exposition 1			
Indicateur biologique d'exposition 2			

En dépit du fait que les indicateurs biologiques d'effet sont conceptuellement différents des indicateurs biologiques d'exposition, ils seront considérés de la même façon dans la suite du document dans le cadre de la construction des VR internes.

9.2 Élaboration de valeurs de référence internes : VLB et VTR interne

Concernant l'approche à privilégier (fondée sur les effets sanitaires, cf. chapitre 9.2.1.1), elle s'appuie sur les mêmes étapes que celles décrites dans le chapitre 6 concernant les valeurs de référence externes (VTR, VGAI et VLEP). Ainsi, dans ce chapitre, seuls les éléments spécifiques à la dérivation de VR internes sont décrits.

9.2.1 Élaboration de valeurs de référence internes pour des effets à seuil

L'élaboration de VR internes pour des effets à seuil peut être conduite *via* différentes approches. Ces approches sont décrites ci-dessous par ordre de priorité selon la disponibilité des données :

- les relations entre la concentration d'IBE et ses effets sanitaires sont à rechercher en premier lieu ;
- si aucune donnée ne permet d'identifier de relation avec les effets sanitaires, la VR interne pourra être déterminée à partir d'une VR externe (ex. VTR, VLEP-8h) ou d'un PoD, tel que NOAEL/C, LOAEL/C, BMDL/BMDC, identifié à partir d'une ou de plusieurs études clés (cf. chapitre 6.4).

9.2.1.1 Relation entre la concentration interne et les effets sanitaires

Les étapes nécessaires au calcul d'une VR interne par cette approche sont les mêmes que pour les VR externes :

- choix de l'effet critique (cf. chapitre 6.1) ;
- choix de ou des étude(s) clé(s) (cf. chapitre 6.2) ;
- choix du PoD (cf. chapitre 6.3) ;
- application d'ajustements temporel et/ou allométrique (cf. chapitres 6.5 et 6.6) ;
- application de facteurs d'incertitude (cf. chapitre 6.8.1).

9.2.1.1.1 Choix de l'effet critique

Comme pour l'élaboration des VR externes, un profil toxicologique de l'agent chimique est réalisé, avec une analyse plus approfondie des données de toxicocinétique et des relations dose-réponse ou dose-effet en utilisant les concentrations de l'agent chimique et/ou de ses métabolites dans les différentes matrices disponibles (cf. chapitre 5.3). La construction d'une VR se fonde sur le choix d'un effet critique retenu parmi les effets néfastes jugés pertinents (cf. chapitre 6.1).

Il correspond à l'effet néfaste le plus sensible, ou son effet précurseur, apparaissant à la plus faible dose dans la population exposée, voire dans la fraction de la population la plus vulnérable (notamment pour les VTR internes). *A priori*, ce choix permet d'être protecteur vis-à-vis des autres effets observés, à condition que, quand l'étude clé retenue est une étude animale, l'effet critique soit transposable de l'animal à l'Homme. Ce choix peut être difficile et nécessiter la construction de plusieurs VR internes candidates, pour différents effets néfastes, afin de pouvoir identifier l'effet pour lequel la VR interne est la plus protectrice pour la santé.

Il faut noter que, pour les VR internes (contrairement aux VR externes), les effets à considérer sont exclusivement des effets systémiques. Ainsi, pour un même agent chimique, l'effet critique retenu pour la VR externe pourrait être différent de celui identifié comme critique pour établir la VR interne.

9.2.1.1.2 Choix de l'étude clé et du PoD

Si les données disponibles chez l'Homme sont suffisantes, une VR interne peut être établie sur la base d'une relation dose-réponse entre une concentration moyenne/médiane du ou des IBE retenus et l'effet critique. Cette approche est à privilégier car elle permet d'associer directement un ou des IBE aux effets sanitaires retenus comme effets critiques.

Pour les effets résultant d'une exposition cumulée (prenant en compte l'intensité et la durée de l'exposition) à un agent chimique, les études pourront être évaluées indépendamment de la population cible (*i.e.* d'une voie ou d'un scénario d'exposition spécifique), si les études conduites dans une population autre que la population d'intérêt sont jugées de bonne qualité.

Lorsque les données humaines manquent ou qu'elles ne sont pas pertinentes, l'approche consistant à dériver une VR interne sur la base d'une relation dose-réponse ou dose-effet entre la concentration d'un IBE et les effets chez l'animal est possible, même si elle n'a pas encore été appliquée par l'Anses.

9.2.1.1.3 *Ajustements*

Comme pour les VR externes, des ajustements temporel et/ou allométrique peuvent être appliqués au PoD (cf. chapitres 6.5 et 6.6).

9.2.1.1.4 *Choix des facteurs d'incertitude*

Comme pour les VR externes, des facteurs d'incertitude peuvent être appliqués au PoD (cf. chapitre 6.8.1).

9.2.1.1.5 *Construction de la VR interne*

Les VR internes pour les agents chimiques exerçant des effets à seuil sont établies en divisant le PoD identifié dans l'étude clé, ajusté ou non, par le produit des facteurs d'incertitude (FI) (Équation 30).

$$VR = PoD \text{ ajusté} / FI \text{ global}$$

Équation 30

Quand il s'agit de concentration sanguine (sang total, plasma ou sérum), elle s'exprime en masse ou en mole par litre (mg.L^{-1} ou $\mu\text{g.L}^{-1}$, mmol.L^{-1} ou $\mu\text{mol.L}^{-1}$). Quand il s'agit de concentration urinaire, elle est habituellement exprimée en masse ou en mole par litre ou en masse ou en mole par gramme ou mole de créatinine (*i.e.* mg.g^{-1} cr. ou $\mu\text{g.g}^{-1}$ cr, mmol.mol^{-1} cr. ou $\mu\text{mol.mol}^{-1}$ cr, qui sont les unités internationales).

9.2.1.2 Relation entre la dose/concentration externe et la concentration interne

Il n'est pas toujours possible de construire une VR interne à partir de données reliant directement les effets sanitaires et les concentrations d'un IBE chez l'Homme ou chez l'animal. Dans ce cas, il est possible d'extrapoler des concentrations d'IBE correspondant à une VR externe ou un PoD externe à partir des paramètres toxicocinétiques obtenus sur des données humaines ou animales à l'aide de (selon les données disponibles) :

- mesures d'association entre un indicateur d'exposition externe (VR ou PoD) et l'IBE (équations de régression) (cf. chapitre 9.2.1.2.1) ;
- données toxicocinétiques (cf. chapitre 9.2.1.2.2).

Lors de la construction d'une VR interne à partir d'une VR ou d'un PoD externe, il est important de veiller à limiter les extrapolations afin de minimiser les incertitudes assorties aux VR internes. De plus, la VR externe utilisée pour le calcul de la VR interne doit être fondée sur des effets systémiques. De manière générale, les données chez l'Homme sont à privilégier par rapport aux données animales.

9.2.1.2.1 *Mesure d'association entre un indicateur d'exposition externe et l'IBE*

Des études peuvent permettre de relier l'exposition à un agent chimique et les concentrations d'un IBE. Elles fournissent des équations de régression (linéaire ou non linéaire) ou des graphiques caractérisant l'association entre les concentrations de l'IBE et la dose/concentration externe de

l'agent chimique. Les données utilisables pour établir ces équations de corrélation sont de préférence humaines. A défaut, elles pourraient être issues d'études expérimentales chez l'animal. Quand des données chez l'Homme ne sont pas disponibles, cette option peut être explorée mais présente de nombreuses incertitudes.

Lorsqu'une relation ou une association peut être caractérisée entre les concentrations de l'IBE retenu et les doses ou concentrations externes de l'agent chimique et qu'elle est jugée pertinente, une VR interne pourra être déduite de la VR externe, comme le montre la Figure 18. Ces relations peuvent être analysées au regard de différents critères, tels que le mode d'ajustement du modèle aux données, le coefficient de corrélation, la signification statistique et la taille de la population.

Si plusieurs équations de corrélation, jugées pertinentes et de qualité équivalente, sont disponibles pour le même IBE, une analyse sera faite au cas par cas pour choisir la ou les équations à utiliser pour dériver la VR interne.

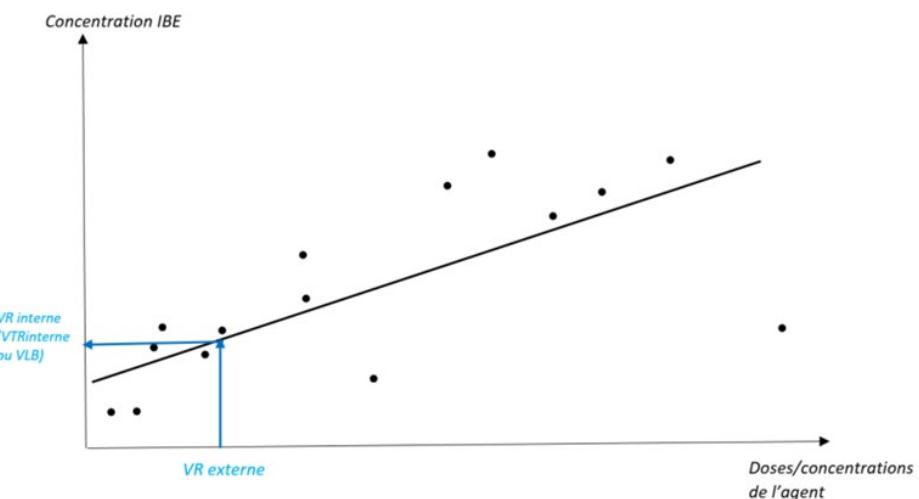


Figure 18 : Exemple d'élaboration d'une VR_{interne} à partir de la VR_{externe}

Les études conduites en milieu professionnel ou chez des volontaires exposés (souvent selon des scénarios d'exposition en milieu de travail) fournissent des mesures d'IBE couplées à la métrologie atmosphérique. Ces études sont utilisées pour le calcul des VLB (en milieu professionnel). Il est important de tenir compte des mesures de prévention rapportées par les auteurs d'études de terrain (lorsque cela est le cas). En effet, le port d'équipements de protection individuelle (appareils de protection respiratoire, gants, vêtements de protection) peut influer sur les relations entre les concentrations atmosphériques de l'agent chimique mesurées dans la zone de respiration du travailleur et les concentrations d'IBE retrouvées chez ce travailleur. Des ajustements peuvent être nécessaires pour tenir compte des scénarios d'exposition, notamment en milieu professionnel. En effet, il est important de tenir compte des différences de ventilation pulmonaire, entre des volontaires au repos et des travailleurs, ainsi que de la durée d'exposition, de l'utilisation d'équipements de protection, etc. De même, il est souhaitable que les niveaux d'exposition auxquels il est envisagé d'appliquer l'équation de corrélation soient du même ordre de grandeur que ceux qui ont servi à l'élaboration des équations, ceci afin d'éviter des extrapolations qui engendreraient des incertitudes.

De façon plus générale, quelle que soit la population étudiée, une attention doit être portée à l'ordonnée à l'origine de l'équation de corrélation qui doit être pertinente au regard de l'exposition à l'agent chimique considéré.

9.2.1.2.2 Modélisation toxicocinétique

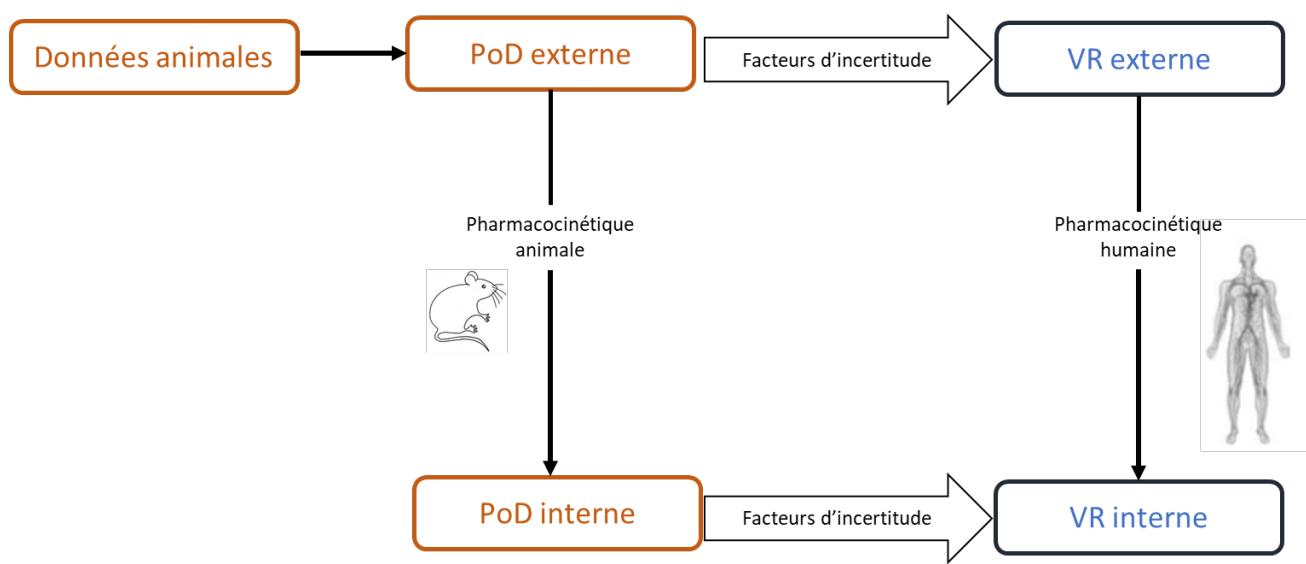
Ce paragraphe traite de l'utilisation de modèle PBK mais il faut noter que des modèles compartimentaux peuvent également être utilisés. Comme les modèles PBK, ils sont représentés

par des compartiments sans nécessairement qu'il y ait une réalité physiologique associée aux volumes de ces compartiments.

L'OCDE a défini cinq critères principaux pour évaluer la validité scientifique d'un modèle PBK : 1) base biologique de la structure et des paramètres du modèle ; 2) base théorique des équations du modèle ; 3) fiabilité des paramètres d'entrée ; 4) sensibilité des résultats du modèle aux paramètres d'entrée ; et 5) qualité de l'ajustement et prédictivité d'une mesure de dose donnée (OCDE 2021). Le document guide de l'OCDE pour la caractérisation et la validation des modèles PBK inclut un modèle de rapport de modèle PBK ainsi qu'une checklist pour l'évaluation des modèles PBK dans un contexte réglementaire.

9.2.1.2.2.1 Modélisation à partir d'un modèle PBK humain

Lors de la construction de la VR interne à partir d'une VR externe, un modèle PBK humain pour l'IBE retenu et jugé pertinent peut être utilisé pour convertir cette VR externe (VTR ou VLEP-8h) en VR interne (VTR interne ou VLB). Les approches permettant de calculer un BE (*Biomonitoring equivalents*) sont décrites ci-dessous (Figure 19).



PoD : point de départ; VR : valeur de référence

Figure 19 : Approches visant l'obtention de BE (adapté de (Hays et al. 2008))

Si un modèle PBK humain est disponible dans la littérature, celui-ci doit remplir les critères de validité pour répondre aux questions posées (i.e. aux objectifs des travaux) modulo les modifications que peuvent apporter les experts des groupes de travail (OCDE 2021; OMS 2010a).

Cette approche a été utilisée par l'Anses pour prédire l'excréition urinaire de trichloréthylène inchangé à partir de sa concentration atmosphérique (Anses 2021a).

9.2.1.2.2.2 Modélisation à partir d'un modèle PBK animal

Dans le cas où seuls des modèles spécifiques à l'animal de laboratoire sont disponibles, des ajustements peuvent être réalisés pour calibrer le modèle à l'espèce humaine, voir à la population de référence (travailleurs, population sensible, etc.).

Comme pour les approches décrites précédemment, en l'absence de VR externes pertinentes pour la surveillance biologique, il est possible d'utiliser les données animales pour lesquels une dose externe critique (PoD externe) est identifiée. Le PoD externe est converti en PoD interne chez l'animal (concentration dans le sang, urines ou organe cible chez l'animal) à l'aide d'un modèle PBK

spécifique à l'espèce étudiée (Figure 19). Ce PoD interne chez l'animal peut permettre de dériver une VR interne par un ajustement allométrique et/ou l'application de FI.

Dans le cas où la VR interne est construite à partir d'une VR externe ou d'un PoD, le facteur d'incertitude global est au minimum égal à celui de la VR externe.

9.2.1.2.2.3 Autres modélisations

Bien que les modèles PBK se basent sur l'équation de conservation de masse, une approche beaucoup plus simple peut être conduite pour les IBE urinaires. Cette approche est fondée sur le principe qu'à l'état stationnaire, le taux d'excrétion urinaire du ou des IBE est une fraction constante de la quantité absorbée (Apel *et al.* 2020).

La concentration de l'IBE dépend donc de la fraction d'excrétion urinaire (FUE) de cet IBE et du débit urinaire. Sur la base de la relation existante entre le poids corporel et l'excrétion urinaire, une équation de conservation de masse permet de relier l'apport quotidien (et donc la VR par voie orale) à la VR interne correspondante.

Si l'IBE est la substance mère, l'équation de conservation de masse permet de calculer une concentration d'IBE correspondant à une VR externe (par voie orale) ou ajustée à la créatinine.

$$VR_{interne} = \frac{(VR_{externe})xFUE}{Débit\ urinaire\ journalier\ ajusté\ au\ poids\ corporel} \quad \text{Équation 31}$$

$$VR_{interne} = \frac{(VR_{externe})xFUE}{Excrétion\ journalière\ de\ créatinine} \quad \text{Équation 32}$$

Avec VR interne en mg.L⁻¹ ou mg.g⁻¹ créatinine ;

VR externe en mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ ;

débit urinaire ajusté au poids corporel en mL.kg pc⁻¹.j⁻¹ et excrétion journalière de créatinine en g.kg⁻¹.j⁻¹ (18 mg.kg⁻¹.j⁻¹ selon Kohn *et al.*, (Kohn *et al.* 2000)).

Si l'IBE est un métabolite et non la substance mère, il faudra tenir alors compte du rapport des masses molaires entre l'IBE ($M_{Métabolite}$) et la substance mère ($M_{Substance}$) ainsi que de leurs FUE respectives (Apel *et al.* 2020)¹⁰⁰ (Équation 33).

$$VR_{interne} = \frac{(VR)x \left(\frac{M_{Métabolite}}{M_{Substance}} \right)xFUE}{Débit\ urinaire\ ajusté\ au\ poids\ corporel} \quad \text{Équation 33}$$

Concernant le débit urinaire (sujet à des variations inter et intra-individuelles), dans le cadre du projet HBM4EU, les valeurs standards (utilisées par UBA), sont :

- pour les enfants (6-15 ans) : 30 mL.kg pc⁻¹.j⁻¹ ;
- pour les adultes (> 15 ans) : 20 mL.kg pc⁻¹.j⁻¹.

Cette approche comporte de nombreuses limites résultant de nombreuses incertitudes. Ces limites concernent notamment :

- l'hypothèse faite que les vitesses d'absorption et d'élimination sont similaires et que l'exposition est à l'état stationnaire ;

¹⁰⁰ Lorsque l'IBE est la somme de 2 ou plusieurs métabolites dans l'urine, une somme des produits de la masse molaire et du FUE de chaque métabolite sera prise en compte :

$$VR_{interne} = \frac{(VR)x \left(\frac{M_{Métabolite1}xFUE1 + M_{Métabolite2}xFUE2}{M_{Substance}} \right)}{Débit\ urinaire\ journalier\ ajusté\ au\ poids\ corporel\ ou\ excrétion\ journalière\ de\ créatinine}$$

- pour la grande majorité des IBE, l'état stationnaire est difficilement atteignable lorsque l'exposition se produit *via* l'alimentation (exposition intermittente) ;
- les données disponibles concernant les FUE : elles sont peu nombreuses et ne concernent que la voie orale. Elles sont souvent élaborées à des doses non représentatives des expositions de la population générale ;
- les FUE reposent sur des prélèvements ponctuels entraînant une grande variabilité dans les valeurs ;
- des données qui montrent que les valeurs mesurées des débits urinaires sous-estiment les débits réels ;
- des limites dues aux relations entre les doses/concentrations d'exposition et les concentrations de l'IBE.

Pour les IBE sanguins ou plasmatiques, ce type d'équation (rapport entre apport et concentration interne) peut également être investigué.

A l'état stationnaire, la concentration plasmatique ou sanguine¹⁰¹ d'un IBE (si celui-ci est la substance mère mais pas lorsque l'IBE est un de ses métabolites) peut être calculée à partir d'une VR externe à l'aide de l'Équation 34 (Ramoju *et al.* 2020). Cette approche a été étudiée dans le cas de l'élaboration de la VLB du valproate de sodium (Anses 2022a).

$$VR_{interne} = \frac{(VR_{externe}) \times fraction\ absorbée}{clairance} \quad \text{Équation 34}$$

Avec VR interne en mg.L⁻¹ ; VR externe en mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ ; clairance plasmatique en L.kg pc⁻¹.j⁻¹

Dans le cas où les IBE retenus seraient des adduits à l'hémoglobine (s'il s'agit de la substance mère mais pas lorsque l'IBE est un de ses métabolites), il est également possible de calculer une VR externe à partir de la fraction d'incrémentation quotidienne de ces adduits (lorsque celle-ci est connue) (Hays *et al.* 2008) (Équation 35).

$$VR_{interne} = \frac{VR_{externe} \times (T_{1/2\ eryth}) \times Fr(adduit_{Hb})}{[adduit_{Hg}] \times M_{substance}} \quad \text{Équation 35}$$

Avec [adduit_{Hg}] : concentration d'adduits à l'hémoglobine

Fr(adduit_{Hb}) : incrémentation quotidienne des adduits hémoglobine (mmol.g⁻¹ gb.(mmol(métabolite).kg⁻¹)⁻¹)

T_{1/2 eryth} : durée de vie moyenne des érythrocytes (j)

M(substance) : poids moléculaire de l'IBE (lié à l'hémoglobine)

Tout comme pour l'équation de conservation de masse, ces équations représentant les relations entre les concentrations d'IBE et la concentration externe doivent être utilisées avec prudence car elles présentent de nombreuses incertitudes liées notamment à la disponibilité des données de cinétiques et aux hypothèses formulées (état stationnaire, biodisponibilité, *etc.*).

¹⁰¹ Il est possible de calculer la VR interne pour l'IBE d'intérêt dans le sang total en utilisant la clairance sanguine plutôt que la clairance plasmatique dans le calcul. Une autre façon serait de multiplier la VR interne qui est plasmatique par le coefficient de partage sang:plasma (Ramoju *et al.* 2020)

Si aucune VR externe pertinente n'est disponible, un PoD identifié dans une étude expérimentale pourra être utilisé.

9.2.2 Élaboration des valeurs de référence internes pour les agents chimiques considérés sans seuil d'effet

Lorsqu'un agent chimique présente un effet sans seuil (par exemple, cancérogène), des valeurs fondées sur des niveaux de risque (habituellement 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}) peuvent être proposées. Les chapitres 6.1 à 6.7 et 6.9 décrivent en détail la méthodologie de construction des VR externes pour ces effets.

9.2.2.1 VTR interne

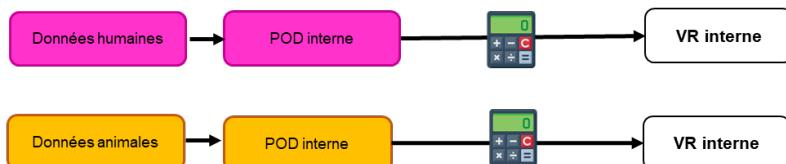
L'élaboration de VTR internes pour des effets sans seuil peut être conduite en utilisant les mêmes approches que celles décrites dans le chapitre 9.2.1. à cela près que, pour la dernière étape, il est recommandé de suivre la démarche décrite en chapitre 6.9 à la place de l'application de facteurs d'incertitude.

9.2.2.2 VLB

Comme décrit ci-dessus pour la VTR interne, des VLB peuvent être définies en cohérence avec les démarches décrites précédemment. Les niveaux de risque sont déterminés (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}) pour des effets sans seuil de dose et une durée d'exposition correspondant à une carrière professionnelle (40 ou 45 ans, à raison de 8 heures par jour et 5 jours par semaine). Quand les données disponibles ne permettent pas la production de VLB correspondant à des niveaux de risque, il est d'usage de proposer une VLB qui se fonde sur les effets critiques à seuil de dose de l'agent chimique. Dans ce cas, une note doit préciser que la VLB ne prend pas en compte les effets cancérogènes.

9.2.3 Synthèse des différentes approches disponibles permettant la dérivation d'une VR interne

Approche de dérivation fondée sur la relation entre les effets sanitaires et la concentration d'IBE



Approche de dérivation fondée sur la corrélation entre l'exposition et la concentration d'IBE

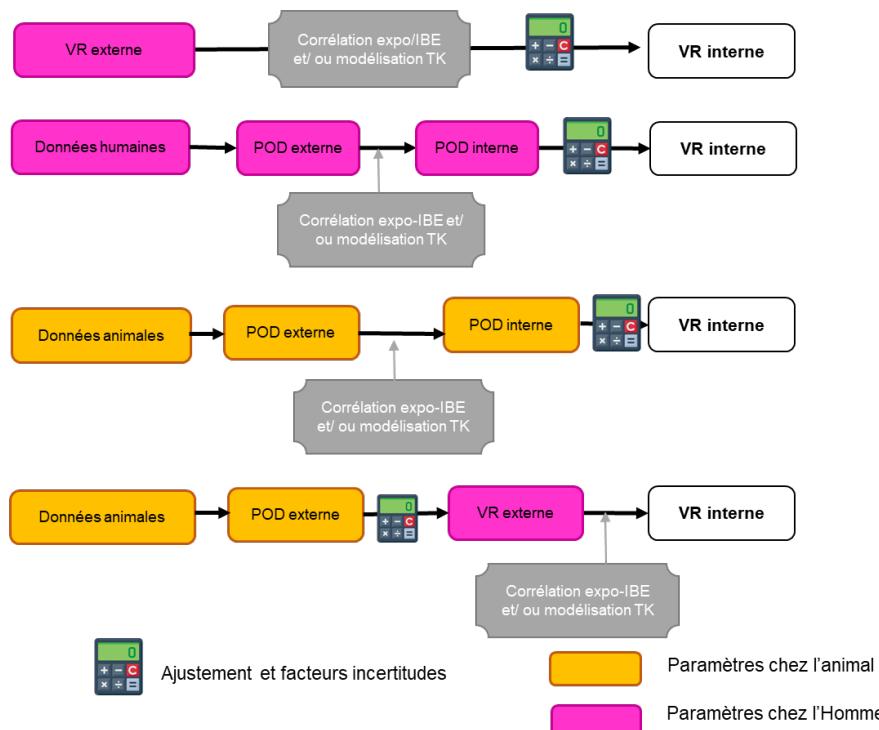


Figure 20 : Différentes approches possibles permettant la dérivation d'une VR interne

9.3 Recommandations de valeurs de référence internes fondées sur des données d'imprégnation ou valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP)

Pour rappel, les valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) sont fondées sur des considérations d'exposition et non sanitaires. La VIP renseigne sur la distribution de l'IBE étudié dans la population d'intérêt.

La VIP identifie un seuil au-delà duquel le niveau d'exposition d'un individu est considéré comme élevé par rapport à la distribution moyenne dans la population générale. En règle générale, la VIP correspond à un percentile élevé de la distribution des concentrations de l'IBE dans la population d'intérêt, souvent le 95^{ème} percentile (P95) ou la limite supérieure de son intervalle de confiance à 95 %. Une valeur au-dessus du 95^{ème} percentile ou de la borne supérieure de son intervalle de

confiance indique un niveau d'exposition supérieur à celui de 95% de la population considérée. En France, Santé publique France a en charge l'élaboration de VIP, intitulées par cet organisme « valeurs de référence d'exposition (VRE) », applicables à la population générale résidant en France¹⁰².

Pour déterminer des VIP, les études réalisées dans des échantillons représentatifs de la population résidant sur le territoire français (ENNS¹⁰³, Esteban) sont privilégiées. Les valeurs de référence issues de ces études sont, selon la recommandation de Santé publique France, les limites supérieures (éventuellement arrondies) de l'intervalle de confiance à 95 % du 95^{ème} percentile de la distribution des IBE (Rambaud *et al.* 2017). Si des données issues d'études françaises en population générale ne sont pas disponibles, les études conduites dans des échantillons représentatifs de populations européennes sont retenues en seconde intention (ex : HBM4EU en Europe, GERES en Allemagne), puis les études réalisées en Amérique du Nord (campagne NHANES des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ou *Canadian Health Measures Survey* ou CHMS de Santé Canada) (Figure 21).

En l'absence de données issues de ces enquêtes nationales dans des échantillons représentatifs de la population générale, des études réalisées dans une population à effectif plus restreint et/ou non représentatif de l'ensemble de la population générale, peuvent également être utilisées si elles sont jugées pertinentes, mais **uniquement** pour identifier une VIP pour le suivi des travailleurs. Dans ce cas, cette VIP sera identifiée par un « T » en indice. Il s'agit de la VIP_T, exclusivement réservée au suivi des expositions professionnelles (Figure 22).

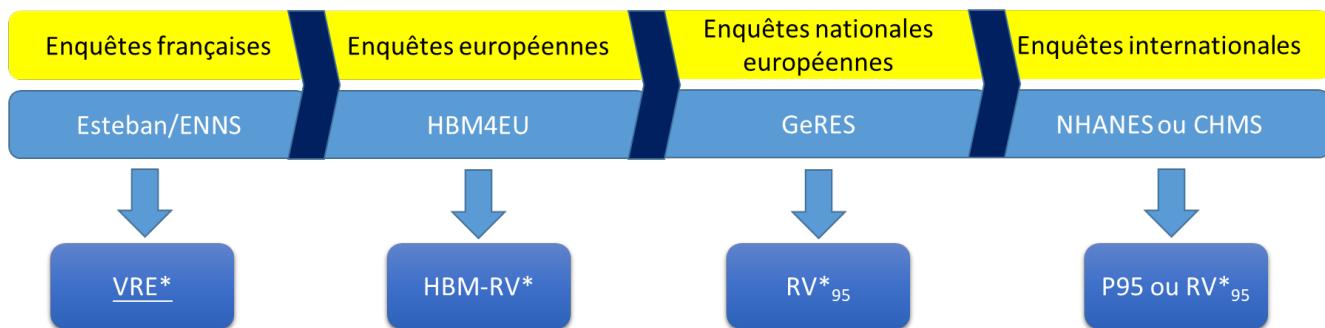
Il existe donc deux types de VIP selon leur méthodologie de dérivation :

- VIP : lorsque la VIP est fondée sur une enquête conduite en population générale (Esteban, NHANES, Santé Canada, *etc.*) ;
- VIP_T : lorsque la VIP est fondée sur une étude conduite en population générale avec un effectif plus restreint et moins représentatif.

Des VIP spécifiques peuvent être attribuées à certains sous-groupes selon le type d'agent chimique, d'effet et de facteur influençant les résultats. Il est ainsi possible de recommander des valeurs selon le sexe, l'âge, le statut tabagique, *etc.*

¹⁰² <https://www.santepubliquefrance.fr/biosurveillance-humaine/valeurs-de-reference-d-exposition>, consulté en janvier 2023

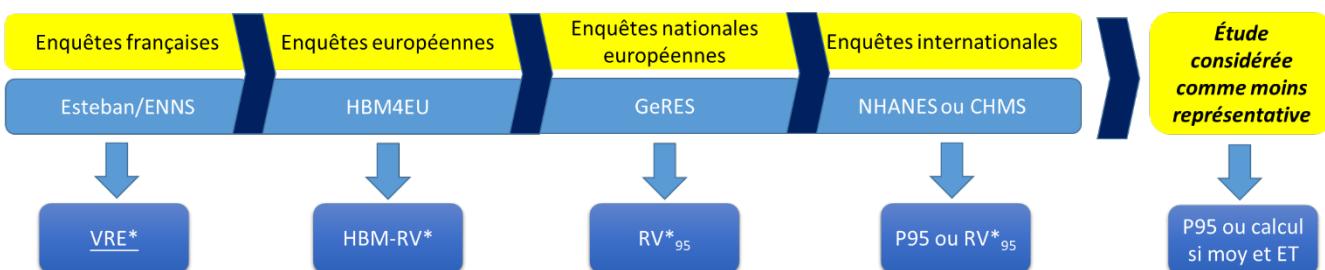
¹⁰³ Étude nationale nutrition santé



* Selon catégorie considérée comme pertinente, disponible

Esteban : Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition ; ENNS : Etude nationale nutrition santé ; HBM4EU : European Human biomonitoring initiative ; GeRES : German Environmental Survey ; NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey ; CHMS : Canadian Health Measures Survey
 VRE : valeurs de référence d'exposition ; HBM-RV : Human Biomonitoring Reference Value ; RV₉₅ : Reference values correspondant à l'IC 95% du 95^{ème} percentile ; P95 : 95^{ème} percentile

Figure 21 : Schéma synthétique de choix de VIP



* Selon catégorie considérée comme pertinente, disponible

Esteban : Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition ; ENNS : Etude nationale nutrition santé ; HBM4EU : European Human biomonitoring initiative ; GeRES : German Environmental Survey ; NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey ; CHMS : Canadian Health Measures Survey
 VRE : valeurs de référence d'exposition ; HBM-RV : Human Biomonitoring Reference Value ; RV₉₅ : Reference values correspondant à l'IC 95% du 95^{ème} percentile ; P95 : 95^{ème} percentile
 moy : moyenne ; ET : écart-type

Figure 22 : Schéma synthétique de choix de VIP_T

9.4 Modalités de prélèvement

9.4.1 Détermination du moment de prélèvement

Pour les travailleurs, toute recommandation d'IBE s'accompagne d'une indication sur le moment où le prélèvement de l'échantillon biologique doit être réalisé. Dans la majorité des cas, il est impératif que le moment de prélèvement corresponde à l'indication fournie dans le rapport d'expertise collective pour que le résultat du dosage soit interprétable par rapport à la VLB et/ou la VIP retenue(s). Le moment de prélèvement est établi en fonction de la toxicocinétique de l'IBE et des données disponibles dans la littérature scientifique (demi-vie et temps du pic d'excrétion notamment).

Pour les VLB et VIP recommandées en milieu professionnel (VIP ou VIP_T), les moments de prélèvements indiqués seront par exemple :

- début de poste (DP) ou fin de poste (FP) ;
- début de semaine (DS) ou fin de semaine (FS) ;
- indifférent.

En population générale, le moment de prélèvement sera précisé en fonction de la cinétique de l'agent chimique d'intérêt et de l'existence d'une chronologie de l'exposition.

9.4.2 Méthodes d'analyse des IBE

Les méthodes de mesure analytique décrites dans les études retenues sont détaillées et listées dans le rapport, mais aucune évaluation de ces méthodes n'a été proposée jusqu'à présent. Certains critères sont néanmoins précisés afin d'apprécier la validité des mesures, notamment :

- les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) qui doivent être inférieures aux concentrations attendues dans la population investiguée ; inférieures ou égales au dixième de la VLB pour la surveillance des expositions professionnelles et inférieures à la VIP, pour les études conduites en population générale ;
- la robustesse de la méthode analytique ;
- l'existence de circuits d'inter-comparaison pour l'évaluation externe de la qualité (EEQ) et la participation nécessaire des laboratoires réalisant la surveillance biologique des expositions, à un ou plusieurs de ces circuits pour le paramètre d'intérêt.

Des travaux sont en cours afin d'évaluer la pertinence et la possibilité de procéder à une évaluation des méthodes de mesure au regard des valeurs biologiques recommandées.

9.5 Facteurs à prendre en compte pour l'interprétation des résultats

Différents facteurs peuvent influencer les résultats de la surveillance biologique et sont mentionnés pour chaque IBE, afin d'aider à l'interprétation de ces résultats. En effet, certaines co-expositions peuvent conduire à l'inhibition ou au contraire à l'augmentation de la métabolisation de l'agent chimique d'intérêt. Dans d'autres cas, d'autres sources que l'exposition à l'agent chimique peuvent conduire à l'excrétion de ce même IBE.

9.6 Ajustement au volume urinaire

Pour les IBE urinaires, il est important de s'interroger sur la pertinence de l'ajustement de la concentration de l'IBE au volume urinaire pour l'interprétation des résultats de la surveillance biologique de l'exposition. Quand l'IBE est analysé dans l'urine, il est généralement admis que la référence pour l'expression des résultats (le « *gold standard* ») serait la quantité de cet IBE excrétée en 24 heures, afin de réduire le risque d'erreur associé à d'éventuelles variations nyctémérales de l'excrétion (Weihrauch, Schulze et Schaller 1997). Cependant, ce paramètre n'est en pratique pas utilisable pour la surveillance des expositions professionnelles ou environnementales. En effet, le prélèvement systématique de toutes les urines d'un nyctémère est trop contraignant pour être réalisable en ambulatoire. De plus, quand l'IBE est la substance inchangée (et non un métabolite), le prélèvement répété d'urines est associé à un risque élevé de contamination externe.

L'alternative à la collecte des urines sur tout un nyctémère est d'utiliser des prélèvements ponctuels (première miction du matin, échantillon de fin de poste de travail, etc.). Ceux-ci sont facilement réalisables mais impliquent un inconvénient majeur qui est la grande variabilité inter- et intra-individuelle de la diurèse et, en conséquence, pour une même exposition, une grande variabilité de la concentration urinaire de l'IBE. La diurèse dépend, en effet, de la consommation d'eau et des pertes hydriques (air expiré, sueur), lesquelles varient en fonction de l'activité physique et de la température ambiante. En raison de cette très grande variabilité de la diurèse au cours du nyctémère, la concentration de l'IBE exprimée par unité de volume de l'échantillon prélevé peut surestimer (quand les urines sont concentrées) ou sous-estimer (quand elles sont diluées) l'exposition réelle des sujets (Barr *et al.* 2005; DeBord *et al.* 2017; Teass *et al.* 1998; Weihrauch, Schulze et Schaller 1997).

Les ajustements les plus souvent utilisés pour tenir compte de la variabilité de la concentration des échantillons d'urine, sont la pondération de la concentration urinaire de l'IBE par la concentration urinaire de créatinine, par la densité des urines (gravité spécifique) ou par leur osmolalité, mesurées sur le même échantillon. La créatinine urinaire est, historiquement, le paramètre qui a été le plus souvent utilisé.

9.6.1 Pertinence d'un facteur de conversion des concentrations urinaires d'IBE exprimées en masse par litre et en masse par gramme de créatinine

Dans le cadre de la dérivation de VLB, il peut être souhaitable de comparer les résultats de différentes études rapportant des résultats de mesure d'un même analyte sur des échantillons d'urines. Cependant, certaines études ajustent les concentrations mesurées sur celle de la créatinine et d'autres non. Dans les travaux conduits au cours des deux dernières décennies, ces transformations des données étaient couramment menées, en appliquant lorsque cela le nécessitait un facteur de conversion de $x 1/1,4$ pour passer des g.L^{-1} au $\text{g.g créatinine}^{-1}$ (Anses 2017f). Cependant, ces dernières années, cette approche a été remise en cause en indiquant qu'elle pouvait induire un biais dans les résultats produits. Cette pratique est, en effet, fondée sur l'hypothèse que la concentration urinaire moyenne de créatinine est de 1,4 g/L, ce qui n'est pas toujours le cas, comme le montrent le Tableau 22 et le Tableau 23.

Tableau 22 : Moyenne géométrique de la créatinine urinaire en population générale selon l'âge et le sexe

Classe d'âge	Moyenne Géométrique, g/L (N)	
	Femme	Homme
Enquête Esteban (population générale - 2014-2016)		
6-11	0,81 (266)	0,79 (300)
12-17	1,22 (251)	1,40 (235)
18-39	0,87 (276)	1,10 (215)
40-59	0,66 (669)	0,92 (503)
> 60	0,43 (414)	0,69 (342)
Cohorte PELAGIE* (enfants – 2009-2012)		
>6	0,92 (149)	0,88 (133)
Cohorte PELAGIE - femmes enceintes – 2002-2006		
	1,01 (585)	NA
Etude ELFE - femmes enceintes - 2011		
18-39	0,80 (1618)	NA
40-59	0,88 (48)	NA

NA : non applicable ; * Perturbateurs Endocriniens étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance

Dans le tableau ci-dessous, les concentrations d'IBE fournies sont ajustées ou non à la créatinine, à titre d'exemple, afin d'illustrer la variabilité des rapports de ces concentrations en fonction des sujets et des expositions.

Tableau 23 : Concentrations chez travailleurs rapportées avec ajustement (A) et sans ajustement (NA)

Référence	Substance/IBE	Secteurs	Moyenne [IBE] A (mg/g cr)	Moyenne [IBE] NA (mg/L)	Rapport calculé (NA/A)
Fiorito, 1987	DMF/tNMF _u	Cuir synthétique	13,4	13,6	1,01
Wrbitzky et Angerer, 1998	DMF/tNMF _u	Fibre acrylique	4,7	7,1	1,51
Imbriani, 2002	DMF/AMCC _u	Cuir synthétique	45,8	97,1	2,12
Guo, 1999	Al/Al _u	Production d'aluminium - exposés	0,042	0,03	0,71
	Al/Al _u	Production d'aluminium - non exposés	0,018	0,015	0,83
Sjogren, 1996	Al/Al _u	Soudage	0,022	0,024	1,09

Al : Aluminium ; Al_u : Aluminium urinaire ; AMCC_u : N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyl)cystéine urinaire ; DMF : diméthylformamide ; tNMF_u : N-méthylformamide total urinaire

Ces deux tableaux montrent que la concentration moyenne de créatinine est très variable d'une fraction de la population à l'autre au sein d'une même étude et dans des populations semblables d'une étude à l'autre et qu'en conséquence, l'utilisation systématique d'un facteur de 1,4 (d'une autre valeur constante) pour passer des concentrations urinaires exprimées en masse par gramme de créatinine à celles exprimées en masse par litre ne peut être maintenue. Cette approche pratique qui a été utilisée au cours des deux précédentes décennies pour l'élaboration de VLB doit désormais être considérée comme inappropriée, quelle que soit la population concernée.

9.6.2 Validité des échantillons d'urines très dilués ou très concentrés

La conservation ou l'élimination des échantillons d'urines très concentrés et très dilués pour les interprétations individuelles et collectives des résultats de la surveillance biologique des expositions à des agents chimiques est un autre point de discussion depuis une trentaine d'années. L'OMS a, la première, recommandé d'exclure les résultats des mesures réalisées sur des échantillons d'urines, quel que soit le mode d'expression de ces résultats (ajustés ou non pour prendre en compte la dilution des urines), lorsque la concentration de créatinine dans l'échantillon était en dehors de l'intervalle [0,3-3] g.L⁻¹ (OMS 1996). L'OMS a justifié ces valeurs par le risque de ne pas détecter des analytes présents à de faibles concentrations dans des échantillons très dilués (problèmes de sensibilité analytique), alors que des échantillons très concentrés peuvent impliquer des changements dans les mécanismes d'excrétion rénale des IBE, rendant les concentrations mesurées ininterprétables. Le risque de non détection ou quantification d'un analyte dans un échantillon dilué, en raison d'un manque de sensibilité analytique est moins important aujourd'hui qu'au moment de la publication du guide OMS (OMS 1996) du fait des progrès des techniques analytiques. Cependant, il persiste encore pour de nombreux IBE, en particulier dans les études conduites en population générale.

En conséquence, pour l'interprétation individuelle des résultats, l'exclusion des urines très diluées ou très concentrées fait consensus. En première intention, pour l'identification des échantillons urinaires trop dilués ou trop concentrés, les bornes recommandées par l'OMS pourront être retenues, soit :

- créatininurie < 0,3 g.L⁻¹ (ou densité spécifique < 1,01) pour les urines trop diluées et ;
- créatininurie > 3 g.L⁻¹ (ou densité spécifique > 1,03) pour les urines trop concentrées.

Cependant, les valeurs de ces bornes d'acceptabilité nécessitent d'être consolidées. De nouvelles études sont nécessaires pour vérifier leur pertinence et les modifier si nécessaire, en fonction des méthodes d'ajustement.

La nécessité de l'exclusion des échantillons d'urine trop dilués ou trop concentrés est indiscutable pour l'interprétation individuelle des résultats de la surveillance biologique des expositions. Elle est discutée pour leur interprétation collective. Les agences sanitaires qui conduisent des programmes de surveillance biologique de l'exposition de la population générale à des agents chimiques font généralement le choix de décrire les distributions des concentrations des IBE, sans exclure les échantillons du fait de leur concentration de créatinine (ou de leur densité) trop élevée ou trop faible (c'est en particulier, l'option retenue par Santé publique France en France, NHANES aux États-Unis et CHMS au Canada). Pour la recherche de facteurs de variation des concentrations des IBE et/ou d'association avec des effets sanitaires, certains programmes, comme NHANES font le choix d'exclure les échantillons trop dilués ou trop concentrés.

10 Proposition de valeur de référence pour un mélange : VTR, VGAI, et VGPI

Ce chapitre reprend de manière synthétique les travaux réalisés dans les rapports suivants :

- état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans les domaines de l'évaluation des risques sanitaires et de la construction de valeurs de référence (Anses 2022d) ;
- VTR pour le mélange benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes (BTEX) (Anses 2022e) ;
- VGAI pour des aldéhydes et autres substances fréquemment détectées dans les environnements intérieurs (Anses 2022f) ;
- VGPI pour un mélange de phtalates (dans le cadre de l'expertise en cours).

La proposition de VR pour des mélanges permet de prendre en compte l'exposome¹⁰⁴ (Anses 2023c).

10.1 Approches existantes pour la prise en compte des mélanges

Dans le cadre de la gestion des risques liés aux pollutions des milieux, quelques familles chimiques sont déjà prises en compte en mélange et des valeurs guides ou des valeurs limites « mélange » sont proposées pour certaines de ces familles (ex. hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), pesticides, composés organiques volatils (COV), dioxines). Ces valeurs sont encore peu nombreuses et ne sont pas toutes fondées sur des considérations sanitaires. Pour la somme des différents agents chimiques composant le mélange, seuls les mélanges de HAP ou ceux des dioxines/PCB-DL (polychlorobiphényles dioxine *like*) sont fondés sur une notion d'équivalence毒ique.

Aussi, l'Anses a réalisé un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans le domaine de l'évaluation des risques pour la santé humaine et la construction des VR (Anses 2022d).

En évaluation des risques liés à un mélange d'agents chimiques, deux modèles intégrants ou non les interactions potentielles entre les composants du mélange peuvent être appliqués selon les agents chimiques et les effets biologiques considérés :

- le modèle de l'additivité qui consiste à additionner les réponses biologiques de chaque agent chimique d'un mélange pour évaluer le risque du mélange. L'additivité des doses implique que les agents chimiques du mélange agissent sur une même cible biologique et que seule l'amplitude de la réponse diffère. Ainsi, la toxicité de chaque agent chimique est approximée relativement à celle d'un autre de manière quantitative. L'additivité des réponses repose sur l'hypothèse que les agents chimiques du mélange agissent indépendamment les uns des autres et que la réponse (probabilité d'apparition de l'effet) peut être prédite à partir de la réponse de chacun des constituants ;
- lorsque l'effet d'un mélange ne peut être prédit par le principe de l'additivité, le modèle d'interactions s'applique. Il peut s'agir d'interactions positives (synergie ou supra-additivité) ou négatives (antagonisme ou infra-additivité). Ces interactions sont souvent étudiées pour des mélanges simples ($n = 2$) et à des doses plutôt élevées, pour comprendre les aspects mécanistiques explicatifs.

¹⁰⁴ « L'exposome correspond à la totalité des expositions néfastes comme bénéfiques à des agents chimiques, biologiques et physiques, en interaction avec le statut physiologique, le milieu de vie et le contexte psycho-social, que connaît un organisme vivant de sa conception jusqu'à la fin de sa vie, afin d'expliquer son état de santé ».

Le modèle de l'additivité, fondé sur l'absence *a priori* d'interactions, considère que chaque agent chimique du mélange n'a pas d'influence sur la toxicité des autres constituants. Si ce modèle est simpliste au regard de la réalité des mécanismes toxicologiques, il reste dans la plupart des cas plausible pour les expositions environnementales à faibles ou très faibles doses. Les études indiquent généralement que ce modèle prédit raisonnablement la toxicité des mélanges ayant des mécanismes d'action communs. Même si des écarts entre réponses prédictes et observées peuvent être observés, ils restent d'une manière générale faibles (facteur 1 à 3). Ainsi, il est fait l'hypothèse qu'aux faibles doses, une interaction (synergie ou antagonisme), si elle se produit, reste peu susceptible de générer un résultat très différent de l'additivité au regard des incertitudes inhérentes à la démarche même d'évaluation des risques. Ce modèle d'additivité est recommandé par les institutions d'évaluation des risques (Efsa 2013b; Kortenkamp, Backhaus et Faust 2009; SCHER, SCENIHR et SCCS 2011; US EPA 2008).

Pour autant, les connaissances actuelles sur les mélanges ne permettent pas de vérifier l'absence d'interactions dans tous les cas de figure : peu d'études ont été réalisées aux doses environnementales avec des mélanges représentatifs des expositions réellement rencontrées sur le terrain. L'hypothèse d'additivité est utilisée par défaut, sauf si des données disponibles dans la littérature la remettent en cause.

- **Modèles d'évaluation des risques cumulés**

Trois modèles d'évaluation des risques cumulés pour des mélanges d'agents chimiques, fondés sur l'hypothèse d'additivité, sont principalement utilisés.

- ***Hazard index (HI)***

Cette approche consiste à sommer les quotients de danger (QD) de chaque constituant du mélange (Équation 36). Son intérêt repose sur sa simplicité d'utilisation et sa capacité à être utilisable dans toutes les situations, dès lors qu'on dispose de VTR. L'inconvénient principal est que la VTR de chaque constituant est fondée sur un effet critique, qui peut être différent d'un constituant à l'autre, et conduire à une surestimation du risque. C'est pourquoi cette approche constitue la 1^{ère} étape dans les approches par paliers (si le HI est inférieur à 1, il n'est pas utile d'aller plus loin). Cette approche peut néanmoins être améliorée en considérant les données pour un organe cible ou effet spécifique commun. Elle est recommandée dans les guides méthodologiques pour la gestion des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE), des sites et sols pollués et dans le cadre des réglementations sur les produits phytopharmaceutiques et biocides.

$$HI = \sum_{i=1}^n QD_i = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{VTR_i}$$

Équation 36

Avec HI : *Hazard index* (indice de risque), QD_i : quotient de danger du constituant i, DJE_i : dose journalière d'exposition au constituant i, VTR_i : VTR du constituant i.

- ***Point of departure index (PoDI)***

Ce modèle a été proposé pour éviter les inconvénients du HI, liés au fait qu'il puisse reposer sur des effets critiques différents. Ce modèle consiste à comparer l'exposition des agents chimiques directement aux indicateurs de toxicité animale recueillis dans la littérature pour l'effet commun (Équation 37). Ces indicateurs sont les NOAEL/C, LOAEL/C ou des BMDL/BMDC (PoD). Dans l'idéal, il est souhaitable que les PoD soient de même nature. Le facteur d'incertitude n'étant pas pris en compte dans cette approche, le résultat est présenté avec une marge de sécurité équivalente à ce facteur global (généralement 100). Ce modèle est globalement peu appliqué par rapport aux autres.

$$PoDI = \sum_{i=1}^n \frac{DJE_i}{PoD_i}$$

Équation 37

Avec PoDI : *Point of Departure Index* (indice de point de départ), DJE_i : dose journalière d'exposition du constituant i, PoD : point de départ du constituant i.

