

DES DONNÉES TOXICOLOGIQUES AUX VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE

21 septembre 2021
Guillaume DELEDALLE & Gautier VINCENT

CONTEXTE

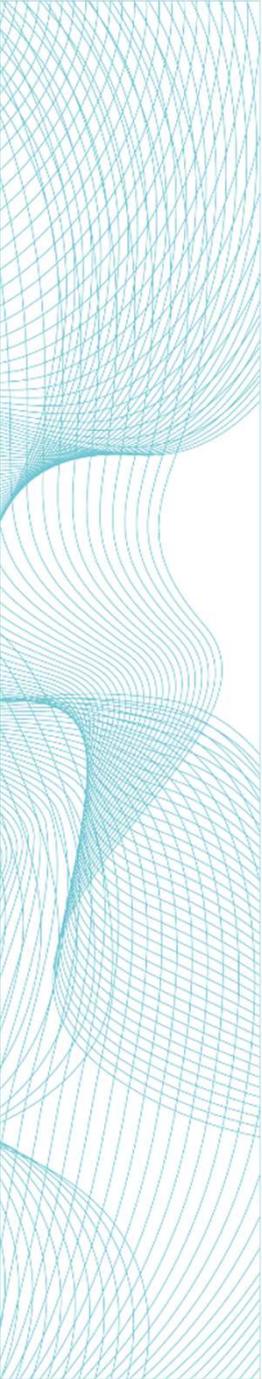
Terme générique

VTR (Valeur Toxicologique de Référence)

Indice toxicologique qui permet, par comparaison avec l'exposition, de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine

Valeur spécifique

AEGL	TDI	MLCG	RfD
REL	SNARL	MRL	DNEL
RfC	DJT	TCA	Valeur guide
ERPG	ERUi	IDLH	CMA
VLCT	ERUo	TWA PEL	...



OBJECTIF

- Donner une vision de l'élaboration des VTR et de leurs différentes utilisations.

SOMMAIRE

1 – LA TOXICOLOGIE RÉGLEMENTAIRE APPLIQUÉE AUX VTR

- Principe de base
- Etudes aigue/ chronique
- Les biais de la toxicologie réglementaire.

2 – ELABORATION DES VTR

- Grand principe d'élaboration
- Méthodologie d'élaboration (à seuil et sans seuil)

3 – EN PRATIQUE

- Exemple d'utilisation (REACH et VLEP)
- Exemple d'élaboration : Chrome (REACH/ VLEP) et Baryum (REACH/ valeur guide)

1 |

**TOXICOLOGIE
RÉGLEMENTAIRE
APPLIQUÉE AUX VTR**

CONCEPT DE BASE

- **Observation de la relation dose-effet**

« Tout est poison et rien n'est sans poison; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison. »

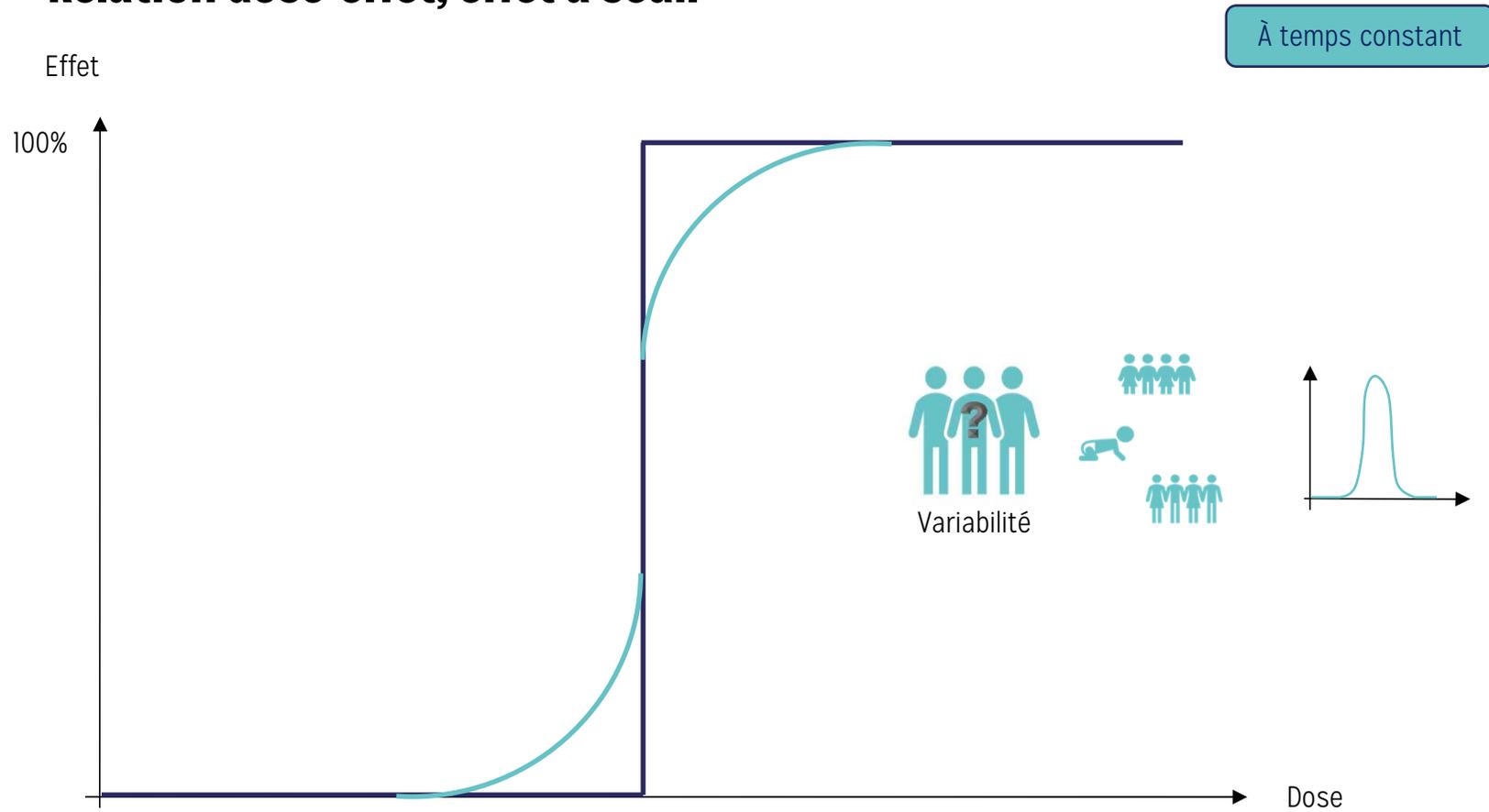
Paracelse (XVI^{ème} siècle)



Musées royaux des Beaux-Arts de Belgique,
Bruxelles / photo : Grafisch Buro Lefevre, Heule

