

Toxicologie réglementaire

Pour comprendre la spécificité de ce chapitre, il faut considérer le fait que la réglementation prescrit, dans le but de protéger la santé humaine ou celle des écosystèmes, de réaliser des tests, d'élaborer des valeurs de référence, d'étudier les usages, de définir les situations d'exposition-types. Tout ceci se base sur les acquis de la toxicologie en tant que discipline, mais dans un cadre rigoureusement défini.

C'est quelques aspects imposés par ce cadre qui seront examinés au fil de ces pages, de la manière de construire les VTR, de la définition de la classe de toxicité, de l'inscription des substances sur des listes, des bonnes pratiques et autres lignes directrices applicables selon les circonstances.

De la dangerosité au risque

Objectif du projet :

Développer, tester et appliquer une méthodologie d'évaluation intégrée de risques sanitaires dûs à des agresseurs environnementaux, dans le but de fournir une aide à la décision politique au niveau de l'UE.

Le défi :

Tenir compte :

- ▶ de la complexité
- ▶ de l'incertitude
- ▶ de l'absence d'indicateurs du niveau d'exposition individuelle (monitoring)
- ▶ des déficits en données et en connaissances scientifiques dans certains domaines
- ▶ du manque d'outils et de méthodes efficaces
- ▶ des indicateurs pas toujours appropriés ou pas assez spécifiques

Extraits du projet européen INTARESE : www.intarese.org

Les résultats des études toxicologiques se présentent sous forme d'une série de doses ou concentrations qui, en cas d'exposition selon les différentes voies, pourront être associées à l'apparition de manifestations toxiques. Ceux-ci représentent des informations importantes relatives à la dangerosité des substances. Il s'agit donc d'établir les conditions de la protection de la survenue de ces manifestations pathologiques en définissant les valeurs à ne pas dépasser.

Pour faire la jonction avec l'évaluation des risques, il est important d'établir le niveau d'exposition des individus ou de groupes d'individus, définis selon certaines caractéristiques démographiques ou professionnelles par exemple. A ce niveau d'exposition et compte tenu des résultats toxicologiques et épidémiologiques (en fait tous les éléments ayant servi à établir la courbe de dose-effet, ainsi que toute autre information pertinente) il sera possible d'établir une **probabilité de survenue** de manifestations pathologiques, leur étendue, leur gravité, en

fonction du niveau d'exposition qui a été déterminé. C'est cette **probabilité**, qui correspond à l'exposition réelle, qui constitue la mesure du risque.

La gestion du risque consistera dès lors à prendre des mesures appropriées et proportionnelles en fonction du niveau de risque tel qu'il a été évalué par les moyens définis ci-dessus. Les principes énoncés ici doivent être compris comme un cadre de référence qui permet de situer l'apport de chaque type d'information versée au dossier. Il ne doit surtout pas être perçu comme un système rigide. En réalité, les décisions sont souvent prises dans des conditions qui ne permettent pas de trancher selon un mode binaire : oui/non. Ceci signifie qu'il faut admettre un certain degré **d'incertitude** dont il faut tenir compte dans le processus décisionnel et les incidences réglementaires correspondantes.

Etude de la dangerosité : la place de la toxicologie

Le danger est une propriété intrinsèque d'un produit, dont l'identification, quelle que soit sa nature, peut se faire de plusieurs façons :

- ▶ Des essais cliniques,
- ▶ Des observations cliniques suite à des expositions accidentelles,
- ▶ Des études épidémiologiques,
- ▶ Des essais animaux.

C'est les nombreux accidents et certaines catastrophes sanitaires (les exemples de l'amiante et de l'arsenic sont détaillés ailleurs dans d'autres cours) qui ont conduit à l'élaboration d'une réglementation qui se veut stricte. En tant que discipline médicale, la toxicologie s'intéresse aux effets chez l'individu. Cependant, à l'exception des médicaments, les essais cliniques de substances potentiellement toxiques sont proscrits (quelques essais ont été conduits aux Etats-Unis). Pour ce qui concerne les xénobiotiques, la toxicologie met en œuvre des méthodes expérimentales, sur des modèles animaux ou des cellules en culture, qui offrent de nombreuses possibilités :

- ▶ L'exposition (voie, doses) peut être précisément contrôlée,
- ▶ Les conditions environnementales peuvent être également maîtrisées,
- ▶ Il existe des modèles pour les différents types de toxicité,
- ▶ Les mécanismes d'actions peuvent être étudiés, permettant ainsi d'élucider la pathogénèse.

Dans l'étude de la dangerosité et par la suite dans la gestion du risque, la toxicologie est complémentaire de l'épidémiologie (et ne se substitue pas). Bien entendu, l'approche toxicologique expérimentale a aussi des limites, principalement celles de la transposabilité des résultats à l'homme. Certains aspects sont discutés dans la suite, d'autres sont abordés dans le module de toxicologie cellulaire.