- *Relative potency factors/ toxic equivalency factors (RPF / TEF)*

Il s'agit de l'application historique du modèle d'additivité des doses où chaque constituant peut être considéré comme une dilution du constituant le plus toxique du mélange ou celui pour lequel les données toxicologiques comportent le moins d'incertitudes (chef de file ou substance de référence). Dans ce cadre, on exprime la dose du mélange (D_{mix} ou TEQ) comme la somme des doses pondérées par les facteurs de toxicité relative des constituants, appelé facteur d'équivalence toxique ou facteur de puissance relative en français (Équation 38). Chaque facteur est construit en comparant le PoD du constituant à celui du composé de référence du mélange (Équation 39).

$$D_{mix} = \sum_{i=1}^n DJE_i \cdot RPF_i \ (M) \text{ OU } TEQ = \sum_{i=1}^n TEF_i \cdot DJE_i$$

Équation 38

Avec D_{mix} : dose du mélange ou TEQ (*toxicity equivalency quantity*) équivalent toxique du mélange, DJE_i : dose journalière d'exposition de chaque constituant i pondérée par son facteur de puissance relative (RPF_i) ou son facteur d'équivalence toxique (TEF_i).

$$RPF_i = \frac{PoD_{ci}}{PoD_i}$$

Équation 39

Avec PoD : indicateur toxicologique (NOAEL/C, LOAEL/C, BMDL/BMDC, etc.) utilisé pour comparer la toxicité des agents chimiques, l'indice « *ci* » correspondant au composé index ou composé de référence et l'indice « *i* » se rapportant à l'un des composés du mélange.

Le QD pour le mélange (HQ_{mix}) est ensuite calculé comme le ratio entre la « dose du mélange » (D_{mix}) et la VTR du constituant de référence. Cette approche est intéressante, à partir du moment où il est possible d'identifier des effets communs et des mécanismes en lien avec des événements biologiques / physiologiques suffisamment connus. Bien que théoriquement fondés sur un mécanisme spécifique, la plupart des RPF/TEF qui découlent de ces travaux ont été construits à partir de la comparaison de données toxicologiques variées, dès lors qu'une relation dose-réponse était disponible : différentes approches expérimentales (*in vivo / in vitro*), différentes durées ou voies d'exposition, ou encore différents indicateurs toxicologiques (LOAEL/C, NOAEL/C, BMD). Cela constitue un inconvénient majeur lorsque l'on s'intéresse à la notion de toxicité relative où ces différences peuvent générer des distorsions dans les potentiels toxiques.

En plus de ces trois modèles qui reposent sur l'hypothèse d'additivité, des modèles fondés sur des interactions sont parfois spécifiques de mélanges particuliers : implication de paramètres précis (facteurs d'interactions fondés sur les doses létales DL_{50} ¹⁰⁵, calcul de coefficient synergique ou antagoniste fondé sur l'expérimentation, modélisation PBK). L'utilisation de ce type de modèles nécessite des données expérimentales suffisamment robustes pour établir le niveau de preuve d'une

¹⁰⁵ DL_{50} : Dose létale pour 50 % des animaux exposés par voie orale ou cutanée (INRS 2018).

interaction, ce qui est rarement le cas, dans les mélanges d'agents chimiques à faibles doses associés aux expositions environnementales.

10.2 Choix des mélanges d'agents chimiques pertinents

Il existe autant de mélanges possibles que de situations individuelles d'exposition. Aussi, avant de construire une VR mélange, la question du choix des agents chimiques à intégrer au mélange est primordiale. Sur la base de l'état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges (cf. chapitre 10.1), des recommandations ont été proposées :

- identifier les agents chimiques auxquels la population est co-exposée en se basant sur des études représentatives des expositions de la population ou des groupes de sous-population ;
- regrouper les agents chimiques sur la base d'effets ou de mécanismes communs en fonction des connaissances disponibles.

Ces recommandations ont été mises en application pour la construction des VR suivantes :

- une VTR avec une entrée initiale « substances » pour le mélange benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes (BTEX) (Anses 2022e), initialement ciblée sur la prise en compte des 6 agents chimiques suivants : benzène, toluène, éthylbenzène et les 3 isomères du xylène ;
- une VGAI avec comme entrée initiale l'identification d'un effet commun, l'irritation, pour des aldéhydes et autres substances fréquemment détectées dans les environnements intérieurs (Anses 2022f). Le travail de sélection des agents chimiques constituant le mélange a consisté dans un premier temps en une identification des agents chimiques irritants potentiellement présents dans les environnements intérieurs en croisant des données d'occurrence dans les environnements intérieurs avec les données sur les propriétés irritantes réglementaires des agents chimiques. Dans un deuxième temps, la sélection des agents chimiques a été affinée en considérant ceux fréquemment détectés dans les environnements intérieurs (logements, bureaux, écoles) et en procédant à une recherche complémentaire pour les agents chimiques de la famille des aldéhydes, bien connus pour leurs propriétés irritantes. Finalement, la liste des agents chimiques sélectionnés a été complétée après consultation de plusieurs collectifs d'expertise au sein de l'Agence ;
- une VGPI avec une entrée initiale « substances » appartenant à la famille chimique des phtalates.

10.3 Sélection et application d'un modèle de construction

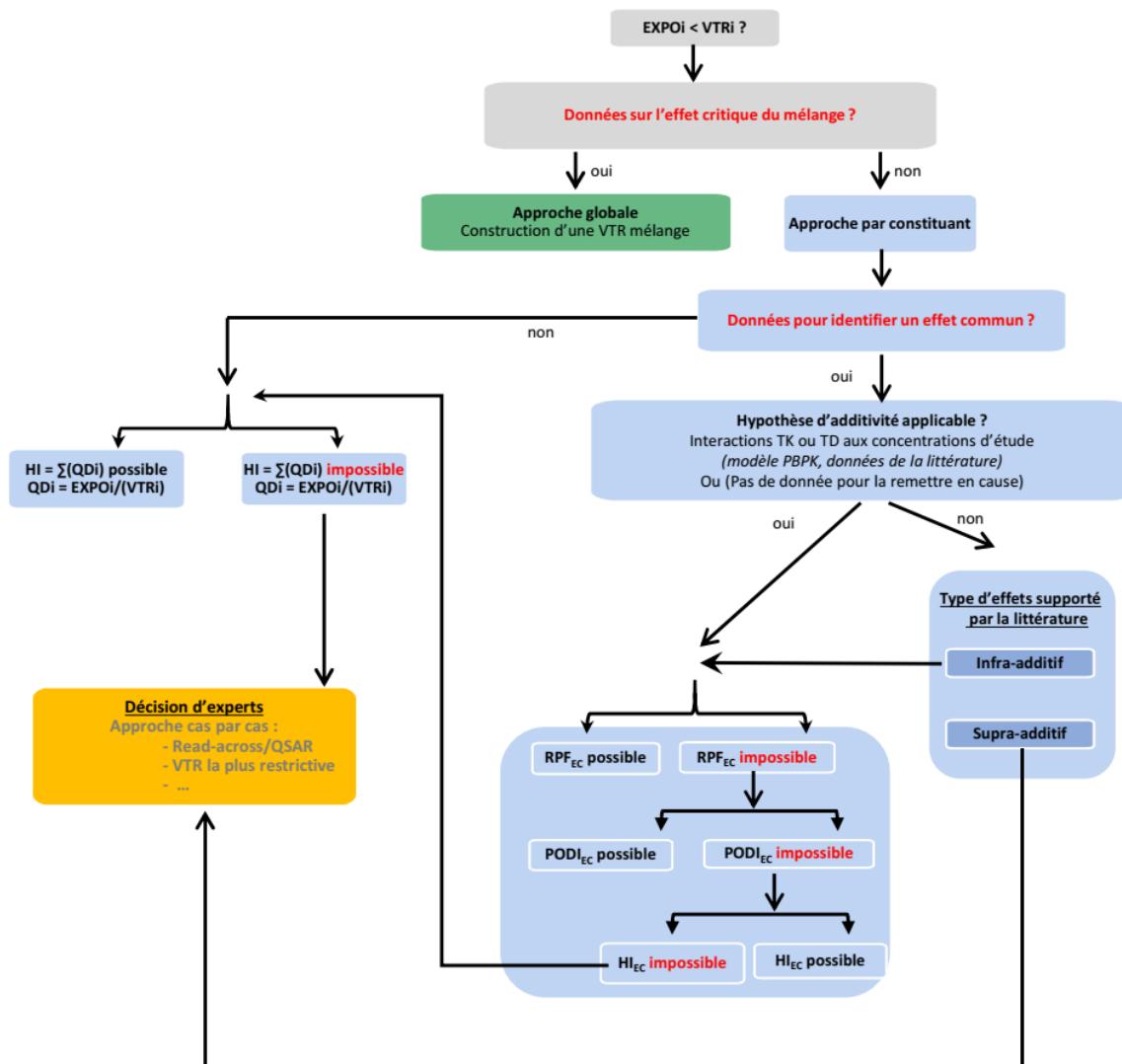
Sur la base de l'état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges (cf. chapitre 10.1), des recommandations visant à élaborer des VR pour un mélange ont été proposées :

- réaliser des profils toxicologiques ou une synthèse des effets sur la santé intégrant les données sur les interactions potentielles pour les co-expositions les plus fréquentes ;
- utiliser l'hypothèse d'additivité, si les données recueillies dans les profils ne la remettent pas en cause (donc en approche par défaut) :
 - selon une approche simplifiée d'additivité (à la façon du Hazard Index ou HI) pour les agents chimiques dont le mécanisme n'est pas suffisamment connu ;
 - selon une approche d'additivité des doses à la façon des facteurs d'équivalence toxique ou de puissance relative (*toxic equivalency factors* (TEF) ou *relative potency factors* (RPF)) pour tous les agents chimiques ayant des mécanismes ou des conséquences cellulaires communes ;
- compléter la mise en œuvre de ces approches par l'identification du ou des constituants du mélange les plus contributeurs au risque.

Comme pour le choix des agents chimiques, il a ensuite été appliqué ces recommandations à la construction des VR suivantes :

- VTR

L'Anses a proposé une méthodologie générale d'élaboration de VTR pour des mélanges d'agents chimiques (VTR_{mélange}) et l'a appliquée au mélange BTEX (Anses 2022e). Un arbre décisionnel schématise la démarche séquentielle proposée (Figure 23).



Deux approches sont proposées : l'approche globale du mélange et l'approche par constituant du mélange.

L'approche globale revient à considérer le mélange comme une entité chimique unique, similaire à un agent chimique. Ainsi, tous les constituants du mélange contribuant au résultat de l'évaluation et leurs éventuelles interactions sont pris en compte. L'approche globale est généralement limitée à des évaluations portant sur une exposition directe au mélange, par une seule voie d'exposition (Efsa 2019; OCDE 2018). La recherche dans la littérature consiste alors en la collecte des données disponibles sur le mélange lui-même.

Contrairement à l'approche globale, l'approche par constituant ne permet pas d'établir une VTR_{mélange} mais permet d'appliquer des modèles d'évaluation des risques cumulés résultant de l'exposition combinée aux agents chimiques présents dans le mélange considéré (HI, PoDI, RPF/TEF). Sur la base des données collectées sur chaque constituant du mélange, il convient d'identifier tous les effets néfastes communs à l'ensemble des agents chimiques et de sélectionner l'effet critique commun aux constituants du mélange et survenant aux doses ou concentrations les plus faibles.

Si la revue de la littérature permet d'identifier des données toxicocinétiques (TK) et/ou toxicodynamiques (TD) aux concentrations considérées, il convient d'évaluer si ces données mettent en évidence une interaction différente de l'additivité (interactions négatives, antagonisme/effet infra-additif, ou positives, synergie/effet supra-additif) ou au contraire si elles permettent d'étayer un effet additif des différents constituants. Si l'hypothèse d'additivité est applicable, en fonction des données disponibles pour l'effet commun considéré, les modèles suivants sont préconisés par ordre de préférence :

- facteur de puissance relative pour l'effet commun considéré (RPF_{EC}) ;
- *point of departure index* pour l'effet commun considéré (PoDI_{EC}) ;
- *hazard index* pour l'effet commun considéré (HI_{EC}) avec élaboration de valeurs toxicologiques fondées sur l'effet commun considéré pour les différents constituants du mélange (VTM_{EC}).

Si les données disponibles ne permettent pas de mettre en œuvre les 3 modèles précités, alors le modèle HI est utilisé dès lors qu'on dispose de VTR pour chacun des constituants du mélange. Enfin, une approche au cas par cas, fondée sur une décision d'experts, est envisagée en l'absence de VTR ou si les données permettent de suspecter une interaction synergique ou mettent en évidence un effet supra-additif du mélange.

- VGAI

Après avoir sélectionné les agents chimiques constituants le mélange, un modèle de construction de VGAI pour un mélange d'irritants (RPF) a été sélectionné et il a été proposé une démarche permettant de prendre en compte les effets irritants sensoriels aigus d'un mélange d'agents chimiques fréquemment rencontrés dans l'air intérieur. Ce n'est pas une VGAI telle que définie dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses 2016b) puisque qu'il ne s'agit pas ici de proposer une valeur déterminée pour un agent chimique ou un mélange précis.

Une première étape de la démarche consiste à calculer la « concentration normalisée du mélange » (C_m) à partir des données de concentration individuelle de chaque agent chimique et des RPF calculés (RPF_i). Il s'agit conceptuellement de calculer, tel que mentionné dans l'Équation 40, une concentration « équivalente du composé de référence » pour chaque agent chimique (C_i) et de les sommer.

$$C_m = \sum_{i=1}^n (C_i \times RPF_i)$$

Avec « C_m » : concentration normalisée du mélange
 « C_i » : concentration d'un agent chimique i
 « RPF_i » : facteur d'équivalence toxique de l'agent chimique i

Équation 40

Cette valeur C_m est ensuite comparée à la VGAI court terme pour l'irritation sensorielle du composé de référence. Si la concentration normalisée est inférieure à la VGAI, alors il n'est pas attendu d'effet d'irritation sensorielle dans la population.

Plus largement, cette démarche est applicable pour l'évaluation des risques d'irritation sensorielle liés à l'exposition court terme par inhalation de n'importe quel mélange, sous réserve qu'un RPF puisse être calculé pour les agents chimiques considérés. Il est à noter que seuls les effets irritants sensoriels des agents chimiques en mélange sont pris en compte par la mise en œuvre de cette démarche. Les autres effets sanitaires aigus ou les effets sanitaires chroniques (y compris les effets irritants), induits individuellement par chacun de ces agents chimiques ne sont pas inclus dans la démarche. Ainsi, les valeurs de référence individuelles par inhalation (VGAI, VTR) construites pour les agents chimiques considérés sont également à respecter.

- VGPI

La démarche est similaire à celle adoptée pour la VGAI pour un mélange d'irritants. Après avoir sélectionné les phtalates constituants le mélange, un modèle de construction de VGPI pour un mélange de phtalates (RPF) a été sélectionné. Comme pour la VGAI pour un mélange d'irritants, une première étape de la démarche consiste à calculer la « concentration normalisée du mélange » (Cm) à partir des données de concentration individuelle de chaque phtalate et des RPF calculés (RPFi). Il s'agit conceptuellement de calculer, tel que mentionné dans l'Équation 40, une concentration « équivalente du composé de référence » pour chaque agent chimique (Ci) et de les sommer. Cette valeur Cm est ensuite comparée à la VGPI du composé de référence. Si la concentration normalisée est inférieure à la VGPI, alors il n'est pas attendu d'effet dans la population.

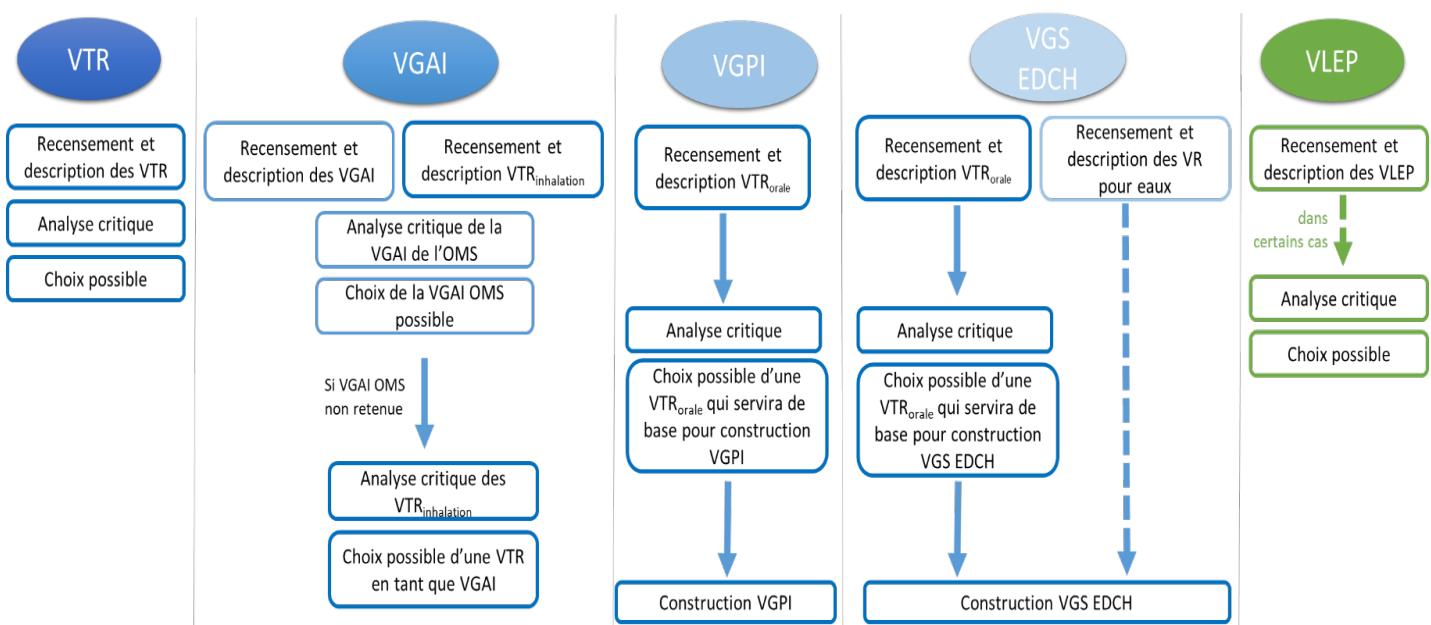
11 Choix des valeurs existantes

Ce chapitre porte sur le choix des VR externes et internes.

11.1 Choix des valeurs de référence externes

- **VR concernées**

En fonction du type de VR considéré, le recensement et la description des valeurs de référence existantes peut se poursuivre par une analyse critique conduisant à choisir directement une de ces VR ou à mettre en évidence des éléments justifiant la construction d'une nouvelle VR par l'Anses. La Figure 24 précise, pour les différents types de VR, à quel moment de l'expertise l'étape de choix des VR intervient. Cette étape ne concerne que des VGAI produites par l'OMS, des VTR ou dans certains cas, des VLEP. Ainsi, le chapitre ne fait référence qu'à ces types de VR.



VTR : valeur toxicologique de référence ; VGAI : valeur guide de qualité d'air intérieur ; VGPI : valeur guide pour les poussières intérieures ; VGS EDCH : valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine ; VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

Pour les VTR, l'analyse critique des VTR existantes est réalisée de manière systématique et peut aboutir au choix d'une VTR si celle-ci est jugée pertinente.

Pour les VGAI, une analyse critique des valeurs guides de l'OMS est réalisée en première intention et peut aboutir à retenir ou non ces VG OMS comme VGAI. Par ailleurs, pour les agents chimiques ne faisant pas l'objet d'une VGAI OMS ou si la VGAI proposée par l'OMS n'est pas jugée pertinente, alors une analyse critique des VTR par voie respiratoire est systématiquement réalisée pouvant aboutir à un choix de VTR.

Pour les VGPI, une analyse critique et un choix de VTR_{orale} est fait systématiquement ; celle-ci servant de base à l'élaboration d'une VGPI.

Pour les VGS EDCH, une description des VR pour l'eau de boisson existantes est réalisée sans aller jusqu'à un choix. En revanche, une analyse critique et un choix de VTR_{orale} sont faits systématiquement ; cette dernière servant de base à l'élaboration d'une VGS EDCH.

Pour les VLEP, seule une description des valeurs existantes est généralement réalisée sans aller jusqu'à un choix. Cependant, dans certains cas, un choix peut être réalisé suite à une analyse critique (ex. poussières sans effet spécifique ; (Anses 2019b)).

Figure 24 : Démarches de choix suivies pour les VTR, VGAI, VGPI, VGS EDCH et VLEP

- **Cas de figure pouvant se présenter suite au recensement des VR**

Suite au recensement des VR existantes, plusieurs cas de figure peuvent se présenter (Figure 25) :

- aucune VR n'est recensée pour l'agent chimique considéré dans les bases de données nationales, européennes ou internationales. Cette situation peut justifier la construction d'une VR par l'Anses ;
- une ou plusieurs VR existent dans l'une des bases de données pour l'agent chimique. Dans ce cas,
 - o soit la ou les VR proposées ne sont pas adaptées car elles concernent une voie ou une durée d'exposition différentes de la situation considérée. Auquel cas, aucune analyse critique de la/des VR disponibles n'est réalisée. Cette situation peut justifier la construction d'une VR ;
 - o soit la ou les VR proposées sont adaptées à la voie et la durée d'exposition d'intérêt. Une analyse critique de cette/ces VR peut alors être réalisée. Cette analyse permet d'expliciter si le CES est en accord ou non avec les choix de construction réalisés et leurs justifications. Si l'analyse critique n'aboutit pas à un choix, la construction d'une VR peut être proposée.

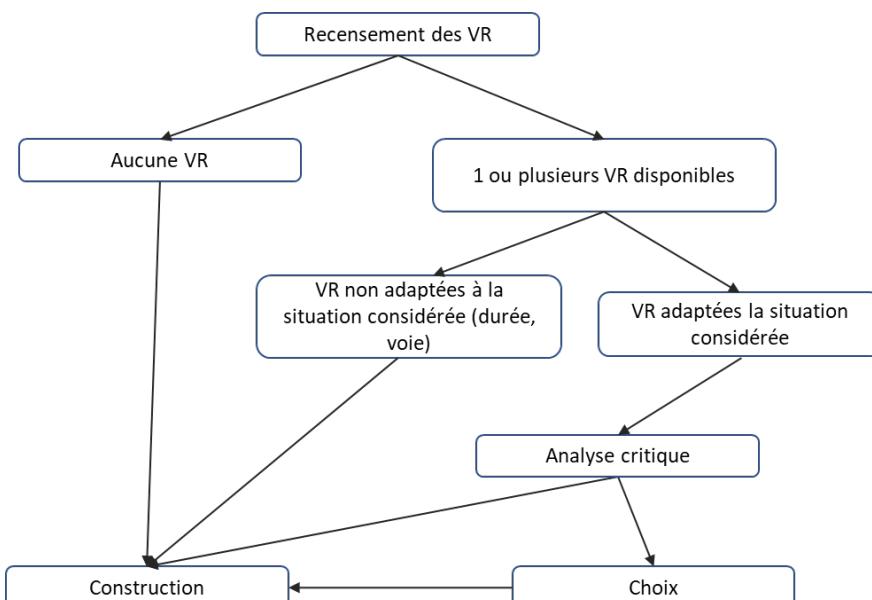


Figure 25 : Différents cas de figure pouvant se présenter suite au recensement des valeurs de référence (VR)

- **Analyse critique des VR existantes : niveaux et critères de choix**

L'Anses a proposé en 2012 une démarche itérative pour l'analyse et le choix de VR élaborées par d'autres organismes (Anses 2012). Elle comporte trois niveaux d'analyse de plus en plus approfondis en fonction de l'urgence de la demande, de l'objectif de l'expertise à réaliser ou du nombre d'agents chimiques traités (Figure 26).

		Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Informations générales sur l'agent chimique		OUI	OUI	OUI
Description des effets		NON	OUI (synthèse résumé des effets)	OUI (profil toxicologique)
Recensement des VR existantes	Organisme, date, nom et valeur de la VR	OUI	OUI	OUI
	Informations sur les choix de construction	En fonction de l'objectif de l'expertise	OUI	OUI
	Lecture critique de l'étude clé	NON	NON	OUI
Critères pour retenir la VR		+ récente, + basse		Cf. critères décrits dans le texte
Exemples d'utilisation		- Exercices de priorisation - ERS pire-cas - Expertise en urgence en fonction du temps imparti et du nombre d'agents chimiques (nombre important)	Expertise en urgence en fonction du temps et du nombre d'agents chimiques (faible nombre)	Expertise relative à la proposition de VR Anses

Figure 26 : Niveaux d'approfondissement de la démarche de choix des VR à l'Anses

Dans le cadre des travaux relatifs à la proposition de VR par l'Anses, le choix de VR s'appuie systématiquement sur une démarche de niveau 3. Les démarches plus allégées de niveau 1 et 2 sont menées dans d'autres contextes d'expertises à l'Anses que la proposition de VR. Elles sont décrites succinctement dans un encart ci-dessous.

Le **niveau 3** correspond à l'analyse la plus approfondie. Dans ce cas, en plus des informations générales sur l'agent chimique étudié, un profil toxicologique est réalisé. L'ensemble des éléments ayant permis de construire les VR est décrit afin de disposer des connaissances nécessaires et suffisantes à une analyse critique approfondie, en particulier des hypothèses et choix. Une analyse critique de l'étude clé est réalisée. Les informations clés sont décrites et résumées dans un tableau (Tableau 2 ; Tableau 3). Chaque étape du processus d'élaboration de la VR par un organisme autre que l'Anses est confronté à la méthode employée par l'Anses afin de déterminer si cette VR peut, ou non, être retenue. Un avis est donné sur chacune des VR recensées en réalisant une analyse critique approfondie prenant en compte les critères d'analyse ci-après et en argumentant sur les forces et les faiblesses :

- la transparence et l'argumentation : le document de l'organisme doit décrire de manière transparente et détaillée les sources des données et la méthode d'élaboration de la VR, notamment en justifiant l'ensemble des choix de construction réalisés, en particulier pour les critères d'analyses cités ci-après ;
- le choix de l'effet critique :
 - o il doit s'agir d'un effet néfaste ou d'un effet précurseur d'un effet néfaste. Sont exclus les effets considérés comme physiologiques, adaptatifs, ainsi que les effets subjectifs (cf. chapitre 6.1) ;
 - o si l'effet critique a été mis en évidence chez l'animal, l'effet retenu et son mode d'action doivent être transposables à l'Homme pour la durée et la voie d'exposition considérées. En l'absence de données, l'effet observé chez l'animal est considéré par défaut comme transposable à l'Homme ;

- il doit être cohérent avec le profil toxicologique et correspondre à l'effet survenant aux plus faibles doses et chez les populations les plus sensibles ;
- le choix de l'étude clé :
 - le protocole de l'étude doit permettre de mettre en évidence la significativité statistique d'un effet et d'établir une relation dose-réponse. Il est nécessaire de s'assurer de la qualité de l'étude, notamment la pertinence et la qualité des tests mis en œuvre pour évaluer les effets observés, la qualité de la méthode de mesure ou de l'estimation des expositions ;
 - d'une manière générale, les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données expérimentales chez l'animal, elles-mêmes préférées aux données issues des méthodes prédictives (cf. chapitre 6.3) ;
 - les VR dérivées à partir d'études de durée et voie d'exposition en adéquation avec le type de VR à proposer sont à retenir en priorité ;
- le choix du PoD :
 - 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 choix du PoD ;
 - l'utilisation de BMDL ou fonctions exposition-risque est à privilégier à l'utilisation d'un couple NOAEL/C / LOAEL/C, à privilégier lui-même à l'utilisation d'un seul LOAEL (nécessité de s'assurer que les données utilisées sont de bonne qualité) (cf. chapitre 6.4) ;
- l'utilisation d'ajustements temporel et allométrique : elle doit être privilégiée si nécessaire (cf. chapitres 6.5 et 6.6). Pour les ajustements allométriques, l'utilisation de modèles PBK validés est à privilégier aux formules par défaut ;
- le choix des facteurs d'incertitude (pour les effets à seuil de dose) : les VR existantes dérivées avec des facteurs d'incertitude suivant les recommandations de l'Anses sont à privilégier (cf. chapitre 6.8.1). Néanmoins, des VR dérivées à partir de facteurs d'incertitude différents des recommandations de l'Anses peuvent être retenues après une analyse critique et en justifiant ce choix ;
- la méthode d'extrapolation aux faibles doses pour les VR sans seuil : pour celles dérivées à partir de données épidémiologiques, l'approche par table de survie est à privilégier à l'approche dite simple (cf. chapitre 6.9.1.1.2).
- l'année d'élaboration ou de révision de la VR : elle est considérée en particulier au regard d'éventuelles études publiées depuis la construction de la VR. L'Anses s'assure qu'aucune nouvelle étude n'est de nature à remettre en question ce choix de VR.

À partir de l'analyse réalisée pour ces critères, la VR jugée la plus pertinente et la plus robuste est retenue. Si aucune VR n'est jugée pertinente, l'Anses peut alors s'engager dans la construction de VR (VTR, VGAI, VLEP) (cf. chapitre 6).

Niveau 1

Le niveau 1 correspond à l'analyse la moins approfondie. Cette démarche de niveau 1 peut, par exemple, être mise en œuvre dans le cadre de travaux de hiérarchisation, d'évaluation de risques pire-cas ou d'expertise en urgence en fonction du temps imparti et du nombre d'agents chimiques à étudier (grand nombre d'agents) (ex. (Anses 2017a, 2018c).

Dans ce cas, seul un recensement des informations générales sur l'agent chimique étudié et des VR existantes est réalisé. *A minima*, l'organisme, l'année d'élaboration de la VR et la valeur sont recensés. L'ensemble des éléments ayant permis de construire les VR peut être synthétisé dans un tableau (Tableau 2 ; Tableau 3) en fonction de l'objectif de l'expertise (ex. évaluation de risques pire-cas, certaines expertises en urgence en fonction du nombre d'agents chimiques). L'analyse est guidée par les critères suivants : la date d'élaboration de la VR (et la date de publication de l'(les) étude(s) qui a(ont) été exploitée(s) pour sa construction), l'adéquation entre les paramètres d'application de la VR (fréquence et durée d'exposition, voie d'exposition) et le contexte d'exposition recherché (voie, durée, population cible) et la transparence sur la méthode et les choix d'élaboration (accessibilité d'un document source expliquant et justifiant la détermination de la valeur).

La sélection est fondée sur un jugement d'expert sur la base d'un de ces critères : choix de la valeur la plus protectrice pour la santé humaine, la plus récente ou d'une valeur dérivée à partir de données humaines plutôt qu'à partir de données expérimentales. Lorsque des écarts importants sont identifiés entre les valeurs numériques des VR, une analyse de niveau 2 peut être requise.

Niveau 2

L'analyse de niveau 2 correspond à un niveau intermédiaire entre les niveaux 1 et 3. Ce niveau d'analyse a été suivi dans certaines expertises de l'Anses comme par exemple dans les Études alimentation totale (EAT) 2 (Anses 2011) et infantile (Anses 2016d).

En plus des informations générales sur l'agent chimique étudié, une synthèse des effets est réalisé. L'ensemble des éléments ayant permis de construire la VR est décrit afin de disposer des connaissances nécessaires et suffisantes à l'analyse critique approfondie, en particulier des hypothèses et choix faits, sans avoir besoin de réaliser une analyse critique de l'étude clé. Les informations clés relatives à la construction de VR sont résumées dans un tableau (Tableau 2 ; Tableau 3).

L'analyse et la sélection des VR considérées comme les plus pertinentes sont guidées par des critères d'analyse conventionnels décrits par le niveau 1 (adéquation au contexte d'exposition recherché, transparence de la méthode d'élaboration). En complément de ces critères, la qualité scientifique des VR recensées est discutée et un avis est donné sur chaque VR. Cette analyse se situe à chaque étape de la construction de la VR sans réaliser une lecture et une analyse de l'étude clé. Lorsque tous ces critères sont sensiblement équivalents, les critères suivants permettent de faire une sélection : le choix de la valeur numérique la plus basse ou protectrice pour la santé humaine est retenue, une valeur dérivée à partir de données humaines est préférée à une valeur dérivée à partir de données expérimentales ou la valeur intégrant les facteurs d'incertitude les plus appropriés.

11.2 Choix des valeurs de référence internes

Dans le cadre de la proposition de VTR internes (en population générale), la démarche de choix de VTR internes peut suivre celle des VR externes, à ceci près que moins d'organismes proposent des valeurs de référence internes (cf. chapitre 5.4.3). Les études rapportant des constructions de valeurs de référence internes sont également recensées et analysées.

Comme pour les VTR externes, le choix des VTR internes s'appuie sur une démarche de niveau 3 (cf. chapitre 11.1). Dans ce cas, les éléments ayant permis de construire ces valeurs sont décrits, notamment les hypothèses et les choix faits, afin de disposer des connaissances nécessaires et suffisantes pour une analyse critique approfondie.

Les informations clés sont synthétisées dans un tableau (Tableau 5, Tableau 6). Un avis est donné sur chacune des VR recensées en réalisant une analyse critique approfondie prenant en compte les critères d'analyse décrits ci-dessus pour le choix des VTR externes et en argumentant sur les forces et les faiblesses. Le processus d'élaboration de ces VTR internes par un organisme autre que l'Anses est confronté à la méthodologie employée par l'Anses afin de déterminer si ces valeurs peuvent, ou non, être retenues. Au-delà des critères décrits ci-dessus, d'autres critères d'importance entrent en jeu pour le choix de VTR internes tels que :

- la sélection du ou des IBE pertinents (selon les critères décrits dans le chapitre 9.1) ;

- l'approche de construction utilisée (fondée sur une relation concentration d'IBE - effets sanitaires ou fondée sur les données d'exposition) (cf. chapitre 9.2).

Pour les VLB, seule une analyse des valeurs existantes est généralement réalisée sans aller jusqu'à un choix.

Pour les valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP), il est très important de tenir compte de la période à laquelle l'enquête ou l'étude d'où sont issues les valeurs a été conduite. En effet, les niveaux d'imprégnation en population générale vis-à-vis d'une exposition donnée peuvent différer d'un pays à l'autre mais aussi, au même endroit, d'une période à l'autre, selon le mode de vie et la réglementation concernant l'utilisation de l'agent chimique.

12 Accompagnements des VR

12.1 Niveaux de confiance

Cette approche est aujourd’hui appliquée uniquement aux VTR externes. Elle pourra être élargie à d’autres VR après une phase d’expérimentation afin d’adapter l’outil de fixation des niveaux de confiance.

12.1.1 Revue des approches proposées par différents organismes

Le Tableau 24 illustre les différents paramètres pris en compte par 6 organismes nationaux et internationaux de référence et le projet HBM4EU, pour proposer des niveaux de confiance pour 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 (ex. VTR sans seuil de l’US EPA).

Tableau 24 : Niveaux de confiance des VTR proposés par différents organismes nationaux et internationaux et le projet européen HBM4EU

	Nom du niveau de confiance	Niveaux proposés	Remarques
US EPA VTR à seuil	Confiance (<i>Confidence</i>)*	Haut (<i>High</i>) Moyen (<i>Medium</i>) Faible (<i>Low</i>)	Critères : - ensemble des données (<i>database</i>) - étude (<i>study</i>) + description dans le chapitre « <i>Confidence in the oral RfD / inhalation RfC</i> »
US EPA VTR sans seuil	Confiance (<i>Confidence</i>)*	Pas de niveau	Description des forces et des faiblesses dans le chapitre « <i>Discussion of confidence</i> »
OEHHA (Cal-EPA)	Description des forces et des faiblesses de la VTR, parfois indiquée dans un chapitre « <i>Data strengths and limitations for development of the REL</i> »		
ATSDR	Pas de niveau de confiance mais discussion		
Santé Canada	Degré de confiance (<i>Degree of confidence</i>)*	Haut (<i>High</i>) Moyen (<i>Moderate</i>) Faible (<i>Low</i>) Possibilité de combiner les niveaux	Description dans le chapitre « <i>Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine</i> » (« <i>Uncertainties and degree of confidence in the human health risk characterization</i> »)
RIVM	Fiabilité (<i>Reliability</i>)*	Haut (<i>High</i>) Moyen (<i>Medium</i>) Faible (<i>Low</i>)	Jugement d'expert qui implique : - qualité de l'étude - durée de l'étude - données - consensus entre experts
OMS/IPCS	Confiance (<i>Confidence</i>)*	Haut (<i>High</i>) Moyen (<i>Moderate</i>) Faible (<i>Low</i>)	Description dans le chapitre « <i>Uncertainties in the evaluation of health risks</i> »
HBM4EU	Confiance (<i>Confidence</i>)*	Haut (<i>High</i>) Moyen (<i>Medium</i>) Faible (<i>Low</i>) Possibilité de combiner les niveaux	Attribution de niveaux de confiance pour chaque critère ci-dessous selon les indications présentes dans la publication d'Apel <i>et al.</i> mais également le jugement d'expert : - nature et qualité des données - effet critique et mode d'action - étude clé - dose critique (PoD) - extrapolation entre et au sein des espèces puis attribution du niveau de confiance global final en combinant les niveaux de confiance de chaque critère (Apel <i>et al.</i> 2020)

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

RfD/RfC : Reference dose/concentration ; REL : Risk exposure level

12.1.2 Recommandations

Un niveau de confiance global est attribué à chaque VTR externe qu'elle soit élaborée ou choisie. Cinq niveaux de confiance correspondant à cinq couleurs sont possibles : **fort (vert foncé)**, **moyen-fort (vert clair)**, **moyen (jaune)**, **moyen-faible (orange)** ou **faible (rouge)**. Ils sont représentés de droite à gauche sur la Figure 27.



Figure 27 : Cinq niveaux de confiance possibles et terminologie qualitative correspondante associée à une note quantitative comprise entre 1 et 5

Un outil (sous format Excel) a été construit pour attribuer un niveau de confiance de manière transparente et reproductible d'un agent chimique à l'autre et d'une personne à l'autre (Annexe 17). Il comprend plusieurs cas correspondant aux VTR à seuil fondées sur des effets non cancérogènes, aux VTR à seuil fondées sur des effets cancérogènes et aux VTR sans seuil fondées sur des effets cancérogènes.

Cet outil doit être utilisé **en aveugle** par **trois évaluateurs au minimum** ayant participé à la construction ou à la sélection de la VTR ou ayant des connaissances sur le sujet. Le niveau de confiance global est fixé collégialement sur la base des niveaux de confiance attribués par ces 3 évaluateurs et des arguments associés.

En fonction des données disponibles pour chacun des agents chimiques, des hypothèses peuvent être formulées à chacune des étapes de construction des VTR pouvant être sources d'incertitudes (ECHA 2012). Le niveau de confiance est fondé sur plusieurs critères correspondant à ces différentes étapes de construction. Certains critères ont été divisés en plusieurs sous-critères afin que l'évaluateur tienne compte de tous les aspects qui les caractérisent. Les critères, sous-critères et la démarche d'attribution des niveaux de confiance sont décrits dans le logigramme ci-dessous (Figure 28). Pour chaque critère ou sous-critère, chaque évaluateur fixe une note entre 1 et 5 (1 correspondant au niveau de confiance le plus faible) en argumentant systématiquement ses choix. Dans les cas où plusieurs sous-critères caractérisent un critère, le niveau de confiance du critère (entre 1 et 5) est établi en réalisant une moyenne des notes de ces sous-critères. Une fois un niveau attribué à chacun des critères, le niveau de confiance global est établi automatiquement en réalisant une moyenne pondérée des niveaux de chaque critère. Un même poids est attribué à chacun, à l'exception du critère « choix de l'effet critique », auquel est attribué un poids double car il est le point central de la construction de la VTR. Le niveau de confiance final est attribué après une discussion collégiale sur la base des niveaux de confiance proposés par les différents évaluateurs et leurs arguments.

Facteurs d'incertitude vs niveau de confiance

Les facteurs d'incertitude permettent d'établir une marge protectrice entre le PoD observé et la dose qui ne devrait pas produire d'effet dans la population. Cette marge a pour but de fournir une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine ne résultera de l'exposition à l'agent étudié pour l'ensemble de la population couverte par la VTR, en tenant compte de la variabilité inter- et intra-espèce ainsi que des extrapolations pouvant être utilisées.

Le niveau de confiance de la VTR indique le degré de confiance des choix réalisés pour construire la VTR, y compris le degré de confiance dans le choix de facteurs d'incertitude. Ce niveau de confiance a pour objectif d'informer les utilisateurs de la confiance de la VTR.

Critères	Sous-critères	Évaluateur 1	Évaluateur 2	Évaluateur 3
1. Corpus de données	Niveau de confiance du critère 1		1 à 5	
2. Choix de l'effet critique	2.1 Caractère néfaste de l'effet 2.2 Convergence des études 2.3 Transposabilité animal-Homme et MOA		1 à 5 1 à 5 1 à 5	
	Niveau de confiance du critère 2		Moyenne des notes attribuées aux 3 sous-critères	
3. Hypothèse de construction	Niveau de confiance du critère 3		1 à 5 PRIS EN COMPTE QUE POUR CANCERO	
4. Choix de(s) étude(s) clé	4.1 Qualité de étude 4.2 Voie d'exposition 4.3 Durée		1 à 5 1 ou 5 1 à 5	
	Niveau de confiance du critère 4		Moyenne des notes attribuées aux 3 sous-critères	
5. Choix PoD	Niveau de confiance du critère 5		1 à 5	
6. Ajustements	6.1 Temporel 6.2 Allométrique = Niveau de confiance du critère 6		Pas de niveau de confiance attribué 1 à 5	
7. Choix de facteurs d'incertitude	Niveau de confiance du critère 7		1 à 5	
NIVEAU DE CONFIANCE GLOBAL		Moyenne des niveaux de confiance des critères avec même poids pour chacun sauf critère 2 (poids double)		

Discussion collégiale → NIVEAU DE CONFIANCE FINAL

Figure 28 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance

Des indications permettant de fixer des niveaux de confiance pour chacun des (sous-)critères ont été proposées pour harmoniser la fixation des niveaux de confiance. Celles-ci constituent une aide pour l'évaluateur qui peut cependant attribuer des niveaux différents s'il le juge pertinent et qu'il l'argumente. Malgré cette recherche d'harmonisation, le jugement des experts intervient également dans l'évaluation de certains critères. En effet, il a été difficile de proposer des exemples d'attribution des niveaux pour certains paramètres, généralement du fait d'un nombre très important de cas possibles pour ces (sous-)critères. Les critères, sous-critères et indications sont listés dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Critères et sous-critères et indications permettant de fixer les niveaux de confiance

Catégorie	Critère	Valeurs	Guide de remplissage
Read-across	/	oui/non	Au début de l'outil, demander si un Read-across a été utilisé pour élaborer la VTR : OUI/NON afin d'attirer l'attention de l'évaluateur → Si oui, possibilité de baisser le niveau de confiance à la fin de l'évaluation (jugement d'expert)
1. Corpus de données	1. Quantité et qualité des données pour la voie et la durée considérées	1 à 5	Jugement d'expert ; appréciation en fonction du type de VTR à construire ou sélectionner
	2a. Pertinence de l'effet critique	1 à 5	<p><u>Lorsque l'effet est déterminé chez l'animal ou chez l'Homme :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Modification d'un paramètre biologique (d'une enzyme, ou d'une concentration hormonale par exemple) sans connaître le lien avec un effet néfaste (hors effet précurseur) → 1 ou 2 (jugement d'expert) - Modification statistiquement significative d'un paramètre clinique, paraclinique, histologique ou épidémiologique dont la signification pathologique est possible → 2 à 4 (jugement d'expert) - Modification statistiquement significative d'un paramètre clinique, paraclinique, histologique ou épidémiologique dont la signification pathologique est avérée → 5 <p>Pour les effets précurseurs → 2 à 4 (jugement d'expert)</p>
2. Choix de l'effet critique	2b. Convergence des études	1 à 5	<p>Jugement d'expert</p> <p><u>À titre d'exemple, pour la construction d'une VTR chronique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - une seule étude mettant en évidence l'effet critique → 1 - quantité adéquate mais quelques limites → 2 ou 3 (jugement d'expert) - plusieurs études convergent → 4 ou 5 (jugement d'expert)
	2c. Transposabilité animal-Homme et mécanisme d'action (MoA)	1 à 5	<p><u>Lorsque l'effet critique est déterminé chez l'animal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Transposition par défaut et MoA inconnu ou doute quant à la pertinence de cette transposition → 1-2 (jugement d'expert) - Effet plausible chez l'Homme avec une connaissance incomplète du MoA → 3 - Effet similaire entre animal – Homme +/ MoA +/- connu → 4 ou 5 (jugement d'expert) <p><u>Lorsque l'effet critique est déterminé chez l'Homme [moins exigeant chez Homme que chez animal]</u></p>
		2 à 5	<ul style="list-style-type: none"> - Connaissance incomplète du MoA chez l'Homme → 2-4 (jugement d'expert) - MoA connu chez l'Homme → 5
3. Choix de l'hypothèse de construction	/		<p>Ce critère ne s'applique pas aux effets non cancérogènes (à seuil)</p> <p>Par défaut, les effets non cancérogènes sont considérés comme des effets à seuil. Néanmoins, ce paradigme est en train d'évoluer avec la possibilité de proposer des VTR sans seuil pour des effets non cancérogènes (cf. chapitre 6.2). Ce paradigme n'étant pas opérationnel aujourd'hui, aucun niveau de confiance n'est attribué à ce critère. Si un cas devait se présenter, il serait alors nécessaire de considérer ce critère pour attribuer un niveau de confiance et de le fixer sur la base du jugement d'expert.</p>
		1 à 5	<p>Pour les effets cancérogènes à seuil (cf. Figure 6)</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Données limitées ou cas limites d'interprétation → 2 ou 3 (jugement d'expert) - Agent chimique sans effet génotoxique direct avec données sur le mécanisme d'action en faveur d'un seuil d'effet, ou agent chimique génotoxique entraînant des effets sur le fuseau mitotique ou sur les topoisomérases en faveur d'un mécanisme à seuil, ou agent aneugène et certains agents clastogènes → 4 ou 5 (jugement d'expert) <p><u>Pour les effets cancérogènes sans seuil</u> (cf. Figure 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse par défaut = 1 (protecteur) - Données limitées ou cas limites d'interprétation → 2 ou 3 (jugement d'expert) - Agent chimique mutagène direct → 4 ou 5 (jugement d'expert)
4. Choix de l'étude clé	4a. Qualité	1 à 5	<p><u>Pour les études animales</u>, cotation via l'utilisation de ToxRTool (outil fondé sur la méthodologie développée par Klimisch, 1997 ; cf. chapitre 5.3)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catégories 3 ou 4 de ToxRTool → 1 - Catégorie 2 de ToxRTool → 2 à 4 (jugement d'expert) - Catégorie 1 de ToxRTool → 5 <p><u>Pour les études chez l'Homme</u> :</p> <p>Jugement d'expert sur la base d'une grille de lecture de l'étude clé (cf. modèle en Annexe 8) ou évaluation de la qualité de l'étude clé réalisée via un outil tel que OHAT ou STROBE, en attente du choix d'un outil pour évaluer la qualité des études chez l'Homme.</p>
	4b. Voie	1 ou 5	<p>Si l'étude n'a pas été réalisée selon la bonne voie d'exposition (étude par voie orale pour élaborer une VTR par voie respiratoire. Dans ce cas, une extrapolation voie à voie peut être réalisée – cf. chapitre 6.7) → 1</p> <p>Si l'étude clé est réalisée selon la bonne voie d'exposition (ex. étude par voie orale pour élaborer une VTR par voie orale) → 5</p>
	4c. Durée	1 à 5	<ul style="list-style-type: none"> - La durée de l'étude clé n'est pas en adéquation avec la durée d'application de la VTR → 1 à 4 (jugement d'expert ; ces cas correspondent à l'application d'un Fls) <p>Afin de choisir le niveau de confiance entre 1 et 4, ne pas oublier de prendre en compte les informations disponibles sur l'accumulation de l'agent chimique, la relation entre la durée d'exposition et l'effet (les effets peuvent ne pas dépendre de la durée d'exposition), le moment d'apparition de l'effet (fenêtre de sensibilité) et/ou la progression limitée des effets en fonction du temps.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La durée de l'étude clé est en adéquation avec la durée d'application de la VTR (ex. étude chronique pour élaborer une VTR long terme) → 5
5. Choix du PoD	5. BMD / BMDL/BMDC, NOAEL/C / LOAEL/C, NOAEL/C seul ou LOAEL/C seul, fonction exposition-risque (ex OR/RR)	1 à 5 (menu déroulant)	<ul style="list-style-type: none"> - NOAEL/C seul ou LOAEL/C seul ou fonction exposition-risque (E-R) cotée d'intérêt « faible » ou → 1 - Couple LOAEL/C / NOAEL/C → 2 - Couple LOAEL/NOAEL (forte confiance, i.e. en fonction du choix des doses, du nombre de doses, de l'écart entre les doses, de la présence et de la qualité de la relation dose-réponse, etc.) ou fonction exposition-risque cotée d'intérêt « modéré » → 3 - BMDL/BMDC → 4 - BMDL/BMDC (forte confiance, i.e. en fonction du nombre de doses testées, de la compréhension de la relation dose-réponse, etc.) ou fonction exposition-risque cotée d'intérêt « fort » → 5
6. Ajustements	6a. Temporel	/	L'ajustement temporel entraîne des incertitudes (ex choix du n de la loi de Haber – cf. chapitre 6.5). Elles n'ont pas été considérées suffisamment importantes pour y associer un niveau de confiance.

	6b. Allométrique/ dosimétrique	1 à 5 (menu déroulant)	<p>Si étude chez l'Homme → Non nécessaire donc non pris en compte dans le calcul du niveau de confiance</p> <p>Si étude chez l'animal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ajustement réalisé avec des formules de l'US EPA avec des coefficients par défaut (cf. chapitre 6.6.2) → 1-2 (jugement d'expert) - ajustement réalisé avec des formules de l'US EPA avec des coefficients dont les valeurs sont fondées sur les connaissances spécifiques de l'agent chimique (cf. chapitre 6.6.2) → 3 à 4 (jugement d'expert) - ajustement réalisé par modèle PBK (cf. chapitre 6.6.1) → 5 (jugement d'expert)
7. Choix des facteurs d'incertitude (FI)	7a. FI _A	/	<p>Aucun niveau de confiance n'est attribué à ce sous-critère, car l'incertitude est déjà prise en compte dans le paramètre « ajustement allométrique ».</p> <p><i>Remarque : Il existe des incertitudes liées à la composante toxicodynamique (FI_{A-TD}). Celle-ci ne peut aujourd'hui pas être estimée au regard des données disponibles. Cependant, des études sont aujourd'hui en cours et devront être prises en compte dans une prochaine version de l'outil.</i></p>
	7b. FI _H	1 à 5	<ul style="list-style-type: none"> - Valeur par défaut → 1 - Données disponibles <ul style="list-style-type: none"> o données TD/TK justifiant de ne pas mettre une valeur par défaut → 2 à 4 (jugement d'expert) o facteur obtenu par modèle PBK → 5
	7c. FI _L	/	Aucun niveau de confiance n'est attribué à ce sous-critère, car l'incertitude est déjà prise en compte dans le paramètre « choix du PoD ».
	7d. FI _S	/	Aucun niveau de confiance n'est attribué à ce sous-critère, car l'incertitude est déjà prise en compte dans le paramètre « durée » du « choix de l'étude clé ».
	7e. FI _D	/	Aucun niveau de confiance n'est attribué à ce sous-critère, car l'incertitude est déjà prise en compte dans le paramètre « corpus de données ».
8. Construction des VTR sans seuil		1 à 5	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de faire une extrapolation aux faibles doses → 1 à 4 (jugement d'expert) - Concentrations observables dans l'environnement → 5 <p>Afin de choisir le niveau de confiance, il est recommandé de prendre en compte la méthode de construction à partir des études humaines, en particulier l'utilisation de la méthode simple ou de tables de survie.</p>

Aucun niveau de confiance n'est attribué aux (sous-)critères grisés car bien qu'étant à l'origine d'incertitudes, celles-ci ont été prises en compte soit dans les autres critères, soit considérées négligeables. Néanmoins, ils ont été indiqués car ils correspondent à l'une des étapes de la construction des VTR.