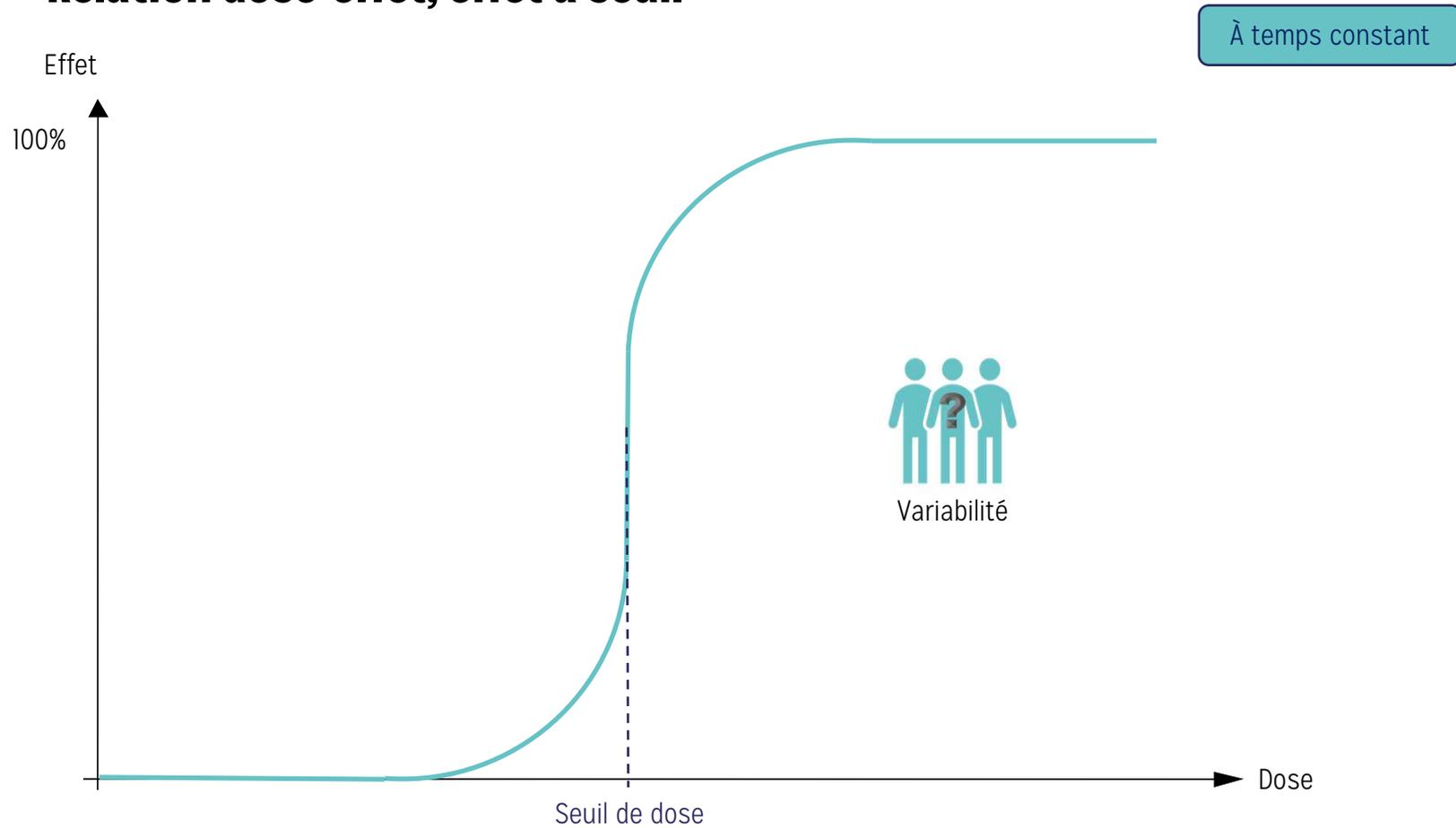
CONCEPT DE BASE

- **Relation dose-effet, effet à seuil**



CONCEPT DE BASE

- **Relation dose-effet, effet à seuil**



ETUDE AIGÛE / CHRONIQUE

- **Dose**

la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé en un temps donné.

$$D = C^n \times T^m$$

- **Exposition aigüe**

Exposition unique, pic d'exposition, à court terme.

- **Exposition Chronique**

Exposition répétée, exposition continue, à long terme.

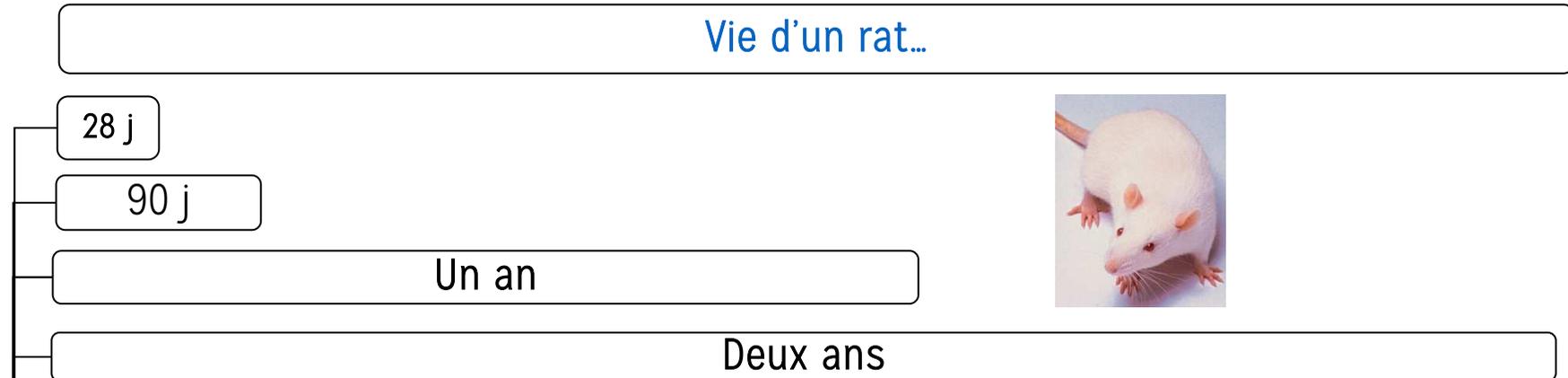
Quel test ?



EXEMPLES D'ETUDES TOXICOLOGIQUES SUR LES RATS

< 6 wk

2 ans

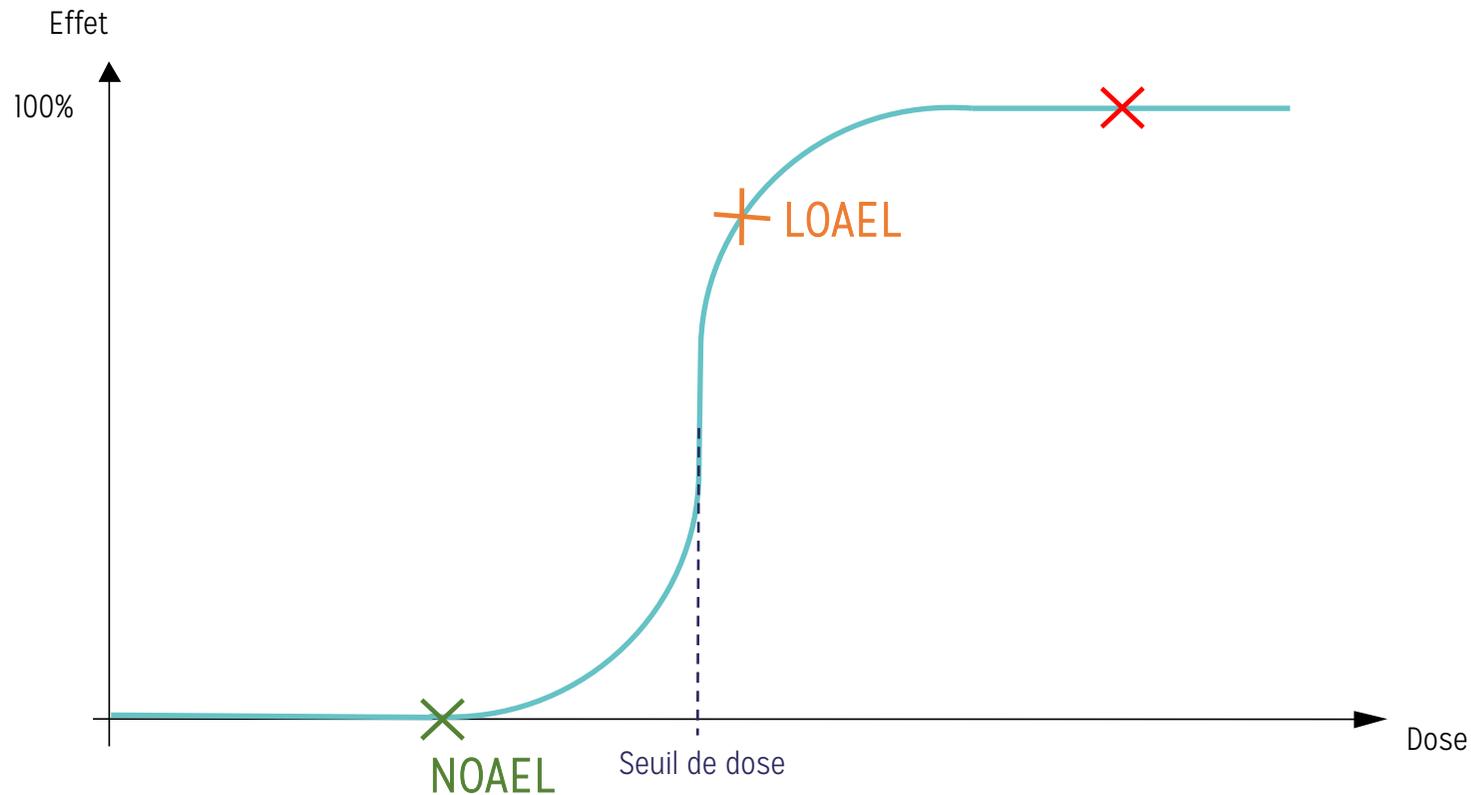


- Ligne OCDE 453 (chronique/ cancérogénicité)...
- Ligne OCDE 452 (chronique)...
- Ligne OCDE 408 (orale 90j rongeur), 413 (inhalation, 90j)...
- Lignes OCDE 407 (orale 28j rongeurs), 412 (inhalation 14/28j)...