En tout état de cause il faut préciser que les tests toxicologiques sont codifiés pour ce qui concerne les animaux utilisés (espèces, âge, sexe) et la durée, dans le but de caractériser les types de toxicité :

- ▶ La toxicité aiguë, chronique et subchronique,
- ▶ La mutagénicité et la génotoxicité,

- ▶ La cancérogénicité,
- ▶ La toxicité de la reproduction et du développement,
- ▶ Certaines toxicités spécifiques d'organes (cardiotoxicité, hépatotoxicité...).

La pertinence des données par rapport à l'évaluation du risque sera jugée sur la possibilité de transposer la situation chez l'homme : durée de l'étude et délais d'observation des effets, voies d'administration (expérimentale) par rapport aux types d'exposition (observées dans la réalité), intervalles de doses (définition des seuils, s'il y a lieu). La sensibilité de l'espèce et la représentativité du modèle en termes d'effets pathologiques observés (similitudes avec la situation chez l'homme) sont également critiques.

Le cadre général européen : le seuil de préoccupation toxicologique

Le concept de seuil de préoccupation toxicologique (TTC [1]) repose sur la notion qu'un seuil d'exposition qui préserve la santé peut être identifié. En cela nous sommes dans la suite d'un rapport d'expertise de sécurité sanitaire. Il faut le voir donc comme un outil, permettant à des comités d'experts de fournir les indications nécessaires aux gestionnaires du risque, en particulier dans le sens couvert par les cinq points qui figurent ci-contre.

Notons que le TTC a été surtout appliqué dans le domaine alimentaire et pour la voie d'exposition par ingestion (y compris pour des impuretés dans les préparations pharmaceutiques). Son histoire remonte à l'adoption du Federal Food, Drug and Cosmetic act, adopté en 1958 aux USA et à l'amendement qui incluait la clause Delaney [2]. Sur le plan pratique, la notion de seuil de régulation a été introduite, mais les discussions sur sa mise en œuvre ont duré plusieurs années.

Progressivement, les types de données de toxicité ont été précisés (aigu vs chronique, avec un accent particulier sur les tests de génotoxicité). Une démarche progressive, en fonction du degré de préoccupation a été introduite, formalisé par des arbres décisionnels, dont l'exemple européen figure ci-contre.

Trois principes doivent être retenus :

- ▶ La quantité de données nécessaires pour définir la sécurité sanitaire est proportionnelle à la quantité de substance ingérée ;
- ▶ Pouvons nous définir un seuil d'exposition tellement faible que l'évaluation des risques peut se faire sur des données structurelles (voir pour cela la classification de Cramer sur la 3ème figure), sans avoir recours à des données de toxicité spécifiques ?
- ▶ L'approche TTC définit des niveaux d'expositions suffisamment bas, pour lesquels la probabilité de survenue d'effets néfastes est très faible.

Parmi les bénéfices escomptés :

- ▶ Eviter des expériences (surtout animales) superflues ;
- ▶ Permet de concentrer les efforts, financiers et humains, sur les risques les plus significatifs [3] ;

- Offre quelques éléments pour soupeser les incertitudes par rapport aux faibles niveaux d'exposition et des connaissances liées à la structure.

Bien sûr, il ne faut pas occulter les faiblesses, notamment le fait que l'on procède par analogie plutôt que de générer des données de toxicité spécifiques, c'est à-dire que l'on considère qu'il est très probable que la toxicité recherchée se reflète aux travers de nos connaissances sur des substances apparentées.