12.2 Fractions granulométriques et VGAI/VLEP

Lors de l'élaboration de VGAI ou VLEP pour des agents chimiques sous forme d'aérosol, la fraction granulométrique à considérer doit être précisée notamment pour l'accompagnement des méthodes de mesure à recommander. Les méthodes de prélèvement des aérosols doivent permettre de prélever des fractions d'aérosol pertinentes au regard des effets sanitaires. En effet, une fois inhalées par le nez ou la bouche, les particules pénètrent dans les différents compartiments successifs de l'arbre respiratoire où elles sont susceptibles de se déposer. Elles peuvent alors avoir une action soit locale (par exemple irritation), soit à distance par le fait de différents mécanismes (clairance et translocation) et de par leurs caractéristiques physicochimiques (forme, espèces chimiques, solubilité, propriétés de surface, etc.).

Plusieurs fractions granulométriques d'intérêt sont définies dans le domaine de la santé au travail ou de la santé environnementale. L'historique de l'établissement de ces conventions a fait l'objet d'une expertise de l'Anses ainsi que la question de leur pertinence (Anses 2023b).

Dans le domaine de la santé au travail, les normes NF EN 481 et NF ISO 7708 définissent des conventions d'échantillonnage sélectives en taille pour le prélèvement des aérosols à des fins d'évaluation de l'exposition de la population professionnelle. Elles sont définies en relation avec la capacité de pénétration dans les voies respiratoires des particules en suspension dans l'air. Ainsi, plusieurs fractions granulométriques d'intérêt sont définies pour une population d'adultes sains (Figure 29) (Anses 2023b)(norme NF EN 481 et NF ISO 7708) :

- la fraction inhalable : fraction des particules en suspension dans l'air inhalée par le nez et la bouche,
- la fraction thoracique : fraction des particules inhalées qui pénètre au-delà du larynx,
- la fraction alvéolaire : fraction des particules inhalées qui pénètre dans les voies respiratoires non ciliées.

Deux autres fractions sont définies : la fraction extrathoracique, sous-fraction de la fraction inhalable qui ne pénètre pas au-delà du larynx, et la fraction trachéobronchique sous fraction de la fraction thoracique qui ne pénètre pas dans les voies respiratoires non ciliées (Figure 29) (Anses 2023b). La norme ISO 7708 définit également une fraction alvéolaire dite « à haut risque » visant à offrir une meilleure protection pour une population sensible. Il n'existe actuellement pas de dispositifs de prélèvement permettant d'échantillonner des fractions extrathoracique, trachéobronchique ou alvéolaire à haut risque.

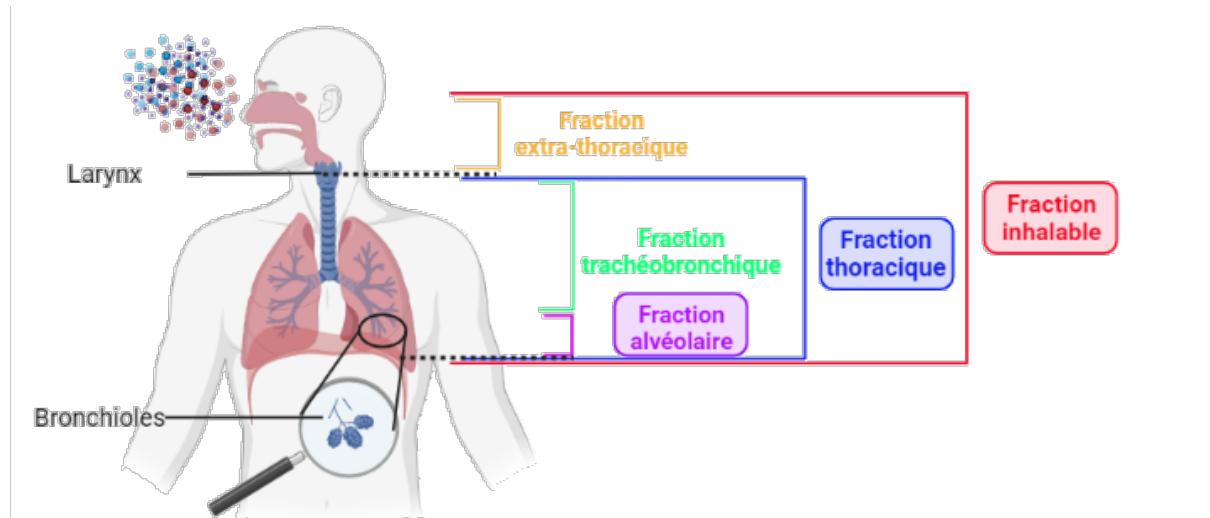


Figure 29 : Schéma descriptif des fractions conventionnelles suivant un modèle dichotomique de pénétration dans l'arbre respiratoire humain (créé sur BioRender.com)

Une évolution des normes EN 481 et ISO 7708 est actuellement discutée pour réviser ces conventions et tenir compte de l'influence, sur l'inhaltabilité, des vitesses d'air plus représentatives des environnements de travail intérieurs (Anses 2023b).

La pertinence scientifique des conventions de pénétration peut également théoriquement apparaître comme discutable dans la mesure où, utilisées de façon basique, elles surestiment les doses de particules réellement déposées (Anses 2023b).

L'ISO a proposé en 2012 des conventions pour les dispositifs de prélèvement prévus pour représenter les fractions de particules d'aérosol inhalées se déposant effectivement dans des régions spécifiques des voies respiratoires. L'éventail des tailles de particules est étendu en dessous de 0,1 µm, là où le dépôt est majoritairement dû à la diffusion. Ces conventions sont établies pour des aérosols non volatils, non hygroscopiques et non fibreux pour les 5 régions physiologiques du tractus respiratoire à partir du modèle développé par la commission internationale de protection radiologique (CIPR). Toutefois, ces conventions n'ont pas encore conduit au développement de dispositifs d'échantillonnage.

Dans le domaine environnemental, les conventions actuelles concernent la matière particulaire en suspension dans l'air, c'est-à-dire les « PM » (*Particulate matter* en anglais), et correspondent également à des spécifications cibles pour les instruments destinés à échantillonner les aérosols. Les conventions les plus fréquemment utilisées et les seules actuellement réglementées, sont les PM₁₀ et les PM_{2,5}. Elles sont définies comme la matière particulaire en suspension dans l'air, de taille suffisamment petite pour traverser une tête de prélèvement sélective de fraction granulométrique, avec une efficacité de coupure de 50 % pour un diamètre aérodynamique de 10 ou 2,5 µm (NF EN 12341, ISO 16000-37).

La pertinence des fractions PM₁₀ et PM_{2,5}, au regard des effets sanitaires, n'est pas remise en cause, bien que des monographies récentes soulignent que les PM_{2,5} sont un meilleur indicateur des effets sur la santé que les PM₁₀, sans doute en lien avec la surestimation liée au diamètre de coupure des PM₁₀. Les études épidémiologiques et toxicologiques récentes s'intéressent à des particules de taille nanométrique ou submicrométrique.

Dans l'état actuel des connaissances il n'existe pas de conventions pour l'échantillonnage des particules submicrométriques ou ultrafines, des nano-objets, de leurs agrégats et agglomérats, permettant d'accéder à une mesure de leur concentration en nombre et/ou en surface de particules en suspension dans l'air.

Le choix de la ou des fraction(s) à considérer dépend de l'agent chimique et de la zone de dépôt où cet agent peut induire des effets sanitaires. Si la méthode couplée à l'échantillonnage est la gravimétrie ou une méthode d'analyse chimique, alors les fractions granulométriques correspondent à une concentration massique exprimée en général en mg.m⁻³ pour l'exposition professionnelle ou µg.m⁻³ pour la population générale. Si la méthode de mesure couplée à l'échantillonnage est un comptage de particules alors les fractions granulométriques correspondent à une concentration en nombre.

12.3 Éléments d'accompagnement spécifiques des VGPI

12.3.1 Proposition de plusieurs VGPI en fonction du pourcentage de population protégée

Considérant que le choix de protection de la population relève du gestionnaire de risque, les experts proposent des VGPI correspondant à la protection de 90, 95 ou 99 % de la sous-population cible.

12.3.2 Conversion des VGPI

Les VGPI exprimées en µg.g_{poussière}⁻¹ peuvent être converties en µg.m⁻², en considérant, à ce jour, un empoussièvement de 0,2516 g_{poussière}.m⁻² (Giovannangelo et al. 2007).

12.3.3 Mise en perspective des VGPI construites

12.3.3.1 Avec les autres valeurs existantes

Afin de ne pas confondre les VGPI avec d'autres valeurs existantes, il convient de les distinguer notamment des valeurs réglementaires qui ne reposent pas sur des critères sanitaires.

Dans un objectif de cohérence avec ces autres valeurs existantes, il convient de comparer les différentes valeurs et leurs objectifs respectifs. À titre d'exemple pour le plomb, il est recommandé de comparer les VGPI élaborées aux concentrations devant entraîner un dépistage de saturnisme.

12.3.3.2 Avec les concentrations mesurées en France

Les VGPI obtenues peuvent être comparées avec les données issues des campagnes de mesure, si possible nationales.

12.3.4 Mise à jour avec l'évolution des connaissances

Concernant les agents chimiques pour lesquels une proposition de VGPI a été formulée par l'Agence, une veille est entreprise par l'Anses. Ainsi, toute publication émise par un organisme proposant une nouvelle VTR ou une étude d'intérêt sur les effets sur la santé (expérimentale ou épidémiologique) liés à une exposition à un des agents chimiques déjà étudiés pourra faire l'objet d'une analyse critique afin d'évaluer l'opportunité de réviser la VGPI recommandée. De même, la publication d'une étude remettant en cause la contribution de l'exposition par la poussière à l'exposition orale – soit la part de la VTR attribuée à l'exposition à la poussière (paramètre $P_{poussière}$) – pourrait amener à la révision de la VGPI.

Par ailleurs, les VGPI seront à actualiser dès lors que les paramètres d'exposition (masse de poussière ingérée en particulier) pourront être déterminés à partir de données françaises.

12.4 Recommandations spécifiques des VLEP

12.4.1 Valeur pragmatique

- **VLEP-8h et VLCT-15min pragmatiques**

Dans le cas où il n'est pas possible de calculer de VLEP-8h mais que le CES considère que des effets critiques peuvent survenir à long terme, il pourra recommander, dans un objectif de prévention, de ne pas dépasser la valeur correspondant au 1/5^{ème} de la VLCT-15min sur une période de travail de 8 heures (VLEP-8h pragmatique).

Lorsque les données disponibles ne permettent pas de calculer une VLCT-15min, le CES pourra recommander de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 minutes (VLCT-15min pragmatique).

Le facteur 5 est généralement retenu par le CES car il correspond au percentile 90 des valeurs françaises possédant un couple VLCT-15min/VLEP-8h et que cette valeur est jugée suffisamment protectrice (Afsset 2009). Ainsi, en l'absence de recommandations de VLCT-15min, les travailleurs ne doivent pas être exposés sur une journée de travail à plus de 6 périodes d'exposition maximale d'intensité au plus égale à 5 fois la valeur de la VLEP-8h sur une durée de 15 minutes. Néanmoins, le CES s'autorise à modifier ce facteur au cas par cas en fonction de la nature de l'agent chimique et de la gravité des effets.

- **Valeur plafond pragmatique**

Pour certains agents chimiques devant faire l'objet d'une recommandation de valeur plafond (cf. chapitre 3.1.2.3), il peut s'avérer impossible, en l'état actuel des connaissances de construire une valeur plafond qui soit scientifiquement fondée. Ainsi, lorsque les données disponibles sont

suffisantes pour construire une VLCT-15 min, le CES pourra recommander une valeur plafond dite « pragmatique » à partir de la VLCT-15 min.

Cette valeur plafond pragmatique sera établie en appliquant à la VLCT-15 min un facteur multiplicatif compris entre 3 et 10. La valeur du facteur multiplicatif sera déterminée à partir des éléments d'appréciation disponibles dans la littérature scientifique et du jugement d'expert.

Il est important de noter que seules les méthodes de mesure en continu et spécifiques de l'agent chimique recherché sont adaptées pour le suivi de la valeur plafond. En l'absence de méthode de mesure adaptée pour le suivi d'une telle valeur, le CES l'indiquera et recommandera de favoriser la recherche pour pouvoir effectuer des mesures en continu. Il mentionnera également, à titre indicatif, les méthodes actuellement disponibles pour mesurer les concentrations atmosphériques de l'agent chimique concerné en mettant bien en avant leurs limites et leurs inadéquations avec ses recommandations.

12.4.2 Attribution de la mention « peau »

12.4.2.1 Place de la mention « peau » dans la construction des VLEP

En milieu de travail, l'inhalation a souvent été considérée comme la principale voie d'exposition. Cependant, les mesures de prévention axées sur la substitution d'agents chimiques par l'utilisation de substances moins volatiles et sur la réduction des concentrations atmosphériques des polluants présents dans les lieux de travail via la fixation dans la réglementation de VLEP, ont contribué à augmenter l'importance des expositions par voie cutanée (Boeniger et Perkins 2003).

L'absorption cutanée d'agents chimiques peut augmenter la charge corporelle totale de l'agent et ainsi contribuer de manière significative à ses effets systémiques. Or, la pénétration cutanée n'est pas prise en compte lors de la détermination des niveaux atmosphériques et de leur comparaison aux VLEP. Il est donc possible que des effets sanitaires surviennent alors que les VLEP sont respectées.

Afin de prendre en compte cette voie d'absorption, les listes de VLEP établies par différents organismes sont accompagnées de mentions « peau » ou mentions équivalentes [« *Skin* » notation pour le SCOEL/ECHA, l'ACGIH et le Health Council of the Netherlands, H (pour « *High* ») pour la DFG, R en Suisse, et plus récemment différentes mentions pour le NIOSH : SYS, Fatal, DIR, IRR, COR et SEN¹⁰⁶ (NIOSH 2009)] qui constituent actuellement les seuls outils pour identifier un potentiel risque accru du fait de l'absorption cutanée.

La mention « peau » indique ainsi la nécessité de prendre en compte la voie cutanée lors de l'évaluation de l'exposition professionnelle, notamment au travers de la mise en œuvre d'une surveillance biologique des expositions et l'évaluation de la contamination surfacique au poste de travail. Son attribution rappelle également la nécessité de mettre en œuvre des mesures de prévention comme, par exemple, le port de gants de protection appropriés, et la possibilité de vérifier la non contamination des milieux (prélèvements surfaciques).

Selon les organismes, les critères d'attribution de la mention « peau » peuvent être différents et dépendent des données disponibles (observation d'effets chez l'Homme suite à une exposition cutanée, mesures de pénétration cutanée *in vivo* ou *in vitro*, mesures de toxicité cutanée aiguë chez l'animal ou utilisation de modélisation (J.B. Nielsen et Grandjean 2004)). Une comparaison montre que les organismes européens (DFG, Anses, Health Council of the Netherlands et SCOEL) utilisent des méthodologies plutôt homogènes qui s'enrichissent au cours du temps. La décision d'attribuer la mention « peau » est largement fondée sur la capacité de l'agent chimique à pénétrer à travers la peau. Ainsi, les agents ou procédés de travail pour lesquels des effets ont été observés en milieu

¹⁰⁶ SYS : systemic toxicity from skin exposure ; FATAL : chemicals are highly or extremely toxic and may be potentially lethal or life threatening following exposure of the skin ; DIR : direct effect on the skin following contact with a chemical ; IRR : irritant chemical ; COR : corrosive chemical ; SEN : sensitizing - mediated reactions following exposure of the skin

de travail suite à une exposition cutanée, se voient également assigner la mention « peau » par certains organismes.

Nielsen et Grandjean soulignent le fait qu'environ un tiers des agents chimiques des différentes listes de VLEP portent la mention « peau », réduisant à leurs yeux la portée de cette mention en tant que signal d'alerte (J.B. Nielsen et Grandjean 2004). Finalement, ainsi que souligné par Bos *et al.*, l'absence de mention « peau » n'indique pas forcément l'absence de risque par exposition cutanée mais, peut simplement refléter le manque de données pertinentes pour un agent chimique (Bos *et al.* 1998).

12.4.2.2 Prérequis et recensement de données pour l'attribution de la mention « peau »

Avant d'attribuer la mention « peau », les prérequis suivants sont à prendre en compte :

- la mention « peau » concerne l'absorption cutanée de l'agent chimique (qu'il s'agisse d'un solide, d'un liquide ou d'un gaz) ;
- l'absorption cutanée ne doit être prise en compte que par comparaison avec l'inhalation, à un niveau d'exposition équivalent à la VLEP-8h ;
- la mention « peau » n'est attribuée que si l'absorption cutanée conduit à une augmentation significative de la dose interne et qu'elle entraîne un effet systémique ;
- la mention « peau » n'est pas prévue pour mettre en garde contre les effets directs sur la peau des agents chimiques ayant un pouvoir irritant, causant des dermatites ou qui sont sensibilisants. Ces informations sont disponibles *via* les classifications CLP.

Le CES a estimé nécessaire de mettre en place une démarche en plusieurs étapes permettant le recensement systématique des informations et la fixation de critères qualitatifs et quantitatifs pour déterminer la pertinence d'attribuer, ou pas, une mention « peau » :

- étape 1 : recherche de données pour appréhender de façon qualitative une possible absorption cutanée :
 - les propriétés physico-chimiques de l'agent chimique (état physique, lipophilie, poids moléculaire, volatilité) et les mentions de danger selon le CLP, en particulier celles relatives à une toxicité cutanée (cf. chapitre 5.1) ;
 - les effets observés lors d'un contact cutané avec l'agent chimique ;
 - la probabilité et la durée possible des contacts cutanés directs et de l'exposition cutanée à des vapeurs de l'agent d'intérêt ;
- étape 2 : recherche de données quantitatives :
 - la mesure directe de l'absorption cutanée chez l'Homme ou chez l'animal à l'aide de modèles *in vivo* ou *in vitro* : le flux à travers la peau. Le CES se réfère à un travail suédois conséquent de compilation de données quantitatives à chaque fois que cela est possible pour disposer des données de flux cutanés (Gunnar et Matias 2008). Les données récentes de la littérature doivent également être attentivement analysées ;
 - la recherche de la dose absorbée par la peau qui peut être appréhendée par la quantité d'agent chimique en contact direct avec la peau par unité de surface ;
- étape 3 : choix des données quantitatives, avec par ordre de priorité :
 1. les données sur peau humaine à celles sur peau animale ;
 2. les études *in vivo* aux données *in vitro* ;

Les doses considérées doivent être plutôt des doses infinies ou importantes que des doses faibles.

3. en dernier recours et si aucune donnée n'est disponible, il est possible de prendre en compte les données physico-chimiques ou celles de modélisation de type QSAR.

Quelques critères admis pour retenir les publications adéquates pour attribuer la mention « peau » sont indiqués en Annexe 18.

12.4.2.3 Critères ECETOC pour l'attribution de la mention « peau »

Après le recensement des données, le CES applique les critères de l'*European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals* (ECETOC) pour déterminer un apport relatif de la voie cutanée par rapport à l'inhalation à un niveau d'exposition correspondant à la VLEP-8h.

Selon ces critères, la quantité d'agent chimique absorbée après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm^2) pendant 1 heure doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée pour une exposition par inhalation sur une journée de travail de 8 heures à une concentration équivalente à la VLEP-8h. Une absorption par inhalation de 50% en l'absence d'une valeur expérimentalement déterminée est retenue ainsi qu'un volume d'air inspiré de 10 m^3 (Ecetoc 1993). La VLEP-8h doit être fondée sur des effets systémiques et non sur des effets directs sur le tractus respiratoire.

Le CES considère que si l'effet critique choisi agit selon un mécanisme sans seuil d'effet (cas du cancer ; cf. chapitre 6.2), la VLEP-8h prise en compte pour effectuer les calculs ECETOC est celle correspondant à la concentration de l'agent chimique induisant un excès de risque de 10^{-4} pour une exposition de 8 heures/jour, 5 jours par semaine, pendant la carrière professionnelle.

Les doses absorbées par voie cutanée et par inhalation sont calculées puis sont comparées entre elles *via un ratio*. Deux approches sont possibles pour ce calcul :

- approche classique : les doses absorbées par voie cutanée et par inhalation sont calculées à partir de l'Équation 41 et de l'Équation 42.

$$\text{Dose absorbée par voie cutanée} = J \times S \times D$$

Équation 41

Avec :

- J : flux de perméation ($\text{mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$)
- S : surface corporelle considérée (cm^2), soit 2000 cm^2
- D : durée d'exposition considérée (h), soit 1 heure

$$\text{Dose absorbée par inhalation} = \text{VLEP} - 8h \times \text{Frac} \times \text{Vol}$$

Équation 42

Avec :

- VLEP-8h : valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures (mg.m^{-3})
- Frac : pourcentage d'absorption par voie pulmonaire (%)
- Vol : volume respiratoire considéré pour 8 heures chez un travailleur (m^3), soit 10 m^3

Les paramètres de perméation cutanée (quantité de matière traversant la peau par unité de surface, flux, coefficient de partage) sont décrits dans l'Annexe 18.

- modèle IH Skin Perm développé par l'*American Industrial Hygiene Association* (AIHA) (ex. : VLEP valproate) (Anses 2022a). IH Skin Perm est un modèle mathématique qui permet d'estimer l'absorption cutanée. Il estime, en fonction de données physico-chimiques, la distribution des agents chimiques dans les différentes zones concernées (air, couche cornée,

épiderme viable, etc.). IH SkinPerm utilise un modèle d'aide à la décision de type QSAR. Il est à noter que IH SkinPerm ne prend pas en compte la métabolisation possible de certains agents chimiques au niveau de la peau. Une description complète du modèle IH SkinPerm figure dans Tibaldi et al. (Tibaldi, Ten Berge et Drolet 2014). Pour évaluer l'absorption cutanée selon le scénario d'exposition¹⁰⁷ retenu, la masse de l'agent chimique déposée sur la peau, ses propriétés physico-chimiques, la durée de l'exposition et la surface de la peau affectée sont les seuls paramètres d'entrée requis.

La dose absorbée par voie cutanée déterminée via IH Skin Perm est comparée à la dose absorbée par inhalation (Équation 42).

Quelle que soit l'approche utilisée, le critère pour l'attribution de la mention « peau » repose sur un *ratio* [dose absorbée par voie cutanée/dose absorbée par inhalation] supérieur à 10%.

Le CES s'appuie sur toutes les informations disponibles (données qualitatives, données quantitatives, critères ECETOC) pour évaluer si le critère d'attribution de la mention « peau » est respecté ou non. Concernant le calcul ECETOC, les deux approches (classique et via le modèle IH Skin perm) sont conduites en parallèle. In fine, le jugement d'expert prévaut.

Lorsque la mention « peau » est attribuée à un agent chimique, elle constitue une priorité pour évaluer la possibilité d'identifier des IBE pertinents et de recommander des valeurs biologiques (VLB, VIP/VIP_T).

12.4.2.4 Cas particulier des sensibilisants cutanés

Certains agents chimiques induisent des effets sensibilisants cutanés. Le contact cutané avec ces agents est susceptible d'induire chez les travailleurs des manifestations allergiques cutanées et/ou respiratoires secondaires (ex : VLEP beryllium (Anses 2010a)) qui doivent être prévenues. Dans ce cas, le CES évaluera la pertinence de recommander une **mention « sensibilisation cutanée »**.

Les prérequis à considérer avant d'attribuer la mention « sensibilisation cutanée », sont la présence d'effets systémiques et d'un classement comme sensibilisant cutané selon la classification du CLP. Cette méthodologie nécessite d'être éprouvée par des cas concrets.

12.4.3 Attribution de la mention « bruit »

Cette partie fait également l'objet d'un rapport méthodologique de l'Anses qui traite de façon détaillée les points suivants (Anses 2013b).

En milieu de travail, une exposition quotidienne à des niveaux de bruit élevés constitue un facteur de risque qui peut entraîner une surdité d'origine professionnelle consécutive à des atteintes de l'oreille interne. Des généralités sur le bruit et les pertes auditives sont décrites dans l'Annexe 18.

12.4.3.1 Généralités sur l'ototoxicité

Un agent ototoxique est défini comme un agent chimique qui provoque une altération fonctionnelle, une déficience auditive ou des dommages cellulaires dans l'oreille interne, en particulier sur les cellules ciliées, les neurones de l'audition ou ceux de l'équilibre, ou le nerf vestibulo-cochléaire.

¹⁰⁷ Trois scénarios d'exposition en milieu professionnel sont considérés : dépôt instantané (de type éclaboussures) ou dépôt continu du produit sur la peau ou émission de vapeurs.

Les agents chimiques qui altèrent l'audition et l'équilibre en agissant principalement au niveau du tronc cérébral le long des voies centrales auditives, sont considérés comme neurotoxiques (Figure 30). L'ototoxicité est une toxicité systémique portant sur des cellules ciblées de la fonction auditive.

Les agents chimiques responsables de pathologies de l'oreille peuvent se présenter sous forme gazeuse (gaz, vapeurs), de particules ou d'aérosols (poussières, fumées, brouillards). Le dommage auditif survient si l'exposition à ces agents chimiques se produit à des concentrations suffisamment élevées (qui peuvent cependant être inférieures à celles auxquelles l'agent est considéré comme toxique sous d'autres aspects).

L'action ototoxique de certains agents chimiques est amplifiée par la présence de bruit, même à des niveaux, par exemple, inférieurs à ceux fixés par la législation comme seuil déclenchant des actions préventives (80 dBA) ou/et par l'exposition concomitante à d'autres agents chimiques ototoxiques.

On sait depuis longtemps que les effets de l'exposition simultanée aux nombreux agents chimiques ne peuvent pas être prédicts sur la base de leurs effets individuels (Johnson et Morata 2010). Souvent les effets d'exposition à plusieurs agents dépassent la simple addition des effets produits par la mono-exposition à chaque agent (Humes 1984). Puisque le bruit est l'agent physique le plus répandu qui provoque une perte auditive chez les humains, le CES a souhaité accorder une attention spéciale à l'exposition combinée au bruit et aux agents ototoxiques.

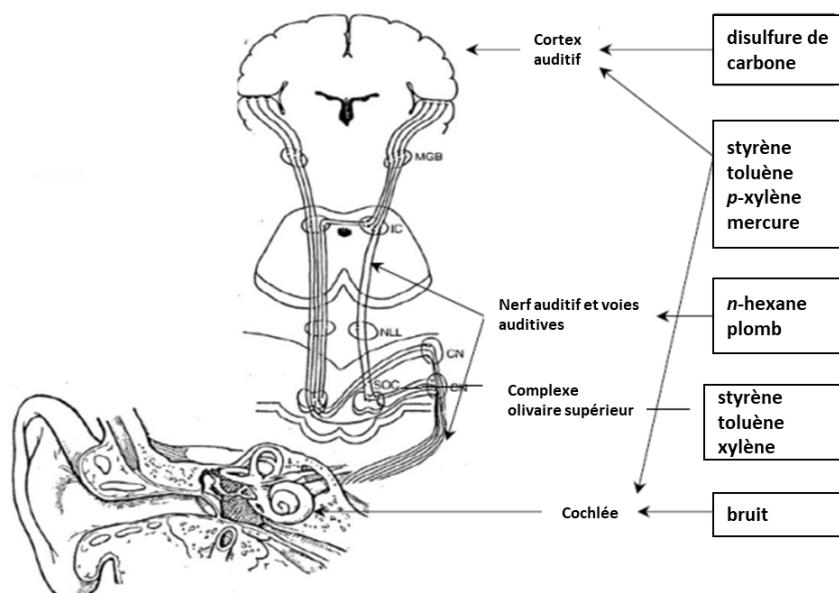


Figure 30 : Schéma du système auditif indiquant les sites d'action de certains agents chimiques (Johnson et Morata 2010)

12.4.3.2 Place de la mention « bruit » dans la recommandation de la VLEP

L'attribution de la mention « bruit » par le CES a pour objectif de signaler un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à l'agent chimique afin que les préviseurs puissent mettre en place des mesures appropriées (collective, individuelle et/ou médicale).

Elle constitue ainsi un outil qui permet d'identifier clairement pour ces agents chimiques la nécessité de prendre en compte lors de l'évaluation des risques les éventuels effets sur la santé des travailleurs qui pourraient résulter d'interactions entre le bruit et les agents ototoxiques conformément aux prescriptions minimales et aux exigences de sécurité prévues dans la directive européenne 2003/10/CE relatives à l'exposition des travailleurs au bruit et à ce qui figure à l'article R4433-5 du Code du travail.

En 2013, le CES a recommandé :

- d'introduire une mention « bruit », signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à cet agent chimique en dessous des limites d'exposition au bruit recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) ;
- d'attribuer cette mention aux agents chimiques pour lesquels il existe un certain niveau de preuve sur leur éventuel effet ototoxique en cas de co-exposition au bruit ;
- de conduire des recherches afin de mieux caractériser les risques associés à la co-exposition au bruit et aux agents ototoxiques ;
- de mener des études complémentaires afin de déterminer clairement les limites d'exposition, les effets de pics de concentration, le type de surveillance médicale à proposer et les intervalles entre les tests auditifs nécessaires pour tout agent chimique identifié comme ototoxique.

Ainsi, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à l'agent chimique en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses 2013b).

12.5 Évaluation des méthodes de mesure dans l'air

Pour les VGAI et les VLEP atmosphériques, une évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition dans l'air intérieur et sur le lieu de travail pour l'agent chimique d'intérêt est réalisée selon une méthodologie publiée (Anses 2020d), pouvant faire l'objet de mise à jour selon l'évolution des exigences de performances et la nature des agents chimiques étudiés.

Les méthodes de mesure de la concentration d'un agent chimique dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration de l'agent chimique à des fins de comparaison avec les VR proposées par l'Anses.

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à un choix final fondé sur un jugement scientifique. Le principe général est indiqué en Figure 31.

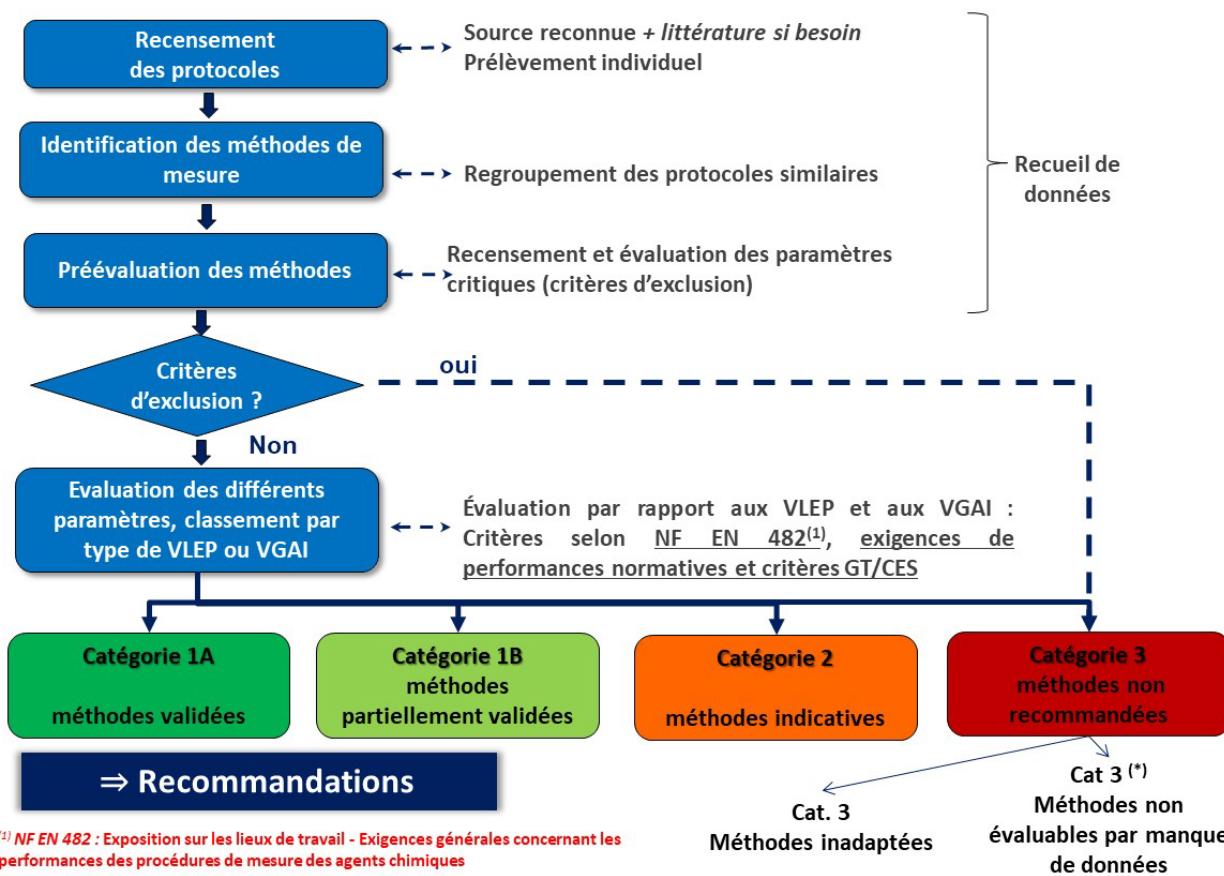


Figure 31 : Principe général de l'évaluation des méthodes de mesure dans l'air (Anses 2020d)

Selon leur niveau de validation, les méthodes sont classées en quatre catégories :

- catégorie 1A : méthodes validées (l'ensemble des critères de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthodes partiellement validées (les critères essentiels de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités, ou bien la méthode nécessite des ajustements devant faire l'objet d'une validation) ;
- catégorie 3 : méthodes non recommandées. Cette catégorie englobe les méthodes inadaptées pour lesquelles des critères essentiels de validation ne sont pas remplis et les méthodes non évaluables (désignées par la catégorie 3*) pour lesquelles des critères essentiels de validation ne sont pas documentés.

12.6 Évaluation des méthodes de mesure dans les poussières

Les méthodes de mesure de la concentration d'un agent chimique dans les poussières sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes permettant d'effectuer des mesures de concentration de l'agent chimique à des fins de comparaison avec les VGPI recommandées par le CES (Anses à paraître-a).

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à une recommandation de méthodes qui soit fondée sur un jugement scientifique.

Les méthodes peuvent être classées en trois catégories en fonction de leur niveau de validation :

- **méthode validée**: les critères de performance sont satisfaisants ;
- **méthode indicative** : cette méthode nécessite des ajustements devant faire l'objet d'une validation pour être employée ;
- **méthode non validée ou non évaluable** : cette catégorie englobe les méthodes inadaptées pour lesquelles des critères essentiels de validation ne sont pas remplis et les méthodes non évaluables pour lesquelles des critères essentiels de validation ne sont pas documentés.

13 Perspectives

Différentes perspectives à court et long termes ont été identifiées par les experts. En effet, certains points méritent d'être développés ou approfondis afin de suivre les connaissances scientifiques et développements méthodologiques les plus récents et à venir.

Les **perspectives à court terme** à intégrer dans la prochaine mise à jour du guide sont les suivantes :

- **adapter la méthode de fixation des niveaux de confiance des VTR externes à l'ensemble des VR afin de prendre en compte les spécificités de construction de chacune ;**
- engager une **réflexion sur :**
 - o **l'affichage des effets autres que l'effet critique** ainsi que les niveaux de dose associés. Aujourd'hui, l'ensemble des informations sur les effets et les niveaux de doses associés sont décrites dans le profil toxicologique. Néanmoins, il serait utile d'améliorer l'affichage de ces données afin de permettre aux utilisateurs de trouver facilement ces informations et de pouvoir identifier les éventuels effets communs à plusieurs agents chimiques d'un mélange pour évaluer les effets du mélange ;
 - o le choix de l'effet critique en réalisant une évaluation du **poids des preuves**. Il pourrait être envisagé de tester cette méthodologie en lien avec le guide méthodologique de l'Anses traitant du poids des preuves (Anses 2023d), en particulier pour les 2 ou 3 effets apparaissant aux plus faibles doses ;
 - o la **fixation des FI selon une approche probabiliste** comme cela a été développé dans un rapport méthodologique en 2014 pour les VLEP (Anses 2014c). D'autres organismes ont également développé ce type d'approche pour différents types de VR et l'ont appliquée tels que le BfR pour la VTR du Bisphénol A (BfR 2023). Ainsi, il serait nécessaire de comparer les approches des différents organismes et celle de l'Anses. Comme préconisé dans le rapport méthodologique (Anses, 2014b), une phase pilote devrait être initiée afin d'évaluer les apports de cette approche probabiliste. À l'issue de cette évaluation, cette démarche pourrait compléter l'approche déterministe dans le processus de décision finale ;
- poursuivre les réflexions engagées sur la prise en compte des **mélanges** pour la détermination de VR ;
- s'agissant d'éléments chimiques, identifier les composés de l'élément considéré (sels, oxydes, etc.) auxquels la VR est applicable ;
- s'agissant d'agents chimiques pour lesquels il existe des isomères et stéréoisomères, identifier les composés et mélanges auxquels la VR est applicable.

L'Anses prévoit une actualisation régulière des valeurs de consommation hydrique journalière rapportée à la masse corporelle utilisées pour le calcul des VGS EDCH. Ces actualisations se feront, sans attendre une mise à jour du guide, dès que de nouvelles données seront disponibles.

A plus **long terme**, les experts souhaitent :

- **développer une méthode pour dériver :**
 - o **des VTR cutanées** après mise en pratique sur plusieurs agents chimiques. Cette méthodologie s'appuiera sur les méthodes existantes développées par l'ECHA (ECHA 2012), l'Ineris (Ineris 2009, 2017) ou dans le cadre de l'évaluation des produits cosmétiques. Avant de dériver une VTR cutanée, il sera nécessaire de mener une réflexion sur la pertinence de dériver une telle VTR au regard de la pénétration et des

effets cutanés induits par l'agent d'intérêt (effet systémique, local, sensibilisation) et de la part de l'exposition cutanée par rapport aux autres voies d'exposition (contribution à la dose interne) ;

- engager une réflexion sur :
 - l'utilisation d'études *in vitro*, travaux sur le protéome, le microbiote ou d'autres modèles animaux (ex poissons zèbres) pour dériver des VR au regard de l'évolution des pratiques sur l'expérimentation animale. En effet, l'utilisation de telles données pose de nombreuses questions telles que la pertinence et la transposabilité des effets observés à l'Homme, etc. ;
 - l'exploitation des relations dose-réponse non monotones, celles-ci n'étant pas aujourd'hui considérées pour la construction des VR ;
 - **les modalités spécifiques de la dérivation d'une VR, lorsque le mécanisme d'action est un effet perturbateur endocrinien (PE).** Cette méthodologie pourra s'appuyer sur les réflexions existantes comme celles du *Danish Centre on Endocrine Disrupters* qui propose, par exemple, l'application d'un facteur d'incertitude supplémentaire (Hass *et al.* 2019) ;
- suivre l'évolution des méthodes d'évaluation des expositions aux particules submicrométriques afin de faire évoluer le cas échéant la méthodologie d'élaboration des VR pour ces particules ;
- pour les VGPI :
 - développer des estimations robustes de l'empoussièvement ;
 - lorsque des données plus robustes seront disponibles pour le taux d'ingestion ($m^2.j^{-1}$) et le taux de transfert main-bouche (en cm^2 de peau portée à la bouche par événement), optimiser les techniques pour mesurer les concentrations surfaciques en complément des concentrations massiques.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le CES VSR : 27 juin 2024

14 Bibliographie

14.1 Publications

ACGIH. 2018. *TLVs and BEIs based on the documentation of the Threshold Limit Values for chemicals substances and physical agents & Biological Exposure Indices*. Cincinnati.

Afssa. 2007. *Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine*. Agence française de sécurité sanitaire des aliments - Devenue Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf>, 250-p.

Afsset. 2007a. *Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le formaldéhyde*. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort), 78-p.

Afsset. 2007b. *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*. Afsset (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2003etAS03An-2.pdf>, 81-p.

Afsset. 2009. *Recommandations en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1)*. Afsset (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2009etPicsExpositionRa-1.pdf>, 18-p.

AGS-BAuA. 2023. *Guide for the quantification of substance-specific exposure–risk relationships and risk concentrations after exposure to carcinogenic hazardous substances at the workplace* Ausschuss für Gefahrstoffe <https://www.baua.de/EN/Service/Technical-rules/TRGS/pdf/AGS-ERR-Guide>, 114-p.

Alarie, Y. 1966. "Irritating Properties of Airborne Materials to the Upper Respiratory Tract." *Archives of Environmental Health* 13 (4): 433-449. <https://doi.org/10.1080/00039896.1966.10664593>.

Allen, Bruce C., Robert J. Kavlock, Carole A. Kimmel et Elaine M. Faustman. 1994. "Dose-Response Assessment for Developmental Toxicity: II. Comparison of Generic Benchmark Dose Estimates with No Observed Adverse Effect Levels." *Fundamental and Applied Toxicology* 23 (4): 487-495. <https://doi.org/10.1006/faat.1994.1133>.

Anses. 2010a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le beryllium et ses composés*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Ra-beryllium.pdf>, 81-p.

Anses. 2010b. *Recommandation en vue de limiter l'importance et du nombre de pics d'exposition dans une journée (partie 2)*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Ra-PicsExposition.pdf>, 31-p.

Anses. 2011. *Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT2). Tome 2. Résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques*. Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (Maisons-Alfort), 362-p.

Anses. 2012. *Valeurs sanitaires de référence (VR). Guide des pratiques d'analyse et de choix. Saisine n°2011-SA-0355. Juillet 2012.* (Anses, Maisons-Alfort. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0355Ra.pdf>, 43-p.

Anses. 2013a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : méthode générale et application à la carbamazépine et à la danofloxacine (saisine 2009-SA-0210)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de

l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2009sa0210Ra.pdf>, 67-p.

Anses. 2013b. *Document repère pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2012sa0047Ra.pdf>, 76-p.

Anses. 2014a. *Avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires associés aux situations de dépassements de la limite de qualité du chlorure de vinyle dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2014-SA-0146)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2014sa0146.pdf>, 35-p.

Anses. 2014b. *Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant ou corrosif*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2011sa0356Ra.pdf>, 43-p.

Anses. 2014c. *Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Document repère relatif à une approche probabiliste lors de la construction des VLEP à seuil*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2013sa0235Ra.pdf>, 45-p.

Anses. 2016a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à l'évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2015SA0089Ra.pdf>, 116-p.

Anses. 2016b. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur - Méthode d'élaboration de valeur guide de qualité d'air intérieur*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2010SA0307Ra.pdf>, 90-p.

Anses. 2016c. *Avis de l'Anses à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de la limite de qualité du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène (saisine 2013-SA-0205)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2013SA0205.pdf>, 49.

Anses. 2016d. *Étude de l'Alimentation Totale Infantile - Évaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9tude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-infantile>.

Anses. 2017a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la proposition de modalités pour une surveillance nationale des pesticides dans l'air ambiant (PDF)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/content/recommandations-de-l%E2%80%99anses-pour-la-mise-en-%C5%93uvre-d%E2%80%99une-surveillance-nationale-des-pesticides>, 306-p.

Anses. 2017b. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collectif relatifs à l'élaboration de VTR par voie respiratoire pour l'octaméthylcyclotérasiloxane (D4) (n° CAS 556-67-2)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2015SA0205Ra.pdf>, 80-p.

Anses. 2017c. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collectif relatifs à l'élaboration de VTR par voie respiratoire pour le toluène (n° CAS 108-88-3)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0102Ra.pdf>, 82-p.

Anses. 2017d. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (Etude INCA 3)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>, 566-p.

Anses. 2017e. *Exposition au cadmium. Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...)* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-1.pdf>, 77-p.

Anses. 2017f. *Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel - Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel.* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2016SA0248Ra.pdf>, 142-p.

Anses. 2017g. *Valeurs toxicologiques de référence (VTR) - Guide d'élaboration de VTR de l'Anses - Troisième édition.* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>, 181-p.

Anses. 2018a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à l'élaboration de VTR aiguë, subchronique et chronique par voie respiratoire pour l'ammoniac (CAS n°7664-41-7).* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2016SA0118Ra.pdf>, 92-p.

Anses. 2018b. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à l'élaboration de VTR par inhalation pour le formaldéhyde.* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0040Ra.pdf>, 134-p.

Anses. 2018c. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à l'identification, la catégorisation et la hiérarchisation de polluants actuellement non réglementés pour la surveillance de la qualité de l'air - "Polluant émergent dans l'air ambiant.* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2015SA0216Ra.pdf>, 278-p.

Anses. 2018d. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la mise à jour de valeurs guides de qualité d'air intérieur - Le formaldéhyde* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2017SA0041Ra.pdf>, 214-p.

Anses. 2018e. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2016SA0257Ra.pdf>, 174-p.

Anses. 2018f. *Avis de l'Anses relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale admissible pour le manganèse dans l'eau destinée à la consommation humaine (saisine 2016-SA-0203).* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0203.pdf>, 89-p.

Anses. 2018g. *Avis de l'Anses relatif à la détermination d'une valeur sanitaire par voie orale pour le tétrachlorure de carbone dans l'eau destinée à la consommation humaine (saisine 2016-SA-0162).* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0162.pdf>, 20-p.

Anses. 2019a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collectif relatif à la proposition de VTR chronique par voie respiratoire pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique (CAS n°13463-67-7).* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2017SA0162Ra.pdf>, 120-p.

Anses. 2019b. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des effets sur la santé sur le lieu de travail pour les poussières dites sans effet spécifique (PSES).*

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2017SA0148Ra.pdf>, 92-p.

Anses. 2019c. *Avis de l'Anses relatif à la détermination de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) pour différents pesticides et métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine (saisine 2018-SA-0134-a)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort - France). <https://www.anses.fr/system/files/EAUX2018SA0134.pdf>, 33-p.

Anses. 2020a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collectif relatifs à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des effets sur la santé sur le lieu de travail pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂-NP, P25) (CAS n°13463-67-7)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0109Ra.pdf>, 134-p.

Anses. 2020b. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise relatifs à l'actualisation de l'évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et leurs toxines dans les eaux destinées à l'alimentation, les eaux de loisirs et les eaux destinées aux activités de pêche professionnelle et de loisir (saisine 2016-SA-0165 et 2015-SA-0207)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0165Ra.pdf>, 495-p.

Anses. 2020c. *Exposition aux poussières sédimentées dans les environnements intérieurs*. (saisine 2017-SA-0192). Anses, 153 p. (Maisons-Alfort).

Anses. 2020d. *Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur*. (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2020SA0050Ra.pdf>, 58-p.

Anses. 2021a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collectif relatifs à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le trichloroéthylène (n° CAS 79-01-6)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2013SA0105Ra.pdf>, 128-p.

Anses. 2021b. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective révisés relatifs aux valeurs sanitaires de référence pour le chlordécone*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2018SA0166Ra.pdf>, 158-p.

Anses. 2021c. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatif à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle - Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation (saisine 2019-SA-0179)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra-1.pdf>, 108-p.

Anses. 2022a. *Avis complété relatif aux valeurs de référence du valproate de sodium (CAS n°1069 66-5) - Valeurs toxicologiques de référence par voie orale et inhalation, valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs biologiques*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2018SA0214Ra.pdf>, 18-p.

Anses. 2022b. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collectif complétés relatifs à l'élaboration d'une VTR chronique par voie respiratoire pour le 1,3-butadiène (CAS n°106-99-0)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0073Ra.pdf>, 112-p.

Anses. 2022c. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collectif relatifs à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le plomb et ses composés inorganiques*. Agence nationale de sécurité sanitaire

de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2013SA0042-1Ra.pdf>, 180-p.

Anses. 2022d. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à l'état des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0152Ra.pdf>, 154-p.

Anses. 2022e. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la méthode pour un mélange de substances et application au mélange benzène, toluène; éthylbenzène et xylènes*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2018SA0152Ra-1.pdf>, 92-p.

Anses. 2022f. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à une étude de cas pour un mélange de substances irritantes - Valeurs guides de qualité d'air intérieur* (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2016SA0101Ra-1.pdf>, 214-p.

Anses. 2022g. *Avis de l'Anses relatif à la pertinence de la ré-évaluation de la VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorates*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0116-1.pdf>, 38-p.

Anses. 2023a. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à la recommandation de VTR par voie respiratoire pour l'exposition à long terme aux particules de l'air ambiant extérieur (PM2,5) et à la faisabilité d'élaborer des VTR pour le carbone suie et les particules ultrafines*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0198Ra.pdf>, 310-p.

Anses. 2023b. *Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective relatifs à l'analyse des fractions granulométriques utilisées pour l'évaluation des expositions par inhalation d'aérosols*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0076Ra.pdf>, 208-p.

Anses. 2023c. *Avis de l'Anses et rapport du Conseil scientifique relatif à l'intégration de l'exposome dans les activités de l'Anses*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2022METH0197Ra.pdf>, 210-p.

Anses. 2023d. *Guide méthodologique pour la planification des expertises, l'analyse d'incertitude, la revue de la littérature et l'évaluation du poids des preuves*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). https://www.anses.fr/fr/system/files/Rapport_methologique_ACCMER.pdf, 114-p.

Anses. à paraître-a. *Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail, l'air intérieur et les poussières*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Anses. à paraître-b. *Valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI) - Mélange de phthalates*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Apel, Petra, Christophe Rousselle, Rosa Lange, Fatoumata Sissoko, Marike Kolossa-Gehring et Eva Ougier. 2020. "Human biomonitoring initiative (HBM4EU) - Strategy to derive human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for health risk assessment." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 230: 113622. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113622>.

Api, AM, D. A. Basketter, P. A. Cadby, M. F. Cano, G. Ellis, G. F. Gerberick, P. Griem, P. M. McNamee, C. A. Ryan et R. Safford. 2008. "Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 52 (1): 3-23. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2007.10.008>.

Api, AM, David Basketter, James Bridges, Peter Cadby, Graham Ellis, Nicola Gilmour, Helmut Greim, Peter Griem, Petra Kern, Alain Khaiat, John O'Brien, Thomas Rustemeyer, Cindy Ryan, Bob Safford, Benjamin Smith, Matthias Vey et Ian R. White. 2020. "Updating exposure

assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 118: 104805. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104805>.

Barr, Dana B., Lynn C. Wilder, Samuel P. Caudill, Amanda J. Gonzalez, Lance L. Needham et James L. Pirkle. 2005. "Urinary Creatinine Concentrations in the U.S. Population: Implications for Urinary Biologic Monitoring Measurements." *Environmental Health Perspectives* 113 (2): 192-200. <https://doi.org/10.1289/ehp.7337>.

Barton, Hugh A., V. James Cogliano, Lynn Flowers, Larry Valcovic, R. Woodrow Setzer et Tracey J. Woodruff. 2005. "Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens." *Environmental Health Perspectives* 113 (9): 1125-1133. <https://doi.org/10.1289/ehp.7667>.

Belkebir, Emel. 2008. *Problématique de la prise en compte systématique des ajustements temporels dans la construction des valeurs toxicologiques de référence (VTR)*. Afsset (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2008etPharmaRa.pdf>, 67-p.

Benfenati, E., A. Manganaro et G. Gini. 2013. "VEGA-QSAR: AI inside a platform for predictive toxicology." *Popularize Artificial Intelligence* 2013.