⇒ S'effectue généralement avec 3 niveaux de doses

CONCEPTS DE BASE

- **Relation dose-effet, effet à seuil**



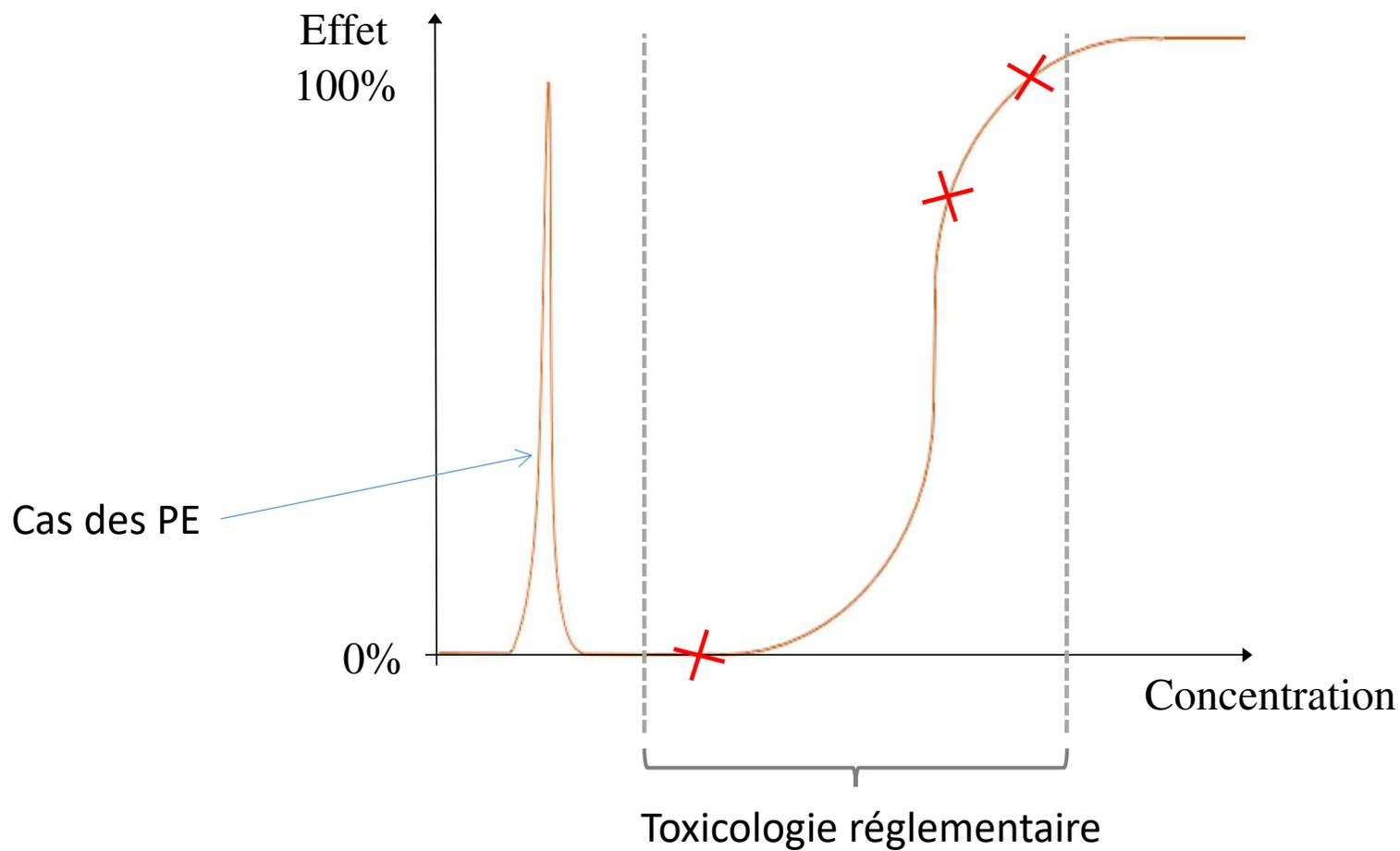
LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level

LES BIAIS DE LA TOXICOLOGIE RÉGLEMENTAIRE

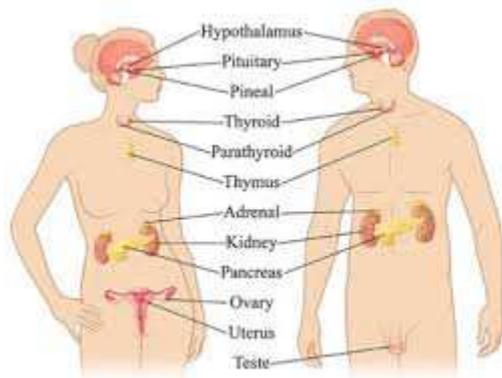


DOMAINE DES FAIBLES DOSES

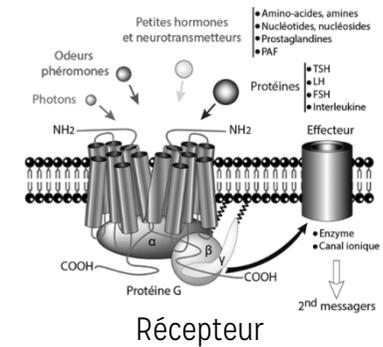
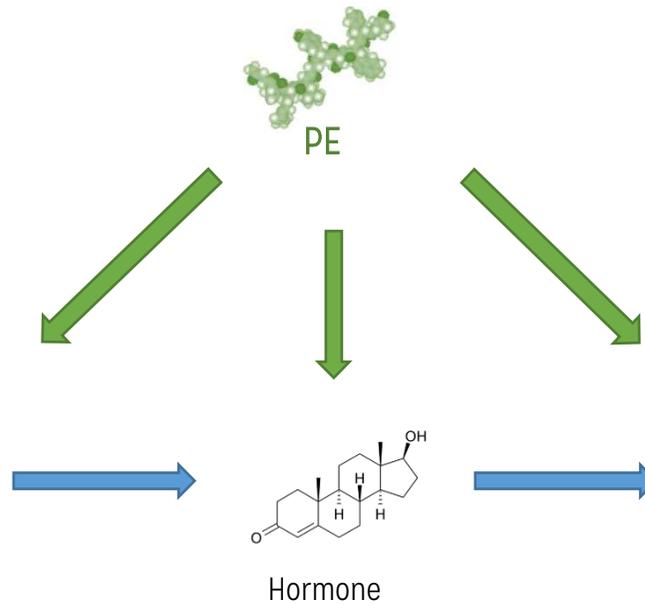


1 - CONCEPTS DE BASE EN TOXICOLOGIE

DOMAINE DES FAIBLES DOSES

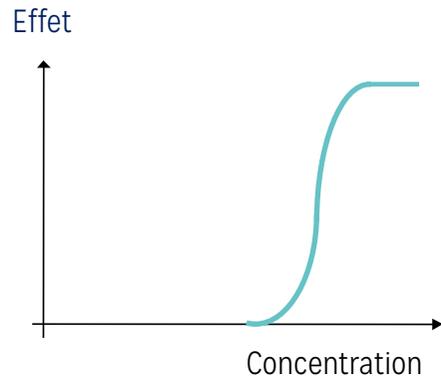


Glandes endocrines
(Patrick Lelu 09/12/15)



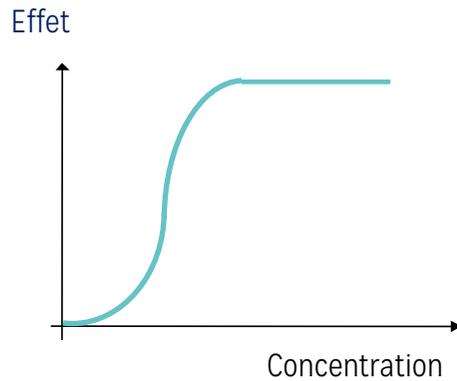
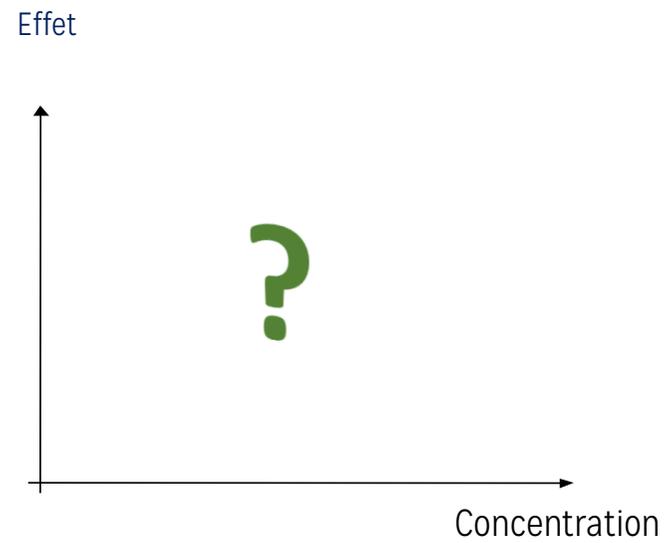
(Joël Bockaert 04/12/12)

L'EFFET COCKTAIL



+

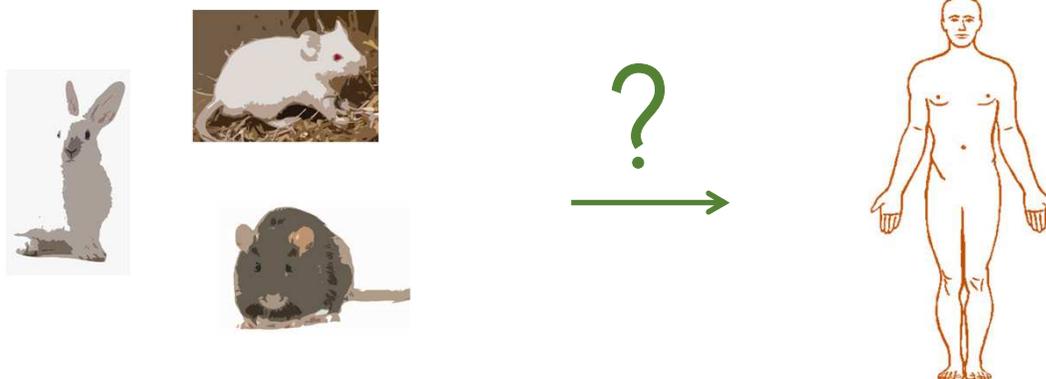
=



Antagonisme, additivité, additivité partielle, synergie, pas d'interaction ...

VARIABILITÉ ESPÈCES

Variabilité inter-espèces



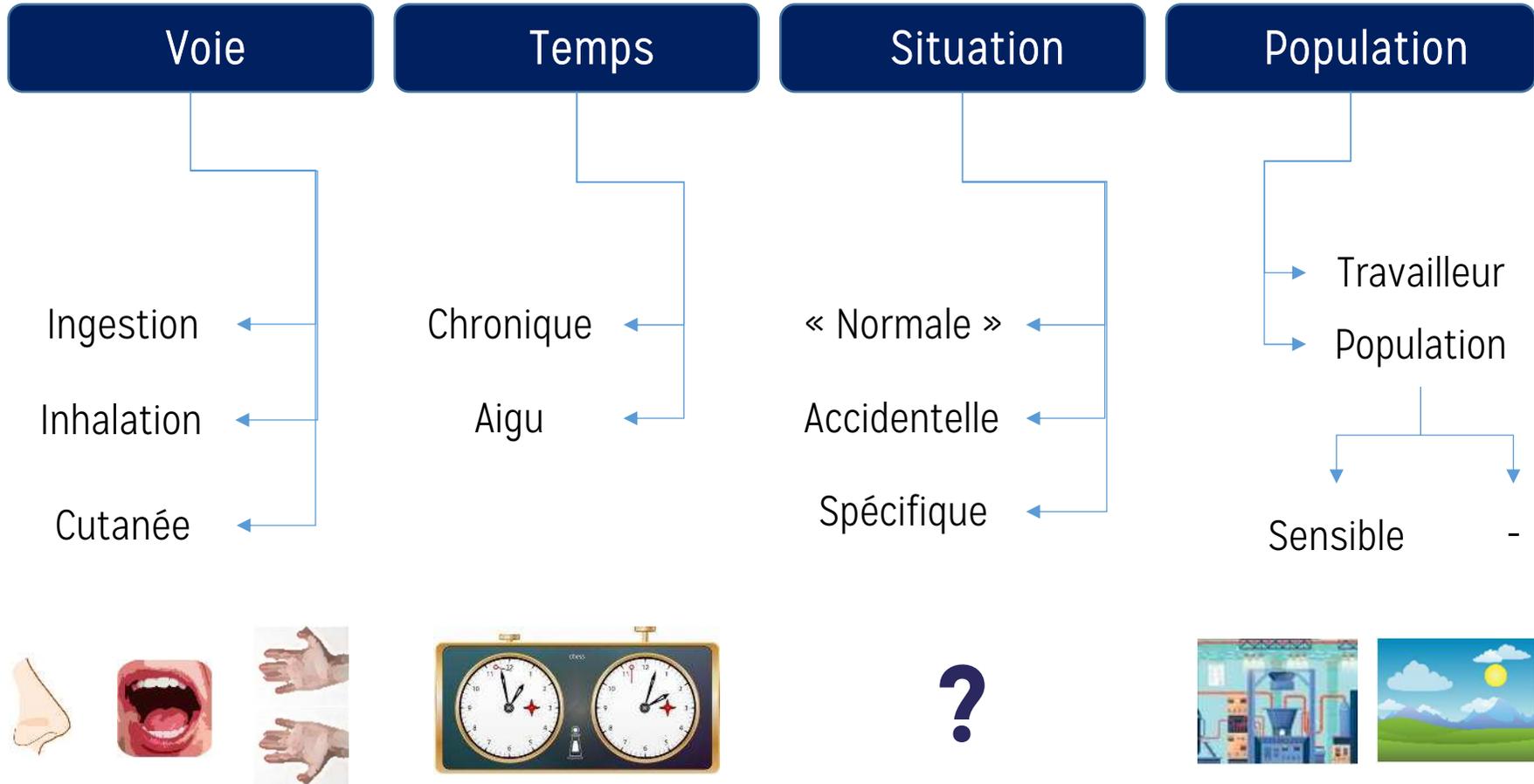
Variabilité intra-espèce



2 |

ELABORATION DES VTR

Définition



Construction

① Choix d'une étude toxicologique



- Etudes sur des animaux ou études épidémiologiques.
- Déterminer l'étude/ les études à retenir sur la base de la qualité et des données.
- Choix d'une valeur-clef toxicologique (POD) sur la base de l'étude ou des données de l'étude.

② Dériver la valeur-clef pour l'adapter à la situation

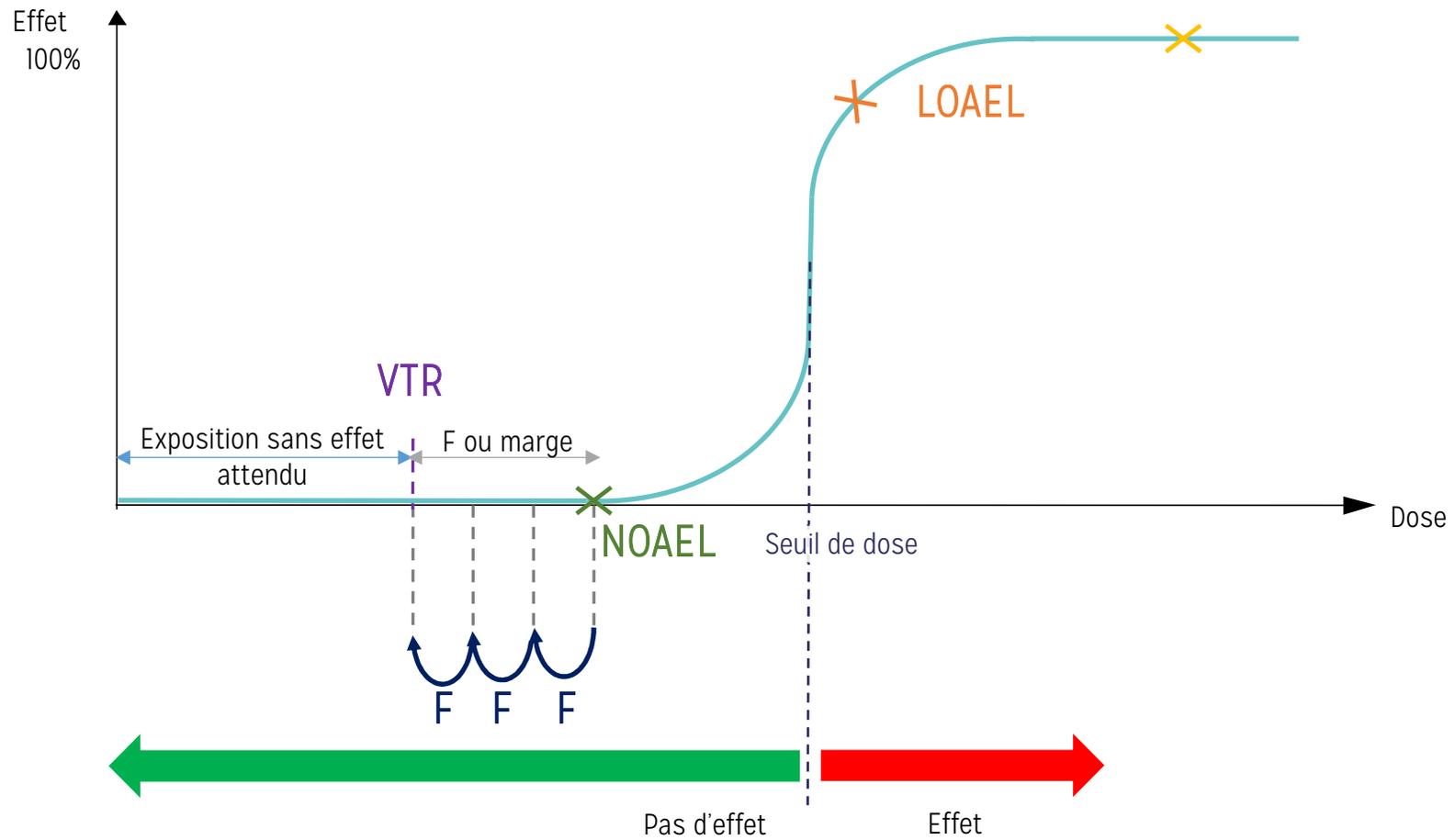


- Facteur lié au temps d'exposition recherché
- Facteur lié à la qualité de l'étude dont est issue le POD
- Facteur lié à la connaissance sur la substance
- Facteur lié au « passage » entre les espèces
- Facteur lié à la population
- ...