Benford, D., P. M. Bolger, P. Carthew, M. Coulet, M. DiNovi, J. C. Leblanc, A. G. Renwick, W. Setzer, J. Schlatter, B. Smith, W. Slob, G. Williams et T. Wildemann. 2010. "Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic." *Food Chem Toxicol* 48 Suppl 1: S2-24. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.11.003>.

Berlin, A., R. E. Yodaiken et D. C. Logan. 1982. "International seminar on the assessment of toxic agents at the workplace roles of ambient and biological monitoring, Luxembourg, 8-12 December, 1980. Summary report." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 50 (2): 197-207. <https://doi.org/10.1007/BF00378081>.

Bessems, Jos G., George Loizou, Kannan Krishnan, Harvey J. Clewell, Camilla Bernasconi, Frederic Bois, Sandra Coecke, Eva-Maria Collnot, Walter Diembeck, Lucian Romeo Farcal, Liesbeth Geraets, Ursula Gundert-Remy, Nynke Kramer, Gabriele Küsters, Sofia B. Leite, Olavi R. Pelkonen, Klaus Schröder, Emanuela Testai, Iwona Wilk-Zasadna et José-Manuel Zaldívar-Comenges. 2014. "PBTK modelling platforms and parameter estimation tools to enable animal-free risk assessment: Recommendations from a joint EPAA – EURL ECVAM ADME workshop." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 68 (1): 119-139. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.008>.

BfR. 2023. *Bisphenol A: BfR proposes health based guidance value, current exposure data are needed for a full risk assessment*. German Federal Institute for Risk Assessment. <https://www.bfr.bund.de/cm/349/bisphenol-a-bfr-proposes-health-based-guidance-value-current-exposure-data-are-needed-for-a-full-risk-assessment.pdf>, 116-p.

Bocquet, A., Corbeau. Pierre et M. Bocquet. 2014. "AFPA CO-02 - Etude Nutri-bébé SFAE 2013 / Comportements alimentaires avant l'âge de 3 ans." *Archives de Pédiatrie* 21: 334. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)71594-5](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)71594-5).

Boeniger, M. F. et J. L. Perkins. 2003. "Occupational dermatotoxicology: Significance of skin exposure in the workplace." American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2003.

Bois, F. Y., M. Jamei et H. J. Clewell. 2010. "PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals." *Toxicology* 278 (3): 256-267. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.06.007>.

Bolt, Hermann M., Heidi Foth, Jan G. Hengstler et Gisela H. Degen. 2004. "Carcinogenicity categorization of chemicals-new aspects to be considered in a European perspective." *Toxicology Letters* 151 (1): 29-41. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.04.004>.

Bonvallot, N. et F. Dor. 2002. "Analyse des méthodes d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) : une aide à la sélection ?" *Environnement Risques et Santé* 1 (3): 178-183.

Bos, P. M. J., D. H. Brouwer, H. Stevenson, P. J. Boogaard, W. L. A. M. De Kort et J. J. Van Hemmen. 1998. "Proposal for the assessment of quantitative dermal exposure limits in occupational environments: Part 1. Development of a concept to derive a quantitative dermal occupational exposure limit." *Occupational and Environmental Medicine* 55 (12): 795-804. <https://doi.org/10.1136/oem.55.12.795>.

Bossier, Han, José Cortiñas-Abrahantes, Keyvin Darney, Fotis Spyropoulos, Leonie S. Lautz, Pierre André Billat, Rémy Beaudouin, Florence Zeman, Cléo Bodin et Jean Lou C. M. Dorne. 2023. "User Guide for TKPlate 1.0: An open access platform for implementing new approach methodologies in chemical risk assessment through toxicokinetic and toxicodynamic modelling." *EFSA Supporting Publications* 20 (11): 8441E. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2023.EN-8441>.

Bossier, Han, Fotis Spyropoulos, Keyvin Darney, Leonie S. Lautz, Pierre André Billat, Rémy Beaudouin, Florence Zeman, Cléo Bodin, José Cortiñas-Abrahantes et Jean Lou C. M. Dorne. 2023. "Applications of TKPlate 1.0 for toxicokinetic and toxicodynamic modelling of chemicals: Case Studies." *EFSA Supporting Publications* 20 (11): 8440E. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2023.EN-8440>.

Bouyer, Jean, D. Hemon, S. Cordier, F. Derriennic, I. Stucker et B. Stengel. 2009. "Epidémiologie: Principes et méthodes quantitatives." *Inserm Lavoisier*: 151-153.

Bozdogan, H. 1987. "Model-selection and Akaike's information criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions." *Psychometrika* Sep:52(3):345-370 (3): 345-370. <https://doi.org/10.1007/BF02294361>.

Brooks, S. M., M. A. Weiss et I. L. Bernstein. 1985. "Reactive airways dysfunction syndrome: Case reports of persistent airways hyperreactivity following high-level irritant exposures." *Journal of Occupational Medicine* 27 (7): 473-476.

Brown, R. P., M. D. Delp, S. L. Lindstedt, L. R. Rhomberg et R. P. Beliles. 1997. "Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models." *Toxicology and Industrial Health* 13 (4): 407-484. <https://doi.org/10.1177/074823379701300401>.

Brüning, T., R. Bartsch, H. M. Bolt, H. Desel, H. Drexler, U. Gundert-Remy, A. Hartwig, R. Jäckh, E. Leibold, D. Pallapies, A. W. Rettenmeier, G. Schlüter, G. Stropp, K. Sucker, G. Triebig, G. Westphal et C. van Thriel. 2014. "Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits." *Archives of Toxicology* 88 (10): 1855-1879. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z>.

Chang-Yeung, M., S. Lam, S. M. Kennedy et A. J. Frew. 1994. "Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 149 (6): 1676-1680. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.6.8004329>.

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

CIRC. 2019. *IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans: Preamble*. Centre international de Recherche sur le Cancer (Lyon). <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>, 7-p.

Commission Européenne. 2001. « *Draft Guidance Document: Guidance for the setting of an acute reference dose (ARfD)* » European Commission. https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/pesticides_ppp_app-proc_guide_tox_acute-ref-dose.pdf, 27-p.

Commission Européenne. 2006. *Draft guidance for the setting and application of acceptable operator exposure levels (AOELs)* European Commission. https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/pesticides_ppp_app-proc_guide_tox_acct-exp-levs-2006.pdf, 28-p.

Cox, D. R. 2006. "Frequentist and Bayesian statistics: A critique (keynote address)." *Statistical Problems in Particle Physics, Astrophysics and Cosmology - Proceedings of PHYSTAT 2005*.

Danish EPA. 2001. *Children and the unborn child Exposure and susceptibility to chemical substances – an evaluation*. Danish Environmental Protection Agency (Danemark). <https://www2.mst.dk/udgiv/Publications/2001/87-7909-574-7/pdf/87-7909-333-7.pdf>, 117-p.

Darney, K. 2020. "Towards next generation risk assessment of chemicals : bayesian meta-analysis of human variability in metabolism and transporters and application for the derivation of pathway-related uncertainty factors." Université de Bretagne occidentale

Darney, K., L. Bodin, M. Bouchard, J. Cote, J. L. Volatier et V. Desvignes. 2018. "Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids." *Toxicol Appl Pharmacol* 351: 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.007>.

DeBord, D. G., D. Shoemaker, C. B'Hymer et J. Snawder. 2017 2017. *Application of biological monitoring methods for chemical exposures in occupational health (draft for the NIOSH Manual of analytical methods*. National Institute for Occupational Safety and Health, 48-p.

Dekkers, S., C. De Heer et M. A. J. Rennen. 2001. "Critical effect sizes in toxicological risk assessment: A comprehensive and critical evaluation." *Environmental Toxicology and Pharmacology* 10 (1-2): 33-52. [https://doi.org/10.1016/S1382-6689\(01\)00068-0](https://doi.org/10.1016/S1382-6689(01)00068-0).

Dorne, J. L. C. M., K. Walton et A. G. Renwick. 2001. "Uncertainty factors for chemical risk assessment: Human variability in the pharmacokinetics of CYP1A2 probe substrates." *Food and Chemical Toxicology* 39 (7): 681-696. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(01\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(01)00005-9).

Dorne, J. L. C. M., K. Walton, W. Slob et A. G. Renwick. 2002. "Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: Is the kinetic default uncertainty factor adequate?" *Food and Chemical Toxicology* 40 (11): 1633-1656. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00117-5).

Dourson, Michael L. et Jerry F. Stara. 1983. "Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 3 (3): 224-238. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(83\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0273-2300(83)90030-2).

Ecetoc. 1993 1993. *Strategy for assigning a "skin notation"*. ECETOC (Brussels). <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/DOC-0311.pdf>, 12-p.

Ecetoc. 1995. *Assessment factors in human health risk assessment*. ECETOC (Brussels). <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2021/10/ECETOC-TR-068.pdf>, 65-p.

Ecetoc. 2005. *Trends in children's health and the role of chemicals: state of the science review*. ECETOC (Bruxelles). <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2021/10/ECETOC-TR-096.pdf>, 148-p.

ECHA. 2008. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals*. ECHA (Helsinki). https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r6_en.pdf, 134-p.

ECHA. 2012. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2012*. ECHA (Helsinki). https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258, 195-p.

ECHA. 2013. *Read-across illustrative example. Part 2. Example 1 – Analogue approach: similarity based on breakdown products*. April 2013. ECHA (Helsinki). https://echa.europa.eu/documents/10162/17221/read_across_example_1_en.pdf/215e0f2f-8df7-42cf-8a31-13131386bba7, 19-p.

ECHA. 2015. *Read-across Assessment Framework (RAAF)*. ECHA (Helsinki). https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf/614e5d61-891d-4154-8a47-87efebd1851a, 160-p.

ECHA. 2017. *Guidance on the Biocidal Products Regulation. Volume III Human Health - Assessment & Evaluation (Parts B+C)*. European Chemicals Agency (Helsinki).

https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/biocides_guidance_human_health_ra_iii_part_bc_en.pdf/30d53d7d-9723-7db4-357a-ca68739f5094?t=1512979002065, 427-p.

ECHA. 2019. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Appendix to Chapter R.8: Guidance for preparing a scientific report for health-based exposure limits at the workplace.* European chemicals agency (Helsinki). https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/ircsa_r8_appendix_oels_en.pdf/f1d45a-ca-193b-a7f5-55ce-032b3a13f9d8, 29-p.

Efsa. 2005. "Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic." *EFSA Journal* 3 (10). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.282>.

Efsa. 2009. "Scientific Opinion on Arsenic in Food." *EFSA Journal* 7 (10). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1351>.

Efsa. 2010. "Scientific Opinion on Lead in Food." *EFSA Journal* 8 (4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1570>.

Efsa. 2012a. "Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data." *EFSA Journal* 10 (3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>.

Efsa. 2012b. "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* 10 (4): 2750. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2750>.

Efsa. 2013a. "Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment." *EFSA Supporting Publications* 10 (4). <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2013.EN-413>.

Efsa. 2013b. "Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile." *EFSA Journal* 11 (7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3293>.

Efsa. 2014a. "Guidance on Expert Knowledge Elicitation in Food and Feed Safety Risk Assessment." *EFSA Journal* 12 (6). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3734>.

Efsa. 2014b. "Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals." *EFSA Journal* 12 (4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3638>.

Efsa. 2017a. "Guidance on the assessment of the biological relevance of data in scientific assessments." *EFSA J* 15 (8): e04970. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4970>.

Efsa. 2017b. "Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment." *EFSA J* 15 (1): e04658. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4658>.

Efsa. 2019. "Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals." *EFSA J* 17 (3): e05634. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>.

Efsa. 2022. "Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment." *EFSA J* 20 (10): e07584. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7584>.

Efsa. 2023. "User Guide for TKPlate 1.0: An open access platform for implementing new approach methodologies in chemical risk assessment through toxicokinetic and toxicodynamic modelling." *EFSA Supporting Publications* 20 (11): 8441E. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2023.EN-8441>.

EMA. 2018. *Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation.* European Medicines Agency (London). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk-modelling-simulation_en.pdf, 16-p.

Evans, William E. et Mary V. Relling. 1999. "Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics." *Science* 286 (5439): 487-491. <https://doi.org/10.1126/science.286.5439.487>.

Falson-Rieg, F., F. Faivre et F. Pirot. 2004. *Nouvelles formes médicamenteuses*. Cachan: Editions Médicales Internationales.

Faure, Sarah, Nolwenn Noisel, Kate Werry, Subramanian Karthikeyan, Lesa L. Aylward et Annie St-Amand. 2020. "Evaluation of human biomonitoring data in a health risk based context: An updated analysis of population level data from the Canadian Health Measures Survey." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 223 (1): 267-280. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.07.009>.

Giovannangelo, Mariëlla, Emma Nordling, Ulrike Gehring, Marieke Oldenwening, Tom Bellander, Joachim Heinrich, Gerard Hoek et Bert Brunekreef. 2007. "Variation of biocontaminant levels within and between homes--the AIRALLERG study." *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 17 (2): 134-140. <https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500482>.

Glorennec, Philippe, Jean-Paul Lucas, Anne Etchevers, Youssef Oulhote, Corinne Mandin, Joël Poupon, Yann Le Strat, Philippe Bretin, Francis Douay, Barbara Le Bot et Alain Le Tertre. 2015. "Exposition au plomb des enfants dans leur logement. Projet Plomb-Habitat (2008-2014) : principaux résultats, retombées et perspectives." *Environnement, Risques & Santé* 14: 28-37. <https://doi.org/10.1684/ers.2014.0751>.

Glorennec, Philippe, Jean-Paul Lucas, Corinne Mandin et Barbara Le Bot. 2012. "French children's exposure to metals via ingestion of indoor dust, outdoor playground dust and soil: contamination data." *Environment International* 45: 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.04.010>.

Goldbohm, R. Alexandra, Erik L. J. P. Tielemans, Dick Heederik, Carina M. Rubingh, Susan Dekkers, Marianne I. Willems et E. Dinant Kroese. 2006. "Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: A structured approach, illustrated by an example on chromium." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 44 (3): 294-310. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.01.007>.

Gunnar, Johanson et Rauma Matias. 2008. *Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list*. Goteborg University (Stockholm). https://gupea.ub.gu.se/bitstream/handle/2077/9876/ah2008_2.pdf?sequence=1&isAllowed=y, 235-p.

Hass, Ulla, Sofie Christiansen, Anna-Maria Andersson, Henrik Holbech et Poul Bjerregaard. 2019. "Report on interpretation of knowledge on endocrine disrupting substances (EDs)—What is the risk." *Danish Centre on Endocrine Disrupters (CeHoS)*. http://www.cend.dk/files/ED_Risk_report-final-2019.pdf.

Hays, Sean M., Lesa L. Aylward, Judy S. LaKind, Michael J. Bartels, Hugh A. Barton, Peter J. Boogaard, Conrad Brunk, Stephen DiZio, Michael Dourson, Daniel A. Goldstein, John Lipscomb, Michael E. Kilpatrick, Daniel Krewski, Kannan Krishnan, Monica Nordberg, Miles Okino, Yu-Mei Tan, Claude Viau et Janice W. Yager. 2008. "Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51 (3, Supplement): S4-S15. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.004>.

Health Council of the Netherlands. 2012. *Guideline for the calculation of occupational cancer risk values*. Health Council of the Netherlands (Hague). <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2012/10/26/guideline-for-the-calculation-of-occupational-cancer-risk-values>, 70-p.

HEI. 2020. *State of global air 2020. A special report on global exposure to air pollution and its health impacts*. Health Effects Institute (Boston, MA). <https://www.stateofglobalair.org/>, 28-p.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. 2023. "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)."

Holsapple, Michael P. et Kendall B. Wallace. 2008. "Dose response considerations in risk assessment—An overview of recent ILSI activities." *Toxicology Letters* 180 (2): 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.05.020>.

Humes, Larry E. 1984. "Noise-induced hearing loss as influenced by other agents and by some physical characteristics of the individual." *The Journal of the Acoustical Society of America* 76 (5): 1318-1329. <https://doi.org/10.1121/1.391447>.

ILSI. 1998. *Applicability of the ADI to infants and children*. ILSI Europe (Brussels). <https://ilsi.eu/wp-content/uploads/sites/3/2016/06/R1997AppADI.pdf>, 97-P.

Ineris. 2009. *Valeurs toxicologiques de référence et méthodes de construction pour les effets sensibilisants pour une exposition cutanée*. Institut national de l'environnement industriel et des risques (Verneuil en Halatte). <http://www.ineris.fr/centredoc/drc070908.pdf>, 51-p.

Ineris. 2010. *Notions de sous-populations sensibles en lien avec l'évaluation toxicologique*. Institut national de l'environnement industriel et des risques (Verneuil en Halatte). <https://www.ineris.fr/fr/notions-sous-populations-sensibles-lien-evaluation-toxicologique>, 51-p.

Ineris. 2017. *Etat de l'art sur les méthodes et pratiques de prise en compte de l'exposition cutanée dans les évaluations des risques sanitaires*. Institut national de l'environnement industriel et des risques, 14-p.

INRS. 2018. *Fiche toxicologique FT 0 - À propos des fiches toxicologiques*. <https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html>, 26-p.

INSEE. 2022. "Bilan démographique 2021." *Insee Première* 1889: 4-p.

INSPQ. 2007. "La santé des enfants et l'environnement. Numéro thématique." *BISE (Bulletin d'information en santé environnementale* 18 (3-4): 68-p.

INSPQ. 2021. *Méthodologie d'élaboration de valeurs guides sanitaires chroniques pour les contaminants chimiques de l'eau potable*. Institut national de santé publique du Québec. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2837>, 67.

InVS. 2022. *Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration*. Institut de Veille Sanitaire (Saint Maurice). file:///C:/Users/f.sissoko/Downloads/32598_729-d72.pdf, 84-p.

Jensen, S. M., F. M. Kluxen, J. C. Streibig, N. Cedergreen et C. Ritz. 2020. "bmd: an R package for benchmark dose estimation." *PeerJ* 8: e10557. <https://doi.org/10.7717/peerj.10557>.

Johnson, A. C. et T. C. Morata. 2010. "The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment." *Arbete och Hälsa* 44 (4).

Karthikeyan, Bagavathy Shanmugam, Janani Ravichandran, Karthikeyan Mohanraj, R. P. Vivek-Ananth et Areejit Samal. 2019. "A curated knowledge base on endocrine disrupting chemicals and their biological systems-level perturbations." *Science of The Total Environment* 692: 281-296. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.225>.

Kasteel, Emma Eltje Jacoba. 2021. "Next Generation Risk Assessment of Chemicals: In vitro and in silico approaches to work towards enough precision to make a decision." Toxicology Division, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University. <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/401202>.

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*. Kemikalieinspektionen (Solna). <https://www.kemi.se/download/18.6df1d3df171c243fb23a9932/1591454116103/rapport-1-03.pdf>, 141-p.

Kipen, H. M., R. Blume et D. Hutt. 1994. "Asthma experience in an occupational and environmental medicine clinic. Low-dose reactive airways dysfunction syndrome." *J Occup Med*. 36 (10): 1133-7.

Klimisch, H. J., M. Andreae et U. Tillmann. 1997. "A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25 (1): 1-5. <https://doi.org/10.1006/rtpb.1996.1076>.

Kohn, M. C., F. Parham, S. A. Masten, C. J. Portier, M. D. Shelby, J. W. Brock et L. L. Needham. 2000. "Human exposure estimates for phthalates [2]." *Environmental Health Perspectives* 108 (10): A440-A442. <https://doi.org/10.2307/3435033>.

Korte, J. E., I. Hertz-Pannier, M. R. Schulz, L. M. Ball et E. J. Duell. 2000. "The contribution of benzene to smoking-induced leukemia." *Environmental Health Perspectives* 108 (4): 333-339. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108333>.

Kortenkamp, Andreas, Thomas Backhaus et Michael Faust. 2009. *State of the Art Report on Mixture Toxicity - Final report*. European Commission. https://www.pan-europe.info/old/Campaigns/pesticides/documents/cum_syn_effects/Kortenkamp%20state%20of%20the%20art%20mixture%20toxicity.pdf, 391-p.

Krishnan, K. et R. Carrier. 2013. "The use of exposure source allocation factor in the risk assessment of drinking-water contaminants." *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 16 (1): 39-51. <https://doi.org/10.1080/10937404.2013.769419>.

Lagarde, F., C. Beausoleil, S. M. Belcher, L. P. Belzunces, C. Emond, M. Guerbet et C. Roussel. 2015. "Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: A qualitative method of assessment -No section." *Environmental Health: A Global Access Science Source* 14 (1). <https://doi.org/10.1186/1476-069X-14-13>.

Larsson, K. et M. Berglund. 2018. "Children's exposure to chemicals in indoor environments - a literature survey of chemicals in dust." 2018.

Lautz, L. S., J. L. C. M. Dorne, R. Oldenkamp, A. J. Hendriks et A. M. J. Ragas. 2020. "Generic physiologically based kinetic modelling for farm animals: Part I. Data collection of physiological parameters in swine, cattle and sheep." *Toxicology Letters* 319: 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.021>.

Lautz, L. S., S. Hoeks, R. Oldenkamp, A. J. Hendriks, J. L. C. M. Dorne et A. M. J. Ragas. 2020. "Generic physiologically based kinetic modelling for farm animals: Part II. Predicting tissue concentrations of chemicals in swine, cattle, and sheep." *Toxicology Letters* 318: 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.008>.

Lautz, L. S., C. Nebbia, S. Hoeks, R. Oldenkamp, A. J. Hendriks, A. M. J. Ragas et J. L. C. M. Dorne. 2020. "An open source physiologically based kinetic model for the chicken (*Gallus gallus domesticus*): Calibration and validation for the prediction residues in tissues and eggs." *Environment International* 136. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105488>.

Lautz, L. S., R. Oldenkamp, J. L. Dorne et A. M. J. Ragas. 2019. "Physiologically based kinetic models for farm animals: Critical review of published models and future perspectives for their use in chemical risk assessment." *Toxicology in Vitro* 60: 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.05.002>.

Lewis, S. C., A. I. Nikiforov et J. R. Lynch. 1990. "A new approach to deriving community exposure guidelines from 'no-observed-adverse-effect' levels." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 11 (3): 314-330.

Madden, J. C., G. Pawar, M. T. D. Cronin, S. Webb, Y. M. Tan et A. Paine. 2019. "In silico resources to assist in the development and evaluation of physiologically-based kinetic models." *Computational Toxicology* 11: 33-49. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.03.001>.

Mandin, C. 2015. "Contamination des logements français en composés organiques semi-volatils en phase particulaire." Thèse de doctorat, Université de Rennes 1.

Marchant, Carol A., Katharine A. Briggs et Anthony Long. 2008. "In Silico Tools for Sharing Data and Knowledge on Toxicity and Metabolism: Derek for Windows, Meteor, and Vitic." *Toxicology Mechanisms and Methods* 18 (2-3): 177-187. <https://doi.org/10.1080/15376510701857320>.

McNally, K., R. Cotton, A. Hogg et G. Loizou. 2015. "Reprint of PopGen: A virtual human population generator." *Toxicology* 332: 77-93. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.04.014>.

MDH. 2015. *Statement of Need and Reasonableness - Proposed Amendments to the Rules on Health Risk Limits for Groundwater*. Minnesota Department of Health. <https://www.leg.mn.gov/archive/sonar/SONAR-04257.pdf>, 223-p.

Metcalf, S. W. et K. G. Orloff. 2004. "Biomarkers of exposure in community settings." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A*.

Montes-Grajales, Diana et Jesus Olivero-Verbel. 2015. "EDCs DataBank: 3D-Structure database of endocrine disrupting chemicals." *Toxicology* 327: 87-94. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.11.006>.

Nasari, M. M., M. Szyszkowicz, H. Chen, D. Crouse, M. C. Turner, M. Jerrett, C. A. Pope, B. Hubbell, N. Fann, A. Cohen, S. M. Gapstur, W. R. Diver, D. Stieb, M. H. Forouzanfar, S. Y. Kim, C. Olives, D. Krewski et R. T. Burnett. 2016. "A class of non-linear exposure-response models suitable for health impact assessment applicable to large cohort studies of ambient air pollution." *Air Quality, Atmosphere and Health* 9 (8): 961-972. <https://doi.org/10.1007/s11869-016-0398-z>.

National Research Council Committee on Pesticides in the Diets of Infants Children. 1993. *Pesticides in the Diets of Infants and Children*. National Academies Press (US) (Washington (DC)). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236275/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144038>.

National Research Council Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants. 1994. *Science and Judgment in Risk Assessment*. National Research Council, (Washington (DC)). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208248/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032408>.

Navy et 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*.: 9-p.

NHMRC et NRMMC. 2022. *Australian Drinking Water Guidelines Paper 6: Version 3.7*. National Water Quality Management Strategy. National Health and Medical Research Council, National Resource Management Ministerial Council, Commonwealth of Australia. (Canberra (Australie)). <https://www.nhmrc.gov.au/file/17926/download?token=ffjeG0L8>.

Nielsen, G.D., P. Wolkoff et Y. Alarie. 2007. "Sensory irritation: Risk assessment approaches." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 48 (1): 6-18. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.11.005>.

Nielsen, J. B. et P. Grandjean. 2004. "Criteria for Skin Notation in different countries." *American Journal of Industrial Medicine* 45 (3): 275-280. <https://doi.org/10.1002/ajim.10340>.

NIOSH. 2009. *Current intelligence bulletin 61: A strategy for assigning new NIOSH skin notations*. National Institute for Occupational Safety and Health (Cincinnati), 80-p.

Nisse, Catherine, Romuald Tagne-Fotso, Mike Howsam, Camille Richeval, Laurence Labat et Ariane Leroyer. 2017. "Blood and Urinary Levels of Metals and Metalloids in the General Adult Population of Northern France: The IMEPOGE Study, 2008-2010." » *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (2 Pt B): 341-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.020>.

NRC. 1988. *Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: BEIR IV*. Washington, DC: The National Academies Press.

NRC. 2009. *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*. National Academies Press (US) (Washington (DC)). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214630/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009905>.

OCDE. 2004a. *Essai n° 427: Absorption cutanée : méthode in vivo, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Organisation de coopération et de développement économiques (Paris). <https://www.oecd-ilibrary.org/content/publication/9789264071070-fr>, 10-p.

OCDE. 2004b. *Essai n° 428: Absorption cutanée : méthode in vitro, Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Organisation de coopération et de développement économiques (Paris). <https://doi.org/10.1787/9789264071094-fr> 9-p.

OCDE. 2004c. *Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies, OECD Series on Testing and Assessment*. Organisation de coopération et de développement économiques (Paris), 31-p.

OCDE. 2007. *Guidance on Grouping of Chemicals*. Organisation de coopération et de développement économiques (Paris). <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264085831-en.pdf?expires=1697550785&id=id&accname=oid059750&checksum=17C8960A536E76B5664E35C1D23564A5>, 99-p.

OCDE. 2014. *Guidance on grouping of chemicals, second edition*. Organisation de coopération et de développement économiques, Environment Directorate. (Paris). <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264274679-en.pdf?expires=1697550699&id=id&accname=oid059750&checksum=A9A421BDD0B5D52C61F2A23913621989>, 141-p.

OCDE. 2018. *Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals, OECD Series on Testing and Assessment, No. 296*. Organisation de coopération et de développement économiques (Paris). https://www.oecd.org/en/publications/2018/12/considerations-for-assessing-the-risks-of-combined-exposure-to-multiple-chemicals_dc88379f.html, 119-p.

OCDE. 2021. *Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes*. Organisation de coopération et de développement économiques (Paris). <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidance-document-on-the-characterisation-validation-and-reporting-of-physiologically-based-kinetic-models-for-regulatory-purposes.pdf>, 103-p.

OEHHA. 2000. *Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part III: Technical support document for the determination of noncancer chronic reference exposure levels*. Oakland: Office of Environmental Health Hazard Assessment.

OEHHA. 2005. *Child-specific reference doses (chRDs) for school site risk assessment – cadmium, chlordane, heptachlor, heptachlor epoxide, methoxychlor, and nickel*. Office of Environmental Health Hazard Assessment (Sacramento, CA). http://oehha.ca.gov/public_info/public/kids/pdf/FinalSchoolReport121205.pdf, 109-p.

OEHHA. 2008. *Technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Air toxic hot spots. Risk assessment guidelines*. Office of Environmental Health (Sacramento, CA). http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/NoncancerTSD_final.pdf.

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*. http://oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf, 88-p.

OEHHA. 2015. *Risk Assessment Guidelines -Guidance Manual for Preparation of Health Risk Assessments*. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/air/cnrr/notice-adoption-air-toxics-hot-spots-program-guidance-manual-preparation-health-risk-0>, 231-P.

OEHHA. 2016a. *Public Health Goal - Antimony in drinking water*. Pesticide and Environmental Toxicology Branch - Office of Environmental Health Hazard Assessment - California Environmental Protection Agency. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/chemicals/phg/antimonyphg092316.pdf>, 50-p.

OEHHA. 2016b. *Updated Public Health Goals for Chemicals in California Drinking Water - Carbofuran, Diquat, Endrin, Picloram, Thiobencarb*. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency (Sacramento, CA (USA)). <https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/chemicals/phg/pesticidebatch092316.pdf>, 83-p.

OMS. 1993. *Guidelines for drinking-water quality, second edition: Volume 1 - Recommendations*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1094016/retrieve>, 202-p.

OMS. 1994. *Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health based exposure limits*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc170.htm>, 45-p.

OMS. 1996. *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace - Guidelines*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf?sequence=1, 26-p.

OMS. 1997. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). https://www.who.int/publications/i/item/WHO_FSF_FOS_97_7, 40-p.

OMS. 2000. *Air quality guidelines for Europe, 2nd edition*. Organisation mondiale de la Santé (Copenhague). <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/107335/9789289013581-eng.pdf?sequence=1>, 31-p.

OMS. 2001 2001. *Integrated risk assessment: report prepared for the WHO/UNEP/ILO International Programme on Chemical Safety*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67358/WHO_IPCS_IRA_01_12.pdf?sequence=1&isAllowed=y, 128-p.

OMS. 2003. *Technical meeting on exposure-response relationships of noise on health indicators 19-21 September 2002, Bonn, Germany. Meeting report*. World Health Organization, Regional Office for Europe, European Centre for Environment and Health (Bonn).

OMS. 2005a. *Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43294/9241546786_eng.pdf?sequence=1, 100-p.

OMS. 2005b. *Evaluation of certain food contaminants: sixty-four report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Organisation mondiale de la Santé (Rome). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43258/WHO_TRS_930_eng.pdf?sequence=1, 109-p.

OMS. 2006a. *Development of WHO Guidelines for indoor air quality*. World Health Organization Regional Office for Europe (Copenhague). <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/350713/WHO-EURO-2006-4091-43850-61740-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, 27-p.

OMS. 2006 2006b. *Principles for evaluating risks in children associated with exposure to chemicals*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc237.pdf>.

OMS. 2008. *Guidelines for drinking-water quality: third edition incorporating the first addendum*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/907844/retrieve>, 668.

OMS. 2009a. *Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44065/WHO_EHC_240_1_eng_front.pdf?sequence=1, 34-p.

OMS. 2009b. *WHO guidelines for indoor air quality : dampness and mould*. World Health Organization Regional Office Europe (Copenhague). <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/164348/9789289041683-eng.pdf?sequence=1>, 248-p.

OMS. 2010a. *Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://www.who.int/publications/i/item/9789241500906>, 97-p.

OMS. 2010b. *WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants*. World Health Organization Regional Office for Europe (Copenhague). <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/260127/9789289002134-eng.pdf?sequence=1>, 484-p.

OMS. 2010c. *WHO human health risk assessment toolkit : chemical hazards*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548076>, 105-p.

OMS. 2014. *WHO Guidelines for indoor air quality: Household fuel combustion*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/141496/9789241548885_eng.pdf?sequence=1, 172-p.

OMS. 2015a. *Human biomonitoring: facts and figures*. Word Health Organization Regional Office for Europe (Copenhagen). <https://iris.who.int/handle/10665/164588?&locale-attribute=de>, 88-p.

OMS. 2015b. *Pesticide residues in food: guidance document for WHO monographers and reviewers*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/144511/WHO_HSE_FOS_2015.1_eng.pdf, 106-p.

OMS. 2017. *Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1080656/retrieve>, 631-p.

OMS. 2020a. "Health impact assessment." Consulté le 21/11/2023 https://www.who.int/health-topics/health-impact-assessment#tab=tab_1

OMS. 2020b. *Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food - Chapter 5 dose-response assessment and derivation of health-based guidance values. Environmental Health Criteria 240*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44065/WHO_EHC_240_8_eng_Chapter5.pdf?sequence=8, 64-p.

OMS. 2022. *Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414381/retrieve>, 631-p.

OMS IPCS. 2004. *Risk assessment terminology*. Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42908/9241562676.pdf?sequence=1>, 122-p.

Paini, A., J. A. Leonard, E. Joossens, J. G. M. Bessems, A. Desalegn, J. L. Dorne, J. P. Gosling, M. B. Heringa, M. Klaric, T. Kliment, N. I. Kramer, G. Loizou, J. Louisse, A. Lumen, J. C. Madden, E. A. Patterson, S. Proença, A. Punt, R. W. Setzer, N. Suciu, J. Troutman, M. Yoon, A. Worth et Y. M. Tan. 2019. "Next generation physiologically based kinetic (NG-PBK) models in support of regulatory decision making." *Computational Toxicology* 9: 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2018.11.002>.

Paini, A., Y. M. Tan, M. Sachana et A. Worth. 2021. "Gaining acceptance in next generation PBK modelling approaches for regulatory assessments – An OECD international effort." *Computational Toxicology* 18. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2021.100163>.

Paini, A., A. Worth, S. Kulkarni, D. Ebbrell et J. Madden. 2021. "Assessment of the predictive capacity of a physiologically based kinetic model using a read-across approach." *Computational Toxicology* 18. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2021.100159>.

Pauluhn, Jürgen. 2003. "Overview of testing methods used in inhalation toxicity: from facts to artifacts." *Toxicology Letters* 140-141: 183-193. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(02\)00509-x](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00509-x).

Paustenbach, Dennis J. 2001. "The History and Biological Basis of Occupational Exposure Limits for Chemical Agents." Dans *Patty's Industrial Hygiene*.

Phalen, R. F., R. C. Mannix et R. T. Drew. 1984. "Inhalation exposure methodology." *Environ Health Perspect* 56: 23-34. <https://doi.org/10.1289/ehp.845623>.

Pohl, H. R. et H. G. Abadin. 1995. "Utilizing Uncertainty Factors in Minimal Risk Levels Derivation." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 22 (2): 180-188. <https://doi.org/10.1006/rtpb.1995.1083>.

Rambaud, L., A. Saoudi, A. Zeghnoun, C. Deureumaux et C. Fillol. 2017. *Élaboration de valeurs de référence d'exposition à partir de données de biosurveillance*. Saint-Maurice: Santé publique France.

Ramoju, S., M. Andersen, D. Poddalgoda, A. Nong, N. Karyakina, N. Shilnikova, K. Krishnan et D. Krewski. 2020. "Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for lithium for the interpretation of biomonitoring data." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 111: 104581. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104581>.

Renwick, A. G., J. L. Dorne et K. Walton. 2000. "An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 31 (3): 286-296. <https://doi.org/10.1006/rtpb.2000.1394>.

RIVM. 2002. *Risk assessment of chemicals: what about children*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Bilthoven). <http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/9260/1/613340005.pdf>, 29-p.

RIVM. 2007. *Guidance for assessment of chemical risks for children*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Bilthoven). <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320012001.pdf>, 30-p.

RIVM. 2009. *Re-evaluation of some humantoxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Bilthoven). <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf>, 68-p.

Röösli, M., N. Künzli, C. Schindler et C. Braun-Fahrlander. 2003. "Which effect measure should be used for impact assessment in a new population context?" *Human and Ecological Risk Assessment* 9 (3): 709-719. <https://doi.org/10.1080/713609963>.

Rosenberg, N. 2000. *Documents pour le médecin du travail n°82 : Syndrome de Brooks: Asthmes induits par les irritants*. Institut National de Recherche et de Sécurité (Paris), 6-p.

Rosenberg, N. 2008. *Documents pour le médecin du travail n°42 : Affections respiratoires allergiques professionnelles*. Institut National de Recherche et de Sécurité (Paris). <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR%2042>, 8-p.

Rostami, Ilia et Albert L. Juhasz. 2011. "Assessment of Persistent Organic Pollutant (POP) Bioavailability and Bioaccessibility for Human Health Exposure Assessment: A Critical Review." *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 41 (7): 623-656. <https://doi.org/10.1080/10643380903044178>.

Santé Canada. 1994. *L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*. Santé Canada (Ottawa), 47-p.

Santé Canada. 1995. *Approches pour l'établissement des recommandations concernant l'eau potable - Archivé*. Santé Canada (Ottawa). https://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/water-eau/part_i-partie_i/partl-partiel-fra.pdf, 12-p.

Santé Canada. 2021. *L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada : Valeurs toxicologiques de référence (VTR)*. Santé Canada (Ottawa). <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/lieux-contamines/evaluation-risques-sites-contamines-federaux-canada-partie-valeurs-toxicologiques-reference-sante-canada-parametres-substances-chimiques-selectionnees.html>, 80-p.

Santé publique France. 2019. *Pollution atmosphérique. Guide pour la réalisation d'une évaluation quantitative des impacts sur la santé (EQIS). EQIS avec une exposition modélisée*. Santé publique France (Saint-Maurice). <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/documents/guide/pollution-atmospherique.-guide-pour-la-realisation-d-une-evaluation-quantitative-des-impacts-sur-la-sante-eqis-.eqis-avec-une-exposition-modelisee>, 96-p.

Savolainen, H. 2012. "Sensory system in 'Encyclopedia of Occupational Health and Safety.'" Dans *Encyclopedia of Occupational Health and Safety*. Genève: International Labor Organisation.

SCCS. 2010. *Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients*. Scientific Committee on Consumer Safety, European Commission (Brussels). https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf, 14-p.

Schenk, L. et G. Johanson. 2010. "Use of uncertainty factors by the SCOEL in their derivation of health-based Occupational Exposure Limits." *Critical Reviews in Toxicology* 40 (9): 791-798. <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.507628>.

SCHER, SCENIHR et SCCS. 2011. *Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures*. Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, Scientific Committee on Consumer Safety, European Commission (Brussels).

file:///C:/Users/f.sissoko/Downloads/toxicity%20and%20assessment%20of%20chemical%20mixtures-gp_eudor_WEB_ND0313259ENN_002.pdf, 50-p.

SCOEL. 2018. *Methodology for derivation of occupational exposure limits of chemical agents – The General Decision-Making Framework of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) 2017*. European, Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs Inclusion,

(Brussels). <https://data.europa.eu/doi/10.2767/435199>, 91-p.

Shea, B. J., J. M. Grimshaw, G. A. Wells, M. Boers, N. Andersson, C. Hamel, A. C. Porter, P. Tugwell, D. Moher et L. M. Bouter. 2007. "Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews." *BMC Med Res Methodol* 7: 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.

Shusterman, D., E. Matovinovic et A. Salmon. 2006. "Does Haber's Law apply to human sensory irritation?" *Inhalation Toxicology* 18 (7): 457-471. <https://doi.org/10.1080/08958370600602322>.

Slimani, Nadia, Geneviève Deharveng, Ruth U. Charrondière, Anne Linda van Kappel, Marga C. Ocké, Ailsa Welch, Areti Lagiou, Marti van Liere, Antonio Agudo, Valeria Pala, Birgit Brandstetter, Caren Andren, Connie Stripp, Wija A. van Staveren et Elio Riboli. 1999. "Structure of the standardized computerized 24-h diet recall interview used as reference method in the 22 centers participating in the EPIC project." *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 58 (3): 251-266. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-2607\(98\)00088-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0169-2607(98)00088-1).

Slob, Wout. 2017. "A general theory of effect size, and its consequences for defining the benchmark response (BMR) for continuous endpoints - Supplemental material " *Critical Reviews in Toxicology* 47 (4): 342-351. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1241756>.

Stayner, L. T., D. A. Dankovic, R. J. Smith, S. J. Gilbert et J. Bailer. 2000. "Human cancer risk and exposure to 1,3-butadiene - A tale of mice and men." *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 26 (4): 322-330. <https://doi.org/10.5271/sjweh.549>.

Steenland, K., S. Spaeth, R. Cassinelli li, P. Laber, L. Chang et K. Koch. 1998. "NIOSH life table program for personal computers." *American Journal of Industrial Medicine* 34 (5): 517-518. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199811\)34:5<517::AID-AJIM14>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199811)34:5<517::AID-AJIM14>3.0.CO;2-4).

Strak, M., G. Weinmayr, S. Rodopoulou, J. Chen, K. De Hoogh, Z. J. Andersen, R. Atkinson, M. Bauwelinck, T. Bekkevold, T. Bellander, M. C. Boutron-Ruault, J. Brandt, G. Cesaroni, H. Concin, D. Fecht, F. Forastiere, J. Gulliver, O. Hertel, B. Hoffmann, U. A. Hvidtfeldt, N. A. H. Janssen, K. H. Jöckel, J. T. Jørgensen, M. Ketzel, J. O. Klompmaker, A. Lager, K. Leander, S. Liu, P. Ljungman, P. K. E. Magnusson, A. J. Mehta, G. Nagel, B. Oftedal, G. Pershagen, A. Peters, O. Raaschou-Nielsen, M. Renzi, D. Rizzato, Y. T. Van Der Schouw, S. Schramm, G. Severi, T. Sigsgaard, M. Sørensen, M. Stafoggia, A. Tjønneland, W. Monique Verschuren, D. Vienneau, K. Wolf, K. Katsouyanni, B. Brunekreef, G. Hoek et E. Samoli. 2021. "Long term exposure to low level air pollution and mortality in eight European cohorts within the ELAPSE project: Pooled analysis." *The BMJ* 374. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1904>.

Stroup, Donna F., Jesse A. Berlin, Sally C. Morton, Ingram Olkin, G. David Williamson, Drummond Rennie, David Moher, Betsy J. Becker, Theresa Ann Sipe, Stephen B. Thacker et for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology Group. 2000. "Meta-analysis of Observational Studies in EpidemiologyA Proposal for Reporting." *JAMA* 283 (15): 2008-2012. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.

Sturm, R. 2007. "A computer model for the clearance of insoluble particles from the tracheobronchial tree of the human lung." *Comput Biol Med* 37 (5): 680-90. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2006.06.004>.

Tarlo, S. M. et I. Broder. 1989. "Irritant-induced occupational asthma." *Chest* 96 (2): 297-300. <https://doi.org/10.1378/chest.96.2.297>.

Teass, A. W., R. E. Biagini, D. G. DeBord et R. DeLon Hull. 1998. "Application of biological monitoring methods." *NIOSH Manual of analytical methods*: 52-62.

TEDX. 2019. "TEDX List of Potential Endocrine Disruptors." The Endocrine Disruption Exchange. <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>.

Testai, Emanuela, Camille Bechaux, Franca M. Buratti, Keyvin Darney, Emma Di Consiglio, Emma E. J. Kasteel, Nynke I. Kramer, Leonie S. Lautz, Nicoletta Santori, Zoi-Vasiliki Skaperda, Dimitrios Kouretas, Laura Turco et Susanna Vichi. 2021. "Modelling human variability in toxicokinetic and toxicodynamic processes using Bayesian meta-analysis, physiologically-based modelling and in vitro systems." *EFSA Supporting Publications* 18 (4). <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6504>.

Tibaldi, R., W. Ten Berge et D. Drolet. 2014. "Dermal absorption of chemicals: Estimation by IH SkinPerm." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 11 (1): 19-31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>.

UBA. 2001. *Schneider K. Zur Frage von Unterschieden der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen. Dans : Eikmann T., Heinrich K., Heinzel B., Konietzka K. : Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbares Handbuch: Toxikologische Basiswerte und ihre Bewertung, Erich Schmidt Verlag Berlin, Bielefeld, München* Umwelt Bundesamt, 238-p.

UNECE. 2011. *Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS). Fourth revised edition.* United Nations Economic Commission for Europe) (New York et Genève :). https://unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev04/English/ST-SG-AC10-30-Rev4e.pdf, 568-p.

UNEP et OMS. 2013. *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*. United Nations Environment Programme et Organisation mondiale pour la santé (Genève). <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/110467/retrieve>, 289-p.

US EPA. 1988. *Recommendations for and Documentation of Biological Values for Use in Risk Assessment*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC), 600-p.

US EPA. 1992. "EPA's Approach for Assessing the Risks Associated with Chronic Exposure to Carcinogens." U.S. Environmental Protection Agency. Consulté le 19/10/2023. <https://www.epa.gov/iris/epas-approach-assessing-risks-associated-chronic-exposure-carcinogens>.

US EPA. 1994. *Methods for derivation of inhalation reference and concentration and application of inhalation dosimetry*. Environmental Criteria and Assessment Office. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC). https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/rfc_methodology.pdf, 389-p.

US EPA. 1999. *Guidelines for carcinogen risk assessment*. NCEA-F-0644. U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (Washington, DC).

US EPA. 2000a. *Methodology for Deriving Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health*. Office of Water - Office of Science and Technology - United States Environmental Protection Agency (Washington, DC (USA)). https://www.nj.gov/drbc/library/documents/EPA_human-health-criteria2000.pdf, 185.

US EPA. 2000b. *Methodology for Deriving Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health*. Office of Water - Office of Science and Technology - United States Environmental Protection Agency (Washington, DC (USA)). https://www.nj.gov/drbc/library/documents/EPA_human-health-criteria2000.pdf, 185-p.

US EPA. 2002a. *Health Assessment of 1,3-Butadiene*. Office of Research and Development National Center for Environmental Assessment-Washington Office, U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC). https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/supdocs/butasup.pdf, 435-p.

US EPA. 2002b. *A review of the reference dose and reference concentration processes. Final report*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC). <https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf>, 192-p.

US EPA. 2005a. *Guidelines for carcinogen risk assessment*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC), 166-p.

US EPA. 2005b. *Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC), 126-p.

US EPA. 2006a. *Approaches For the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data In Risk Assessment (Final Report)*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC.). https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_Report.cfm?Lab=NCEA&dirEntryID=157668, 123-p.

US EPA. 2006b. *Harmonization in Interspecies Extrapolation: Use of BW3/4 as a Default Method in Derivation of the Oral RfD*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC), 34-p.

US EPA. 2008. *Concepts, Methods, and Data Sources For Cumulative Health Risk Assessment of Multiple Chemicals, Exposures and Effects: A Resource Document*. U.S. Environmental Protection Agency National Center for Environmental Assessment (Cincinnati). file:///C:/Users/f.sissoko/Downloads/CUMULATIVE_RISK_RESOURCE_DOCUMENT.PDF, 412-p.

US EPA. 2009. *Advances in inhalation dosimetry of gases and vapors with portal of entry effects in the upper respiratory tract*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC), 100-p.

US EPA. 2011a. *Age Dependent Adjustment Factor (ADAF) application*. Office of water policy document - United States Environmental Protection Agency (Washington, DC (USA)). https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/download/reference_id/783747, 21-p.

US EPA. 2011b. *Recommended use of body weight 3/4 as the default method in derivation of the oral reference dose*. U.S Environmental Protection Agency (Washington, DC), 50-p.

US EPA. 2011c. *Toxicological review of trichloroethylene (CAS N° 79-01-6) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC). https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0199tr/0199tr.pdf, 1200-p.

US EPA. 2011d. *Toxicological review of trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) : in support of summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)*. U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC) :). https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0199tr/0199tr.pdf, 1-1200.

US EPA. 2012a. *Advances in Inhalation Gas Dosimetry for Derivation of a Reference Concentration (RfC) and Use in Risk Assessment*. U.S Environmental Protection Agency (Washington, DC), 145-p.

US EPA. 2012b. *Benchmark dose technical guidance*. U.S Environmental Protection Agency (Washington, DC), 99-p.

US EPA. 2014. *Guidance for Applying Quantitative Data to Develop Data-Derived Extrapolation Factors for Interspecies and Intraspecies Extrapolation*. US. Environmental Protection Agency (Washington, DC). <https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-01/documents/ddef-final.pdf>, 109-p.

US EPA. 2015. *Human Health Ambient Water Quality Criteria: 2015 Update*. Office of water policy document - United States Environmental Protection Agency (Washington, DC (USA)). <https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-10/documents/human-health-2015-update-factsheet.pdf>, 3-p.

US EPA. 2017. *Update for Chapter 5 of the Exposure Factors Handbook - Soil and Dust Ingestion*. Office of Research and Development, 100 p. (Washington, DC).

US EPA. 2022. *ORD Staff Handbook for Developing IRIS Assessments* U.S. Environmental Protection Agency (Washington, DC). https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=356370, 243-p.

US FDA. 2018. *Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry*. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (Silver Spring). <https://www.fda.gov/media/101469/download>, 9-p.

Vaeth, M. et D. A. Pierce. 1990. "Calculating excess lifetime risk in relative risk models." *Environmental Health Perspectives*.

Van Den Brandt, P., L. Voorrips, I. Hertz-Pannier, D. Shuker, H. Boeing, G. Speijers, C. Gittard, J. Kleiner, M. Knowles, A. Wolk et A. Goldbohm. 2002. "The contribution of epidemiology." *Food and Chemical Toxicology* 40 (2-3): 387-424. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(01\)00114-4](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(01)00114-4).

Van Landingham, C. B., B. C. Allen, A. M. Shipp et K. S. Crump. 2001. "Comparison of the EU T25 single point estimate method with benchmark dose response modeling for estimating potency of carcinogens." *Risk Analysis* 21 (4): 641-656. <https://doi.org/10.1111/0272-4332.214141>.

Van Wijngaarden, E. et I. Hertz-Pannier. 2004. "A simple approach to performing quantitative cancer risk assessment using published results from occupational epidemiology studies." *Science of the Total Environment* 332 (1-3): 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.04.005>.

Vandenberg, L. N., W. V. Welshons, F. S. V. Saal, P. L. Toutain et J. P. Myers. 2014. "Should oral gavage be abandoned in toxicity testing of endocrine disruptors?" *Environmental Health: A Global Access Science Source* 13 (1). <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-46>.

Varret, C., A. Beronius, L. Bodin, B. G. H. Bokkers, P. E. Boon, M. Burger, L. De Wit-Bos, A. Fischer, A. Hanberg, S. Litens-Karlsson, W. Slob, G. Wolterink, J. Zilliacus, C. Beausoleil et C. Rousselle. 2018. "Evaluating the evidence for non-monotonic dose-response relationships: A systematic literature review and (re-)analysis of in vivo toxicity data in the area of food safety." *Toxicol Appl Pharmacol* 339: 10-23. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.11.018>.

Voss, S., U. R. Charrondiere, N. Slimani, A. Kroke, E. Riboli, J. Wahrendorf et H. Boeing. 1998. "[EPIC-SOFT a European computer program for 24-hour dietary protocols]." *Z Ernahrungswiss* 37 (3): 227-33. <https://doi.org/10.1007/s003940050021>.

Walsh, Pierre et Michele Bouchard. 2002. *Critères de qualité de l'air : méthode de détermination*. Gouvernement du Québec Ministère Direction du suivi de l'état de l'environnement, Service des avis et des expertises. <https://numerique.banq.qc.ca/patrimoine/details/52327/42427>, 46-p.

Weihrauch, M., B. Schulze et K. h Schaller. 1997. "Creatinine as a Reference Parameter for the Concentration of Substances in Urine [BAT Value Documentation, 1998]." Dans *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*, 36-44. : John Wiley & Sons, Ltd.

Williams, A.J., J. C. Lambert, K. Thayer et J. L. C. M. Dorne. 2021. "Sourcing data on chemical properties and hazard data from the US-EPA CompTox Chemicals Dashboard: A practical guide for human risk assessment." *Environment International* 154. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106566>.