Obtention d'une VTR

2 - LES VTR - GRANDS PRINCIPES D'ÉLABORATION

VTR À SEUIL



Facteurs de sécurité ou marge de sécurité

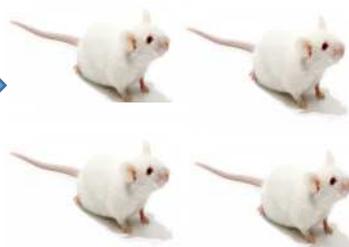
2 - LES VTR - GRANDS PRINCIPES D'ÉLABORATION

EN PRATIQUE

NOAEL = 55 mg/m³
Etude chronique



5,5 mg/m³



0,55 mg/m³



Facteur intra-espèce (1 à 10)

Facteur inter-espèce (1 à 10)

Selon la connaissance de la substance d'autres facteurs sont possibles

VTR chronique inhalation pour le travailleur

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

ELABORATION DES SEUILS

La dérivation d'une DNEL

$$DNEL = \frac{\text{Valeur Limite Expérimentale}}{\text{Facteur d'Incertitude}}$$

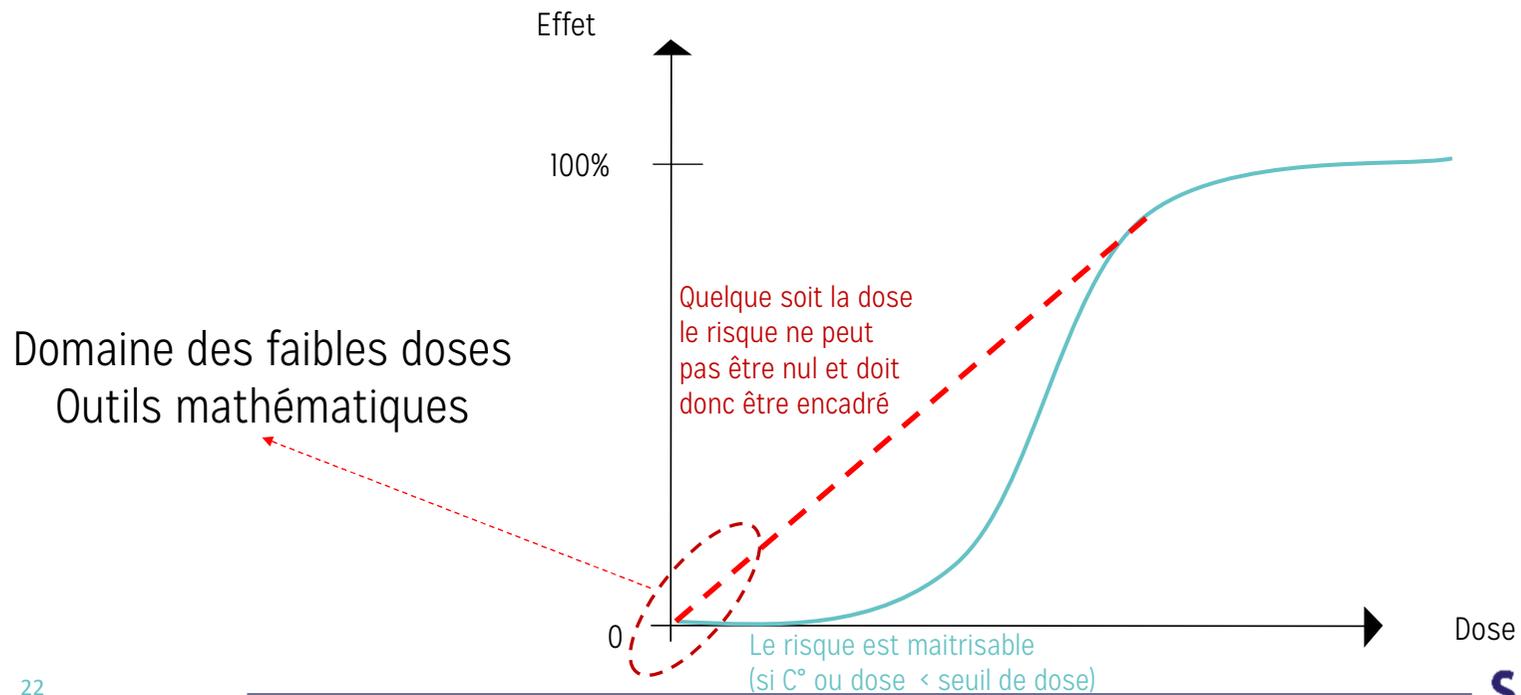
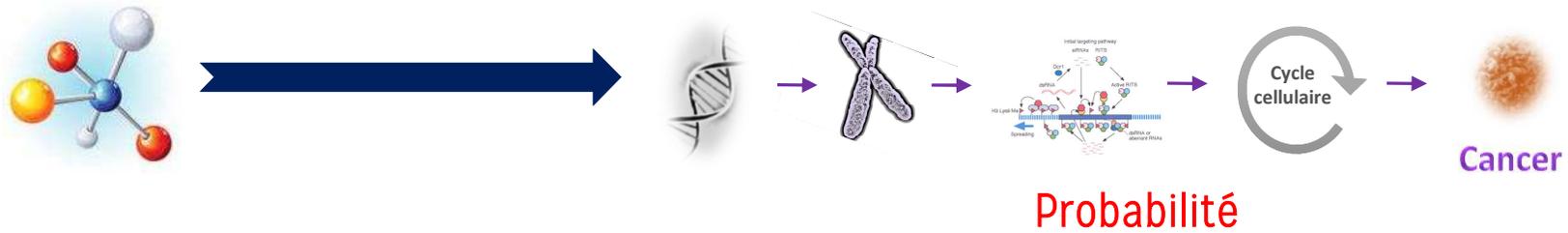
Exemple : Travailleur **DNEL** Cutanée-Systemique-Long Terme ?

- Valeur limite Expérimentale :
NOAEL_{rat 28 jours cutanée} = 800 mg/kg bw/jour (effet non spécifique)
- Facteurs d'incertitude :
Différence Rat/Homme : 4
Durée d'exposition : sub-aiguë (-28 jours) à chronique : 6
Variations entre travailleurs : 5
Incertitude totale : 120

$$\text{Travailleur DNEL}_{\text{Cutanée}} \text{ _ Systemique _ Long Terme} = \frac{800}{120} = 6.7 \text{ mg/kg bw/j}$$

ET ARRIVE L'EFFET SANS SEUIL

Une substance a une action sur le génome



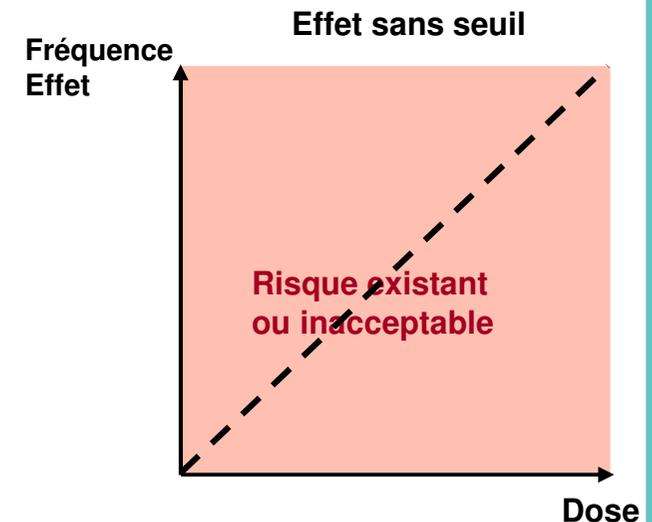
ELABORATION DES SEUILS

La dérivation d'une DMEL

$$DMEL = \frac{\text{Valeur Limite Expérimentale}}{\text{Probabilité} \times \text{Facteur d'Incertitude}}$$

Exemple : Pop générale $DMEL_{\text{oral}}$?

- Valeur limite Expérimentale :
BMD10_{Cancero-Rat-oral} = 2 mg/kg bw/j
- Facteurs d'incertitude :
Différence Rat/Homme : 4
Incertitude totale : 4
- Linéarisation :
Pour un risque de 10^{-6} (pop générale)
BMD10 / 10^5



Pour un risque
de 10^{-6}

23

$$\text{Pop. Générale } DMEL_{\text{oral}} = \frac{2}{4 \times 100000} = 0,000005 \text{ mg/kg bw/j}$$

3 |

EN PRATIQUE

COMMENT UTILISE-T-ON LES VALEURS TOXICOLOGIQUE ?

Connaître la raison d'être de la valeur toxicologique

Différence dans l'utilisation

DNEL

≠

VLEP

Utilisation

DMEL

≠

VLEP

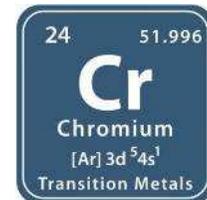
Elaboration (→ application)

DNEL

≠

Valeur guide

Elaboration



3 |

EN PRATIQUE

UTILISATION

3 - UTILISATION D'UNE VTR SPÉCIFIQUE

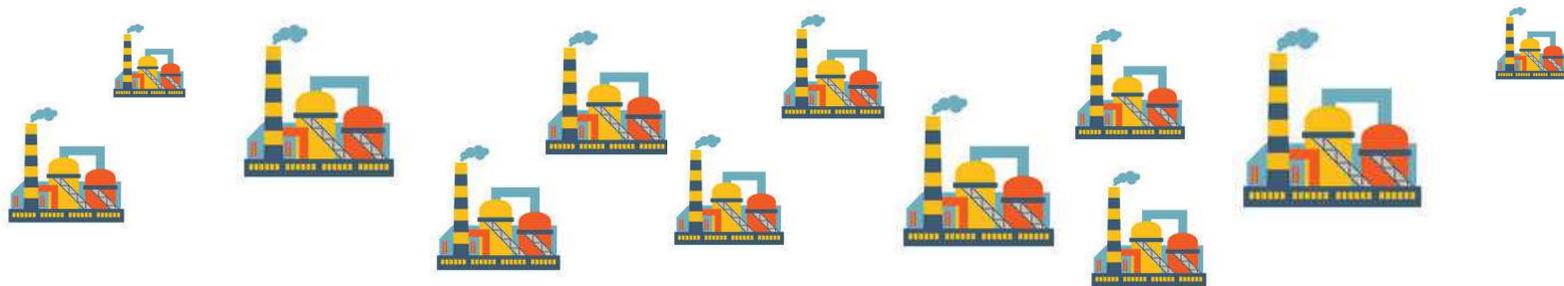
DNEL – DERIVED NO EFFECT LEVEL

A seuil

- Plusieurs voies Inhalation, ingestion cutanée
- Plusieurs temps d'exposition Court terme, long terme
- Plusieurs population Travailleur, consommateur, Homme via l'environnement

Elaborer dans les dossiers d'enregistrement plus de 10 tpa (env. 10 000 substances) et sous la responsabilité des industriels.

Objectif proposer des EPI/EPC et de conditions opératoires permettant une utilisation sûre pour l'ensemble des clients/ utilisateurs



Mesures impossibles → outils de modélisation

3 – UTILISATION D'UNE VTR SPÉCIFIQUE

Principe d'un outil de modélisation

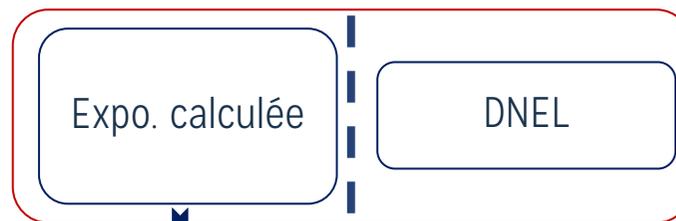
Situation : Evaluation du risque pour un travailleur lors du conditionnement (inhalation, long terme)

Facteur de risque

$$RCR = \frac{Expo}{DNEL}$$

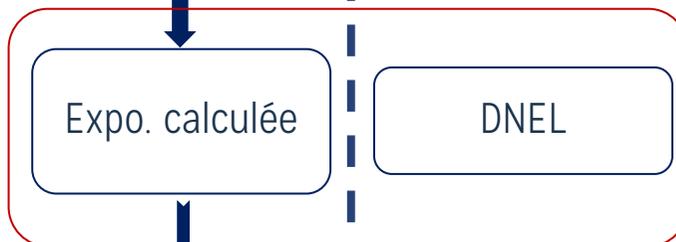


Données logiciel



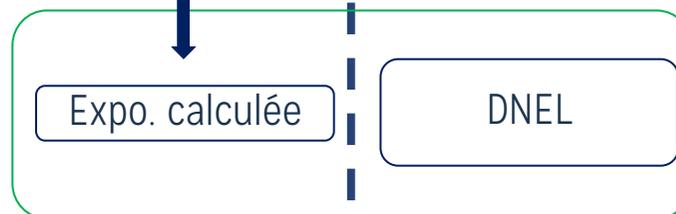
$RCR > 1$

X 0,7



$RCR > 1$

X 0,1



$RCR < 1$

Efficacité de la ventilation (exemple 30%)



Efficacité du masque (exemple 90%)



Une DNEL n'a donc pas besoin d'être « limitée »

3 - UTILISATION D'UNE VTR SPÉCIFIQUE

LES VLEP – VALEUR LIMITE D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Valeurs limites d'exposition 8h (VLEP-8h)

Prévention des effets chroniques

Contraignantes

Indicatives

Admises

Valeurs limites d'exposition court terme (VLCT)

Prévention des effets aigus

Code du travail

~110

Arrêté

~65

Circulaire

~400

- Concentration maximale d'une substance chimique dans l'air dans la zone de respiration d'un travailleur qui ne provoque pas d'effet adverse.
- Pour la voie inhalation avec une indication cutanée dans certains cas.
- Durée d'évaluation normalisée (8 heures ou 15 minutes)
- Etablies par les autorités.

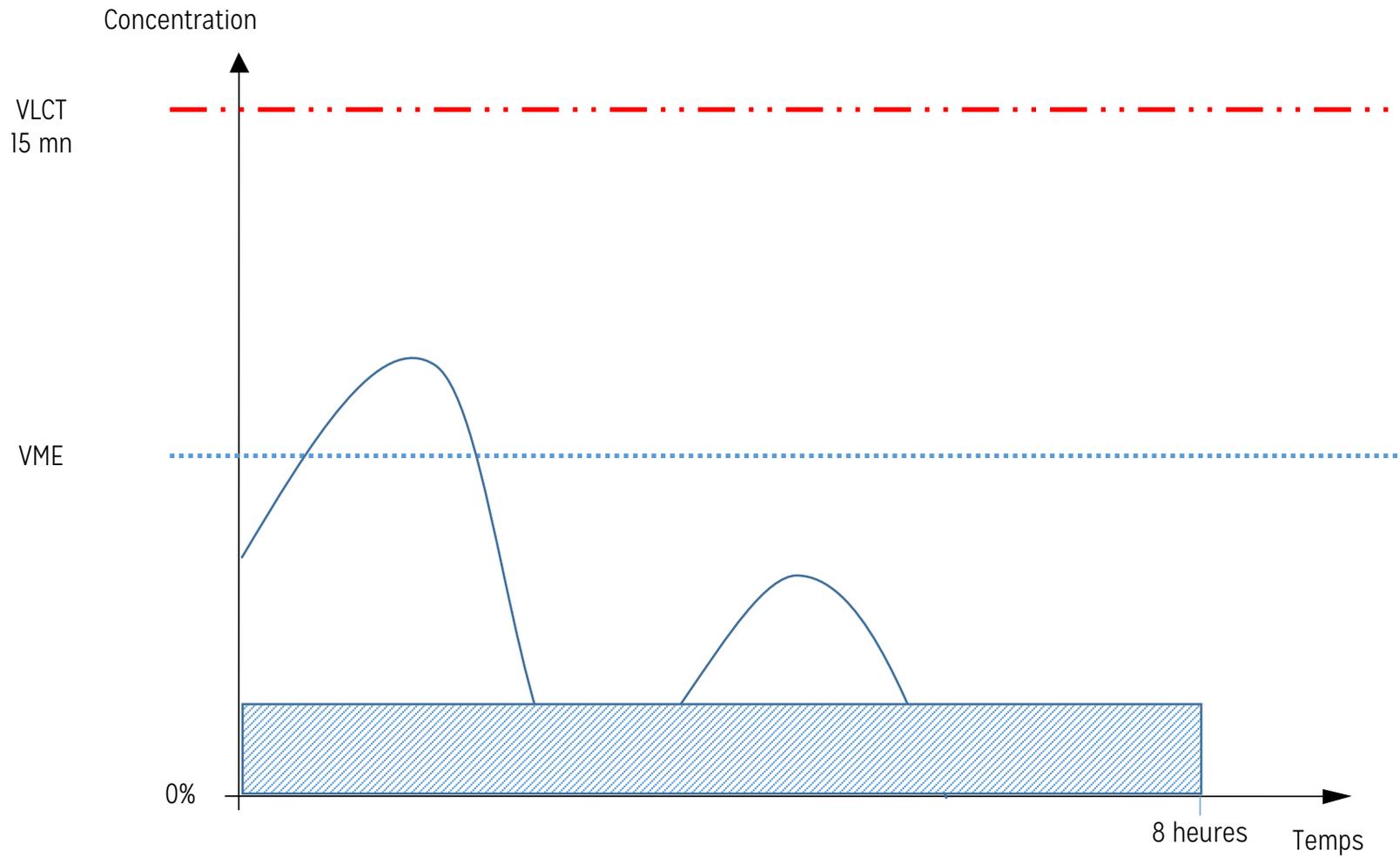
Objectif suivi travailleur d'un site spécifique suite à l'ERC