Wong, Brian A. 2007. "Inhalation Exposure Systems: Design, Methods and Operation." *Toxicologic Pathology* 35 (1): 3-14. <https://doi.org/10.1080/01926230601060017>.

14.2 Normes

ISO 16000-37 (février 2019) – Air intérieur - Part 37: Mesure de la concentration massique en PM2,5

ISO 17294 (octobre 2018) – Qualité du sol - Évaluation de l'exposition humaine par ingestion de sol et de matériaux du sol - Mode opératoire pour l'estimation de la bioaccessibilité/biodisponibilité pour l'homme de métaux dans le sol

NF EN 12341 (juin 2014) - Air ambiant - Méthode normalisée de mesurage gravimétrique pour la détermination de la concentration massique MP10 ou MP2,5 de matière particulaire en suspension

NF EN 481 (novembre 1993) - Atmosphères des lieux de travail - Définition des fractions de taille pour le mesurage des particules en suspension dans l'air

NF ISO 7708 (mai 1996) - Qualité de l'air - Définitions des fractions de taille des particules pour l'échantillonnage lié aux problèmes de santé

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

14.3 Législation et réglementation

Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du Code de la santé publique.

Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles

Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles du respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du Code du travail pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés et aux conditions d'accréditation des laboratoires chargés des analyses.

Directive (UE) 2003/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 février 2003 décembre 2020 concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dus aux agents physiques (bruit) (dix-septième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE)

Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte)

Loi n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement (1)

Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de synthèse VTR – VR pour la population générale

Contexte

Dans le cadre de ses missions et du Plan National Santé Environnement (2004-2008), l'Anses a engagé depuis 2004 un programme national de proposition de valeurs toxicologiques de référence (VTR).

Les VTR produites par l'Anses peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées à l'échelle populationnelle dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent être également utilisées pour l'élaboration de valeurs guides (ex. : VGAI, VGPI, VGS EDCH) ou de teneurs maximales réglementaires dans les aliments.

Dans le contexte d'EQRS réalisées dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués, une note d'information de la Direction générale de la santé et de la Direction générale de la prévention des risques, à destination des préfets de région et de département, des Agences régionales de santé (ARS) et des Directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement (DREAL), explicite les choix de VTR *via* un logigramme. Celui-ci recommande aux pétitionnaires de retenir :

- en première intention, les VTR de l'Anses même si des VTR plus récentes sont proposées par les autres bases de données¹⁰⁸, l'Anses étant l'agence de référence pour la construction de VTR en France ;
- en seconde intention, les VTR sélectionnées dans une expertise nationale après analyse approfondie (ex. expertise de l'Ineris) sous réserve que cette expertise ait été réalisée postérieurement à la date de parution de la VTR la plus récente ;
- en troisième intention, la VTR la plus récente parmi les celles dérivées par l'US EPA, l'ATSDR ou l'OMS sauf s'il est fait mention par l'organisme de référence que la VTR n'est pas fondée sur l'effet survenant à la plus faible dose et jugé pertinent pour la population visée ;
- en dernière intention, la VTR la plus récente proposée par Santé Canada, RIVM, l'OEHHA ou l'Efsa.

❖ VTR externes

Définitions

L'Anses définit une VTR comme une appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique permettant d'établir une relation entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et un effet néfaste (effet à seuil) ou entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et une probabilité d'effet (effet sans seuil), à l'échelle d'une population. Par définition, elles sont construites pour protéger la population dans son ensemble, incluant les populations sensibles (ex. enfants, personnes âgées, etc.), des effets néfastes induits par l'agent chimique.

En fonction du corpus des données et des connaissances disponibles sur le ou les mécanismes d'action biologique de l'agent chimique d'intérêt, on distingue ainsi les VTR « à seuil de dose » et les VTR « sans seuil de dose ».

Les VTR sont spécifiques :

- d'un agent chimique ;

¹⁰⁸ Dans ce cas, les ministères de tutelles jugeront de l'opportunité de saisir l'Anses pour réviser sa VTR.

- d'une voie d'exposition :
 - la voie respiratoire, pour des agents chimiques présents dans l'air sous forme gazeuse ou particulaire. La VTR s'exprime en masse par volume (g, mg, µg par m³) ou fraction de volume (ppm, ppb) pour les effets à seuil. Elle s'exprime sous forme d'une pente et/ou de concentrations associées à un niveau de risque pour les effets sans seuil ;
 - la voie orale, pour des agents chimiques ingérés directement ou indirectement (après s'être déposés sur des surfaces et/ou sur la peau et avoir été secondairement portés à la bouche ou encore après s'être déposés dans les voies aériennes et avoir migré jusqu'au carrefour aéro-digestif pour être déglutis¹⁰⁹). La VTR s'exprime alors en masse (pg, ng, µg, mg, etc.) par kg de poids corporel (pc) et par jour pour les effets à seuil ou sous forme d'une pente ou des doses associées à un niveau de risque pour les effets sans seuil ;
 - la voie cutanée¹¹⁰, pour des agents chimiques directement en contact avec la peau ou présentes dans l'air (gaz, vapeur, aérosol). La VTR s'exprime alors en masse (mg, g, etc.) par fraction de volume (ppm), par kg pc, ou par personne et par jour ou par surface de peau (cm²) pour les effets à seuil ou sous forme de pente ou de concentrations associées à un niveau de risque pour les effets sans seuil ;
- d'une durée d'exposition : les trois types de VTR ci-dessous peuvent être dérivées, en considérant un scénario d'exposition continu pendant la période d'intérêt. L'Anses a décidé de retenir, de façon pragmatique, les mêmes durées d'application que l'ATSDR (Chou, Holer et Rosa 1998) :
 - des VTR « court terme » pour les expositions d'une journée à deux semaines ;
 - des VTR « moyen terme » pour les expositions de deux semaines mais inférieures à un an ;
 - des VTR « long terme » pour les expositions au-delà d'un an.

Néanmoins, si cela est jugé pertinent, ces durées d'exposition pourront être différentes pour certains agents chimiques spécifiques et devront être justifiées. À noter que pour les agents chimiques irritants (tel que l'ammoniac) il est proposé de retenir une durée d'application de la VTR court terme limitée à 24 heures. Par ailleurs, dans le domaine alimentaire, pour des agents chimiques présentant une toxicité orale aiguë après une prise unique, il est d'usage d'établir une VTR aiguë (dose de référence aiguë, ARfD en anglais).

Selon les institutions qui les établissent, les VTR peuvent prendre plusieurs noms (Annexe 7). L'Anses utilise le terme générique de VTR en précisant en indice la voie d'exposition et la durée d'exposition. Néanmoins, des terminologies plus précises peuvent être employées, par exemple, les

¹⁰⁹ Les particules inhalées peuvent revenir au carrefour laryngé via l'escalator muco-cilié des bronches et être de là dégluties, déglutition évaluée à 30% après 24 heures, et à 30% de plus 10 jours après (Sturm 2007).

¹¹⁰ À noter que jusqu'à présent, aucune VTR n'avait été élaborée pour cette voie d'exposition. Des éléments sont indiqués dans cette mise à jour du guide afin de pouvoir élaborer si besoin ce type de VTR.

DJA¹¹¹ (dose journalière admissible), DJT¹¹² (dose journalière tolérable), DHT (dose hebdomadaire tolérable) ou DMT (dose mensuelle tolérable)¹¹³ dans le contexte alimentaire.

Les VTR peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées à l'échelle populationnelle uniquement dans un contexte d'exposition donné et ainsi aider au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent également être utilisées pour l'élaboration de valeurs guides (ex. : VGAI, VGS EDCH) ou de teneurs maximales réglementaires dans les aliments. Enfin, elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques, ces valeurs permettant souvent d'estimer leur toxicité.

Démarche suivie pour la proposition de VTR

L'élaboration de VTR comprend différentes étapes décrites ci-dessous.

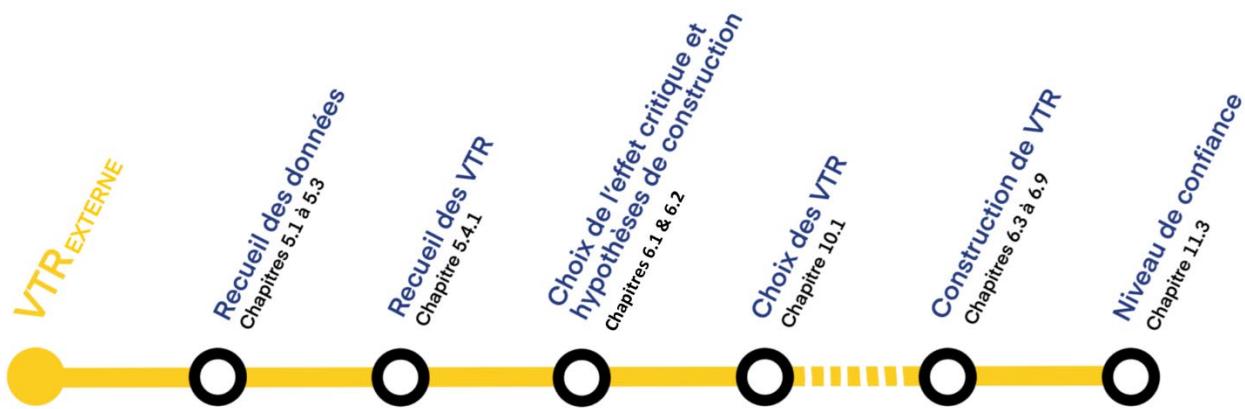


Figure 32 : Etapes suivies pour la proposition d'une VTR externe

❖ VTR interne

Au cours des dernières décennies, la surveillance biologique de l'exposition de la population générale à des agents chimiques s'est beaucoup développée. Elle permet de prendre en compte toutes les sources d'exposition, toutes les voies de pénétration dans l'organisme de l'agent d'intérêt, les facteurs individuels.

La surveillance biologique de l'exposition consiste à mesurer, dans une matrice biologique telle que le sang, excrêta, tissus, phanères, etc. (cf. chapitre 9.1.1) les agents chimiques de l'environnement ou leurs métabolites, afin d'évaluer la dose interne, l'exposition des individus et/ou les risques pour la santé. A cet effet, les valeurs mesurées peuvent alors être comparées à des VR appropriées (Berlin, Yodaiken et Logan 1982).

¹¹¹ La DJA correspond à la quantité estimée d'une substance présente dans les aliments ou dans l'eau potable qui peut être consommée quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé (<https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/adi>; consulté le 14/06/2024). À l'origine, les DJA (ADI en anglais) ont été établies pour les additifs alimentaires et les résidus de pesticides dans les aliments, ce qui justifie le terme « admissible » (Bonvallot et Dor 2002).

¹¹² La DJT (TDI en anglais) est établie pour des substances dont la présence n'est pas attendue ou est inévitable voire indésirable (contaminants de l'environnement tels que certains métaux, etc.).

¹¹³ Les DHT et DMT sont établies pour les substances bioaccumulables.

Définitions

Les VR utilisées pour l'interprétation sanitaire de la surveillance biologique des expositions à des agents chimiques au niveau populationnel sont intitulées **valeurs toxicologiques de référence internes (VTR internes)** au sein de l'Anses.

Idéalement, les VTR internes sont dérivées à partir de données permettant de caractériser la relation entre les variations de concentration de l'indicateur biologique d'exposition (IBE : agent chimique d'intérêt ou un de ses métabolites dans la matrice choisie, cf. chapitre 9.1) et l'apparition d'un effet sanitaire (seuil en dessous duquel il n'est pas attendu la survenue d'effets ou à la probabilité de survenue d'effets si absence de seuil) dans des populations humaines exposées (Apel *et al.* 2020). En l'absence de ce type de données, elles sont élaborées par modélisation cinétique à partir d'une VTR externe. Le concept de « *Biomonitoring Equivalent* » utilisé en Amérique du Nord correspond à cette dernière approche (Faure *et al.* 2020; Hays *et al.* 2008).

De la même façon que pour les VTR externes, le mode de construction, à seuil ou sans seuil, dépend des mécanismes sous-jacents et du corpus de données disponibles. Sur le même principe que les VTR externes, des VTR internes à seuil de dose et des VTR internes sans seuil de dose pourront être élaborées.

Les VTR internes, sont exprimées le plus souvent, en masse d'un ou de plusieurs IBE, par volume de la matrice d'intérêt (g, mg, ou µg par L). Elles peuvent également être exprimées en moles par L. Des ajustements sont parfois souhaitables : pour les concentrations sanguines, sur celles des lipides ou celle de l'hémoglobine ; lorsque la matrice est l'urine, la concentration en masse par volume peut être ajustée sur un paramètre qui rend compte de la créatinine urinaire (g, mg, ou µg par g de créatinine). Plus récemment, des ajustements sur la densité de l'urine ou son osmolalité sont également utilisés (cf. chapitre 9.6).

Les VTR internes sont utilisées pour interpréter les concentrations d'IBE dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition à des agents chimiques en population générale. Elles peuvent être utilisées dans le cadre des EQRS réalisées à l'échelle populationnelle dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Enfin, elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques, ces valeurs permettant souvent d'évaluer leur toxicité.

Démarche suivie pour la proposition de VTR internes

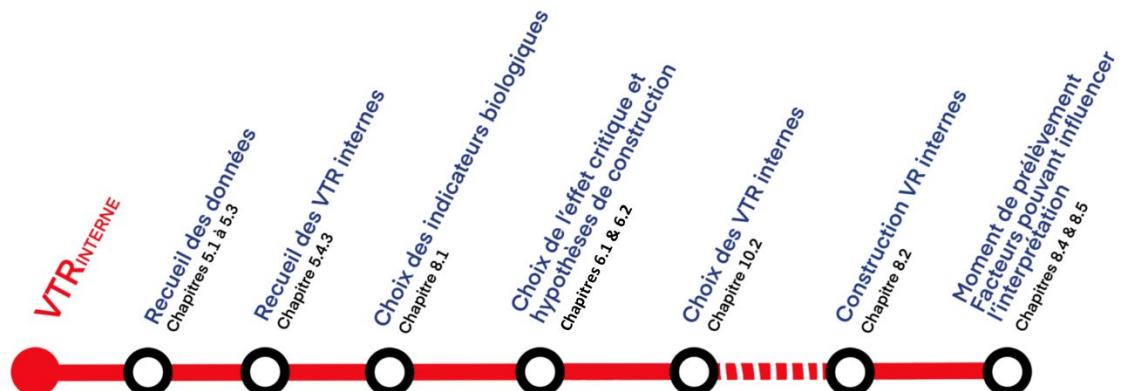


Figure 33 : Etapes suivie pour la proposition d'une VTR interne

❖ Valeur toxicologique indicative (VTi)

Une VTi est un repère toxicologique pouvant être utilisé pour évaluer les risques sanitaires d'un agent chimique en l'absence de VTR. Il s'agit d'une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible. Comme les VTR, elles sont spécifiques d'un agent chimique, d'une voie et d'une durée d'exposition.

Une VTi peut être proposée lorsqu'une EQRS est requise dans un contexte d'exposition donné et que les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies, par exemple :

- en cas d'**insuffisance des données** disponibles sur l'agent chimique pour caractériser le danger de l'agent chimique ou de **doute sur le caractère néfaste de l'effet**. Dans ce cas, une veille bibliographique sera menée par l'Anses sur cet agent chimique en vue de remplacer les VTi par des VTR lorsque de nouvelles données le permettront ;
- si l'ensemble des **facteurs d'incertitude (FI) appliqués dépasse la valeur de 1000**, aucune VTR ne sera construite (cf. chapitre 6.8.1). Il sera alors possible de proposer une VTi ;
- en cas de **contraintes de temps et/ou de ressources** : dans ce cas, la VTi est élaborée dans le temps imparti afin de répondre aux impératifs d'action des décideurs, puis un travail complémentaire peut être le cas échéant réalisé afin de proposer une VTR plus robuste.

La VTi pourra être utilisée pour écarter un risque dans une approche conservatrice d'évaluation de risque de premier niveau sur la base de l'approche de l'OMS/IPCS proposant une démarche par étapes pour l'évaluation des risques sanitaires dont la première étape consiste en une évaluation préliminaire (*screening*) (OMS 2010c).

À la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifique qui ont justifié sa construction. Les conditions d'application devront donc être clairement explicitées pour chacune des VTi proposées. Comme pour les VTR, l'utilisation et l'interprétation des VTi devront obligatoirement tenir compte de la voie, de la durée et de la période d'exposition, du type d'effet auquel elle est associée et de la population cible qu'elle protège. Le mode de construction des VTi dépend des données disponibles sur les mécanismes d'actions biologiques des agents chimiques et d'hypothèses communément admises. On distingue ainsi des VTi à seuil de dose et des VTi sans seuil de dose. Une VTi est élaborée en suivant les mêmes étapes de construction qu'une VTR.

Les VTi ne sont pas publiées sur le site internet de l'Anses indépendamment des évaluations des risques simplifiées ou (auto)saisines qui auront justifié leur élaboration.

Une VTi peut être proposée lorsqu'une EQRS est requise dans un contexte d'exposition donné et que les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VTR ne sont pas remplies.

Cependant, à la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifique qui ont justifié sa construction.

Démarche suivie pour la proposition de VTi

Les étapes de construction des VTi sont les mêmes que pour les VTR (Figures 26 et 27).

Annexe 2 : Fiche de synthèse VIP (population générale et professionnelle)

Les valeurs mesurées dans le cadre de la surveillance biologique des expositions de la population générale ou professionnelle peuvent être comparées à deux types de valeurs de référence (VR) :

- des valeurs sanitaires
 - pour la population générale : les valeurs toxicologiques de référence (VTR) internes en deçà desquelles il n'est pas attendu de risque pour la santé (cf. Annexe 1) ;
 - pour la population professionnelle : les VLB (valeur limite biologique) (Annexe 6) ;
- des VIP (valeurs d'imprégnation populationnelle) permettant de situer l'exposition de la personne au sein de la population à laquelle elle appartient (population générale dans son ensemble ou fraction de celle-ci de même âge et/ou sexe et/ou de même statut tabagique, etc.).

Contrairement aux VTR internes et VLB, les VIP sont fondées sur des niveaux d'exposition mesurés/observés et non sur des considérations sanitaires. Elles renseignent sur la distribution de l'indicateur biologique d'exposition (IBE) étudié dans la population d'intérêt.

Contexte

Au cours des dernières décennies, la surveillance biologique de l'exposition de la population générale ou professionnelle à des agents chimiques s'est beaucoup développée. Elle permet de prendre en compte toutes les sources d'exposition, toutes les voies de pénétration dans l'organisme de l'agent d'intérêt, les facteurs individuels et les moyens de protection individuelle éventuellement mis en œuvre.

La surveillance biologique de l'exposition consiste à mesurer, dans une matrice biologique telle que le sang, excrêta, tissus, phanères, etc. les agents chimiques de l'environnement ou leurs métabolites, afin d'évaluer la dose interne, l'exposition des individus et/ou les risques pour la santé.

S'agissant du milieu professionnel, en 2016, une recommandation de bonne pratique pour la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) a été élaborée conjointement par la société française de médecine du travail (SFMT), la société française de toxicologie analytique (SFTA) et la société de toxicologie clinique (STC). La définition de la SBEP est fondée sur des travaux des experts réunis par la commission des communautés européennes (CEC), le *National Institute for Occupational safety and Health* (NIOSH) et l'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA). Elle est définie comme l'*« identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leur métabolites dans les tissus, les excréta ou l'air expiré des travailleurs exposés pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées »* (Berlin, Yodaiken et Logan 1982). La SBEP est particulièrement intéressante notamment lorsque les agents chimiques ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque l'agent chimique est cumulatif ;
- lorsque les conditions de travail (port d'équipement de protection individuel (EPI)) ou les facteurs interindividuels génèrent une variabilité importante des doses internes qui n'est pas prise en compte par la métrologie atmosphérique.

Définitions

❖ IBE

Un indicateur biologique d'exposition (IBE) à agent chimique est un paramètre (la substance mère, l'un de ses métabolites, ou le produit fixé sur les cibles ou sur des sites non critiques), mesuré dans une matrice biologique et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent et/ou des effets sanitaires. Ce n'est ni un indicateur biologique d'effet précoce, ni un indicateur de susceptibilité/sensibilité.

❖ VIP

Les VIP renseignent sur la distribution de l'IBE étudié dans la population d'intérêt. La VIP identifie un seuil au-delà duquel le niveau d'exposition d'un individu est considéré comme élevé. La situation d'un individu par rapport à la VIP n'a pas, en elle-même, de signification sanitaire. En règle générale, celui-ci correspond à un percentile élevé de la distribution des concentrations de l'IBE dans la population d'intérêt qui est retenu comme VIP, souvent le 95^{ème} percentile (P95) ou la limite supérieure de son intervalle de confiance à 95 %. En France, Santé publique France a en charge l'élaboration de VIP, intitulées par cet organisme valeurs de référence d'exposition (VRE), applicables à la population générale résidant en France¹¹⁴.

Il existe deux types de VIP selon leur méthode de dérivation :

- les VIP lorsque la VIP est fondée sur une enquête conduite en population générale (ESTEBAN, NHANES, Santé Canada, etc.) ;
- les VIP_T lorsque la VIP est fondée sur une étude conduite en population générale avec un effectif plus restreint et moins représentatif.

Pour déterminer des VIP, les études réalisées dans des échantillons représentatifs de la population résidant sur le territoire français (ENNS, Esteban) sont privilégiées. Les valeurs de référence issues de ces études sont, selon la recommandation de Santé publique France, les limites supérieures (éventuellement arrondies) de l'intervalle de confiance à 95 % du 95^{ème} percentile de la distribution des IBE (Rambaud *et al.* 2017). Si des données issues d'études françaises en population générale ne sont pas disponibles, les études conduites dans des échantillons représentatifs de populations européennes sont retenues en priorité (ex : HBM4EU en Europe, GeRES en Allemagne), puis les études réalisées en Amérique du Nord (campagne NHANES des CDC ou CHMS de Santé Canada).

En l'absence de données issues de ces enquêtes nationales, des études réalisées dans une population à effectif plus restreint et/ou non représentatif de l'ensemble de la population générale, peuvent également être utilisées si elles sont jugées pertinentes, mais **uniquement** pour identifier une VIP pour le suivi des travailleurs. Dans ce cas, cette VIP sera identifiée par un T en indice. Il s'agit de la VIP_T, exclusivement réservée au suivi des expositions professionnelles.

Des VIP spécifiques peuvent être attribuées à certains sous-groupes de population selon le type d'agents chimiques, d'effet et de facteurs influençant les résultats. Il est ainsi possible de recommander des valeurs selon le sexe, l'âge, le statut tabagique, *etc.*

En milieu professionnel, les VIP sont particulièrement utiles lorsqu'on ne dispose pas de VLB ou pour les agents chimiques dont les effets critiques sont sans seuil de dose. Quand les concentrations de l'IBE sont inférieures à la VLB, les VIP permettent de situer l'exposition des travailleurs par rapport

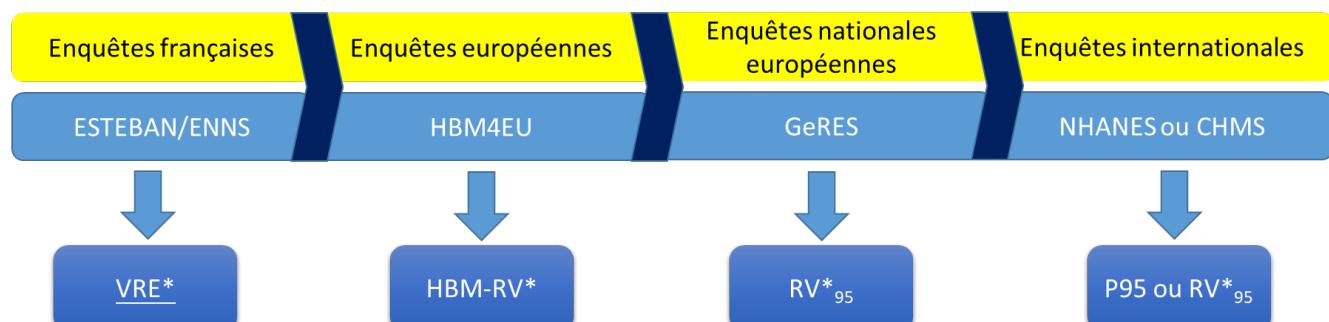
¹¹⁴ <https://www.santepubliquefrance.fr/biosurveillance-humaine/valeurs-de-referen...>, consulté en janvier 2023

à celle de la population générale et en particulier, d'identifier le niveau d'exposition en lien avec la profession.

Les VIP sont proposées par l'Anses pour interpréter les concentrations d'IBE dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition à des agents chimiques. Elles sont utilisées uniquement pour situer l'exposition de la personne au sein de la population à laquelle elle appartient (population générale dans son ensemble ou fraction de celle-ci de même âge et/ou même sexe et/ou de même statut tabagique, etc.).

Dans le cadre d'une exposition professionnelle, les VIP permettent de situer les concentrations mesurées d'un IBE chez des travailleurs par rapport à celles observées pour le même paramètre dans une population générale d'adultes en âge de travailler.

Choix de VIP

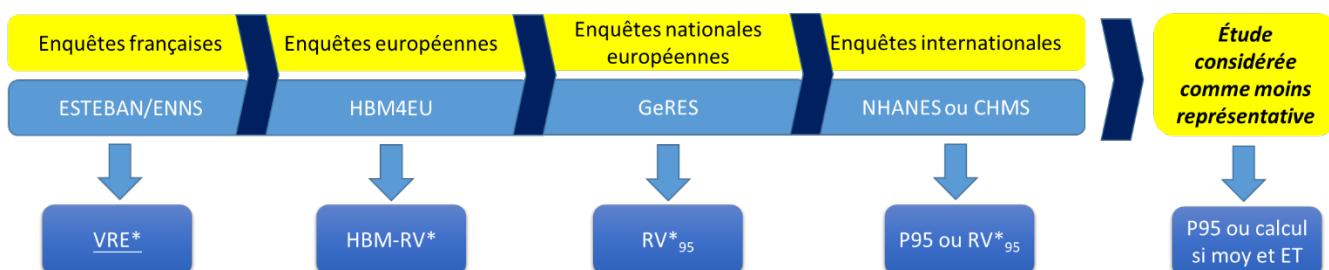


* Selon catégorie considérée comme pertinente, disponible

ESTEBAN : Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition ; ENNS : Etude nationale nutrition santé ; HBM4EU : European Human biomonitoring initiative ; GeRES : German Environmental Survey ; NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey ; CHMS : Canadian Health Measures Survey

VRE : valeurs de référence d'exposition ; HBM-RV : Human Biomonitoring Reference Value ; RV₉₅ : Reference values; P95 : 95^{ème} percentile

Figure 34 : Schéma synthétique de choix de VIP



* Selon catégorie considérée comme pertinente, disponible

ESTEBAN : Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition ; ENNS : Etude nationale nutrition santé ; HBM4EU : European Human biomonitoring initiative ; GeRES : German Environmental Survey ; NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey ; CHMS : Canadian Health Measures Survey

VRE : valeurs de référence d'exposition ; HBM-RV : Human Biomonitoring Reference Value ; RV₉₅ : Reference values; P95 : 95^{ème} percentile
moy : moyenne; ET : écart-type

Figure 35 : Schéma synthétique de choix de VIP_T

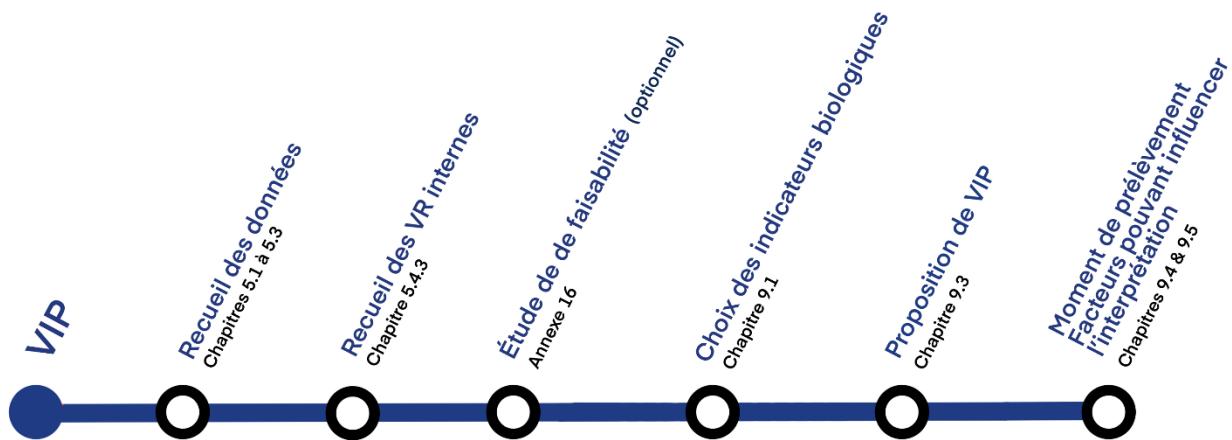
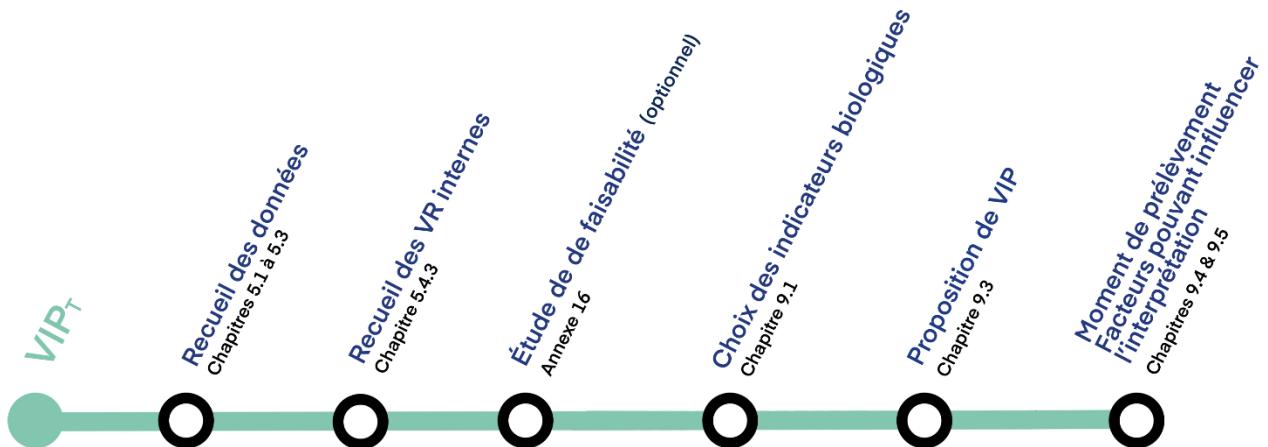
Démarche suivie pour la proposition de VIP

Figure 36 : Étapes suivies pour la proposition de VIP

Avant la recommandation de valeurs biologiques en milieu professionnel, il peut être nécessaire de procéder à une étude de faisabilité (Annexe 16).

Figure 37 : Etapes suivies pour la proposition de VIP_T

Annexe 3 : Fiche de synthèse VGAI

En France, la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments constitue une préoccupation de santé publique, puisque chaque individu passe en moyenne, en climat tempéré, 85 % de son temps dans des environnements clos dont une majorité de ce temps dans l'habitat. Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Anses s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des VGAI, fondées sur des critères sanitaires.

Contexte réglementaire

Les VGAI proposées par l'Anses constituent le socle initial du procédé institutionnel visant à fixer des valeurs réglementaires de surveillance de la qualité de l'air intérieur inscrites dans le Code de l'environnement conformément à la loi du 1^{er} août 2008 relative à la responsabilité environnementale.

A partir des VGAI proposées par l'Anses, le Haut conseil de santé publique (HCSP) est chargé, à la demande des ministères de la santé et de l'environnement, de proposer des valeurs repères d'aide à la gestion de la qualité d'air intérieur, ainsi qu'un calendrier pour leur déploiement (Figure 38). Les propositions formulées par le HCSP permettent d'éclairer les gestionnaires du risque sur les niveaux de concentration à partir desquels des actions sont à entreprendre, en tenant compte de considérations pratiques, réglementaires, juridiques, économiques et sociologiques.

Enfin, des valeurs sont fixées par voie réglementaire. L'ensemble de ce dispositif est schématisé dans la Figure 38.

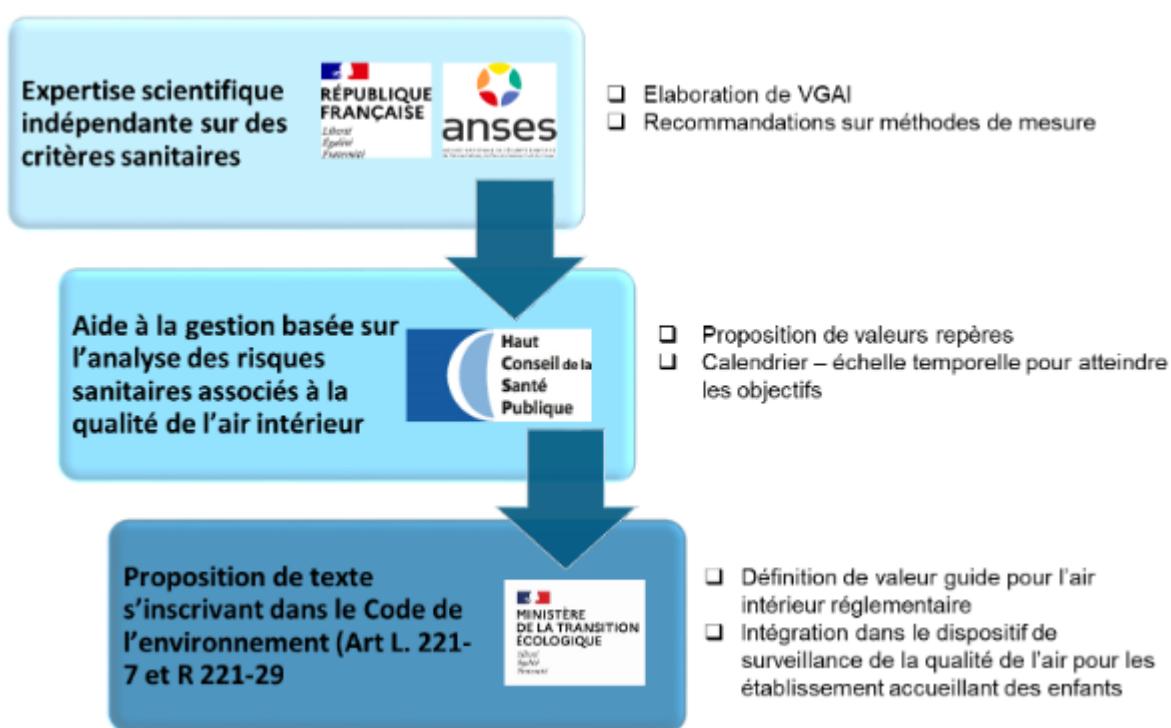


Figure 38 : Dispositif français de proposition des VGAI en France

Définitions

En se basant sur la définition de l'OMS¹², une VGAI est définie comme une valeur numérique associée à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'un agent chimique

en dessous de laquelle aucun effet sanitaire, ou dans le cas des composés odorants, aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé, ne sont, en principe attendus pour la population générale. Cette définition est généralement applicable dans le cadre de valeurs guides construites pour protéger d'effets à seuil de dose (la VGAI s'exprime en masse par volume d'air (mg ou µg par m³)). Dans le cas d'effets sans seuil de dose, les VGAI sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de l'effet.

Les populations dites sensibles sont intégrées dans les populations pour lesquelles les VGAI sont proposées. Une VGAI ne garantit néanmoins pas l'exclusion absolue d'effet à des concentrations inférieures à la valeur proposée. Des personnes présentant une sensibilité particulière peuvent être affectées à des niveaux de concentration égaux ou inférieurs aux VGAI. Par ailleurs, les VGAI étant élaborées pour des agents chimiques évalués individuellement, il ne peut être exclu que des effets puissent également survenir à des niveaux inférieurs aux VGAI du fait d'expositions simultanées à plusieurs agents chimiques ou d'une exposition au même agent chimique par de multiples voies (cutanée et/ou orale). À noter qu'un outil opérationnel complémentaire aux VGAI élaborées pour des agents chimiques individuels a été proposé par l'Anses en 2022 afin d'évaluer les risques d'irritation d'un mélange de substances irritantes fréquemment rencontrées dans les environnements intérieurs (aldéhydes, hydrocarbures aromatiques, phénols, éthers de glycol, composés inorganiques, terpènes) (Anses 2022f).

Il est généralement observé une certaine hétérogénéité des typologies de pollution (niveaux, composition) parmi les différents milieux intérieurs de vie fréquentés au quotidien par les français (par exemple logement, restaurant, piscine, magasin, transport). Afin de prendre ce critère en considération et permettre le développement d'objectifs de qualité de l'air adaptés à l'exposition de la population générale, il est proposé, lorsque cela est pertinent, des VGAI établies sur des pas de temps courts permettant de considérer indépendamment la qualité de l'air de chaque milieu clos ou semi-clos traversé, et des VGAI établies sur des pas de temps plus longs, représentatives d'une continuité de l'exposition dans ces différents environnements intérieurs.

En fonction des durées d'exposition considérées et en s'inspirant de définitions généralement admises sur ce sujet, la construction des VGAI est proposée selon la terminologie suivante :

- VGAI court terme si l'effet critique apparaît après une courte durée d'exposition (15 minutes à quelques jours), généralement unique et à un niveau de concentration élevé. Ce type de valeur permet la protection de la population générale d'effets immédiats ;
- VGAI long terme si l'effet critique apparaît suite à une exposition continue à long terme ou s'il est observé suite à une accumulation de l'agent chimique dans l'organisme. Ce type de valeur permet la protection de la population générale exposée en continu (plus d'une année) dans les environnements intérieurs en tenant compte des variations des concentrations d'exposition ;
- VGAI moyen terme : ce type de valeur permet la protection de la population dans le cadre d'une situation particulière d'exposition à un agent chimique pendant une durée supérieure à quelques jours mais inférieure à un an.

Les VGAI long terme sont établies en considérant une exposition continue 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 dans les environnements intérieurs. Elles ne tiennent pas compte du budget espace-temps-activité, mais intègrent un continuum dans les environnements intérieurs fréquentés au quotidien. Les VGAI élaborées ne ciblent pas de milieu intérieur spécifique ; elles visent à protéger l'ensemble de la population générale, notamment les personnes les plus sensibles. Elles peuvent éventuellement être utilisées dans des environnements intérieurs où d'autres valeurs repères s'appliquent pour certains groupes de population (cas des piscines ou des bureaux, par exemple, pour les travailleurs, en respect de la réglementation du travail). Il convient dès lors de préciser que les VGAI n'ont pas vocation à se substituer à des VLEP.

Les VGAI élaborées par l'Anses constituent le socle initial du processus institutionnel visant à fixer des valeurs réglementaires dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air intérieur de certains établissements recevant du public (ERP). Elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques pour la réalisation de campagnes de mesure dans l'air intérieur et à interpréter les résultats de telles campagnes afin de positionner les niveaux observés par rapport à des critères sanitaires. Pour réaliser une EQRS, il est recommandé d'utiliser une VTR plutôt qu'une VGAI.

Démarche suivie pour la proposition de VGAI

L'élaboration de VGAI comprend différentes étapes décrites ci-dessous.

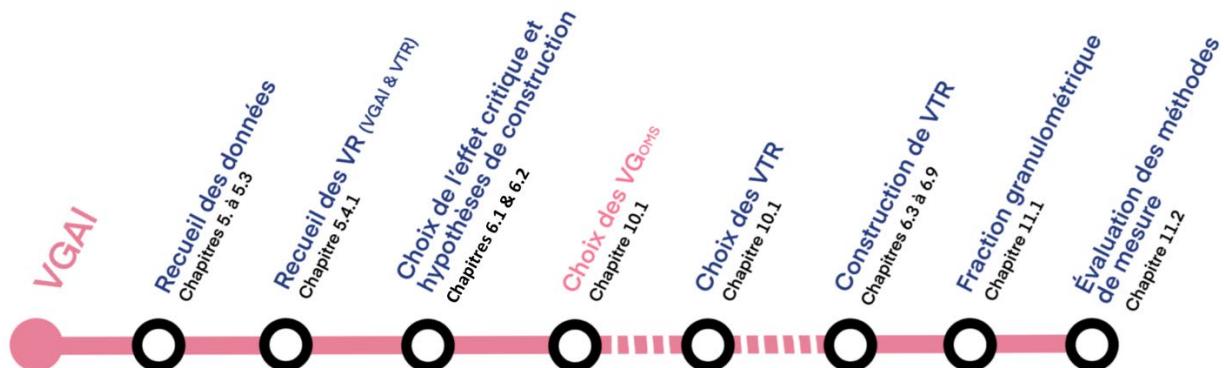


Figure 39 : Etapes suivies pour la proposition d'une VGAI

L'étape 4 en particulier correspond, soit au choix d'une valeur guide OMS, soit au choix d'une VTR par inhalation parmi celles existantes. L'élaboration des VGAI est accompagnée d'une évaluation des méthodes de mesure.

Annexe 4 : Fiche de synthèse VGS EDCH

Contexte réglementaire

D'après l'article R. 1321-1 du Code de la santé publique, les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) correspondent à :

- « 1° *Toutes les eaux qui, soit en l'état, soit après traitement, sont destinées, dans des lieux publics ou privés, à la boisson, à la préparation et à la cuisson des aliments, à l'hygiène corporelle, à l'hygiène générale et à la propreté, ou aux autres usages domestiques, notamment à ceux qui sont susceptibles de présenter un risque d'ingestion, quelle que soit leur origine et qu'elles soient fournies par un réseau de distribution, à partir d'une citerne, d'un camion-citerne ou d'un bateau-citerne, ou en bouteilles ou en contenants, y compris les eaux de source ;*
- « 2° *Toutes les eaux utilisées dans les entreprises du secteur alimentaire pour la fabrication, la transformation, la conservation ou la commercialisation de produits ou de substances destinés à la consommation humaine, y compris la glace alimentaire d'origine hydrique. ».*

Les eaux minérales naturelles ne sont pas concernées car elles font l'objet d'une définition et d'une réglementation spécifiques.

Un des objectifs des réglementations européenne et française relatives à la qualité des EDCH est « *de protéger la santé humaine des effets néfastes de la contamination des eaux destinées à la consommation humaine en garantissant la salubrité et la propreté de celles-ci* » (extrait de l'article 1^{er} de la directive 2020/2184).

Pour cela, les réglementations européennes (directive 2020/2184) et française (arrêté du 11 janvier 2007 modifié) fixent notamment des concentrations maximales pour une quarantaine de substances chimiques ou familles de substances chimiques dans l'eau distribuée au consommateur, en se basant notamment sur les directives de l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour la qualité pour l'eau de boisson (OMS 2022). Ces concentrations maximales, au niveau français, sont de deux ordres :

- les limites de qualité (LQ) qui sont définies pour les paramètres dont la présence dans l'eau peut induire un risque pour la santé de la population. Ces limites de qualité concernent une trentaine de substances ou familles de substances indésirables ou toxiques ;
- les références de qualité (RQ) qui sont définies pour des substances n'ayant pas d'incidence directe sur la santé aux concentrations normalement retrouvées dans l'eau. Elles concernent une dizaine de substances chimiques, témoins du fonctionnement des installations de production et de distribution et/ou pouvant être à l'origine d'inconfort ou de désagrément pour le consommateur.

De plus, la réglementation précise que les EDCH « *ne [doivent] pas contenir un nombre ou une concentration de micro-organismes, de parasites ou de toutes autres substances constituant un danger potentiel pour la santé des personnes* » (article 4 de la directive 2020/2184 et article R1321-2 du Code de la santé publique).

Un suivi sanitaire régulier de la qualité des EDCH et du respect des exigences de qualité est assuré par le contrôle sanitaire mis en œuvre par les Agences régionales de santé (ARS) et par la surveillance exercée par la personne responsable de la production et de la distribution de l'eau

(PRPDE)¹¹⁵. Au-delà de la surveillance des substances réglementées, les services en charge de la qualité des EDCH exercent également une vigilance sur la possible présence dans ces eaux d'autres substances émergentes.

Le Code de la santé publique définit les modalités de gestion des dépassements des exigences de qualité en renforçant notamment l'information de la population et en mettant en place des mesures correctives ou des restrictions d'usage. Si le préfet, sur le conseil de l'ARS, estime que la distribution de l'eau présente un risque pour la santé, il peut demander la mise en œuvre de mesures d'urgence, telles que la restriction ponctuelle ou permanente de certains usages, et notamment les usages alimentaires de l'eau (boisson, cuisson, préparation de repas, etc.).

Pour les paramètres physico-chimiques faisant l'objet d'une LQ, des dérogations à ces LQ peuvent être accordées sur demande du responsable de la distribution sous certaines conditions (articles R. 1321-31 du Code de la santé publique) :

- le dépassement n'entraîne pas d'effet néfaste sur la santé ;
- il n'est pas possible de mettre en œuvre des mesures correctives immédiates, comme l'adaptation du traitement, le changement de ressource ou la mise en œuvre d'interconnexions, afin de maintenir la distribution d'une eau conforme aux limites de qualité ;
- des mesures sont prises par la PRPDE pour rétablir la conformité de l'eau distribuée dans les délais impartis.

Dans ce cas, une valeur limite dérogatoire, assurant la santé des consommateurs, est fixée et appliquée. La détermination de cette valeur limite dérogatoire s'appuie classiquement sur une VGS EDCH. Ce dispositif implique un suivi renforcé de la qualité de l'eau. La durée de la dérogation est aussi limitée dans le temps que possible et ne peut excéder trois ans (article R1321-31 du Code de la santé publique). Dans des circonstances exceptionnelles, une seconde dérogation peut être accordée (article R1321-33 du Code de la santé publique). Enfin, pour les deuxièmes dérogations en vigueur jusqu'au 12 janvier 2021, une troisième dérogation peut être accordée conformément à l'article R. 1321-34 du Code de la santé publique.

Définitions des VGS EDCH élaborées par l'Anses

Les valeurs guides sanitaires pour les EDCH (VGS EDCH), élaborées par l'Anses, correspondent à la concentration d'un agent chimique qu'il est recommandé de ne pas dépasser dans les eaux de boisson pour protéger la santé de l'ensemble de la population.

Les VGS EDCH sont élaborées en supposant que la population consomme cette eau pendant la totalité de sa vie et en tenant compte des variations de sensibilité éventuelles aux différents stades de la vie. Les VGS EDCH sont exprimées en mg ou µg par L. Ce sont généralement des valeurs établies pour une exposition long terme¹¹⁶ par voie orale via l'ingestion d'eau de boisson. En effet, la plupart des agents chimiques étant présents dans les EDCH à de faibles concentrations, ils sont préoccupants pour la santé des consommateurs après une exposition sur une longue durée. Des VGS EDCH peuvent toutefois être déterminées pour des situations d'exposition spécifiques, court¹¹⁷ ou moyen¹¹⁸ terme, comme par exemple pour les cyanotoxines (Anses 2020b).

¹¹⁵ Les PRPDE sont les maires, les présidents des collectivités productrices ou distributrices d'eau ou les exploitants délégataires qui se voient confier la gestion du service de l'eau.

¹¹⁶ Expositions d'eau moins 365 jours.

¹¹⁷ Expositions de 1 à 14 jours.

¹¹⁸ Expositions de 15 à 364 jours.

Une VGS EDCH est élaborée à partir d'une VTR, sur la base des données scientifiques disponibles au moment de son élaboration. Elle vise à protéger la population la plus sensible de l'ensemble des effets toxiques connus et observés.

Les VGS EDCH viennent en appui du dispositif réglementaire (cf. § précédents) et sont élaborées pour être utilisées dans le cadre de la gestion de la présence d'agents chimiques non réglementés dans les EDCH ou de dépassements de valeurs réglementaires (annexe I de l'arrêté du 11 janvier 2007 modifié) pour les agents chimiques présentant des effets à seuil de dose. Elles peuvent également être utilisées pour déterminer des valeurs réglementaires, pour l'interprétation de résultats de campagnes de mesure dans les EDCH et comme critères pour la hiérarchisation d'agents chimiques. Pour réaliser une EQRS, il est recommandé de privilégier l'utilisation de la VTR plutôt que de la VGS EDCH.

La réponse à une saisine relative aux dépassements d'une limite de qualité pour un agent chimique présentant des effets sans seuil de dose ne relève pas de l'élaboration d'une VGS EDCH. Dans ce cas, les niveaux de risques individuels associés à une durée et plusieurs amplitudes de dépassement de la LQ sont calculés (Annexe 14).

À l'instar des VTi, une **valeur guide indicative pour les EDCH (VGi EDCH)** peut être proposée lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VGS EDCH ne sont pas remplies mais qu'une valeur sanitaire pour les EDCH est requise dans un contexte d'exposition donné. Dans la très grande majorité des cas, cette situation résulte de l'absence de VTR pour l'agent chimique considéré et de la nécessité de dériver une valeur sanitaire pour les EDCH à partir d'une VTi (cf. chapitre 3.1.1.2). Une VGi EDCH est moins robuste qu'une VGS EDCH et ne doit être utilisée que pour répondre à la situation locale et au contexte spécifique qui ont justifié sa construction. Une VGi EDCH est élaborée en suivant les mêmes étapes qu'une VGS EDCH. On distingue ainsi des VGi EDCH à seuil de dose et des VGi EDCH sans seuil de dose.

Démarche suivie pour l'élaboration de VGS EDCH

L'élaboration de VGS EDCH comprend les différentes étapes illustrées dans la Figure 40. Dans un premier temps, une VTR par voie orale est déterminée (sélection ou construction) puis la VGS EDCH est construite à partir de cette VTR.

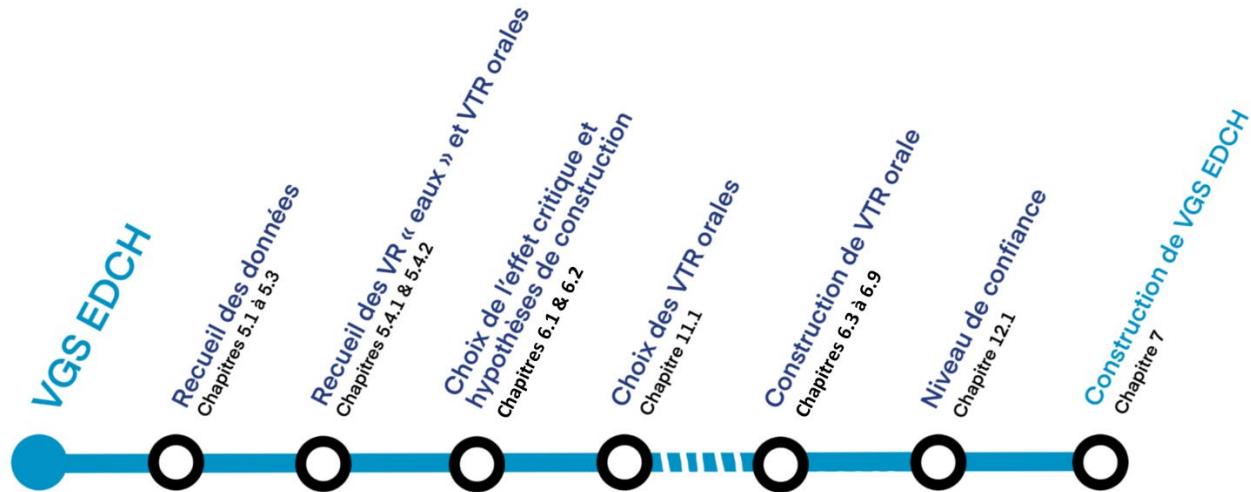


Figure 40 : Étapes d'élaboration d'une VGS EDCH

Annexe 5 : Fiche de synthèse VGPI

Contexte

Dans son rapport relatif à l'exposition aux poussières sédimentées dans les environnements intérieurs, l'Anses examinait l'intérêt, la pertinence et la faisabilité d'élaborer des valeurs guides pour les poussières intérieures (VGPI) (Anses 2020c). En effet, alors que plusieurs types de valeurs de référence sont établies par l'Anses pour certains environnements ou médias d'exposition particuliers (valeurs guides de qualité de l'air intérieur (VGAI), valeurs guides sanitaires des eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH)), il n'existe aucune valeur de référence établie pour les poussières sédimentées et contaminées par des agents chimiques. Dans cette expertise, la poussière était définie, par opposition aux particules en suspension, comme « tout type de particules rencontrées en intérieur sous forme déposée », quelles que soient leurs origines (naturelle/synthétique, extérieure/intérieure) et leur nature (inorganique/organique). Par la suite, les termes « poussière(s) » seront utilisés et désigneront aussi bien les termes « poussière(s) intérieure(s) », « poussière(s) domestique(s) », que « poussière(s) sédimentée(s) ».