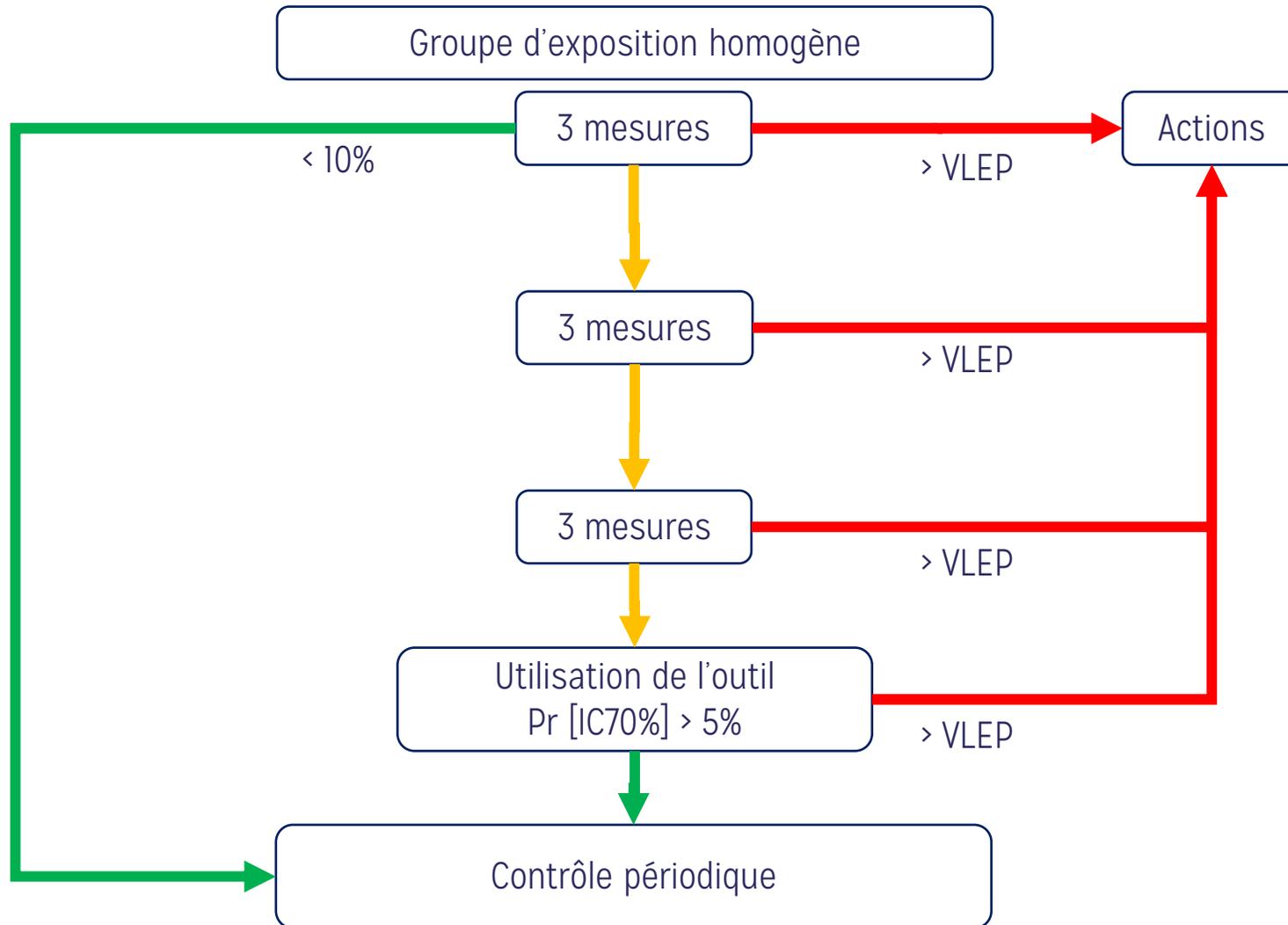
Mesures possibles

3 - UTILISATION D'UNE VTR SPÉCIFIQUE

Exemple de normalisation sur 8 heures suite à une mesure



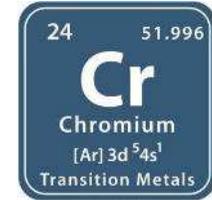
LES MESURES DES VLEP ET LA STATISTIQUE



3 |

EN PRATIQUE

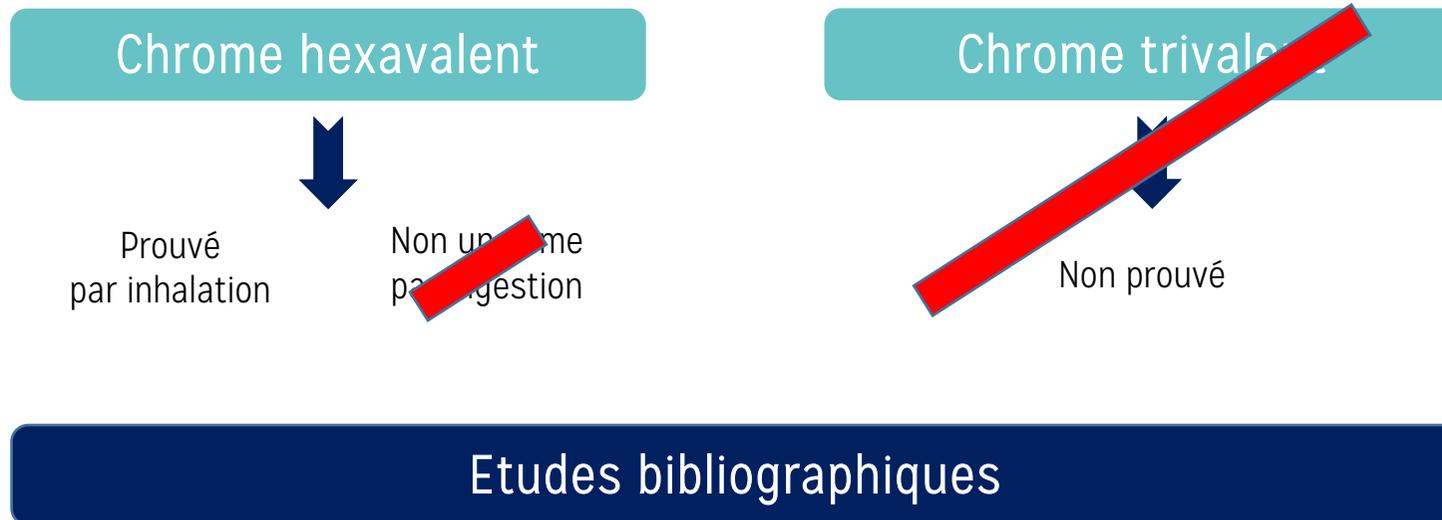
ELABORATION - CHROME



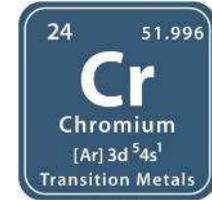
FAMILLE DU CHROME

Dans le cas des métaux, une première analyse est nécessaire pour déterminer le comportement des composés de la famille.

Ici on regarde l'aspect cancérigène



Nombreuses études épidémiologiques sur des travailleurs associées à différents procédés (différentes formes de Cr VI) et de bonnes qualités.
Réalisées entre 1986 et 2006



DÉTERMINATION DE LA VLEP EN FRANCE

Ancienne VLEP

- de $50 \mu\text{g.m}^{-3}$
- Sur la base de la méta-analyse de Steenland et al. (1994)

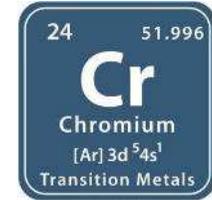
Nouvelle VLEP (2012)

- Sur la base de la cohorte de Gibb (2000), 3 études épidémiologiques (2003, 2004, 2006)
- Population de référence: US et Pays-Bas
- Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans (8h par jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an)
- Prise en compte des facteurs de confusion (tabagisme...)

Modèle linéaire



$1 \mu\text{g Cr VI.m}^{-3} \rightarrow$ risque de 10 cas de cancers sup. pour 1 000 travailleurs



DÉTERMINATION DE LA VLEP EN FRANCE

1 $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$ → risque de 10 cancers sup. / 1 000 travailleurs

Excès de risque

10⁻²

0,1 $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$

10⁻³

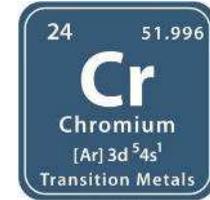
0,01 $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$

10⁻⁴

Les approximations pour arriver à 10⁻⁵ ou 10⁻⁶ sont trop importantes et problématique analytique, on « bloque » donc la VLEP

1 $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$

La VLEP n'est pas suffisante pour assurer une protection du travailleur. Elle est donc un outil parmi d'autres.