La population est exposée à la poussière par voie orale, respiratoire et cutanée. Parmi ces trois voies, la voie orale semble majoritaire en termes de contribution à l'exposition totale à la poussière, via le contact main-surface puis main-bouche (Anses 2020c).

À l'issue de ses travaux d'expertise, l'Anses concluait que des VGPI étaient pertinentes pour interpréter des résultats de mesure en termes de risque pour la santé, dès lors que l'ingestion de poussière contribuait de manière notable (au moins 30 %) à l'exposition totale, pour au moins une partie de la population. Elle précisait que la méthode de construction de VGPI devait être simple, compréhensible et tenir compte des autres sources d'exposition.

Définition

Les VGPI sont les concentrations d'un ou plusieurs agent(s) chimique(s) dans la poussière dont le respect vise à protéger la santé de la population générale. Elles sont élaborées de manière à ce que, en théorie, 90, 95 ou 99 % de la population la plus vulnérable soit protégée, selon le choix de valeur fait par le gestionnaire.

Les VGPI sont construites pour des expositions long terme par voie orale, sur des scénarios d'exposition de la vie quotidienne, afin de faciliter la gestion courante des concentrations élevées des contaminants dans la poussière.

Les VGPI sont exprimées en concentrations massiques : masse d'agent chimique par masse de poussière ($\mu\text{g.g}^{-1}$). La conversion des concentrations massiques (en $\mu\text{g.g}^{-1}$) en concentrations surfaciques (masse d'agent chimique par surface prélevée en $\mu\text{g}_{\text{agent chimique}}\text{.m}^{-2}$) nécessite de disposer de mesures de l'empoussièlement : masse de poussière par unité de surface ($\mu\text{g}_{\text{poussière}}\text{.m}^{-2}$). Celui-ci devrait être idéalement mesuré ; par défaut, une valeur issue de la littérature, peut être utilisée.

Les VGPI élaborées par l'Anses servent à faciliter la gestion courante des concentrations élevées des contaminants dans la poussière. Elles peuvent également servir pour la hiérarchisation d'agents chimiques et l'interprétation des résultats de campagnes de mesure dans les poussières intérieures afin de positionner les niveaux observés par rapport à des critères sanitaires. Pour une EQRS, il est recommandé d'utiliser une VTR plutôt qu'une VGPI et de considérer l'ensemble des expositions.

Démarche suivie pour la proposition de VGPI

L'élaboration de VGPI comprend les différentes étapes illustrées dans la Figure 41. Dans un premier temps, une VTR long terme par voie orale est sélectionnée puis la VGPI est construite à partir de cette VTR. A l'instar des VGAI, l'élaboration des VGPI est accompagnée d'une évaluation des méthodes de mesure.

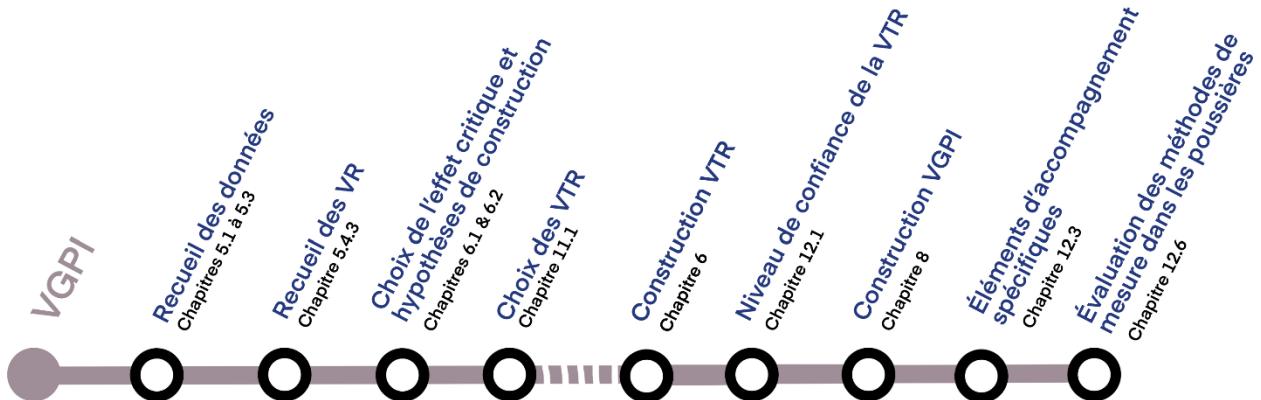


Figure 41 : Étapes d'élaboration d'une VGPI

Annexe 6 : Fiche de synthèse VLEP/VLB – VR en milieu professionnel

En France, dans le cadre de la prévention des risques professionnels, deux types de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel sont recommandées par l'Anses : les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et les valeurs biologiques (incluant les valeurs limites biologiques (VLB)¹¹⁹ et les valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP¹²⁰) auparavant intitulées valeurs biologiques de référence (VBR)).

VLEP (valeurs atmosphériques)

Contexte réglementaire

Au niveau réglementaire, les VLEP peuvent être prises en application de directives européennes (qui doivent faire l'objet d'une transposition dans le droit français) ou prises sur la base d'une expertise nationale (Figure 42). Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'Anses) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du conseil d'orientation sur les conditions de travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

¹¹⁹ A noter que la même dénomination (« VLEP » et « VLB ») est utilisée pour faire référence aux valeurs sanitaires recommandées par l'Anses et aux valeurs réglementaires fixées par le ministère chargé du travail.

¹²⁰ Les VIP font l'objet d'une fiche de synthèse dédiée

FRANCE

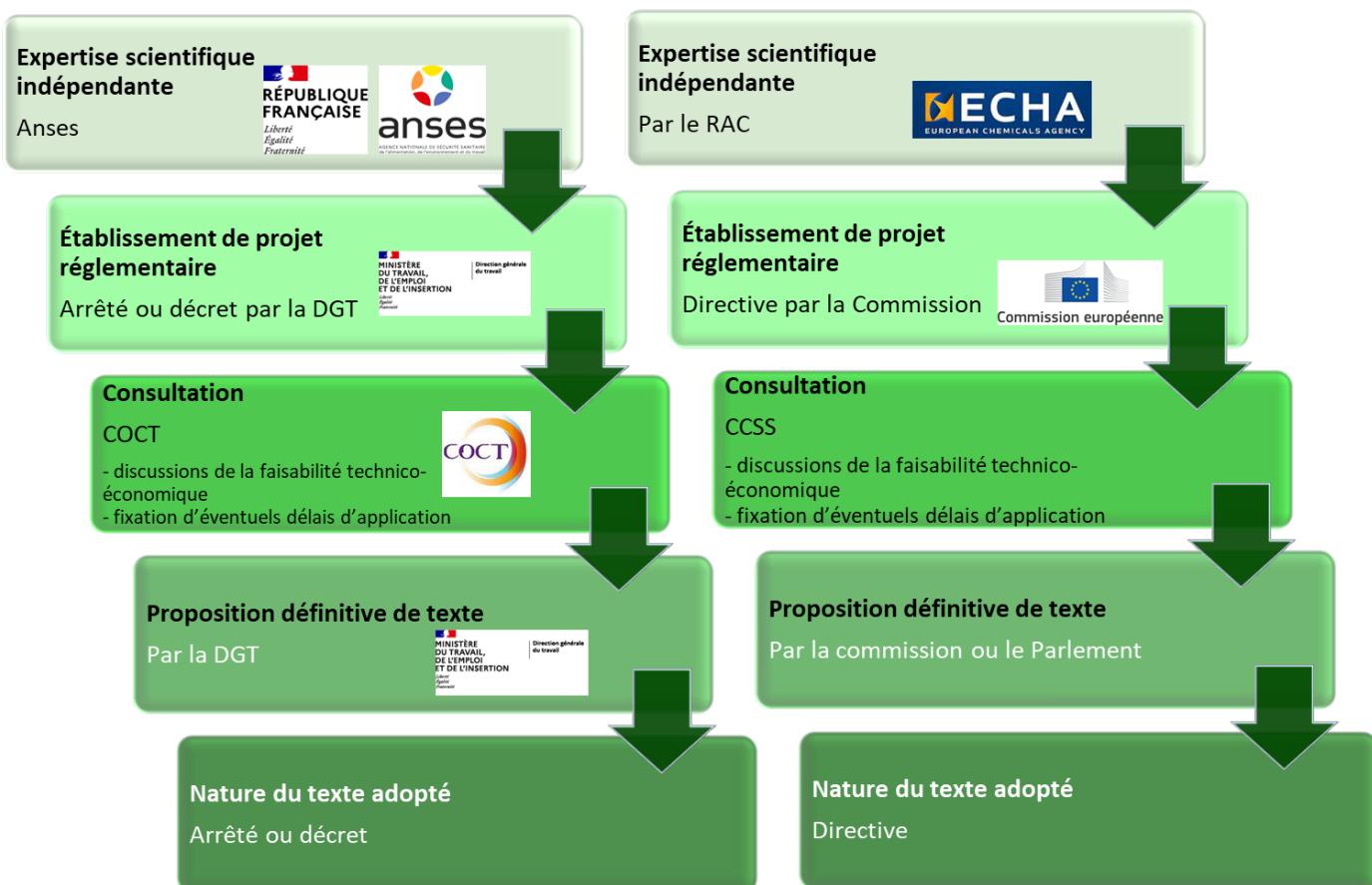
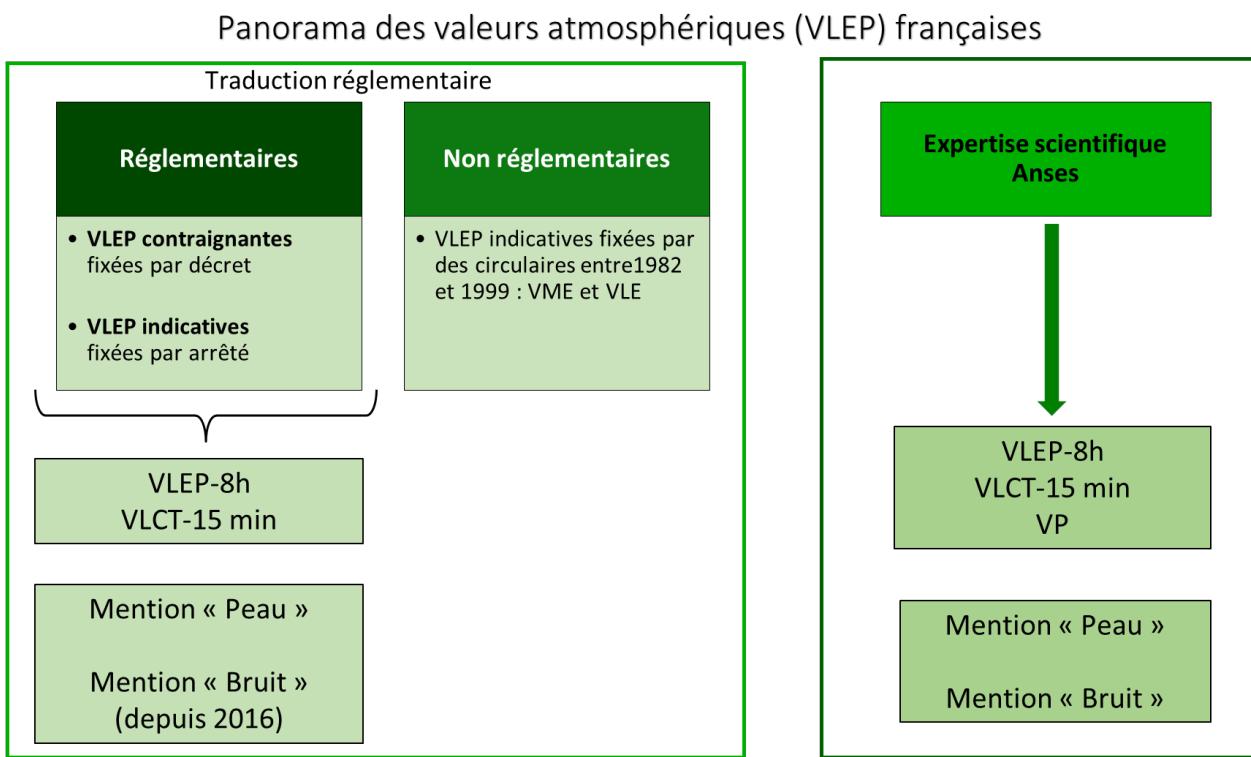


Figure 42 : Dispositif de fixation des VLEP en France et en Europe

En France, le Code du travail distingue les VLEP contraignantes dont le respect est obligatoire et les VLEP indicatives¹²¹ qui fixent des objectifs de prévention. Les VLEP réglementaires contraignantes sont listées à l'article R. 4412-149 du Code du travail. Les VLEP réglementaires indicatives sont fixées par arrêté, en application de l'article R. 4412-150 du Code du travail.

Lorsque les agents chimiques possèdent une VLEP réglementaire contraignante ou indicative, un contrôle technique du respect de la VLEP doit être effectué par un organisme accrédité au moins une fois par an et en cas de modification des conditions d'exposition.

¹²¹ Valeurs réglementaires établissant un objectif minimal de prévention à atteindre.



VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle ; VLCT-15 min : valeur court terme 15 minutes ; VP : valeur plafond ; VLE : valeur limite d'exposition ; VME : valeur moyenne d'exposition

Figure 43 : Panorama des différentes VLEP atmosphériques françaises

Définitions

Les VLEP, telles que recommandées par l'Anses, sont des niveaux de concentration de l'agent chimique dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable à partir des connaissances scientifiques les plus récentes pour déterminer des VLEP. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants, ni personnes âgées. Ces valeurs s'appliquent à l'ensemble de la population des travailleurs, y compris les populations sensibles.

Les VLEP sont, idéalement, élaborées à partir de données permettant de caractériser la relation entre les variations de concentrations atmosphériques de l'agent chimique et les effets sanitaires. Elles correspondent au seuil en dessous duquel il n'est pas attendu la survenue d'effet pour les effets à seuil de dose ou à la probabilité de la survenue d'effets pour les effets sans seuil de dose.

Trois types de valeurs atmosphériques sont recommandées par le CES : les valeurs limites d'exposition sur 8 heures (VLEP-8h), les valeurs limites court terme sur 15 min (VLCT-15 min) et les valeurs plafond.

Ces valeurs limites sont exprimées :

- pour les gaz et les vapeurs en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million¹²²) ;

¹²² en cm^3 d'agent chimique par m^3 d'air.

- pour les aérosols liquides et solides en $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ uniquement ;
- pour les matériaux fibreux en fibres par cm^{-3} .

❖ VLEP-8h

La VLEP-8h correspond à la valeur limite de la moyenne de la concentration atmosphérique d'un agent chimique prélevé dans la zone de respiration¹²³ d'un travailleur pondérée par la durée d'un poste de travail c'est-à-dire 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, la VLEP-8h est censée protéger d'effets sur la santé à moyen et long termes les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT-15min si elle existe.

❖ VLCT-15min

Une VLEP-8h n'est pas toujours suffisante pour protéger la santé des travailleurs contre les effets induits par l'inhalation de l'agent chimique étudié. La VLCT-15 min vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effet toxiques immédiats ou aigus, tels que les phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition. Le CES recommande alors une VLCT-15min. Il s'agit de la valeur limite de la moyenne de la concentration atmosphérique d'un agent chimique prélevé dans la zone de respiration d'un travailleur pondérée sur une période de référence de 15 minutes. Cette concentration est mesurée pendant le pic d'exposition et ce, quelle que soit sa durée.

Les VLCT-15min sont destinées à protéger la santé des travailleurs des effets toxiques aigus en limitant l'intensité des pics d'exposition ou certains effets à long terme dus à la répétition d'expositions de courtes durées.

À noter que pour certains agents chimiques, la répétition d'un effet aigu tel que l'irritation ou la corrosion peut conduire à l'apparition d'effets chroniques néfastes pour la santé des travailleurs, tels que l'inflammation chronique. Si le CES considère que l'effet chronique retenu peut être prévenu en limitant uniquement l'intensité des pics d'expositions, il peut décider de ne fixer qu'une VLCT-15min sans recommander de VLEP-8h. La VLCT-15min ainsi recommandée aura pour objectif de protéger d'un effet aigu susceptible à long terme, de conduire à l'apparition d'effets chroniques.

❖ Valeur plafond

L'étude de la question des mesures à recommander dans les cas où il serait pertinent d'une part de limiter le nombre de pics d'exposition sur une journée de travail et d'autre part de fixer une valeur d'exposition à ne jamais dépasser quelle que soit la durée de l'exposition a fait l'objet de plusieurs rapports (Afsset 2009; Anses 2010b, 2014b).

Dans ce dernier cas, le CES peut être amené à recommander une valeur plafond. La valeur plafond est définie comme la valeur limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la

¹²³ Espace autour du nez et de la bouche dans lequel la respiration a lieu. Techniquement, la zone respiratoire correspond à un hémisphère (généralement de rayon 30 cm) s'étendant devant la face de la personne, centrée sur le milieu du segment qui joint les deux oreilles. La base de l'hémisphère est un plan passant par ce segment, le sommet de la tête et le larynx. Cette description technique est inapplicable quand un équipement de protection respiratoire est utilisé.

zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail.

La valeur plafond s'applique aux agents chimiques pour lesquels le profil toxicologique montre qu'une exposition peut entraîner, de façon instantanée, un effet grave et potentiellement irréversible et qui ne peut pas être contrôlé par l'application d'une VLEP-8 h ou d'une VLCT-15 min.

Seuls les agents chimiques reconnus comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme doivent faire l'objet d'une recommandation de valeur plafond. La recommandation d'une valeur plafond n'est pas incompatible avec la recommandation d'une VLEP-8h ou une VLCT-15 min.

❖ Valeur pragmatique

En l'absence de données quantitatives suffisantes pour construire une valeur, il est possible de recommander des VLEP dites pragmatiques. Ce concept est abordé de manière approfondie dans le chapitre 12.4.1 « recommandations spécifiques des VLEP ».

Les VLEP recommandées par l'Anses visent à être utilisées par le ministère chargé du travail en vue de fixer des valeurs réglementaires dans le cadre de la prévention des risques professionnels. Elles peuvent également être utilisées pour l'interprétation de résultats de campagnes de mesure dans l'air des lieux de travail, guider les mesures de prévention à mettre en œuvre et vérifier leur efficacité.

Les VLEP ne doivent pas être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées en population générale.

Démarche suivie pour la proposition de VLEP

L'élaboration de VLEP comprend différentes étapes décrites ci-dessous.

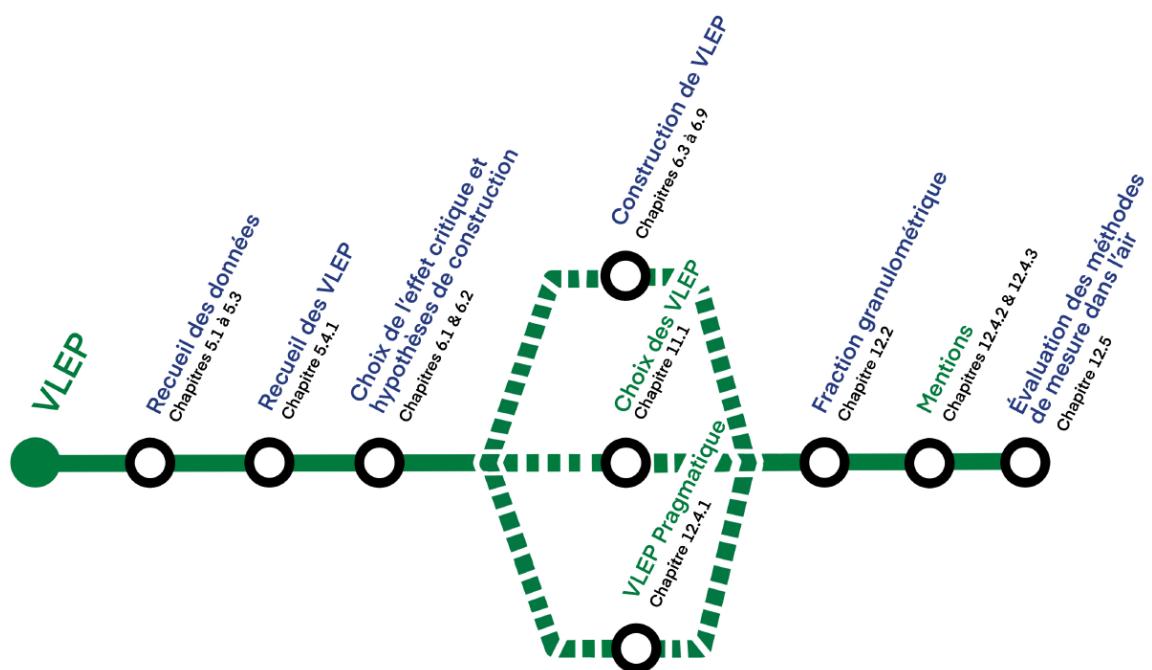


Figure 44 : Etapes suivies pour la proposition de VLEP

L'étape 4 en particulier correspond, soit au choix de VLEP parmi celles existantes, soit à la construction d'une VLEP. La proposition des VLEP est accompagnée de l'attribution de mentions « peau » et « bruit » ainsi que d'une évaluation des méthodes de mesure.

VLB (valeurs biologiques)

Contexte

Comme pour les VLEP, au niveau réglementaire, les VLB peuvent résulter de la transposition de directives européennes (transposées en droit français) ou être issues d'une expertise nationale (

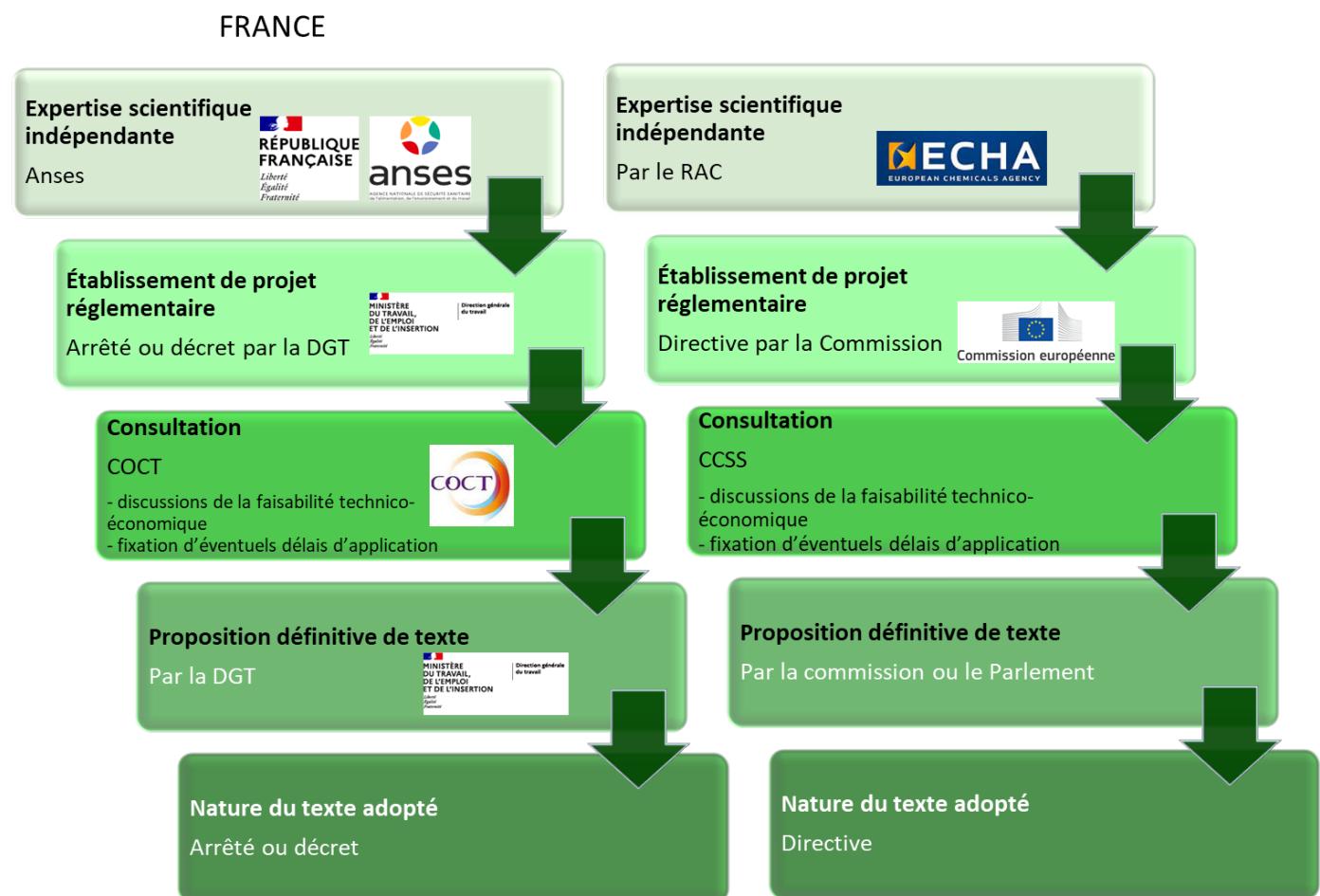


Figure 42). Le dispositif français d'établissement des VLB réglementaires est la même que celui des VLEP.

En 2016, des recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) ont été élaborées conjointement par la société française de médecine du travail (SFMT), la société française de toxicologie analytique (SFTA) et la société de toxicologie clinique (STC) (Nisse *et al.* 2017). La définition de la SBEP est fondée sur des travaux d'experts réunis par la commission des communautés européennes (CEC), le *National Institute for Occupational safety and Health* (NIOSH) et l'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA). Elle est définie comme l'*« identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leur métabolites dans les tissus, les excréas ou l'air expiré des travailleurs*

exposés pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées » (Berlin, Yodaiken et Logan 1982).

La surveillance biologique des expositions professionnelles est particulièrement intéressante notamment lorsque les agents chimiques ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque l'agent chimique est cumulatif ;
- lorsque les conditions de travail (port d'équipement de protection individuel (EPI)) ou les facteurs interindividuels génèrent une variabilité importante des doses internes qui n'est pas prise en compte par la métrologie atmosphérique.

Selon les recommandations de bonne pratique pour la SBEP, la mise en œuvre d'une SBEP permet :

- d'évaluer les risques pour la santé de chacun des travailleurs exposés ;
- d'identifier des groupes à risques au sein d'un atelier, d'une entreprise, d'une profession ou d'un secteur d'activité ;
- d'évaluer l'efficacité des mesures de réduction des expositions mises en place ;
- d'assurer la traçabilité des expositions professionnelles à l'échelon individuel et collectif.

Elle doit toujours être envisagée pour l'évaluation et le suivi des risques sanitaires sauf quand l'agent chimique concerné a des effets critiques a) qui sont uniquement locaux et/ou b) qui ont un mécanisme irritatif ou allergique et/ou c) qui résultent de pics d'exposition plutôt que de l'exposition moyenne ou de l'exposition cumulée (Nisse *et al.* 2017).

Dans le cadre de la surveillance biologique des expositions professionnelles, le médecin du travail prescrit les examens médicaux nécessaires et informe les salariés concernés des résultats des examens et de leur interprétation par rapport aux risques professionnels et à l'efficacité des moyens de prévention (article R. 4412-51 du Code du travail).

Les analyses destinées à contrôler une VLB réglementaire sont réalisées par un organisme accrédité, conformément aux dispositions du Code du travail (articles R. 4724-15, R. 4724-15-1 et R. 4724-15-2) et à l'arrêté du 15 décembre 2009.

Définitions

- **IBE**

Un indicateur biologique d'exposition (IBE) à un agent chimique est un paramètre (la substance mère, l'un de ses métabolites, ou le produit fixé sur les cibles ou sur des sites non critiques), mesuré dans une matrice biologique et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent et/ou des effets sanitaires. Ce n'est ni un indicateur biologique d'effet précoce, ni un indicateur de susceptibilité/sensibilité.

- **VLB**

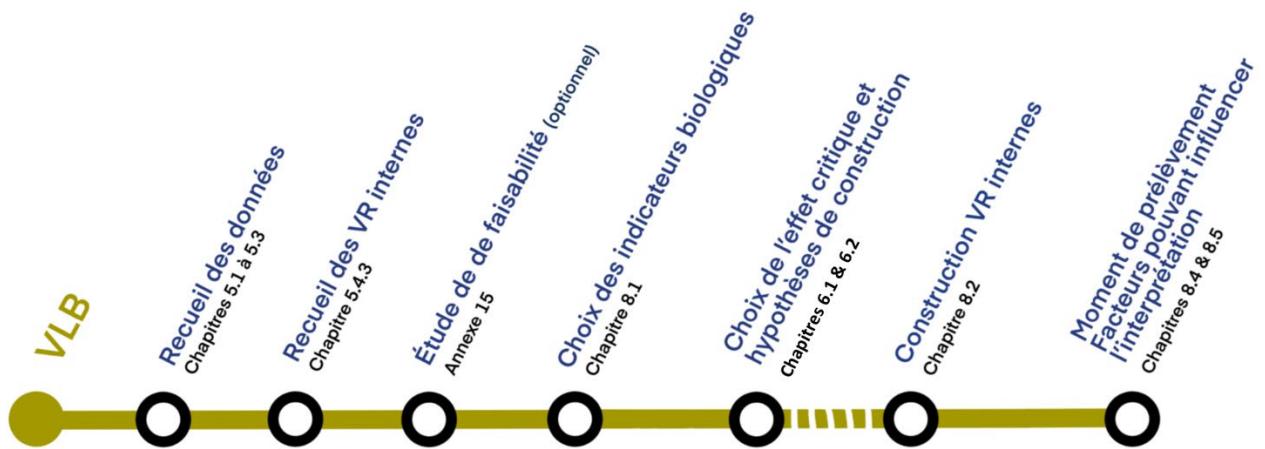
Les VLB recommandées par l'Anses sont des valeurs sanitaires élaborées pour protéger la santé des travailleurs, en considérant une exposition de 8 heures par jour et 5 jours par semaine et ce pendant toute une vie professionnelle.

Comme la VTR interne en population générale, la VLB est, idéalement, élaborée à partir de données permettant de caractériser la relation entre les variations de concentrations de l'IBE et les effets sanitaires. Elle correspond au seuil en dessous duquel il n'est pas attendu la survenue d'effets pour les effets à seuil de dose ou à la probabilité de la survenue d'effets pour les effets sans seuil de dose. Par défaut, elle est basée sur le calcul de la concentration de l'IBE correspondant à une exposition à la VLEP-8 heures (Anses 2017f; Apel *et al.* 2020).

Ces VLB sont exprimées, le plus souvent, en masse du ou des IBE par volume de la matrice d'intérêt (g, mg, ou µg par L). Lorsque la matrice est l'urine, ces valeurs peuvent être ajustées pour tenir compte de la dilution des urines : le plus souvent, en ajustant la concentration de l'IBE sur celle de la créatinine (g, mg, ou µg par g de créatinine), ou moins couramment, actuellement, en ajustant sur la densité des urines ou sur leur osmolalité.

La VLB s'accompagne systématiquement d'une recommandation du moment de prélèvement.

Les VLB élaborées par l'Anses visent à être utilisées par le ministère chargé du travail en vue de fixer des valeurs réglementaires dans le cadre de la prévention des risques professionnels. Elles sont utilisées pour interpréter les concentrations d'IBE mesurées dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel, guider les mesures de prévention à mettre en œuvre et vérifier leur efficacité. Les VLB ne doivent pas être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées en population générale.

Démarche suivie pour la proposition de VLB**Figure 45 : Etapes suivies pour la proposition d'une VLB**

Avant la recommandation de valeurs limites biologiques en milieu professionnel, il peut être nécessaire de procéder à une étude de faisabilité (Annexe 16).

Annexe 7 : Expression des VTR, VLEP et valeurs internes selon les organismes

Tableau 26 : Expression des VTR selon les principaux organismes

Organisme (Pays)	À Seuil		Sans seuil	
	Voie orale	Voie respiratoire	Voie orale	Voie respiratoire
Anses (France)	VTR orale Dose Journalière Admissible (DJA), Dose Journalière Tolérable (DJT), Dose Hebdomadaire Tolérable (DHT), Dose Mensuelle Tolérable (DMT) Point de départ et marge d'exposition (PoD + MoE)	VTR inhalation	Excès de risque unitaire (ERU) Point de départ et marge d'exposition (PoD + MoE)	
ATSDR (USA)	Minimal Risk Level (MRL) (acute, intermediate, chronic)		/	/
Efsa (Union Européenne)	Acceptable Daily Intake (ADI) (DJA en français), Tolerable Daily Intake (TDI) (DJT en français), Admissible Tolerable Weekly Intake (TWI) (DHT en français), Tolerable Monthly Intake (TMI) (DMT en français) PoD + MoE	/	PoD + MoE	/
ECHA* (Union Européenne)	Derived No Effect Level (DNEL)		Derived Minimal Effect Level (DMEL)	
Jecfa (International)	Health-based guidance value (HBGV) : ADI , TDI , TWI , TMI , Acute Reference Dose (ArfD)		PoD + MoE	
OEHHA (US EPA, Californie)	Reference Exposure Levels (REL) (acute, 8h, chronic)		Oral Slope Factor	Unit Risk Factor
RIVM (Pays-Bas)	Acceptable Daily Intake (ADI) (DJA en français)	Tolerable Concentration in Air (TCA)	Excess lifetime cancer risk (CR) Maximum Permissible Risk level (MPR)	/
	Tolerable Daily Intake (TDI) (DJT en français)	/	Oral Slope Factor	Inhalation Unit Risk
OMS (International)	Dose Journalière Admissible (DJA) Dose Journalière Tolérable (DJT) Dose Hebdomadaire Tolérable (DHT)	Tolerable concentration in Air (TCA)	/	/
Santé Canada (Canada)	Dose Journalière Admissible (DJA) Dose Journalière Tolérable (DJT)	Concentration admissible dans l'Air (CA)	Dose tumorigène (DT_{0,05})**	Concentration tumorigène (CT_{0,05})**
US EPA (USA)	Reference Dose (RfD)	Reference Concentration (RfC)	Oral slope factor Drinking Water Unit Risk	Inhalation Unit Risk (IUR)

* dans le cadre du Règlement REACH **Les valeurs canadiennes sont généralement exprimées sous forme d'une dose tumorigène ($DT_{0,05}$) ou d'une concentration tumorigène ($CT_{0,05}$). Ainsi, la $CT_{0,05}$ est une concentration à l'origine d'une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité due à des tumeurs.

Tableau 27 : Expression des VLEP selon les organismes (liste non exhaustive)

Organisme (Pays)	Expression de la valeur		
ACGIH® (États-Unis)	Threshold Limit Values- Time Weighted Average (TLV-TWA)®	Threshold Limit Values- Short Term Exposure Limit (TLV-STEL)®	Threshold Limit Value - Ceiling (TLV-C)®
AGS (Allemagne)	Arbeitsplatzgrenzwert (AGW)*		
Anses (France)	Valeur limite d'exposition professionnelle - 8 heures (VLEP-8h)	Valeur limite court terme - 15 minutes (VLCT-15 min)	Valeur plafond
Danemark	Time Weighted Average (TWA-8h)		Short Term Limit (STEL)
DFG (Allemagne)	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK)**		
ECHA (Union Européenne)	Occupational Exposure Limit -Time Weighted Average (OEL -TWA)		Short Term Exposure Limit (STEL)
DECOS (Pays-Bas)	Time Weighted Average (TWA-8h)		Short Term Exposure Limit (STEL)
NIOSH (Etats-Unis)	Recommended Exposure Level - Time Weighted Average (REL -TWA)	Recommended Exposure Level - Short- Term exposure limit (REL-ST)	Recommended Exposure Level - Ceiling (REL-C)
OSHA (Etats-Unis)	Permissible Exposure Level- Time Weighted Average (PEL-TWA)***	Permissible Exposure Level - Short-Term exposure limit (PEL-STEL)	
SCOEL (Union Européenne)	Occupational Exposure Limit -Time Weighted Average (OEL -TWA)	Short Term Exposure Limit (STEL)	

* Valeur limite d'exposition professionnelle ; ** Concentration maximale sur les lieux de travail ; *** Les PEL sont des valeurs réglementaires

Tableau 28 : Expression des valeurs biologiques en milieu professionnel selon les organismes (liste non exhaustive)

Organismes (Pays)	Valeurs sanitaires	Valeurs observationnelles
ACGIH (USA)	BEI (Biological Exposure Indices)	Notation POP (Population based)
DFG (Allemagne)	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwerte* (BAT) Expositionäquivalente Krebszeugende Arbeitsstoffe **(EKA) Biologischer Leit-Wert (BLW)	Biologischer arbeitsstoff-referenzwerte (BAR) für
ECHA (Union Européenne)	Biological Limit Value (BLV)	Biological Guidance Value (BGV)
FIOH (Finlande)	Biological action levels (BAL)	Reference limits for no-exposed
HBM4EU (projet Européen)	Human biomonitoring Guidance Value for workers (HBM-GV_{Worker})	(Human Biomonitoring Reference Value (P ₉₅ population générale)) (HBM RV)
HSL (Royaume-Unis)	Biological monitoring guidance values (BMGV)	Biological monitoring guidance values (BMGV)
SCOEL (Union Européenne)	Biological Limit Value (BLV)	Biological Guidance Value (BGV)

* Valeurs biologiques maximales sur le lieu de travail

** Valeurs maximales de tolérance pour les composés cancérogènes

Tableau 29 : Expression des valeurs biologiques population générale selon les organismes

Organismes (Pays)	Valeurs sanitaires	Valeurs observationnelles
HBM4EU (projet Européen)	Human biomonitoring Guidance Value for general population (HBM-GV_{GenPop})	Human Biomonitoring Reference Value (P ₉₅ population générale) (HBM-RV)
Sante Canada (Canada)	Biomonitoring Equivalents (BE)	Reference values (RV₉₅)
Sante publique France (France)	/	Valeurs de référence d'exposition (VRE)
UBA (Allemagne)	Human biomonitoring-level I (HBM-I) Human biomonitoring-level II (HBM-II)	Reference values (RV₉₅)

Annexe 8 : Grille d'évaluation des études épidémiologiques aux fins de l'élaboration de VR

La grille sera idéalement complétée par deux experts respectivement pour le volet "effet" et le volet "exposition". Il est laissé à l'appréciation de chaque expert les champs à remplir dans la grille selon leurs compétences. Cette grille fera l'objet d'une phase test qui pourra conduire à une version révisée.

							Analyse du risque de biais par l'approche OHAT
Logistique	Nom du relecteur						
	Date de lecture						
	Saisine associée						
Article	Référence de l'article (dont auteur, date publication, titre de l'étude, journal, DOI)						
	Journal						
	Objectif de l'étude						
	Sources de Financement/lien d'intérêt potentiel						
Design de l'étude	Type d'étude						
	Date de l'étude						
	Type d'effets étudiés						
Population d'étude et suivi	Agent(s) d'exposition						
	Pays						
	Nombre de sujets						
	Description de la population ou des groupes (dont témoins)	Age	sex ratio	CSP	ethnicité	pays, effectif	nom de la cohorte ou de l'étude en objet
	Sélection des individus => Population Profession (activité)						
Effets ou pathologies étudiés	Paramètres de suivi épidémiologique						
	Définition de l'/les effet(s) sanitaire(s) étudié(s)						

	<i>Description de la mesure de l'effet sanitaire</i>		
	<i>Mode de recueil de l'effet sanitaire</i>	<i>moment et lieux (CHU) ; nombre de personnes intervenantes, qualification des intervenants</i>	
	<i>Référence bibliographique supplémentaire décrivant l'effet sanitaire</i>		
Exposition : description générale	<i>Descriptif de l'exposition (profession, activité) ou environnementale</i>		
	<i>Voies d'exposition (respiratoire, cutanée, orale)</i>		
	<i>Utilisation d'EPI</i>		
	<i>Co-expositions possibles</i>		
	<i>Profil et fréquence d'exposition (exposition cumulée ; existence de pics d'exposition etc.)</i>		
	<i>Probabilité d'exposition¹²⁴</i>		
	<i>Méthode d'évaluation quantitative, semi-quantitative ou qualitative des expositions</i>	<i>Prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail, Biométrie (urine, sang, air exhalé...), modélisation, matrice emploi-exposition, expertise individuelle des dossiers, déclaration des sujets ou des proches (téléphone, face-à-face, auto-questionnaire),</i>	
Exposition : Stratégie d'échantillonnage	<i>Pertinence de l'évaluation de l'exposition par rapport à la voie principale de pénétration</i>		
	<i>Dimension de la campagne</i>	<i>Internationale, nationale, régionale, d'un secteur d'activité</i>	
	<i>Nombre et type de sujets exposés, GES (groupes d'exposition similaire)</i>		
	<i>Nombre de sujets ayant fait l'objet de mesures d'exposition</i>		
	<i>Nombre total de mesures</i>		
	<i>Type de prélèvement atmosphérique : (ambiance ou individuel)</i>		
	<i>Prélèvement biologique Moment de prélèvement (jour, heure, fin / début de poste)</i>		
	<i>Représentativité des mesures</i>		
	<i>Adéquation entre le moment et la durée du</i>		

¹²⁴ Dans le cadre des matrices emplois-expositions, le terme probabilité d'exposition désigne la proportion de travailleurs exposés dans l'emploi concerné.

	prélèvement / cinétique du produit		
Exposition : Prélèvements et analyses des échantillons	Références des méthodes de prélèvement et d'analyse		
	Conditions de conservation et transport des échantillons		
	Nombre de laboratoires d'analyses		
	Préparation et traitement de l'échantillon		
	Techniques d'analyse		
	Limites de quantification, de détection		
Analyse statistique	Contrôle de qualité (accréditation, CQE, CQI)		
	Méthodes d'analyse statistique	Types de modèle (linéaire, logistique, Cox, etc.)	
	Traitement des variables d'intérêt		
	Ajustement	oui/non Facteurs de confusion sur quelles variables ?	
	Interactions testées	Résultats bruts ou stratifiés ?	
	Puissance	Calcul a posteriori de la puissance ?	
Résultats	Nombre < LQ ou LD		
	Détails des niveaux	moyenne géométrique ou arithmétique, médiane, écart-type, intervalle de confiance, étendue – maximum, minimum	
	Résultats / Force de l'association observée	Estimation et intervalle de confiance, risques relatifs, Odds ratio... (avec références tableaux et figures)	
	Relation dose-réponse	Toute information en rapport à la relation dose réponse	
	Autres résultats		
Discussion	Informations complémentaires	Méthodes de traitement des données manquantes	
	Autres éléments de la discussion	Sur-appariement, sur-ajustement	
	Biais	Mention de biais de sélection, de classement ... Biais de confusion : mention, méthodes de prise en compte des facteurs	
	Forces		
Conclusions des auteurs	Faiblesses (hors biais)		
	Relation dose -réponse	Toute information en rapport à la relation dose réponse	
	Autres conclusions des auteurs		
Conclusions de l'expert	Risque de biais de confusion « confounding factors » (cotation : ++, +, -, --)*		
	Risque de biais dans l'évaluation de l'exposition (cotation : ++, +, -, --)*		

	Risque de biais dans l'évaluation de l'effet (cotation : ++, +, -, --)*	
	Palier selon la méthode OHAT	
	Références bibliographiques à récupérer	
	Intervention d'un autre expert pour une compétence particulière	
	Existence d'une relation dose-réponse ?	oui/non
	Etude à retenir pour l'expertise	oui/non

*Cotation des critères de biais : ++ = très faible probabilité d'un biais, + = biais peu probable, - = biais possible, -- biais très probable

CHU : Centre hospitalier universitaire, CQE : Contrôle de qualité externe, CQI : Contrôle de qualité interne, CSP : Catégorie socio-professionnelle ; EPI : équipement de protection individuelle, LD : limite de détection, LQ : limite de quantification ; OHAT : Office of Health Assessment and Translation

Annexe 9 : Définitions de l'irritation par inhalation

○ ***Irritation sensorielle***

L'irritation sensorielle est définie comme un effet chimio-sensoriel, c'est-à-dire une interaction entre l'agent chimique et les terminaisons nerveuses sensorielles du nerf trijumeau (Afssut 2007a; G.D. Nielsen, Wolkoff et Alarie 2007). Il s'agit d'un processus extrêmement rapide qui se produit en l'espace de quelques millisecondes entre la stimulation et la réaction. Au regard des effets dose-réponse chez l'Homme et chez les animaux, cette irritation sensorielle apparaît à de plus faibles concentrations que les dommages cellulaires et tissulaires. A de très faibles concentrations, les effets incluent une gêne, une sensation désagréable perçue par l'individu, des sensations de démangeaisons ou de brûlures, piqûres. Ces effets sont totalement réversibles. Dans le cas de périodes d'exposition très courtes par inhalation, la concentration de molécules irritantes dans l'air semble être un paramètre d'influence plus important que la durée d'exposition sur les effets d'irritation sensorielle respiratoire (Shusterman, Matovinovic et Salmon 2006).

Il apparaît cependant aujourd'hui que la stimulation nerveuse prolongée ou répétée peut entraîner une réponse en cascade menant à des effets néfastes chroniques. En particulier, l'inflammation neurogénique semble jouer un rôle important : elle reflète en effet le passage d'effets purement sensoriels, réversibles, à des effets plus généraux et de mécanismes de défense inflammatoires, comme ceux observés dans l'irritation proprement dite ou tissulaire. L'irritation sensorielle doit donc être considérée comme un mécanisme réversible d'alerte et de protection lors d'exposition court terme et peut difficilement être caractérisée lors d'une exposition prolongée ou répétée, compte tenu d'effets lésionnels potentiels. En effet, lors d'expositions répétée ou prolongée et lors de l'établissement du processus douloureux, les tissus vont sécréter des médiateurs chimiques comme la substance P, qui va stimuler les cellules du système immunitaire pouvant conduire à des lésions. Dans ce sens, l'irritation sensorielle pouvant être un préalable à l'irritation tissulaire, Brüning *et al.* suggèrent de considérer les premiers effets observés de l'irritation sensorielle comme une NOAEC (Brüning *et al.* 2014). L'irritation sensorielle peut être notamment quantifiée en mesurant la diminution de la fréquence respiratoire, la fréquence de clignements oculaires, le larmoiement suite à l'inhalation de différentes concentrations d'un irritant. Néanmoins, dès constat de lésions induites par une molécule irritante sans plus de renseignement, le mécanisme d'action de cette molécule ne peut pas être discerné et ne permet pas de trancher entre action irritant sensoriel et irritant local.

D'un point de vue mécanistique, trois systèmes sensoriels enregistrent le contact avec les agents chimiques de l'environnement, l'olfaction (odorat), le goût (perception des saveurs sucrées, salées, acides et amères) et le sens chimique commun de détection des propriétés irritantes ou de l'âcreté. Ces systèmes sont dénommés chimiosensoriels parce qu'ils sont stimulés par des agents chimiques (Savolainen 2012). Les agents chimiques volatils, même inodores, peuvent provoquer à de fortes concentrations, des irritations oculaires, nasales, pharyngées, et laryngées *via* la stimulation des nerfs trijumeaux, vague, ou glossopharyngien. Les réflexes induits par un irritant sensoriel sont la toux, l'écoulement ou la congestion nasale, la rhinorrhée, le dysfonctionnement des sinus ou encore le laryngospasme ainsi que la diminution de la fréquence respiratoire. Selon Alarie, l'irritation des voies respiratoires supérieures et inférieures, appelée par l'auteur irritation sensorielle résulte d'une interaction de l'agent chimique avec les terminaisons nerveuses (nerf trijumeau) (Alarie 1966). Cet auteur a proposé un protocole opératoire permettant de mesurer cet effet *via* la diminution de 50% de la fréquence respiratoire (RD₅₀) chez la souris. Selon Paustenbach, les agents chimiques irritants sensoriels peuvent être définis comme des agents qui produisent temporairement des effets indésirables sur les yeux, le nez et la gorge (Paustenbach 2001). Il est à noter que les effets induits par les irritants sensoriels peuvent précéder des effets délétères plus gênants tels que trachéite, bronchite, bronchospasme ou pneumonie.

- ***Irritation ou irritation locale***

L'irritation ou l'irritation locale est un processus objectivé par l'induction de lésions des tissus ciblés par la molécule incluant des signes inflammatoires ou histopathologiques (atrophie ou hypertrophie cellulaire, métaplasie au niveau du système respiratoire et olfactif, etc.).

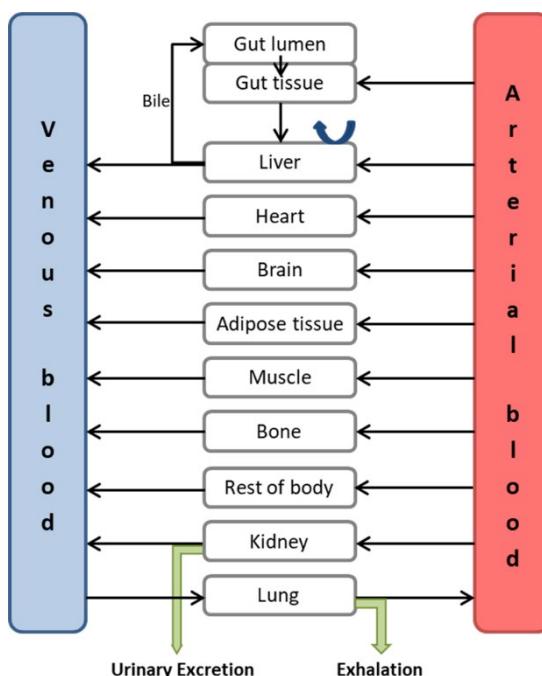
L'irritation respiratoire est caractérisée par une rougeur locale, un œdème, du prurit, qui altèrent le fonctionnement du système respiratoire et s'accompagnent de symptômes tels que la toux, des douleurs, l'étouffement et des difficultés respiratoires (UNECE 2011). L'inflammation des voies respiratoires supérieures, appelée rhinite d'irritation se traduit par une rhinorrhée et/ou une obstruction nasale, un prurit nasal et/ou plus rarement des éternuements (Rosenberg 2008).

L'irritation des voies inférieures peut également provoquer l'apparition de symptômes asthmatiformes non allergiques ou une hyperréactivité des bronches. Elle se traduit par une diminution du diamètre des bronches. En cas d'exposition à de faibles concentrations d'irritants respiratoires, les travailleurs peuvent présenter des irritations des muqueuses. Le syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes (*Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS)* ou syndrome de Brooks) peut survenir après une exposition court terme à des agents irritants respiratoires (Brooks, Weiss et Bernstein 1985). Il s'agit d'un mécanisme toxique, non immunologique, comme en cas d'allergie, sans période de latence. Cet état particulier s'explique par une destruction massive de l'épithélium bronchique avec persistance de l'inflammation, libérant un certain nombre de médiateurs, provoquant une modification de la perméabilité microvasculaire et une hypersécrétion des muqueuses. Cet asthme se manifeste lors d'une exposition massive ou après plusieurs heures. Une fois apparu, l'asthme est exacerbé, non pas par une nouvelle exposition (plus faible) à l'agent chimique, mais par toute exposition irritante pour les voies respiratoires (fumée de cigarettes, produits d'entretien, air froid, etc.). Cet asthme peut durer plusieurs années.

Pour certains agents chimiques, quelques auteurs ont fait état de survenue d'asthme induit par de plus faibles concentrations que celles observées initialement mais répétées (Chang-Yeung *et al.* 1994; Kipen, Blume et Hutt 1994; Tarlo et Broder 1989). De très nombreux agents ont été rapportés dans la survenue de cet asthme induit par les irritants telles que divers acides, des aldéhydes ou des oxydes (Rosenberg 2000). La plupart des agents irritants pour les voies respiratoires ont également un effet délétère pour le parenchyme pulmonaire quand ils sont inhalés à fortes doses. En effet, l'inflammation aiguë du parenchyme pulmonaire, qui se manifeste notamment dans le cas de la pneumopathie chimique ou de l'œdème pulmonaire, est considérée comme plus dangereuse que l'irritation respiratoire.

Annexe 10 : Modèle PBK

L'OMS décrit les modèles cinétiques comme étant des « *descriptions mathématiques simulant la relation entre le niveau d'exposition externe et la concentration d'un agent chimique dans les matrices biologiques au fil du temps. Les modèles cinétiques prennent en compte l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de l'agent administré et de ses métabolites* ». Les modèles cinétiques fondés sur la physiologie reposent sur une approche compartimentale représentant le corps en compartiments qui correspondent aux organes et tissus reflétant les déterminants de la cinétique de l'agent chimique dans le sang ou tissus spécifiques (Figure 46). Ils sont définis comme « *un modèle qui estime la dose au tissu cible en tenant compte de la vitesse d'absorption dans l'organisme, de la distribution et du stockage dans les tissus, le métabolisme et l'excrétion sur la base de l'interaction entre des déterminants critiques physiologiques, physico-chimiques et biochimiques* » (OMS 2010a).



Les voies d'absorption des agents chimiques peuvent être orale, intraveineuse, par inhalation, intramusculaire ou sous-cutanée. On suppose que le métabolisme se produit uniquement dans le foie (flèche bleue). L'élimination de l'agent peut se faire par excréition urinaire (rein), par ingestion (lumière intestinale) ou par expiration (poumon).

Figure 46 : Schéma d'un modèle PBK générique

Ces modèles sont traditionnellement utilisés pour effectuer des extrapolations d'une voie d'exposition à une autre (par exemple, de l'exposition intraveineuse à l'exposition orale), entre différentes espèces ou entre des sous-groupes (par exemple, des adultes en bonne santé à des patients ou des enfants). Les modèles PBK peuvent également être utilisés de manière inverse (*reverse dosimetry*) pour estimer l'exposition d'une population à des agents chimiques en comparaison avec les données de biosurveillance (Darney *et al.* 2018).

Les modèles PBK peuvent présenter différents degrés de complexité. Compte tenu du nombre d'organes ou de tissus et du fait qu'ils sont décrits comme des compartiments homogènes (limités par la perfusion) ou limités par la diffusion entre les milieux extra- et intra-cellulaires, un coefficient de perméabilité est appliqué. Toutefois, il est généralement reconnu que le modèle le plus simple possible (tenant compte du contexte : expositions et organes cibles) est préférable, tandis que les modèles complexes sont utilisés lorsque cela est nécessaire et que les données d'entrée suffisantes sont disponibles (Bois, Jamei et Clewell 2010; Paini *et al.* 2019).

Les paramètres physiologiques comme les volumes tissulaires, les flux sanguins perfusant les compartiments ou encore le poids corporel sont indépendants de l'agent étudié. Ces valeurs sont fonction de l'espèce (rongeurs, animaux de rente, humains, etc.) et du poids de l'animal ou de l'Homme. Ces données peuvent être issues de la littérature (Brown *et al.* 1997; Lautz, Dorne, *et al.* 2020; Lautz, Hoeks, *et al.* 2020; Lautz, Nebbia, *et al.* 2020; Lautz *et al.* 2019) ou encore d'applications web permettant de simuler à façon des populations humaines virtuelles (McNally *et al.* 2015). Les autres paramètres physicochimiques et biochimiques tels que les coefficients de partage ou les constantes métaboliques, dépendent quant à eux directement de l'agent. Ils peuvent provenir de la littérature, d'études expérimentales *in vivo* ou *in vitro* à l'aide de modèles d'extrapolation quantitatifs *in vitro* *in vivo* (QIVIVE) ou encore de modèles QSAR (Madden *et al.* 2019; Williams *et al.* 2021). En l'absence de donnée pour un agent spécifique, l'utilisation d'un modèle PBK pour un agent chimique analogue peut aider à renseigner l'évaluation du risque par une approche read-across (Paini, Worth, *et al.* 2021).

Les modèles dynamiques sont des « descriptions mathématiques simulant la relation entre une dose biologiquement efficace et l'apparition d'une réponse tissulaire dans le temps »(OMS 2010a). La combinaison d'un modèle cinétique et d'un modèle dynamique (PBK/D) permet d'estimer la concentration interne d'un agent chimique et de ses métabolites, ainsi que de sa toxicité, en intégrant la variabilité cinétique et dynamique de la population. Ces modèles permettent notamment de réduire l'incertitude pour l'évaluation des risques des agents chimiques selon le niveau de connaissance des processus cinétiques et dynamiques (Efsa 2014b). L'intégration de données *in vitro* cinétiques et/ou dynamiques dans les modèles PBK/D, ainsi qu'une connaissance approfondie de la variabilité inter- et intra-espèce dans les processus cinétiques et dynamiques (liés à l'âge et aux différences inter-phénotypiques) font partie des étapes clés pour le développement des nouvelles approches méthodologiques d'évaluation des risques (*Next Generation Risk Assessment, NGRA*) (Darney 2020; Kasteel 2021; Lautz, Dorne, *et al.* 2020; Lautz, Hoeks, *et al.* 2020; Lautz, Nebbia, *et al.* 2020; Testai *et al.* 2021).

En vue d'une utilisation des modèles PBK et de leur caractérisation de façon harmonisée et transparente, l'OCDE a publié des lignes directrices pour la validation des modèles PBK développés à partir de données *in vitro* et *in silico* (OCDE 2021; Paini, Tan, *et al.* 2021). Ce document est construit sur la base de guides provenant de plusieurs agences nationales et internationales (EMA 2018; OMS 2010a; US EPA 2006a; US FDA 2018). Ce document traite des étapes de travail pour le développement, l'établissement de rapports et la diffusion des modèles PBK visant à faciliter la discussion entre les développeurs des modèles et les évaluateurs de risques. Des stratégies de validation sont fournies pour les situations pauvres en données, lorsque les données cinétiques *in vivo* font défaut, ainsi qu'une checklist pour la validation des modèles PBK.

L'usage de tels modèles permet également de réaliser des évaluations des risques sans passer par des données animales en faisant appel à des outils de prédiction de la cinétique humaine. Ces approches PBK, lorsqu'elles sont réalisées en utilisant des codes libres (*open source*) participent à crédibiliser et à augmenter la transparence des étapes d'évaluation des risques (Bessemens *et al.* 2014). La plateforme Efsa R4EU (r4eu.efsa.europa.eu) héberge un outil de modélisation cinétique « TKplate » dont les codes sont libres d'accès (Bossier, Cortiñas-Abrahantes, *et al.* 2023; Bossier, Spyropoulos, *et al.* 2023; Efsa 2023). Il intègre à ce jour des modèles cinétiques à un compartiment, des modèles PBK génériques pour plusieurs espèces d'animaux de rente (porcs, bovins, moutons et poulets), animaux de laboratoire (souris, rats mâles et femelles, lapins et chiens beagle) ainsi que pour l'Homme. Les propriétés physico-chimiques d'agents spécifiques sont issues de la base de données CompTox (Williams *et al.* 2021) et permettent de calculer automatiquement les coefficients de partage à l'aide d'un modèle QSAR. La clairance hépatique humaine peut être renseignée manuellement ou calculée depuis des données *in vitro* par un modèle QIVIVE en tenant compte de la variabilité interindividuelle voie métabolique spécifique (Testai *et al.* 2021).

Annexe 11 : Synthèse des positions des différents organismes sur l'applicabilité des VTR aux enfants

• Sensibilité potentielle des enfants aux agents 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 agents 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 certains agents chimiques du fait notamment d'une plus grande quantité d'air inhalé, d'eau et d'aliments ingérés¹²⁵ et de comportements spécifiques (par exemple contact main-bouche, etc.).

Par ailleurs, un agent 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 agents 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 agents chimiques.

En 1993, dans son rapport intitulé « *Pesticides in diet of infants and children* », le 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 (National Research Council Committee on Pesticides in the Diets of Infants Children 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).

• Différence de sensibilité des enfants aux agents 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 (Ecetoc 2005; OMS 2006b) :

- 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) dont les très jeunes enfants (2 - 4 ans) et les 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, il est considéré, pour des raisons pragmatiques, comme « enfants » les populations 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'un agent chimique. Les différences de toxicocinétique entre le jeune enfant et l'adulte sont résumées dans le tableau ci-dessous.

¹²⁵ Relativement à leur masse.

Tableau 30 : Principales différences toxicocinétiques entre l'enfant et l'adulte (Ecetoc 2005; Ineris 2010; KEMI 2003; National Research Council Committee on Pesticides in the Diets of Infants Children 1993; OEHHA 2008; RIVM 2002; Danish EPA 2001)

ABSORPTION	
Tractus gastro-intestinal	<p>Par voie orale, les enfants sont plus exposés que les adultes car ils consomment plus d'eau¹²⁶ (consommation environ 2-5 fois plus importante chez le nourrisson en fonction du poids corporel) et d'aliments (besoins énergétiques et consommation alimentaire relative 3-4 fois plus importants chez les nourrissons que chez les adultes) et l'ingestion de sols est plus importante (comportement main-bouche).</p> <p>Des facteurs spécifiques aux enfants peuvent influencer l'absorption des agents tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le pH gastrique : pH gastrique plus élevé à la naissance (presque neutre à la naissance lié 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 ; - 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 la dose qui passe dans la circulation systémique et la vitesse de passage ; - une motilité gastro-intestinale réduite et plus irrégulière par rapport aux adultes ; - 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 ; - la paroi intestinale est plus perméable aux macromolécules chez les nouveau-nés ; - la flore bactérienne intestinale est mise en place rapidement après la naissance mais change de composition au fil du temps ; - la composition de la bile et du flux biliaire.
Pulmonaire	<p>Volume d'air inhalé.kg pc⁻¹.min⁻¹ 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 activité respiratoire augmentée → absorption d'agents 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 continuent leur maturation pendant l'enfance avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une augmentation du nombre d'alvéoles jusqu'à environ 8 ans (10 millions à la naissance, 300 millions vers 8 ans) suivie par une augmentation de leur taille ; - une augmentation de la surface alvéolaire importante pendant les 2 premières années de vie (3 m² à la naissance, 75 m² à l'âge adulte) ; - 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) ; - la vascularisation pulmonaire est moins étendue chez les nouveau-nés par rapport aux adultes. <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>
DISTRIBUTION	
Masse hydrique totale	Proportionnellement plus importante chez les nouveau-nés et les enfants (environ 75% chez les nouveau-nés, 40-60% 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 agents chimiques lipophiles et hydrophiles dans l'organisme entre les adultes et les enfants. Par exemple, chez l'enfant, la

¹²⁶ Relativement par rapport à leur masse.

	majorité des agents chimiques hydrosolubles ont proportionnellement un plus grand volume de distribution et une clairance moins rapide que chez l'adulte.
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 qui 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 la fraction de l'agent chimique liée aux protéines plasmatiques pourrait augmenter sa distribution tissulaire et donc son potentiel toxique. En revanche, une faible liaison aux protéines plasmatiques pourrait aussi augmenter l'élimination (en particulier rénale) d'un agent chimique et par conséquent son potentiel toxique.
Poids relatifs des organes	Poids relatif du foie varie considérablement au cours de la vie (chez le nouveau-né 37g.kg ⁻¹ et chez l'adulte 25 g.kg ⁻¹). 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.
METABOLISME	
Métabolisme hépatique	<p>La capacité hépatique est environ 1/3 de la capacité adulte 3 mois après la naissance et atteint la capacité adulte vers 2 ans.</p> <p>Les enzymes de biotransformation sont fonctionnels à différents moments.</p> <p>Les niveaux de cytochrome P450 (CYP P450) (phase I) sont plus faibles chez les nouveaux nés et les adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la maturation du CYP2D6 se fait au cours des premières heures, celle du CYP3A4 dans les premiers jours, du CYP1A2 dans les premiers mois ; - les concentrations du CYP2E1 augmentent graduellement après la naissance pour atteindre 1/3 du niveau adulte à 1 an et le niveau adulte vers 10 ans ; - faible niveau hépatique de CYP2D6 chez le fœtus puis augmente après la naissance à environ les 2/3 du niveau adulte entre 1 mois et 5 ans. - les CYP2C9 et 2C19, les plus abondants des CYP 2 dans le foie adulte, apparaissent dans la première semaine après la naissance (environ 30% des niveaux adultes jusqu'à 1 an) ; - le CYP1A2 apparaît entre 1 et 3 mois et atteint 50% du niveau adulte à 1 an. <p>L'activité des enzymes de la phase II est généralement réduite à la naissance ce qui pourrait entraîner de plus faible détoxicification et élimination chez les enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - capacités de glucuronidation très faibles chez les nouveau-nés (activité 2,5 fois plus faible à la naissance/adulte) qui atteignent le niveau adulte vers 3-4 ans, - acétylation et sulfatation plus importantes que la glucuronidation chez les nouveau-nés et atteignent rapidement le niveau adulte ; - activité de l'estérase 2 à 10 fois plus faible chez les nouveau-nés / adultes ; - maturation complexe des capacités métaboliques du glutathion : les iso-enzymes maturesnt à différents moments ; <p>→ Au niveau hépatique, le taux de détoxicification (ou activation) pourrait être moins efficace et les temps de demi-vie des xénobiotiques allongés chez les nouveau-nés.</p>
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 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	Capacité à éliminer les agents chimiques dans la bile chez les nouveau-nés diminuée.
Voies biliaires	La sécrétion des acides biliaires est faible chez les nouveau-nés et atteint des niveaux adultes vers 6 mois.
Poumons	Débit respiratoire proportionnellement augmenté 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'aérosols et d'autre part, une augmentation du potentiel pour éliminer ces toxiques ou leurs métabolites par expiration.

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 agents chimiques, peuvent avoir un impact sur le développement. En général, la sensibilité des effets dépend de l'agent 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 : pleinement 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 agents 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 agents 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 organismes 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.

- **Organismes dont 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 (Chou, Holer et Rosa 1998; Pohl et Abadin 1995; Santé Canada 1994; US EPA 2002b, 2009). Un des facteurs d'incertitude appliqué à la dose critique, le facteur d'incertitude interindividuelle (FI_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 FI_H de 10 par défaut pour prendre en compte cette

variabilité interindividuelle et protéger toute la population, y compris les populations les plus sensibles. 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)¹²⁷ 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 agents chimiques. 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 2012b) (Figure 47). En effet, les valeurs de l'approche TTC sont exprimées en $\mu\text{g}.\text{personne}^{-1}.\text{j}^{-1}$ 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.

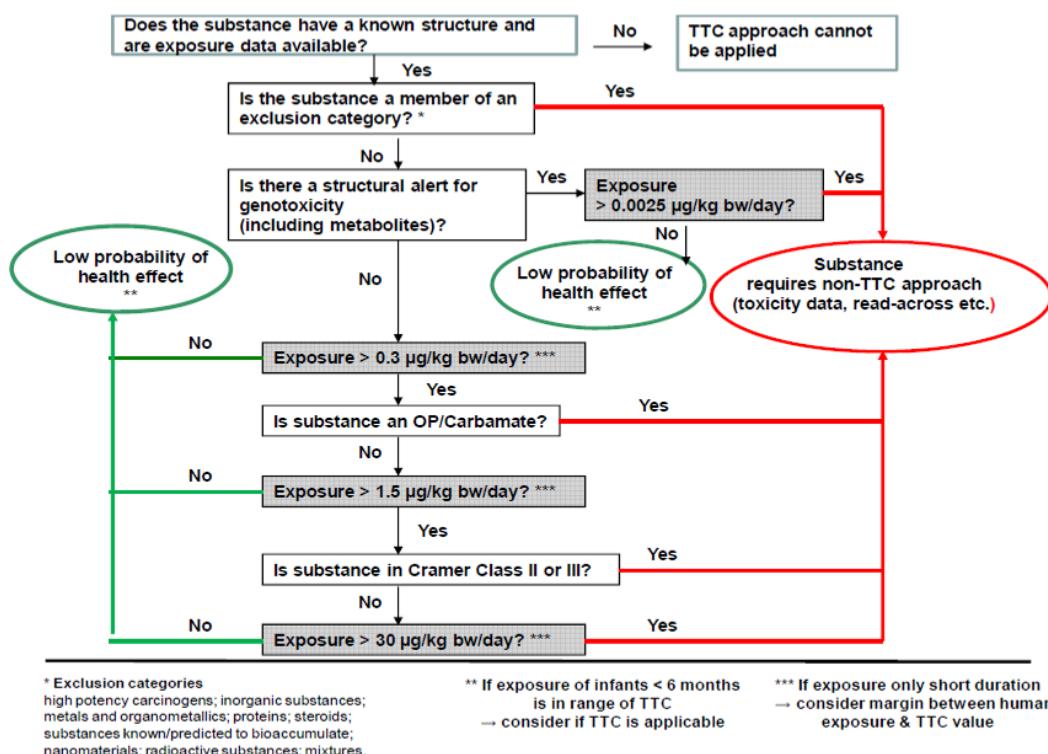


Figure 47 : Schéma global de l'approche TTC appliquée par l'Efsa (Efsa 2012b)

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

Certains organismes, tels que le Danish EPA, l'agence suédoise des produits chimiques (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

¹²⁷ Outil d'évaluation des risques fondé sur le principe d'établir un seuil d'exposition humaine pour les agents 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 fondé sur la structure chimique et la toxicologie connue des agents chimiques qui partagent des caractéristiques structurelles similaires.

physiologiques (masse, taille) et enzymatiques sont différents. En effet, certains paramètres peuvent affecter la susceptibilité des enfants aux agents 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 agents 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 agents chimiques. Les enfants constituent donc une sous-population sensible aux agents 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 d'incertitude supplémentaire, soit l'application de la VTR à partir d'un certain âge, soit la construction de VTR spécifiques.

- Organismes recommandant l'application d'un facteur additionnel pour protéger les populations sensibles dont les enfants

Le premier organisme à préconiser l'application d'un facteur d'incertitude 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 (National Research Council Committee on Pesticides in the Diets of Infants Children 1993). Le NRC reconnaît que les organes et systèmes en cours de maturation des enfants pourraient être plus susceptibles aux effets des agents 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* de 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* a considéré que le facteur d'incertitude interindividuelle 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 (US EPA 1999). Cependant, lorsque des données spécifiques sur la santé des enfants ne sont pas disponibles ou inadaptées 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 d'incertitude de 10 a été ajouté lors de l'élaboration de la VTR afin de prendre en compte la toxicité pré-natale et post-natale de ces pesticides ou lorsque les données toxicologiques et celles liées à l'exposition sont jugées incomplètes (INSPQ 2007; KEMI 2003; Danish EPA 2001).

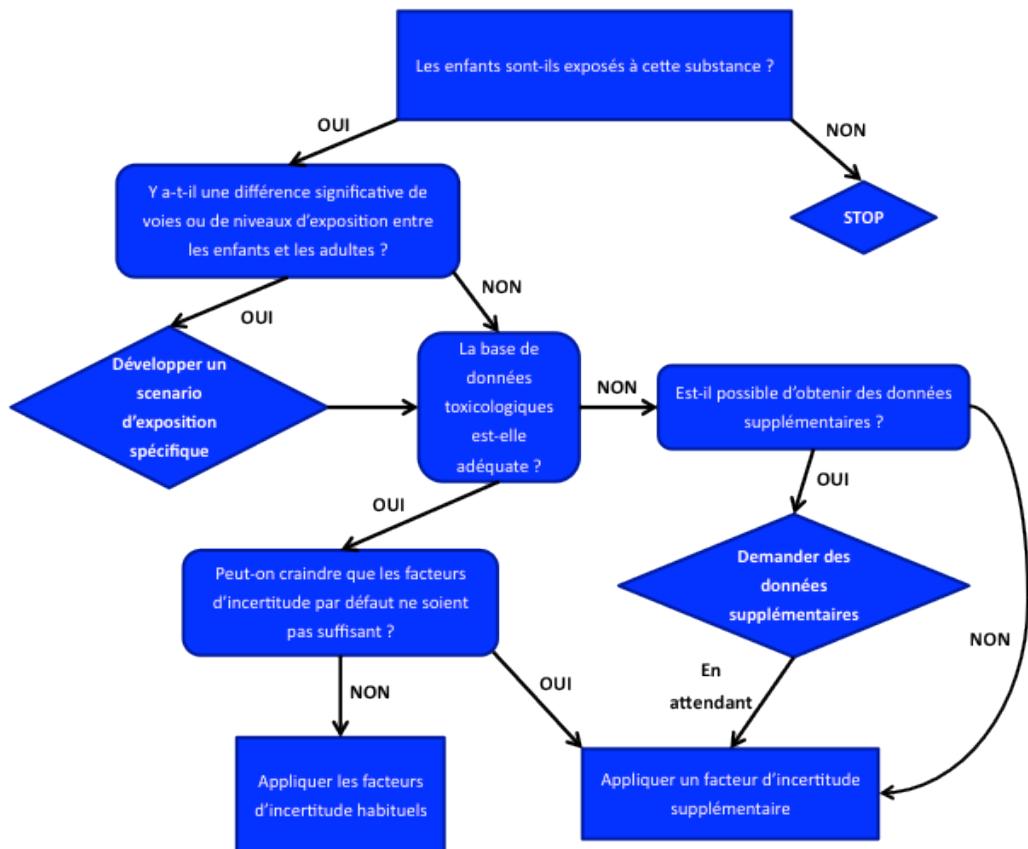
Renwick *et al.* ont étudié la variabilité toxicocinétique et la variabilité toxicodynamique de manière séparée, à l'aide de plusieurs études réalisées chez l'adulte sain et a montré que les différences toxicocinétiques étaient généralement plus importantes que les différences toxicodynamiques et qu'un facteur de 4 était suffisant pour prendre en compte la variabilité toxicocinétique de 99 % des individus adultes sains pour 80 % des agents chimiques étudiés. D'autres études (Dorne, Walton et Renwick 2001; Dorne *et al.* 2002; Renwick, Dorne et Walton 2000)(Walton *et al.* 2001 cité dans (Afsset 2007b) ont ensuite évalué la validité du facteur de 3,16 proposé par l'OMS pour les différences toxicocinétiques (F_{LIH-TK}), en utilisant des données humaines sur la cinétique de certains médicaments métabolisés par le CYP 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 les femmes enceintes à terme (50 % des individus non couverts). Les auteurs proposaient l'application d'un facteur supplémentaire pour les agents substrats du CYP 1A2 lorsque les populations cibles étaient les nouveau-nés. De même pour les agents chimiques métabolisés par le CYP 2D6, ils précisaien 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 2007b).

En 2001, le **Danish EPA** a fortement recommandé la conduite d'une évaluation de risque spécifique aux enfants, y compris les enfants à naître, pour les agents chimiques présents 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 supplémentaires dans la fixation de VTR (choix d'un facteur d'incertitude supplémentaire) pour des agents présents dans des produits destinés aux enfants (Danish EPA 2001).

En Suède, le **KEMI** 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 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 FI_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 FI_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 sensibilité. 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 agents chimiques, des effets mis en évidence, des mécanismes d'action et des expositions. En effet, le moment de l'exposition à un agent chimique peut être un facteur important au regard 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 agents 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 agents 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 interindividuelle FI_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, 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'un agent chimique (Figure 48).



En 2008, dans son guide méthodologique pour dériver des REL (*Risk Exposure Level*) 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 prédictive par des études toxicologiques ou épidémiologiques de taille raisonnable). Cependant, l'**OEHHA** essaie dans la mesure du possible d'identifier à partir de la littérature les différentes sous-populations vulnérables pour chaque agent chimique 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 PBK ou d'adapter la valeur du facteur d'incertitude interindividuelle FI_H pour protéger cette population sensible. Classiquement, quand les données sont insuffisantes pour développer un modèle PBK fiable, un facteur d'incertitude interindividuelle est appliqué pour prendre en compte la variabilité dans la population humaine, y compris les susceptibilités aux agents 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 FI_H (FI_{H-TK}) (valeur par défaut égale à $\sqrt{10}$). Dans le cas de gaz agissant au niveau systémique et de particules induisant une exposition systémique par dissolution ou absorption au niveau pulmonaire ou par le tractus gastro-intestinal, l'**OEHHA** applique un FI_{H-TK} supplémentaire de 10 par défaut aboutissant à un FI_{H-TK} total de 30. Pour les gaz agissant au niveau du site d'entrée sans activation métabolique ou processus cinétique complexe, l'**OEHHA** préconise l'application d'un FI_{H-TK} de $\sqrt{10}$. Ces facteurs additionnels ne sont pas appliqués quand les niveaux d'exposition sont estimés à partir d'une étude incluant l'évaluation d'un sous-groupe de population sensible ; un FI_{H-TK} de 1 par défaut est alors jugé approprié. En ce qui concerne la composante toxicodynamique, l'**OEHHA** propose d'appliquer un FI_{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 SCF, les DJA doivent couvrir l'ensemble de la population. Pour ce faire, elles sont établies pour protéger le sous-groupe de la population la plus sensible en se basant sur l'effet le plus sensible. Les facteurs d'incertitude utilisés pour dériver une DJA couvrent entre autres les différences inter-espèces et intra-espèce (grossesse, âge, etc.)(OMS 2009a). 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 /fœtus 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 un agent chimique 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 2009a).

Les conclusions du colloque ILSI Europe (ILSI 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 2009a).

- Construction de VTR spécifiques aux enfants

Dans le cadre du règlement REACH, des DNEL peuvent être dérivées pour différentes populations (population générale et population professionnelle) (ECHA 2012). 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'un agent chimique. 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 relations structure activité (SAR) ;
- il manque des données chez des animaux juvéniles.

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

L'**OEHHA** a été mandatée 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 agents chimiques les plus problématiques pour lesquels il existe des sensibilités physiologiques spécifiques aux enfants. Avant que ne soient listés les agents les plus préoccupants, l'OEHHA a publié des HGV pour 5 agents chimiques¹²⁸. Les HGV établies devraient être utilisées dans les évaluations de risque dans les écoles californiennes existantes ou en projet.

¹²⁸ cadmium, chlordane, heptachlore/ époxyde d'heptachlore, méthoxychlore et nickel

L'OEHHA s'est focalisée dans un premier temps sur l'évaluation des effets non cancérogènes des agents chimiques identifiés 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 respiratoire. Ces valeurs 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 un agent 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 d'incertitude 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 études clés 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 de 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. L'OEHHA a élaboré des ChRD pour 12 agents chimiques ¹²⁹.

¹²⁹ chRD pour : atrazine = $6 \cdot 10^{-3}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; cadmium = $1,1 \cdot 10^{-5}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; chlordane = $3,3 \cdot 10^{-5}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; chlorpyrifos = 10^{-4} mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; deltaméthrine = 10^{-4} mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; heptachlore = $3 \cdot 10^{-5}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; époxyde d'heptachlore = $1,3 \cdot 10^{-5}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; plomb = 1 µg.dL⁻¹ sang ; manganèse = $3 \cdot 10^{-2}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; méthoxychlore = $2 \cdot 10^{-5}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; nickel = $1,1 \cdot 10^{-2}$ mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; pentachlorophénol = 10^{-3} mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; disponibles sur http://oehha.ca.gov/public_info/public/kids/chrd.html, consulté le 19/12/2023

Tableau 31 : 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	Références
US EPA (USA)	VTR élaborées protègent toute la population (FI_H)		(US EPA 2002b, 2009)
ATSDR (USA)			(Chou, Holer et Rosa 1998; Pohl et Abadin 1995)
Santé Canada (Canada)			(Santé Canada 1994)
NRC (USA)	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.	(National Research Council Committee on Pesticides in the Diets of Infants Children 1993)
Danish EPA (Danemark)		Recommandation de prendre des mesures de sécurité supplémentaires 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)
KEMI (Suède)		Suggestion d'appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire de 1 à 10 pour prendre en compte le manque de données pour évaluer la susceptibilité des enfants (dont les enfants à naître)	(KEMI 2003)
RIVM (Pays-Bas)		Recommandation de vérifier systématiquement que les enfants sont suffisamment protégés par le facteur d'incertitude par défaut FI_H et, le cas échéant, utiliser au cas par cas un facteur additionnel pour protéger des populations sensibles dont les enfants (arbre de décision).	(RIVM 2002, 2007)
OEHHA (USA)		Pour VTR par inhalation : adapter le FI_H pour protéger les populations sensibles en \geq le FI_{H-TK} (valeur par défaut égale à $\sqrt{10}$) : <ul style="list-style-type: none"> - pour gaz agissant au niveau systémique et particules qui induisent une exposition systémique par dissolution ou absorption au niveau pulmonaire ou par le tractus gastro-intestinal : FI_{H-TK} supplémentaire de 10 par défaut → $FI_{H-TK} = 30$; - pour gaz agissant au niveau du site d'entrée sans activation métabolique ou processus cinétique complexe, $FI_{H-TK} = \sqrt{10}$. 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 ($FI_{H-TK} = 1$ par défaut). \geq de la composante toxicodynamique : application d'un $FI_{H-TD} > \sqrt{10}$ (valeur par défaut)	(OEHHA 2008)
Jecfa – FAO/OMS	VTR existantes ne protègent pas les populations les plus sensibles → Application de 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 2009a)
ECHA (Union Européenne)	VTR existantes ne protègent pas les populations les plus sensibles →	Dans le cadre de REACH, possibilité de construire des DNEL spécifiques d'une sous-population, dont les enfants.	(ECHA 2012)

	Construction de VTR spécifiques aux enfants	Ajout d'un facteur d'incertitude > FI _H de 10 par défaut quand les 2 critères suivants sont remplis : - existence d'effets sur des organes ou 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 SAR, - manque de données chez des animaux juvéniles.	
OEHHA (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 agents chimiques environnementaux cancérogènes, peut être différent du risque suite à une exposition à l'âge adulte. L'exposition à des cancérogènes 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 cancérogènes. 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 représentent une population cible de cellules somatiques capables de transmettre les modifications de l'ADN lors de futures divisions cellulaires ;
- une plus grande sensibilité aux cancérogènes 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 altérations de l'immunité, des différences dans l'absorption intestinale, l'excrétion biliaire et rénale, la distribution dans le sang et les graisses ou l'activité de systèmes enzymatiques pouvant activer ou détoxifier les cancérogènes.

Des données chez l'Homme et chez l'animal sur plusieurs cancérogènes (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, l'UBA (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 cancérogènes sur la réponse cancérogène 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'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 prouvées, l'impact d'une exposition sur les enfants est supérieur à celui sur les 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 cancérogènes. Entre 1999 et 2001, l'UBA a voulu clarifier la question de la plus forte sensibilité des enfants concernant les effets cancérogènes. Dans ce cadre, les expériences fondées notamment sur les expositions aux radiations et à des agents chimiques¹³⁰ ont été prises en compte.

Le taux de divisions cellulaires est significativement augmenté dans les organes des individus juvéniles exposés aux agents chimiques cancérogènes par rapport à des individus adultes. La

¹³⁰ chlorure de vinyle, nitrosamines, nitroamides, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), 2-acétylaminofluorène, benzidine, aflatoxine B1, cycasine, saccharine, uréthane, nickel, etc.

fixation des dommages d'ADN pré-mutagènes et une plus forte division cellulaire renforcent la cancérogenèse de manière synergique. L'exposition à des agents cancérogènes 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 agents cancérogènes pour lesquels la mutagénicité 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 agents chimiques cancérogènes et mutagènes entraîne une plus forte incidence de tumeurs.

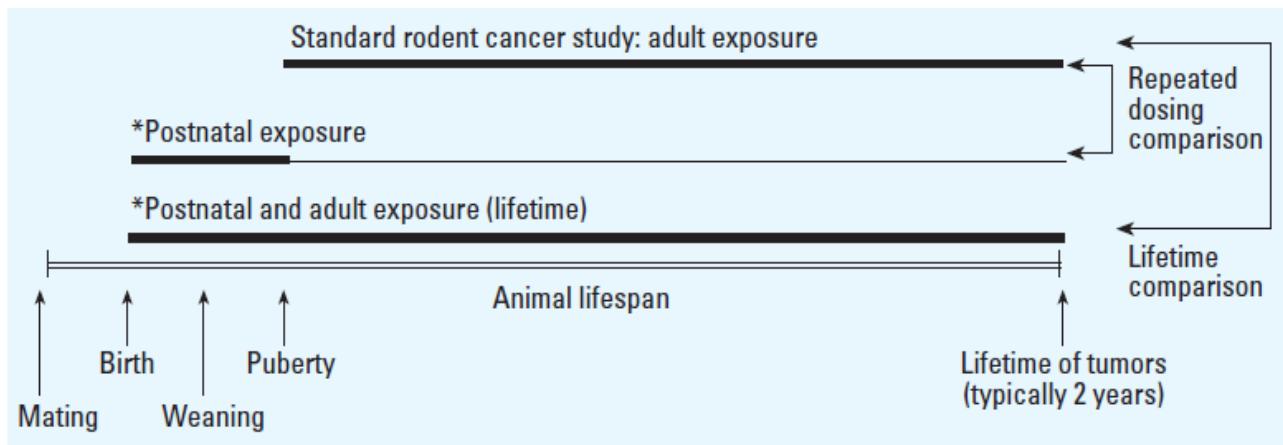
L'UBA recommande de considérer un risque de cancer accru chez les enfants exposés à des agents chimiques cancérogènes et mutagènes. La VTR applicable (ERU, *Unit Risk* ou *Slope factor*) est alors à multiplier par un facteur de 10 pour les enfants âgés de 0 à 5 ans ou d'un facteur de 2 pour les enfants 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 (National Research Council Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants 1994). Pour l'estimation du risque cancérogène, 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 sont disponibles et appropriées. En 2005, l'**US EPA** a proposé une nouvelle méthode de construction de VTR pour les agents chimiques cancérogènes (US EPA 2005a), accompagnée d'un document traitant de la prise en compte d'une éventuelle plus grande sensibilité aux agents chimiques cancérogènes 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 ERU élaborés sur la base d'études chez l'adulte pour évaluer les risques cancérogènes associés à une exposition précoce. Parmi plusieurs centaines d'études de cancérogénèse animale, 67 agents chimiques cancérogènes ont été identifiés mais seuls 18 d'entre eux ont été sélectionnés pour intégrer l'analyse quantitative.

Ces études de cancérogénèse ont été triées selon différents scénarios d'exposition (Figure 49) :

- « 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) comparée 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 49 : 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 agents chimiques étaient associés à des expositions répétées en période post-natale précoce et à l'âge adulte (*repeated dosing comparison*), huit agents chimiques à des expositions vie entière et à l'âge adulte (*lifetime comparison*) et huit agents chimiques à des expositions aiguës.

Pour chacun des 18 agents présentant des données quantitatives, une évaluation du mode d'action selon une approche évolutive du niveau de preuve (*weight of evidence*) a été réalisée. De nombreux modes d'action ont été identifiés. Six de ces agents agissaient selon un mode d'action non mutagène et 12 selon un mode d'action mutagène (Tableau 32). Sur les 12 agents mutagènes, des études à expositions répétées et vie entière étaient identifiées pour 6 d'entre eux et des études aiguës pour 8 agents. L'ensemble de ces agents chimiques, à l'exception de l'éthylnitrosourée (ENU) et de la N-méthylnitrosourée (MNU), nécessitait une activation métabolique pour former la substance active cancérogène.

Tableau 32 : Liste des agents chimiques considérés dans l'analyse quantitative pour lesquelles des expositions chez des animaux juvéniles et à l'âge adulte sont rapportées dans une même expérience (Barton et al. 2005)

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	Lifetime exposure	X
	Vesselinovitch et al. 1984	Acute exposure	
Dimethylbenz[a]anthracene	Meranze et al. 1969	Acute exposure	X
	Pietra et al. 1961	Acute exposure	
	Walters 1966	Acute exposure	
Dimethylnitrosamine	Hard 1979	Acute exposure	X
Diphenylhydantoin, 5,5-	Chhabra et al. 1993b	Repeat dosing	
		Lifetime exposure	
Ethynitrosourea	Naito et al. 1981	Acute exposure	X
	Vesselinovitch et al. 1974	Acute exposure	
	Vesselinovitch 1983	Acute exposure	
Ethylene thiourea	Chhabra et al. 1992	Repeat dosing	
		Lifetime exposure	
3-Methylcholanthrene ^a	Klein 1959	Repeat dosing	X
<i>N</i> -Methylnitrosourea	Terracini and Testa 1970	Acute exposure	
	Terracini et al. 1976	Acute exposure	X
Polybrominated biphenyls	Chhabra et al. 1993a	Repeat dosing	
		Lifetime exposure	
Safrole	Vesselinovitch et al. 1979a	Repeat dosing	
		Lifetime exposure	X
Urethane	Chieco-Bianchi et al. 1963	Acute exposure	
	Choudari Kommineni et al. 1970	Acute exposure	X
	De Benedictis et al. 1962	Acute exposure	
	Fiore-Donati et al. 1962	Acute exposure	
	Klein 1966	Acute exposure	
		Lifetime exposure	
	Liebel et al. 1964	Acute exposure	
	Rogers 1951	Acute exposure	
Vinyl chloride	Maltoni et al. 1984	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 un agent cancérogène au début de la vie et à l'âge adulte. Il a ainsi été calculé, pour chaque agent chimique, 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 (Tableau 33). 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 33 : 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
Chemicals with mutagenic mode of action							
Repeated		4	10.5	0.12	111	45	42
Lifetime		3	8.7	0.18	79	6	67
	Combined repeated and lifetime	6	10.4	0.12	111	51	45
Acute	Combined	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
Chemicals with nonmutagenic mode of action							
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 agents non mutagènes :

- la moyenne géométrique des ratios calculés à partir des études répétées était de 2,2 (IC_{95%} = 0,06-13) ;
- la moyenne géométrique des ratios calculés à partir des études vie entière était de 3,4 (IC_{95%} = 0,15-36).

Ces résultats indiquent qu'une exposition pendant l'enfance à des cancérogènes 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 agents chimiques mutagènes (Figure 50) :

- la moyenne géométrique des ratios calculés à partir des études répétées et vie entière était de 10,4 (IC_{95%} = 0,12-111). 42% des ratios calculés étaient supérieurs à 1 ;
- la moyenne géométrique des ratios calculés à partir des études aiguës était de 1,5 (IC_{95%} = 0,011-178).

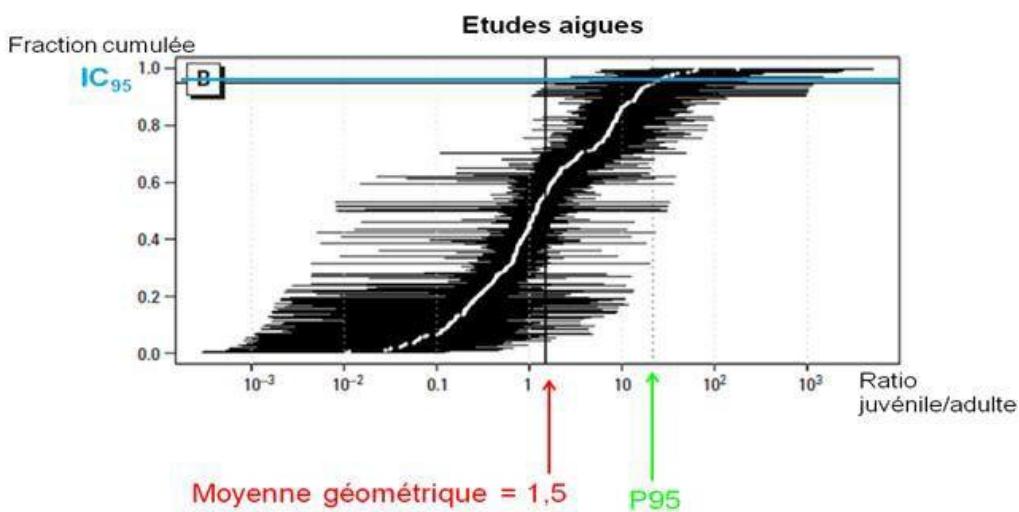
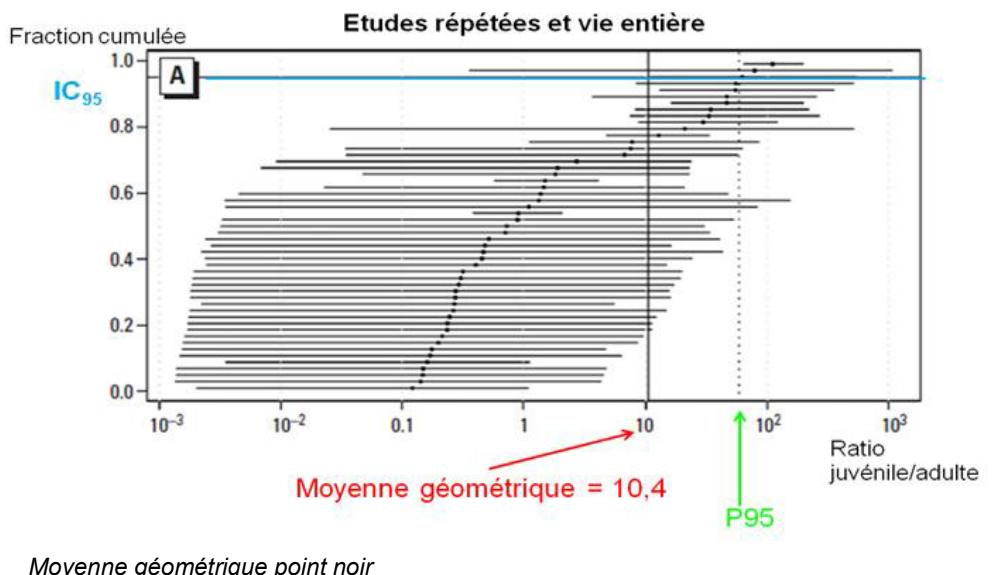


Figure 50 : Représentation graphique des ratios des risques cancérogènes chez l'enfant par rapport aux adultes (moyenne géométrique et 95^{ème} percentile) calculés pour des agents chimiques cancérogènes mutagènes (A – études répétées et vie entière, B- études aiguës) (Barton et al. 2005)

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

Cependant, les études aiguës 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 aiguës 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 cancérogène 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 court terme. Enfin, un certain nombre d'études aiguës sont réalisées par voie intraperitoneale 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 agents cancérogènes mutagènes¹³¹. 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 division cellulaire 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 un agent chimique, les valeurs par défaut des ADAF ne s'appliquent pas. Les données disponibles doivent être utilisées directement pour évaluer les risques cancérogènes pour cet agent 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 (Figure 51).

¹³¹ Pour les agents chimiques cancérogènes non mutagènes, l'US EPA considère les données trop limitées et les modes d'action trop différents pour proposer des valeurs d'ADAF par défaut.

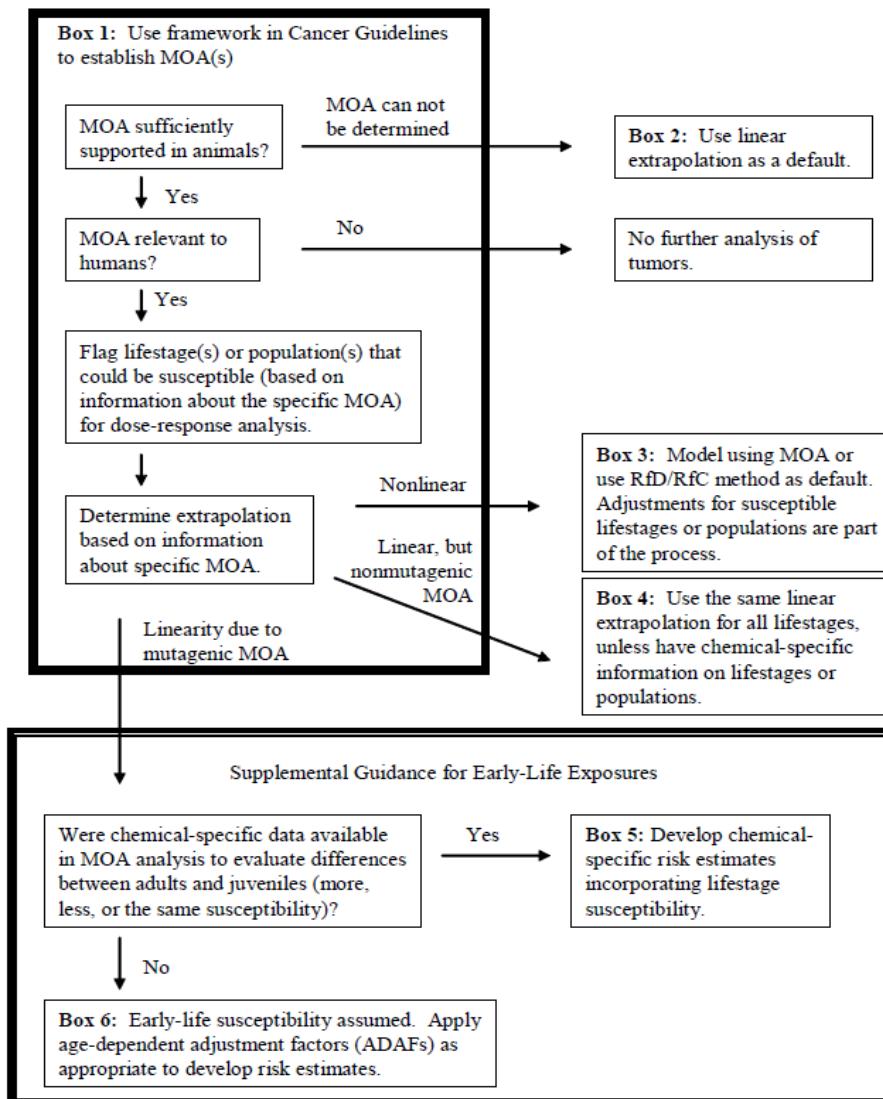


Figure 51 : Arbre décisionnel pour l'évaluation des risques chez l'enfant utilisant l'approche mode d'action (US EPA 2005b)

Les études sur le mode d'action peuvent être une source de données sur les différences quantitatives entre les enfants et les adultes (Box 1 de la Figure 51). 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 cancérogène (Box 2 de la Figure 51). Si un mode d'action autre que mutagène est établi, qu'il soit linéaire (Box 3 de la Figure 51) ou non linéaire (Box 4 de la Figure 51), aucun ajustement spécifique n'est préconisé. Si un mode d'action mutagène est mis en évidence, les études disponibles indiquent un risque cancérogène accru lors d'une exposition dans l'enfance par rapport à une exposition à l'âge adulte. Si des données sont disponibles spécifiques à un agent, 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) (Box 5 de la Figure 51). En l'absence de données, une extrapolation linéaire aux faibles doses doit être appliquée avec l'application d'ADAF (Box 6 de la Figure 51).

En 2009, l'**OEHHA** a proposé une approche similaire, à savoir l'application d'un facteur supplémentaire par défaut pour les enfants en l'absence de données spécifiques sur un agent chimique pour prendre en compte l'augmentation de sensibilité aux agents cancérogènes 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 celle de l'US EPA. Une recherche bibliographique a été réalisée en considérant les études de cancérogénèse animales mettant en évidence une susceptibilité liée à l'âge¹³². Cent quarante-cinq publications ont été recensées correspondant à 84 agents chimiques. En suivant les critères d'inclusion des études établis par l'OEHHA¹³³, 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 pré-natale¹³⁴, post-natale¹³⁵ ou juvénile¹³⁶ et 1 groupe à l'âge adulte) (*multi-lifestage exposure studies*), 23 agents 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 agents, la diéthyl-N-nitrosamine (DEN) et la N-éthyl-N-nitrosourée (ENU), retenus 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 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 métabolique¹³⁷. L'ENU et la DEN étaient considérées comme des agents génotoxiques. Quatorze cancérogènes dont un non génotoxique disposaient d'études pré-natales, 18 dont 2 génotoxiques d'études post-natales et 5 d'études sur des animaux juvéniles. Pour la DEN, 3 études pré-natales, 7 post-natales et 2 juvéniles ont été sélectionnées. Pour l'ENU, 5 études pré-natales, 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

¹³² Medline, toxline, 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 développée par Calabrese et Blain, 1999

¹³³ Critères de sélection : groupes exposés à un seul agent 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 excède 40 jours 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 soient bien réalisés 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, intra-veineuse ou sous-cutanée, 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.

¹³⁴ Prénatale : de la conception à la naissance

¹³⁵ Post-natale : de la naissance au sevrage (PND21)

¹³⁶ Juvénile : du sevrage à la maturité sexuelle (PND22-49)

¹³⁷ Cancérogènes génotoxiques nécessitant une activation métabolique : 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, Cancérogènes génotoxiques ne nécessitant pas d'activation métabolique : butylnitrosurée, 1,2-diméthylhydrazine, éthylnitrosourée (ENU), méthylnitrosourée (MUN), β-propiolactone ; Cancérogènes non génotoxiques : 1,1-bis(p-chlorophénol)-2,2,2-trichloroéthane (DDT), diéthylstibestrol (DES), 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD)

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 prématernelles (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 agent cancérogène et chaque période de la vie pour obtenir une distribution « *LP ratio mixture distribution* ».