DÉTERMINATION DE LA « DMEL »

Par les déclarants en 2010

- Se base sur les données du SCOEL (VLEP européenne - OEL)
- Prend la valeur tel quelle

10 $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$

Par les autorités du fait de l'autorisation (annexe XIV)

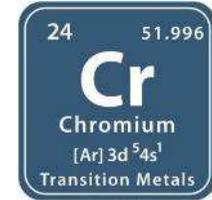
- Seidler et al. (2012) : 2 études épidémiologiques (2003, 2004)
- Population de référence: US et Pays-Bas
- Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans (8h par jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an) pour une population européenne.
- Prise en compte des facteurs de confusion (tabagisme...)

Modèle linéaire



Excès de risque de 4×10^{-3} pour $1 \mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$
Excess lifetime risk (ERL)

DÉTERMINATION DE « L'ERL »



1 $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$ → risque de 4 cancers sup. / 1 000 travailleurs

Excès de risque

4×10^{-3}

0,1 $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$

4×10^{-4}

0,01 $\mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$

4×10^{-5}

Pas de « blocage », dans le dossier d'autorisation on doit montrer que le bénéfice est supérieur au risque donc on peut descendre très bas dans l'excès de risque via la modélisation.

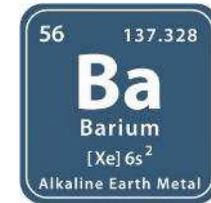
3 |

EN PRATIQUE

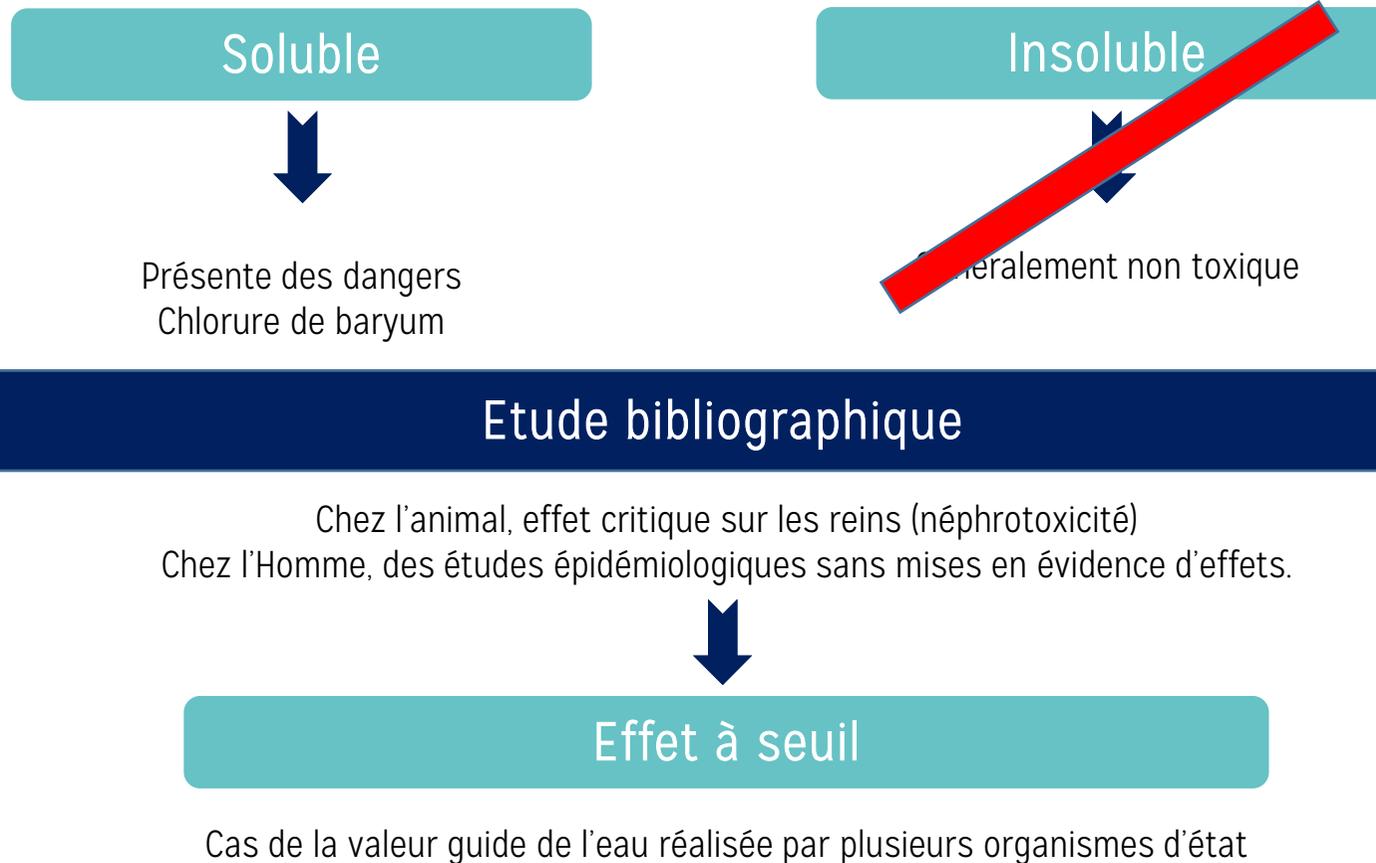
ELABORATION - BARYUM

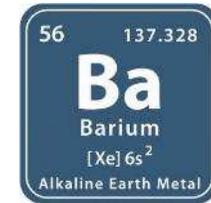
3 - ELABORATION - BARYUM

FAMILLE DES BARYUM



Dans le cas des métaux, une première analyse est nécessaire pour déterminer le comportement des composés de la famille.





ETUDES SUR DES RATS/ SOURIS NTP, 1994

Voie : Ingestion

Durée : 2 ans

Effet critique : néphropathie

Données des doses détaillées disponibles



Outils statistiques

Dose sans effet: $58 - 62 \text{ mg Ba. kg}_{bw}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude

Inter-espèce 10

Intra-espèce 10

Données 3



$0,19 - 0,20 \text{ mg Ba. kg}_{bw}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

Rapporter à l'eau consommée

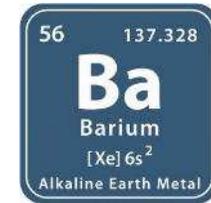
Attribution 20%

Consommation 1,5 à 2 L

Poids 60 à 74 kg



$1 \text{ à } 2 \text{ mg Ba.L}^{-1}$



ETUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES BRENNIMAN *ET AL*, 1979/ 1981/ 1984

Comparaison de collectivité aux US

Pas d'effet identifié

Concentration moyenne de 7,3 mg.L⁻¹

Des limites (analytique, non prise en compte de facteurs de confusion...)

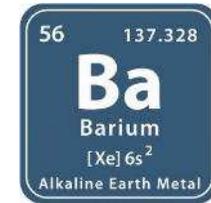
Dose sans effet: 7,3 mg Ba. L⁻¹

Facteur d'incertitude

Intra-espèce 10



0,7 à 1 mg Ba.L⁻¹



DÉTERMINATION DE LA « DNEL » ORAL

Les déclarants se basent sur BaCl_2 .

Etudes sur des rats NTP, 1994 et Dietz, 1992

Voie : Ingestion

Durée : 2 ans

Effet critique : néphropathie

Données des doses détaillées disponibles



Moyenne NOAEL

NOAEL: $92,6 \text{ mg Ba. kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude

Inter-espèce 2,5

Intra-espèce 5

Durée 2



$3,7 \text{ mg Ba.kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

Extrapolation pour les autres voies

inhalation

cutanée

4 |

CONCLUSION

4 - CONCLUSION

Les VTR sont des seuils :

- Basées sur des données de qualités et d'origine diverses → leur robustesse est donc variable.
- Pouvant varier dans le temps selon les nouvelles connaissances.
- A des limites propres à la toxicologie réglementaire.
- Propre à une substance et non à des mélanges.
- Déterminées par une méthodologie propre à l'organisme pour répondre à un objectif précis mais toujours avec les mêmes grands principes.

Lors de leurs utilisations :

- il faut sélectionner la bonne VTR et éviter les mélanges de différentes VTR.
- Connaitre les limites associées à sa valeur et à son domaine.
- Etre conscient qu'une valeur en-dessous d'une VTR n'est pas synonyme d'utilisation sans risque.

SICADAE

Gautier VINCENT
Gérant associé
04 28 29 64 07 - 07 870 100 29
Gautier.vincent@sicadae.eu

Guillaume DELEDALLE
Toxicologue
04 28 29 64 07
Guillaume;Deledalle@sicadae.eu