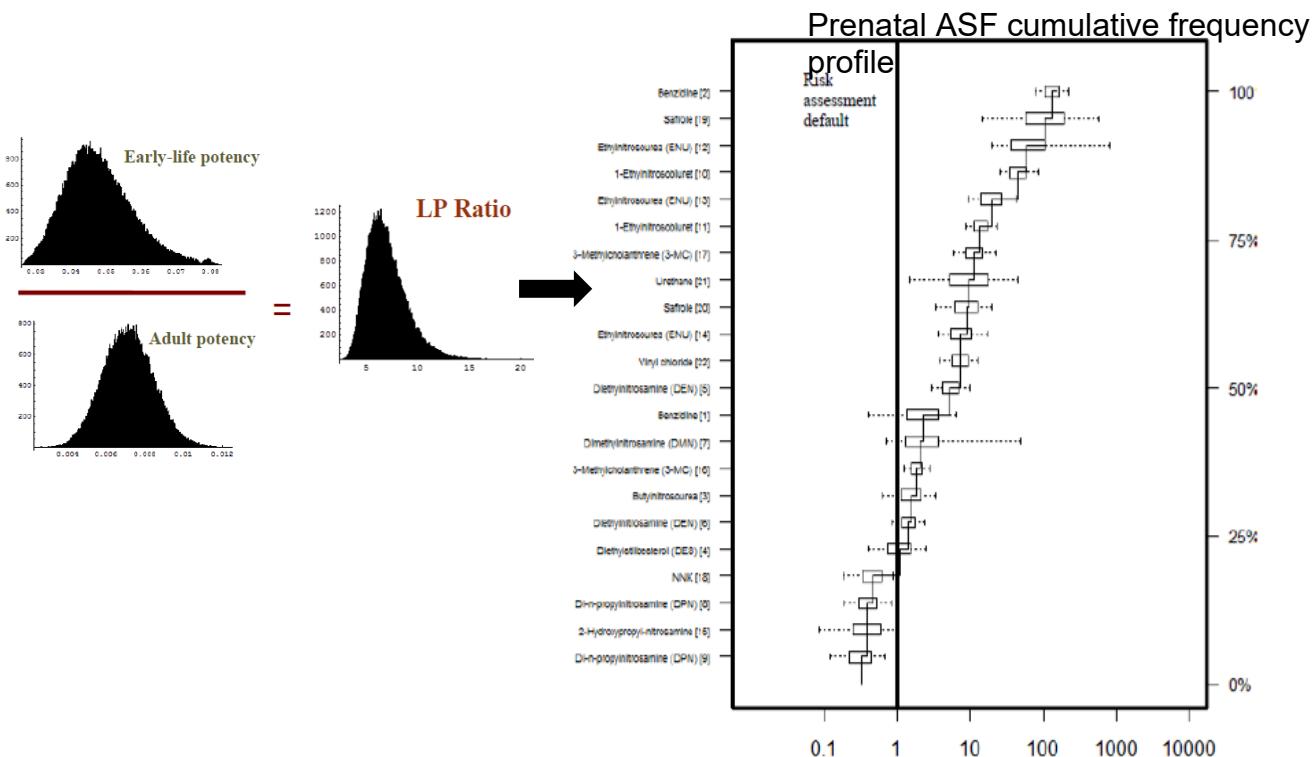


Figure 52 : « *LP ratio mixture distribution* » pour les études prématernelles (OEHHA 2009)

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^{ère} 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* prématernal, 2,9 pour le *LP ratio* post-natal et 2,7 pour le *LP ratio* juvénile (Figure 53).

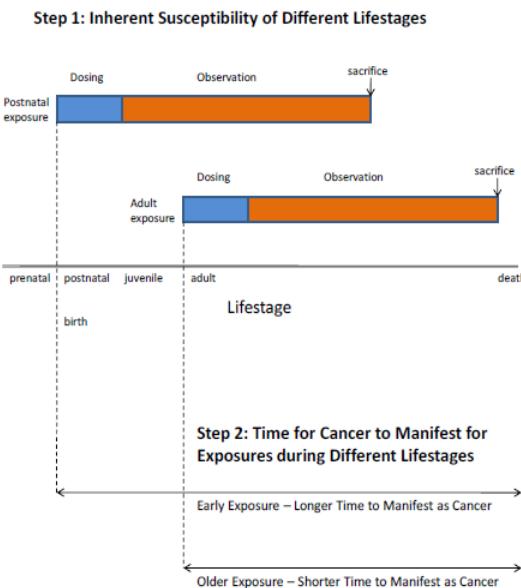


Figure 53 : Dépendance à l'âge de la survenue de cancer (OEHHA 2009)

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 cancérogène (Figure 54).

Prenatal, postnatal and juvenile ASF mixture distributions and relation to default ASFs

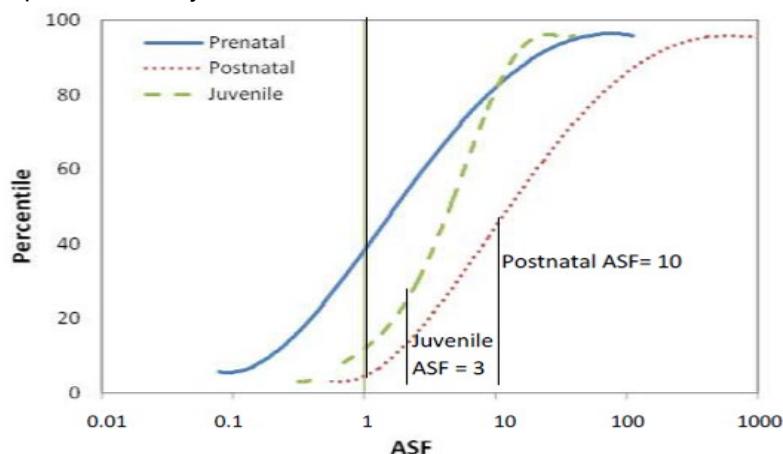


Figure 54 : Distributions des « ASF mixture distributions » pour les études prénatales, post-natales et juvéniles (OEHHA 2009)

Si la distribution de l'ASF dépasse 1 (Figure 50), alors l'exposition pendant l'enfance à des cancérogènes 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 regard de la faible quantité de données disponibles dans cette analyse (études et agents chimiques) et de l'étendue des distributions pour les différents agents chimiques, 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^{ème} trimestre de grossesse chez l'Homme. Ainsi, l'OEHHA propose comme valeurs par défaut :

- 10 du 3^{ème} 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 cancérogènes 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 cancérogènes 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 cancérogènes 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'ERU 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 12 : Différentes méthodes de construction de VR sans seuil de dose proposées par les organismes de référence pour les populations générale et professionnelle

A/ Population générale

	(US EPA 2005a, 2022)	(OEHHA 2015)	(Santé Canada 2021)	(RIVM 2009)	(Efsa 2005)	Jecfa (OMS 2020b)	(ECHA 2012)		
Expression de la VTR	Slope factor / unit risk	Oral slope factor /inhalation potency factor	CERUo/i	Excess lifetime cancer risk (CR)	Marge d'exposition (MoE)		“Linearised approach” DMEL pour un risque de 10^{-5} ou 10^{-6}		“Large assessment factor” Marge d'exposition (MoE)
PoD	NOAEL, LOAEL, BMDL, fonction exposition risque	Même méthodologie que US EPA (2005)	NOAEL, LOAEL, BMDL, fonction exposition risque	NOAEL / LOAEL	BMD _{10L} ou T25	Approche BMD	T25 (par défaut)	BMD(L) ₁₀	T25 ou BMD(L) ₁₀
Ajustements temporel et/ou allométrique	si nécessaire		si nécessaire	/	/	/	Si nécessaire* +/- facteurs d'évaluation pour qualité de la base de données		
Extrapolation vers les faibles doses	1. Modèle toxicodynamique pour l'agent chimique étudié 2. Extrapolation à l'origine : linéaire par défaut		Modèles mathématiques ou extrapolation linéaire à l'origine	Modèles mathématiques ou extrapolation linéaire à l'origine	Facteurs d'incertitude		Pour un risque de 10^{-5} : 25 000 Pour un risque de 10^{-6} : 250 000	Pour un risque de 10^{-5} : 10 000 Pour un risque de 10^{-6} : 100 000	Facteurs d'évaluation*

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose ; CERUo/i : coefficient d'excès de risque unitaire par voie orale/inhalation ; DMEL : *derived minimal effect level* ; DT/CT05 : Dose/Concentration tumorigène qui induit une augmentation de 5% de l'incidence/décès des tumeurs considérées comme attribuables à l'exposition ;

LOAEL : *Lowest Observed Adverse Effect Level* ; MoE : *Margin of exposure* (marge d'exposition) ; NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level* ; T25 : tumor incidence by 25%

* Facteurs inter-espèce (10 par défaut) et intra-espèce (10 par défaut), nature du processus cancérogène (10 par défaut) et PoD (10 par défaut car la T25 ou la BMD(L)₁₀ ne sont pas des NOAEL ; x2,5 si PoD = T25)

B/ Population professionnelle

	(SCOEL 2018)	(ECHA 2012)		(AGS-BAuA 2023)BAuA - AGS (2014)	(Health Council of the Netherlands 2012)	(ACGIH 2018)
Expression de la VLEP	Risk-based OEL Estimations de risque de cancer pour différents niveaux d'exposition	DMEL	Marge d'exposition (MoE)	Concentration acceptable et concentration tolérable Risque acceptable : 4×10^{-4} (niveau provisoire) 4×10^{-5} (au plus tard à partir de 2018) Risque tolérable : 4×10^{-3} Correspondent à une vie de travail de 40 ans	HBC-OCRV « Target risk » : 4×10^{-5} « Prohibitive risk » : 4×10^{-3} Correspondent à une exposition professionnelle sur 40 ans	Pas de valeur
PoD	RR (ou OR ou SMR)* ou T25**	RR (ou OR, SIR, ou SMR)*	T25 ou BMD(L) ₁₀	RR (ou OR, SIR, ou SMR)*	RR (ou OR, SIR, ou SMR)*	BMD ₁₀ **
Extrapolation vers les faibles doses	Extrapolation linéaire à l'origine (par défaut)	Extrapolation linéaire à l'origine (par défaut)	Facteurs d'évaluation	Extrapolation linéaire à l'origine (par défaut)	Extrapolation linéaire à l'origine (par défaut)	

* données issues d'études épidémiologiques ; **données issues d'études expérimentales chez l'animal

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose ; CERUo/i : coefficient d'excès de risque unitaire par voie orale/inhalation ; HBC-OCRV : *Health-based calculated occupational reference values* ; OEL : *Occupational exposure level* ; OR : odd-ratio ; RR : risque relatif ; SIR : Ratio d'incidence standardisé ; SMR : Ratio de mortalité standardisé ; T25 : tumor incidence by 25%

Annexe 13 : Étapes de calcul pour déterminer l'ELR à partir de l'approche simple

Étape c		Étape d		Étape e	
Fonction Exposition-Risque		Point de départ		Excès de risque vie entière	
w _j	β	Par ex, pour un PoD de 1%, POD		ELR	
$w_j \approx \frac{1}{RRj^2 \times \left[\frac{\ln(upperCIj) - \ln(RRj)}{1,96} \right]^2}$	$\beta = \frac{\sum w_j Ej RRj - \sum w_j Ej}{\sum w_j Ej 2}$	$POD_{1\%} = \frac{0,99 + \frac{0,01}{R0} - 1}{\beta}$		$ELR = \beta \times Ep \times R0$ $ERU = \beta \times R0$	
où R0 : taux d'incidence ou de mortalité de fond (« risque de fond vie-entière ») Ep : exposition donnée.					

Tableau 34 : Exemple de calcul pour déterminer l'ELR à partir de l'approche simple (Van Wijngaarden et Hertz-Pannier 2004)

Agent chimique	référence	design	Outcome	Étape a					Étape b		Étape c		Étape d		Étape e		
				Exposition	Nb Cas	Nb Témoins	RR	(IC 95%)	Exposition	conversion mg	Fonction Exposition-Risque	Point de départ	Excès de risque vie entière				
PCE	Vaughan et al. (1997)	Étude cas-témoins light work load	Cancer du larynx	0	230	716	1		0	0	w _j	β	R0	PoD	Ep	ELR	
				1-29	2	4	2,0	0,2	17,9	15	2,34.10 ⁵	0,2	2,41.10 ⁻⁶	0,001679	2,28.10 ²	15,00	6,07.10 ⁻⁸
				≥30	2	4	2,5	0,3	19,1	45	7,03.10 ⁵	0,149				5,00	2,02.10 ⁻⁸

PCE : perchloroéthylène ; IC : intervalle de confiance

Annexe 14 : Méthode d'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité dans les EDCH pour les agents chimiques présentant des effets sans seuil de dose

L'évaluation des risques sanitaires liés aux dépassements de la LQ pour les EDCH d'agents chimiques présentant des effets sans seuil de dose, passe par le calcul des excès de risque individuel pour plusieurs scénarios de durée et d'ampleur de dépassement de cette LQ et non par le calcul de VGS EDCH. Pour cela, hypothèse est faite que la population ingère une eau dont la concentration de l'agent chimique considéré est supérieure à la limite de qualité ([Dépassement]) pendant la durée t puis une eau dont la concentration en l'agent est égale à la limite de qualité ([LQ]) pendant le reste de la vie (79 ans – t)¹³⁸ (Équation 43).

$$ERI = \left([Dépassement] \times C_{PC} \times \frac{t}{79} \right) \times ERU + \left([LQ] \times C_{PC} \times \frac{(79-t)}{79} \right) \times ERU$$

Équation 43

Avec ERI = excès de risque individuel, exprimé en nombre de cancer en excès par nombre de personnes exposées vie entière (adimensionnel) ;

[Dépassement] = concentration de l'agent dans l'EDCH lors du dépassement de la LQ, exprimée en mg.L⁻¹ ;

[LQ] = valeur de la limite de qualité, exprimée en mg.L⁻¹ ;

C_{PC} = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle, exprimée en L.kg^{-1.j⁻¹ ;}

t = durée de dépassement de la LQ, exprimée en années ;

79 = durée de la vie entière, exprimée en années ;

ERU = excès de risque unitaire suite à une exposition à une unité de dose sur la vie entière, exprimé en (mg.kg^{-1.j⁻¹)⁻¹.}

Les valeurs de C_{PC} sont déterminées en se basant sur le cas le plus défavorable d'une exposition à une concentration dépassant la LQ, dès la naissance. Pour cela, les données de C_{PC} de la population française, présentées dans le Tableau 14, sont utilisées avec une démarche de pondération par le temps.

Les facteurs d'ajustement dépendant de l'âge (ADAF) sont utilisés lorsque les données montrent que les enfants sont plus sensibles que les adultes mais que cette sensibilité n'a pas pu être prise en compte pour construire la VTR, de la même manière que pour l'élaboration d'une VGS EDCH à partir d'une VTR sans seuil de dose (cf. chapitre 7.2).

Les résultats sont présentés, pour chaque agent, sous la forme d'un tableau. Le Tableau 35, issu d'une saisine de 2014, est une illustration de la présentation retenue (les calculs du tableau ayant été réalisés avec les paramètres par défaut de l'époque).

¹³⁸ Comme pour le calcul de la C_{PC} -vie entière, les experts retiennent une durée de vie entière de 79 ans. En effet, cette valeur est plus proche de l'espérance de vie à la naissance de la population française (de 85,4 ans pour les femmes et à 79,3 ans pour les hommes en 2021) (INSEE 2022) et correspond aux données disponibles dans l'étude INCA (Anses 2017d).

Tableau 35 : Exemple d'estimation de l'excès de risque individuel lié à l'ingestion d'EDCH en fonction du niveau et de la durée du dépassement de la limite de qualité en prenant en compte la susceptibilité des nouveau-nés et des enfants (ADAF, cf. chapitre 7.2) : cas du chlorure de vinyle (Anses 2014a)

Concentration de chlorure de vinyle en $\mu\text{g.L}^{-1}$	Durée du dépassement				
	1 ans	2 ans	3 ans	6 ans	9 ans
0,75	$4,1.10^{-5}$	$4,4.10^{-5}$	$4,5.10^{-5}$	$4,7.10^{-5}$	$4,9.10^{-5}$
1	$4,4.10^{-5}$	$5,1.10^{-5}$	$5,3.10^{-5}$	$5,7.10^{-5}$	$6,4.10^{-5}$
1,5	$5,1.10^{-5}$	$6,5.10^{-5}$	$6,7.10^{-5}$	$7,5.10^{-5}$	$8,3.10^{-5}$
2	$5,8.10^{-5}$	$7,8.10^{-5}$	$8,2.10^{-5}$	$9,4.10^{-5}$	$1,1.10^{-4}$
3	$7,1.10^{-5}$	$1,0.10^{-4}$	$1,1.10^{-4}$	$1,3.10^{-4}$	$1,5.10^{-4}$
5	$9,8.10^{-5}$	$1,6.10^{-4}$	$1,7.10^{-4}$	$2,1.10^{-4}$	$2,4.10^{-4}$

La limite de qualité du chlorure de vinyle, de $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$, est associée à un ERI de $3,8.10^{-5}$.

Guide de lecture du tableau : le niveau de risque est estimé à $7,5.10^{-5}$ pour une population ingérant, dès son plus jeune âge, pendant 6 ans, une eau dont la concentration est de 3 fois la limite de qualité (soit $1,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) puis une eau dont la concentration est à la limite de qualité ($0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) pendant le reste de sa vie.

Annexe 15 : Données utilisables pour caractériser la consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle de la population française

1. Étude INCA 3

1.1. Description de l'étude

La 3^e étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (INCA3) est une enquête transversale visant à estimer les consommations alimentaires et les comportements en matière d'alimentation des individus vivant en France (Anses 2017d). Elle a été menée entre février 2014 et septembre 2015 auprès de 5 855 individus, répartis en 2 698 enfants de la naissance à 17 ans et 3 157 adultes âgés de 18 à 79 ans vivant en France métropolitaine (hors Corse).

Les individus ont été sélectionnés selon un plan de sondage aléatoire à trois degrés (unités géographiques, logements, puis individus), à partir du recensement annuel de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) de la population de 2011, en respectant une stratification géographique (région, taille d'agglomération) afin d'assurer la représentativité sur l'ensemble du territoire. Deux échantillons indépendants ont été constitués : un échantillon « Enfants » (0-17 ans) et un échantillon « Adultes » (18-79 ans).

Afin d'assurer la représentativité nationale des résultats présentés, les individus participants ont fait l'objet d'une pondération qui a été réalisée séparément chez les enfants et chez les adultes en tenant compte de variables géographiques et socio-économiques.

Les consommations alimentaires ont été recueillies sur 3 jours non consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, par la méthode des rappels de 24 heures pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode des enregistrements de 24 heures (*via* un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans. Pour les 3 jours sélectionnés, les individus devaient décrire leur consommation alimentaire en identifiant tous les aliments et boissons consommés dans la journée et la nuit précédentes. Ils devaient les décrire de façon aussi détaillée que possible et les quantifier à l'aide notamment d'un cahier de photographies de portions alimentaires et de mesures ménagères. Quel que soit l'âge, les entretiens étaient conduits par téléphone, à l'aide du logiciel standardisé GloboDiet (Slimani *et al.* 1999; Voss *et al.* 1998), par des enquêteurs professionnels spécifiquement formés aux méthodes mises en œuvre et à l'utilisation du logiciel.

Parmi les 5 855 individus inclus dans l'étude, 4 114 (2 121 adultes et 1 993 enfants) ont validé le volet consommation en répondant à au moins deux entretiens alimentaires. Chaque sujet ayant sa masse corporelle mesurée (à plus de 90 % des cas) ou déclarée, il est possible d'estimer le ratio de la consommation journalière d'eau de boisson sur la masse corporelle pour chacun des individus inclus de l'étude.

1.2. Estimation de la masse corporelle

La masse corporelle de chaque individu a été mesurée par l'enquêteur lors de la visite à domicile durant l'étude à l'aide d'un pèse-personne électronique précis à 0,1 kg près. Il a été mesuré effectivement pour 95 % des enfants (de 0-17 ans) et 91 % des adultes de 18-79 ans. Pour les individus ayant refusé la mesure, le poids déclaré a été pris en compte.

1.3. Estimation de la consommation journalière d'eau de boisson

Afin d'estimer la consommation journalière d'eau de boisson des adultes (18-79 ans) et des enfants (0-17 ans), sont présentées les estimations de la consommation journalière d'eau de boisson pour quatre types d'eau différents :

- l'eau embouteillée ;
- l'eau du robinet non chauffée ;

- l'eau du robinet chauffée pour la préparation du café, du thé et de la tisane ;
- les boissons aromatisées à base d'eau (eau aromatisée et sirop à l'eau).

La consommation d'eau utilisée pour la reconstitution des biberons de préparations infantiles a été prise en compte dans la consommation des différents types d'eau.

1.4. Résultats

Le Tableau 36 présente les consommations journalières d'eau de boisson rapportées à la masse corporelle par classes d'âge pour les différentes catégories d'eau issues de l'étude INCA3.

Tableau 36 : Percentile 90 de la consommation journalière d'eau de boisson par classe d'âge et selon les différents types d'eau à partir de l'étude INCA3

		0-3 ans	4-6 ans	7-10 ans	11-14 ans	15-17 ans	18-79 ans
Effectif		218	345	481	543	406	2 121
Consommation journalière d'eau embouteillée (non aromatisée)	en L.j ⁻¹	0,7707	0,5788	0,6607	0,6457	0,7964	1,2105
	en L.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,1274	0,0298	0,0231	0,0146	0,0122	0,0167
Consommation journalière d'eau du robinet non chauffée	en L.j ⁻¹	0,3907	0,6364	0,7844	0,8463	1,3053	1,2677
	en L.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,0303	0,0342	0,0281	0,0188	0,0200	0,0175
Consommation journalière d'eau du robinet chauffée	en L.j ⁻¹	0,0000	0,0000	0,0036	0,0457	0,1043	0,8363
	en L.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,0000	0,0000	0,0001	0,001	0,0020	0,0125
Consommation journalière d'eau eau du robinet	en L.j ⁻¹	0,4821	0,6364	0,8107	0,8743	1,3896	1,8626
	en L.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,0334	0,0346	0,0287	0,0191	0,0200	0,0258
Consommation journalière de boissons aromatisées à base d'eau	en L.j ⁻¹	0,0703	0,135,7	0,1179	0,0964	0,1190	0,0726
	en L.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,0058	0,0079	0,0047	0,0023	0,0020	0,0010
Consommation journalière totale d'eau	en L.j ⁻¹	0,8857	0,9136	1,0525	1,0687	1,5788	2,3076
	en L.kg ⁻¹ .j ⁻¹	0,1329	0,0496	0,0402	0,0253	0,0271	0,0323

Source : Étude INCA3 (2014-2015), Traitement : Anses

2. Étude Nutri-Bébé SFAE 2013

2.1. Description de l'enquête

L'étude Nutri-Bébé SFAE 2013 porte sur les comportements alimentaires et apports nutritionnels chez les enfants de 0 à 3 ans. Elle a été menée par le Secteur français des aliments de l'enfance (SFAE) en partenariat avec les instituts de sondage CREDOC et TNS SOFRES. Cette étude porte sur un échantillon de 1 188 enfants âgés de 15 jours à 35 mois. La collecte sur le terrain a été menée entre janvier et avril 2013 par l'institut TNS Sofres.

La sélection des participants à l'étude a été effectuée selon la méthode des quotas respectant une dispersion géographique nationale (stratification sur la région et la taille d'agglomération) et sur les critères suivants : sexe, âge de l'enfant, activité de la mère et profession et catégorie socio-professionnelle du représentant du ménage.

Une pondération a été affectée à chaque enfant afin d'assurer la représentativité de l'échantillon au niveau national sur la base des données socio-démographiques de l'INSEE.

Le recueil des consommations alimentaires des enfants a été réalisé à l'aide d'un carnet de consommation alimentaire de trois jours (deux jours de semaine et un jour de week-end) rempli par la mère sur lequel étaient notées la nature et les quantités (servies et restantes) des aliments et boissons consommés. Les quantités consommées étaient estimées à l'aide d'un cahier photographique de portions et de mesures ménagères développé pour l'étude avec les aliments spécifiques destinés aux jeunes enfants. Chaque ligne du carnet (ou acte de consommation) correspondait ainsi à un aliment ou boisson consommé. L'ensemble des lignes d'aliments recueillis a ensuite été codifié à l'aide d'une nomenclature spécifiquement développée pour l'étude.

2.2. Estimation de la masse corporelle

La masse corporelle de chaque enfant a été mesurée par sa mère avec la balance apportée l'enquêteur lors de la visite à domicile. La masse corporelle des enfants pouvant tenir seul sur la balance a été faite directement. Sinon, la mesure a été faite pour la mère et l'enfant ensemble puis pour la mère seule. La masse corporelle de l'enfant a ensuite été calculée en soustrayant la masse corporelle de la mère à celle de la mère et de l'enfant ensemble.

Pour les individus ayant refusé la mesure, le poids consigné par un médecin dans le carnet de santé (de moins de 15 jours pour les enfants de moins de 12 mois et de moins d'un mois pour les enfants de plus d'un an) a été pris en compte.

2.3. Estimation de la consommation journalière d'eau de boisson

En raison de la spécificité de l'alimentation des enfants allaités (exclusivement ou partiellement), ceux-ci n'ont pas été pris en compte pour les calculs de consommation d'eau. Les résultats présentés ci-après portent donc sur un échantillon de 1 035 enfants âgés de 15 jours à 35 mois non allaités.

Afin d'estimer la consommation journalière d'eau de boisson des enfants de moins de 36 mois, les estimations de la consommation journalière d'eau de boisson sont présentées pour trois types d'eau différents :

- l'eau minérale naturelle ;
- l'eau de source ;
- l'eau du robinet.

Les consommations d'eau prises en compte sont à la fois l'eau consommée directement comme boisson et l'eau utilisée comme ingrédient pour reconstituer un biberon à partir de poudre de lait ou pour un sirop à l'eau (type menthe à l'eau).

2.4. Résultats

Le Tableau 37 présente les consommations journalières d'eau de boisson rapportées à la masse corporelle issues de l'étude Nutri-Bébé SFAE 2013 pour les enfants de moins de 3 ans, exprimées par classes d'âge pour les différentes catégories d'eau.

Tableau 37 : Percentile 90 de la consommation journalière d'eau de boisson des enfants de moins de 3 ans par classe d'âge et selon les différents types d'eau

		0-4 mois	5-12 mois	13-35 mois
Effectif		171	437	427
Consommation journalière d'eau minérale naturelle	en L.j ⁻¹	0,8250	0,6800	0,2667
	en L.kg ^{-1.j⁻¹}	0,1510	0,0790	0,0210
Consommation journalière d'eau de source	en L.j ⁻¹	0,8400	0,6200	0,3333
	en L.kg ^{-1.j⁻¹}	0,1418	0,0741	0,0265
Consommation journalière d'eau du robinet	en L.j ⁻¹	0	0	0,2933
	en L.kg ^{-1.j⁻¹}	0	0	0,0236
Consommation journalière totale d'eau	en L.j ⁻¹	0,9000	0,7617	0,5403
	en L.kg ^{-1.j⁻¹}	0,1724	0,0919	0,0461

Source : Enquête SFAE 0-3 ans (2013), Traitement : Anses

3. Limites des données

Les données utilisées pour les calculs de distributions de consommation sont les données observées à partir de trois jours de consommation alimentaire. Elles ne reflètent donc pas exactement la consommation usuelle sur une longue période. La distribution de la consommation observée est moins resserrée que celle de la consommation usuelle. Par conséquent, le P90 est probablement un peu surestimé.

Les données issues de cette étude ne prennent pas en compte les comportements hydriques des individus vivant dans les DROM et la Corse.

Annexe 16 : Étude de faisabilité pour les IBE en milieu professionnel

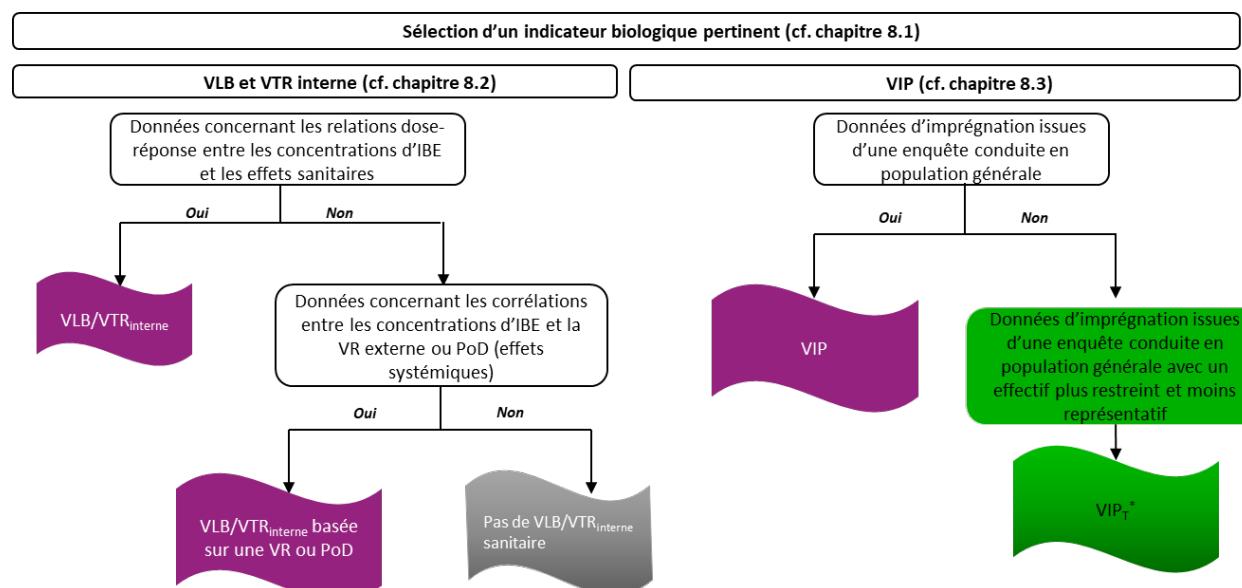
Avant la recommandation de valeurs biologiques en milieu professionnel, il peut être nécessaire de procéder à une étude de faisabilité.

Celle-ci se basera sur les données disponibles mais sans réaliser d'analyse détaillée de la qualité des études. Il s'agira de procéder à une évaluation rapide de la base des données disponibles pour répondre aux questionnements concernant :

- les informations générales relatives à l'agent chimique d'intérêt (données physico-chimiques, données sur les usages, données d'exposition, nombre de travailleurs exposés, existence de VR en milieu professionnel) ;
- les données disponibles sur les effets sanitaires et le type de relation dose-réponse ;
- les données disponibles sur les IBE potentiels et notamment les données disponibles permettant de caractériser les relations 1) des effets sanitaires avec les concentrations des IBE et 2) des concentrations atmosphériques avec les concentrations des IBE ;
- les VLEP existantes et leur mode de dérivation ;
- les données disponibles concernant les concentrations retrouvées en population générale (adultes) afin d'identifier la possibilité de recommander éventuellement des VIP.

Après avoir identifié un ou plusieurs IBE pertinents, l'objectif est d'étudier la possibilité de dériver une VLB sur la base d'une relation dose-réponse entre la concentration interne d'un ou des IBE et les effets sanitaires ou sur la base d'une corrélation entre les concentrations internes et externes de l'agent chimique d'intérêt et des IBE. Dans ce dernier cas, il est important de s'assurer que cet agent dispose d'une VLEP-8h pertinente (i.e. fondée sur des effets systémiques).

Les recommandations à la suite de cette étude de faisabilité pourront donner lieu à la proposition de dériver une VLB et/ou VIP via une expertise collective. Si ce n'est pas possible, faute de données permettant une dérivation à partir des relations dose-réponse et de l'absence de VLEP-8h pertinente, il pourra être proposé de réaliser, au préalable, une expertise complémentaire pour réviser la VLEP-8h existante ou en élaborer une quand il n'y en a pas de disponible, et/ou de recommander la conduite d'études de biosurveillance en milieu professionnel et/ou en population générale.



* Les VIP_T sont exclusivement réservées au suivi des expositions professionnelles.

IBE : indicateur biologique d'exposition ; PoD : point de départ ; VIP : valeur d'imprégnation populationnelle ; VIP_T : valeur d'imprégnation populationnelle pour le suivi des expositions professionnelles ; VLB : valeur limite biologique ; VTR interne : valeur toxicologique de référence interne

A noter que, dans ce logigramme, l'option de proposer une VIP ne signifie pas que celle-ci ne soit pas proposée en accompagnement des VR sanitaires. En effet, les VIP sont systématiquement recommandées lors de la dérivation de VR internes quand les données le permettent.

Figure 55 : Logigramme conduisant à la faisabilité ou non d'une recommandation de valeur biologique (VLB et/ou VIP/VIP_T) en milieu professionnel lorsque des IBE sont disponibles

Annexe 17 : Outil de fixation des niveaux de confiance

- Grille pour les VTR à seuil

Substance	
N CAS	
Type de VTR	
VR	Organisme constructeur
	Année
	Nom
	Valeur
Effet critique	
Etude clé	Référence
	Population de l'étude, espèce
	Exposition (durée,
PoD	
Ajustement temporel	
Ajustement allométrique	
Facteurs d'incertitude (FI)	
Read-across	Choisir



Outil de fixation des niveaux de confiance pour les VTR à seuil

		ÉVALUATEUR 1			ÉVALUATEUR 2			ÉVALUATEUR 3			CES		
		Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Niveau de confiance	Argumentation de l'évaluateur	Niveau de confiance	Argumentation de l'évaluateur	Niveau de confiance	Argumentation du CES
Corpus de données	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
Choix de l'effet critique	Caractère néfaste de l'effet	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Convergence des études	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode critique)	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!	
Hypothèse de construction	À seuil par défaut												
Choix de l'étude (ou des études) clé	Qualité de l'étude	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Voie exposition	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Durée	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!	
Choix du PoD	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-
Ajustements	Temporel												
	Allométrique	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-
Choix FI	FI _A												
	FI _H	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	FI _L												
	FI _S												
	FI ₀												
Niveaux de confiance	Niveau de confiance global	valeur	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		
	si read-across : possibilité de baisser le niveau de confiance en fin d'évaluation (jugement d'experts)	valeur	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		
		Niveau											

- Grille pour les VTR cancérogènes à seuil

Substance	
N° CAS	
Type de VTR	
Organisme constructeur	
VR	
Année	
Nom	
Valeur	
Effet critique	
Référence	
Etude clé	Population de l'étude, espèce
	Choisir
Exposition (durée, voie)	
PoD	
Àjustement temporel	
Àjustement allométrique	
Facteurs d'incertitude (FI)	
Read-across	Choisir

Outil d'analyse des incertitudes lors de l'élaboration d'une VTR cancérogène à seuil



		ÉVALUATEUR 1		ÉVALUATEUR 2		ÉVALUATEUR 3		CES	
		Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter
Corpus de données	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
Choix de l'effet critique	Caractère néfaste de l'effet	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Convergence des études	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode d'action)	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Confiance pour le critère "choix de l'effet"	#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!	
Hypothèse de construction	Avec seuil --> cl. arbre de décision sous tableau	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
Choix de l'étude (ou des études) clé	Qualité de l'étude	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Voie exposition	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Durée	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!	
Choix du PoD	BMD/BMDL couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-
Ajustements	Temporel								
	Allométrique	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-
Choix UF	F _h								
	F _h	Choisir		Choisir		Choisir		Choisir	
	F _l								
	F _g								
	F _b								
Niveaux de confiance	Niveau de confiance global	valeur	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!
		Niveau	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!
	si read-across : possibilité de baisser le niveau de confiance en fin d'évaluation (jugement d'experts)	valeur							
		Niveau							

- Grille pour les VTR cancérogènes sans seuil

Substance													
N° CAS													
Type de VTR													
VR	<table border="1"> <tr> <td>Organisme constructeur</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Année</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nom</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Valeur</td> <td></td> </tr> </table>	Organisme constructeur		Année		Nom		Valeur					
Organisme constructeur													
Année													
Nom													
Valeur													
Effet critique													
Etude clé	<table border="1"> <tr> <td>Référence</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Population de l'étude, espèce</td> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Exposition (durée, voie)</td> <td></td> </tr> </table>	Référence		Population de l'étude, espèce	Choisir	Exposition (durée, voie)							
Référence													
Population de l'étude, espèce	Choisir												
Exposition (durée, voie)													
PoD													
Ajustement temporel													
Ajustement allométrique													
Construction													
Read-across	Choisir												
Corpus de données	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée												
Choix de l'effet critique	<table border="1"> <tr> <td>Caractère néfaste de l'effet</td> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Convergence des études</td> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Transposabilité Animal -> Homme et MoA (mode)</td> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"</td> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>	Caractère néfaste de l'effet	Choisir	Convergence des études	Choisir	Transposabilité Animal -> Homme et MoA (mode)	Choisir	Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"	#DIV/0!				
Caractère néfaste de l'effet	Choisir												
Convergence des études	Choisir												
Transposabilité Animal -> Homme et MoA (mode)	Choisir												
Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"	#DIV/0!												
Hypothèse de construction	Sans seuil -> cf. arbre de décision sous tableau												
Choix de l'étude (ou des études) clé	<table border="1"> <tr> <td>Qualité de l'étude</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Voie exposition</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Durée</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"</td> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>	Qualité de l'étude		Voie exposition		Durée		Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"	#DIV/0!				
Qualité de l'étude													
Voie exposition													
Durée													
Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"	#DIV/0!												
Choix du PoD	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)												
Ajustements	<table border="1"> <tr> <td>Temporel</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Allométrique</td> <td>Choisir un paramètre</td> </tr> </table>	Temporel		Allométrique	Choisir un paramètre								
Temporel													
Allométrique	Choisir un paramètre												
Construction	Choisir												
Niveaux de confiance	<table border="1"> <tr> <td>Niveau de confiance global</td> <td> <table border="1"> <tr> <td>valeur</td> <td>#VALEUR!</td> </tr> <tr> <td>Niveau</td> <td>#VALEUR!</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td>si read-across : possibilité de baisser le niveau de confiance en fin d'évaluation (jugement d'experts)</td> <td> <table border="1"> <tr> <td>valeur</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Niveau</td> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	Niveau de confiance global	<table border="1"> <tr> <td>valeur</td> <td>#VALEUR!</td> </tr> <tr> <td>Niveau</td> <td>#VALEUR!</td> </tr> </table>	valeur	#VALEUR!	Niveau	#VALEUR!	si read-across : possibilité de baisser le niveau de confiance en fin d'évaluation (jugement d'experts)	<table border="1"> <tr> <td>valeur</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Niveau</td> <td></td> </tr> </table>	valeur		Niveau	
Niveau de confiance global	<table border="1"> <tr> <td>valeur</td> <td>#VALEUR!</td> </tr> <tr> <td>Niveau</td> <td>#VALEUR!</td> </tr> </table>	valeur	#VALEUR!	Niveau	#VALEUR!								
valeur	#VALEUR!												
Niveau	#VALEUR!												
si read-across : possibilité de baisser le niveau de confiance en fin d'évaluation (jugement d'experts)	<table border="1"> <tr> <td>valeur</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Niveau</td> <td></td> </tr> </table>	valeur		Niveau									
valeur													
Niveau													

Outil d'analyse des incertitudes lors de l'élaboration d'une VTR à seuil



		ÉVALUATEUR 1		ÉVALUATEUR 2		ÉVALUATEUR 3		CES																					
		Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter	Nom de l'évaluateur : à compléter	Date de l'évaluation : à compléter		Date de l'évaluation : à compléter																				
		Niveau de confiance	Argumentation de l'évaluateur	Niveau de confiance	Argumentation de l'évaluateur	Niveau de confiance	Argumentation de l'évaluateur	Niveau de confiance	Argumentation du CES																				
Corpus de données	Choisir			Choisir		Choisir		Choisir																					
Choix de l'effet critique	<table border="1"> <tr> <td>Caractère néfaste de l'effet</td> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Convergence des études</td> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Transposabilité Animal -> Homme et MoA (mode)</td> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"</td> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>	Caractère néfaste de l'effet	Choisir	Convergence des études	Choisir	Transposabilité Animal -> Homme et MoA (mode)	Choisir	Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"	#DIV/0!			<table border="1"> <tr> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>	Choisir	Choisir	Choisir	#DIV/0!		<table border="1"> <tr> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>Choisir</td> </tr> <tr> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>	Choisir	Choisir	Choisir	#DIV/0!							
Caractère néfaste de l'effet	Choisir																												
Convergence des études	Choisir																												
Transposabilité Animal -> Homme et MoA (mode)	Choisir																												
Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"	#DIV/0!																												
Choisir																													
Choisir																													
Choisir																													
#DIV/0!																													
Choisir																													
Choisir																													
Choisir																													
#DIV/0!																													
Hypothèse de construction	Sans seuil -> cf. arbre de décision sous tableau																												
Choix de l'étude (ou des études) clé	<table border="1"> <tr> <td>Qualité de l'étude</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Voie exposition</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Durée</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"</td> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>	Qualité de l'étude		Voie exposition		Durée		Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"	#DIV/0!			<table border="1"> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>				#DIV/0!		<table border="1"> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>				#DIV/0!		<table border="1"> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td></td> </tr> <tr> <td>#DIV/0!</td> </tr> </table>				#DIV/0!	
Qualité de l'étude																													
Voie exposition																													
Durée																													
Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"	#DIV/0!																												
#DIV/0!																													
#DIV/0!																													
#DIV/0!																													
Choix du PoD	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-	Choisir un paramètre	-																				
Ajustements	<table border="1"> <tr> <td>Temporel</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Allométrique</td> <td>Choisir un paramètre</td> </tr> </table>	Temporel		Allométrique	Choisir un paramètre			<table border="1"> <tr> <td>Choisir un paramètre</td> </tr> <tr> <td>-</td> </tr> </table>	Choisir un paramètre	-		<table border="1"> <tr> <td>Choisir un paramètre</td> </tr> <tr> <td>-</td> </tr> </table>	Choisir un paramètre	-		<table border="1"> <tr> <td>Choisir un paramètre</td> </tr> <tr> <td>-</td> </tr> </table>	Choisir un paramètre	-											
Temporel																													
Allométrique	Choisir un paramètre																												
Choisir un paramètre																													
-																													
Choisir un paramètre																													
-																													
Choisir un paramètre																													
-																													
Construction	Choisir			Choisir		Choisir		Choisir																					
Niveaux de confiance	Niveau de confiance global	valeur	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!																				
	Niveau	#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!		#VALEUR!																					
si read-across : possibilité de baisser le niveau de confiance en fin d'évaluation (jugement d'experts)		valeur																											
Niveau																													

Annexe 18 : Accompagnement des VR - recommandations spécifiques aux VLEP

• Mention « peau »

○ Généralités sur la structure de la peau

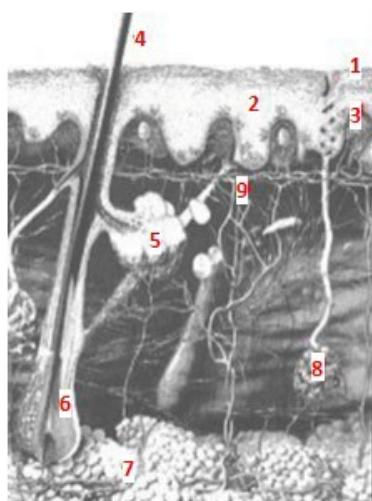
La peau représente l'interface entre le milieu extérieur et l'environnement. C'est non seulement un organe de protection mécanique, physique et biologique vis-à-vis des agressions extérieures, mais également un organe récepteur et la source de divers métabolites. La peau, par sa fonction barrière épidermique, s'oppose à la perte des liquides biologiques internes et à l'entrée de xénobiotiques dans l'organisme.

Par sa surface chez l'adulte (environ 2 m²) et par son poids (pratiquement 13% du poids du corps chez l'adulte), la peau représente l'organe naturellement le plus étalé et le plus lourd (si l'on fait exception de la surface des alvéoles pulmonaires ou de celle de la muqueuse intestinale).

La peau est composée de trois compartiments principaux, l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme, pluricellulaire, pluristratifié et différencié est en renouvellement constant. C'est le tissu le plus exposé aux atteintes extérieures, il comprend deux régions principales : la couche cornée, ou *stratum corneum* et l'épiderme vivant, lui-même constitué de 3 couches distinctes.

Le derme est un tissu conjonctif fibreux responsable de la tonicité de la peau. Il est séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique qui est un filtre de diffusion vis-à-vis des éléments nutritifs et métaboliques circulant. Dans le derme circulent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, il est également traversé par de nombreux nerfs.

A ces structures sont associées les annexes cutanées : glandes sudorales, follicules pileux, glandes sébacées, comme le montre le schéma ci-dessous.



- 1 : *stratum corneum*
- 2 : épiderme vivant
- 3 : jonction dermi-épidermique
- 4 : poil
- 5 : glande sébacée
- 6 : follicule pileux
- 7 : panicule adipeux
- 8 : glande sudorale
- 9 : capillaires sanguins

Figure 56 : Représentation schématique de la peau (Falson-Rieg, Faivre et Pirot 2004)

○ Les paramètres de perméation cutanée

L'absorption percutanée, assimilée à un processus de diffusion passive à travers une membrane, est quantifiée à l'aide des paramètres décrits ci-après :

- la quantité de matière traversant la peau Q (g) par unité de surface S (cm^2) qui permet d'appréhender la dose administrée ;
- le flux J ($\text{g.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$) ou vitesse de transfert de matière par unité de surface. Le flux dépend du coefficient de diffusion D ($\text{cm}^2.\text{h}^{-1}$) du produit transféré, du chemin de diffusion δ (cm) et de la différence de concentration ΔC_m (g.cm^{-3}) en matière diffusante entre l'entrée et la sortie dans le milieu de diffusion comme signalé dans l'Équation 44 ;

$$(dQ/dt) / S = J = D \cdot \Delta C_m / \delta$$

Équation 44

Le chemin de diffusion, δ , est souvent assimilé à l'épaisseur de la peau ou à celle du *stratum corneum* ($1\text{--}2\cdot10^{-3}$ cm).

- le coefficient de partage

Le transfert vers la peau est d'autant plus aisé que l'affinité du produit pour la peau est grande. Cette affinité cutanée est appréciée via le coefficient de partage K de l'agent chimique, qui est le rapport des concentrations à l'équilibre entre le milieu extérieur (concentration C_o à la surface externe de la peau) et la peau (concentration C_m dans la peau) (Équation 45).

$$K = C_m / C_o$$

Équation 45

Ce coefficient de partage est primordial car il est l'élément inducteur du processus de transfert vers la peau. Il est souvent modélisé par le coefficient de partage octanol/eau avec une distinction approximative d'affinité, soit pour le domaine lipidique ($\log K > 3$), soit pour le domaine hydrophile ($\log K < 3$).

- le coefficient de perméabilité.

L'aptitude d'une membrane à laisser passer un agent chimique s'exprime par le coefficient de perméabilité K_p (cm h^{-1}) (Équation 46).

$$K_p = J / C_o = D \cdot K / \delta \text{ avec } K = C_m / C_o$$

Équation 46

Ce paramètre, qui globalise la diffusion et le partage, est très utilisé pour comparer :

- l'absorption de divers agents par une même membrane (sous réserve que les conditions expérimentales soient identiques) ;
- la résistance de diverses membranes au passage d'un perméant. Ce peut être la comparaison de pénétration d'un agent chimique dans la peau saine et dans la peau altérée ; cette dernière étant soit dépourvue de *stratum corneum*, soit dépourvue de lipides par action de solvants ou détergents, soit modifiée par imprégnation d'agents chimiques exogènes.

Les paramètres de perméation dépendent des modalités expérimentales utilisées.

- Lignes directrices pour juger de la pertinence des articles traitant de l'absorption cutanée

Évaluation <i>in vivo</i>	Évaluation <i>ex vivo</i>	Travaux et résultats inutiles dans l'objectif d'attribution de la mention « Peau » - Absorption cutanée
<ul style="list-style-type: none"> - Homme - animal (cochon, rat Hairless...) - état de la peau - surface d'application connue - quantité d'agent chimique appliquée par unité de surface de peau (dose finie, dose infinie) - état physique de l'agent lors de l'étude (solide, liquide, gaz) - excipient donneur : eau, autre (surfactif, solvant) - concentration en agent chimique dans l'excipient par unité de surface de peau - conditions occlusives ou non sur la peau - durée de l'étude : 24 heures - paramètres mesurés : <ul style="list-style-type: none"> ○ quantité restante en surface de la peau au temps t d'application ○ distribution dans les différentes structures de la peau (<i>stratum corneum</i>, épiderme vivant, derme) au temps t si expérimentation sur animal ○ cinétique de concentration plasmatique pendant la durée de l'expérimentation ○ identification et dosage des métabolites 	<ul style="list-style-type: none"> - cellules de diffusion bicompartmentales (type cellules de Franz) de géométrie connue (volumes, surface de contact) statique ou dynamique. - peau entière: Homme, animal (cochon, rat Hairless) - surface d'application - quantité d'agent chimique appliquée par unité de surface de peau (dose finie, dose infinie) - état physique de l'agent chimique lors de l'étude (solide, liquide, gaz) - excipient donneur : eau, autre (surfactif, solvant) - concentration en agent chimique dans l'excipient par unité de surface de peau - compartiment donneur en conditions occlusives ou non - compartiment receveur : solution aqueuse de chlorure de sodium (0,9%) et albumine si produit très lipophile, maintien des conditions <i>sink</i> pendant l'expérimentation, température 35-37°C, agitation suffisante - durée de l'étude : 8 heures à 24 heures - paramètres mesurés : <ul style="list-style-type: none"> ○ quantité restante en surface de la peau au temps t d'application ○ distribution dans les différentes structures de la peau (<i>stratum corneum</i>, épiderme vivant, derme) au temps t ○ cinétique de concentration dans le receveur pendant la durée de l'expérimentation ○ flux de transfert à travers la peau ○ coefficients de partage peau/excipient, peau/recepteur ○ métabolites dans le derme et receveur aux temps courts (< 6 heures) 	<ul style="list-style-type: none"> - études <i>ex vivo</i> avec membranes synthétiques, peaux reconstruites, <i>stratum corneum</i> seul, peau strippée, mue de serpent - études <i>ex vivo</i> avec receveur contenant éthanol, surfactif - temps d'étude très courts occultant l'effet réservoir cutané - résultats relatifs : <ul style="list-style-type: none"> ○ % d'absorption se référant à une autre voie d'absorption (orale, pulmonaire) ; ○ % d'absorption se référant à une dose déposée non précisée ; ○ coefficient de perméabilité cutanée (flux transcutané/concentration dans le donneur) ; ○ rapport d'effet enhancer avec les coefficients de perméabilité; - études avec des doses ou concentrations très faibles, dont les paramètres résultants ne sont pas transférables pour des doses ou concentrations réalistes potentiellement problématiques car la diffusion est saturable.

- **Listes de recommandations actuelles concernant l'absorption cutanée (références méthodologiques)**
 - OEC/OCDE 427 (2004) : Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques ; absorption cutanée : méthode *in vivo* (OCDE 2004a);
 - OEC/OCDE 428 (2004) : Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques ; absorption cutanée : méthode *in vitro* (OCDE 2004b);
 - OECD Series on testing and assessment Number 28: Guidance document for the conduction of skin absorption studies (OCDE 2004c);
 - European Commission/ Health & Consumer protection Directorate-General Scientific Committee on Consumer Products SCCS/1358/10 : Opinion on Basic criteria for the *in vitro* assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients (SCCS 2010).

- **Mention « bruit »**

- *Généralités sur le bruit et les pertes auditives*

L'univers sonore peut perturber le travail, le sommeil et la communication et même endommager la santé physique. Lorsque le bruit est mesuré dans les lieux de travail, c'est toujours dans l'objectif d'évaluer son intensité, sa composition en fréquence et de voir s'il ne porte pas atteinte à la santé et au bien-être des salariés. Les effets physiopathologiques relatifs au bruit les mieux documentés sont les dommages auditifs irréversibles, entraînant une perte auditive et des effets extra-auditifs comme l'hypertension artérielle, le stress, des performances moindres, les acouphènes (OMS 2003).

Les effets d'une exposition au bruit sur l'audition dépendent en partie des caractéristiques du bruit et de son aptitude à atteindre les structures sensorielles de l'oreille interne. Cependant, une grande variation dans la sensibilité individuelle existe.

En milieu de travail, une exposition quotidienne à des niveaux de bruit élevés constitue un facteur de risque qui peut entraîner une surdité d'origine professionnelle consécutive à des atteintes de l'oreille interne. Les risques d'atteintes auditives et leur gravité augmentent en fonction du niveau de bruit et de la durée de l'exposition, et de la nature du bruit (continu, intermittent et/ou impulsionnel).

Le bruit est souvent présent en milieu professionnel en même temps que les expositions chimiques. En conséquence, les troubles auditifs observés dans plusieurs catégories professionnelles sont en grande majorité attribués à l'exposition au bruit seul et ne prennent pas en compte une possible implication d'autres agents. Le concept de surdité professionnelle a été souvent utilisé comme un synonyme de perte d'audition due au bruit, ce qui peut ne pas être exact au regard des études s'intéressant seulement récemment aux effets de certains agents chimiques sur le système auditif.

Notes



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

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