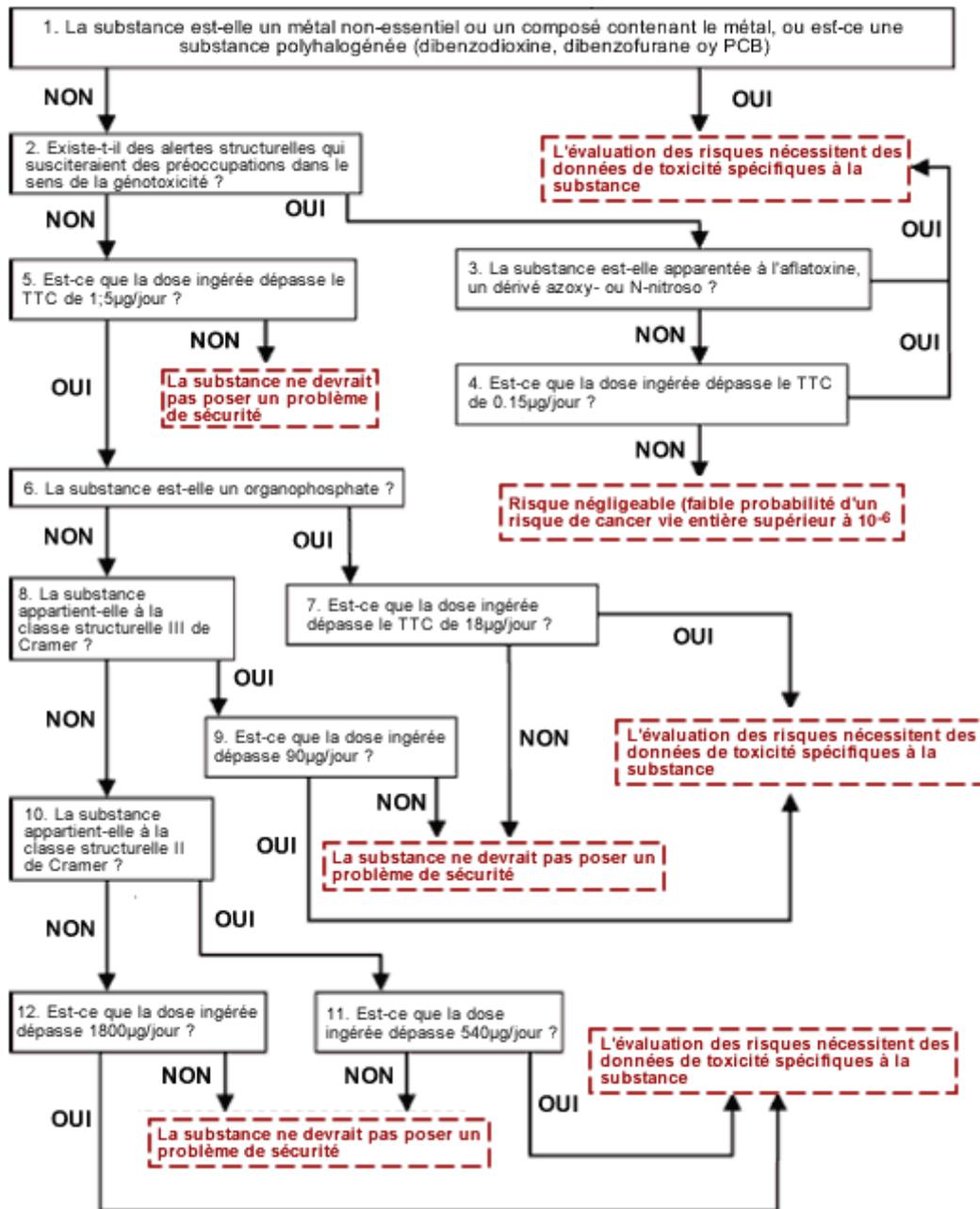
Points sur lesquels se prononcent les Conseils scientifiques de la Commission, dans le cadre de la mise en œuvre du principe de Seuil de préoccupation toxicologique (TTC*) :

1. Les différentes catégories de produits, y compris les cosmétiques, ceux de consommation courante et tout autre pouvant donner lieu à une exposition significative des consommateurs à des substances chimiques, dans des situations d'usages normaux.
2. La distinction entre les substances introduites intentionnellement et les contaminants présents par inadvertance.
3. L'identification des classes de substances chimiques, circonstances d'exposition, effets toxiques pour lesquels le concept de TTC devrait s'appliquer et ceux qui ne rentrent pas dans le champs.
4. La quantité et le type de données (exposition, toxicité, QSAR**, statistiques, etc.) qui seraient disponibles pour une catégorie de substances chimiques et/ou une exposition donnée, avant que le concept de TTC ne s'applique dans l'évaluation des risques chimiques.
5. Les travaux de recherche supplémentaires qui seraient nécessaires pour renforcer l'approche du Seuil de préoccupation toxicologique et son utilité dans l'évaluation des risques pour la santé humaine des substances chimiques.

* Threshold of toxicological concern

** Quantitative structure-activity relationship

L'arbre décisionnel TTC* proposé par le groupe expert européen ILSI en 2004



* Threshold of toxicological concern ou seuil de préoccupation toxicologique

Liste de Cramer* : division des substances en trois classes basées sur la structure

Classe I	Substances de structure simple et d'un métabolisme efficace, suggérant une toxicité plutôt faible
Classe II	Eléments de structure évoquant une substance moins inoffensive, pouvant contenir des groupements chimiquement réactifs
Classe III	Structures qui ne fournissent aucune indication de faible toxicité, voire qui suggèrent une toxicité significative

* Publiée à l'origine en 1978

Exposition, mesures et valeurs limites

Les définitions suivantes, tirées du site de l'INRS, nous permettent de rappeler certaines notions importantes qui découlent de l'évaluation quantitative du risque. Elles nous permettent aussi de situer le contexte réglementaire français que nous pourrions comparer à des pratiques internationales.

Valeur limite atmosphérique : représente la concentration dans l'air d'un composé chimique que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque d'altération de sa santé, même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées. Aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongé n'est raisonnablement prévisible à ce niveau d'exposition. La valeur est exprimée généralement en volume (ppm ou partie par million) [1] ou en poids (mg/m^3).

Il existe en France deux types de valeurs limites qui s'appliquent au milieu professionnel :

- ▶ Valeurs limites d'exposition à court terme (VLCT) : ce sont des valeurs plafonds mesurées sur une durée maximale de 15 minutes. Leur respect prévient les risques d'effets toxiques immédiats ou à court terme.
- ▶ Valeurs limites de moyenne d'exposition (VME) : mesurées ou estimées sur la durée d'un poste de travail de 8 heures, elles sont destinées à protéger les travailleurs des effets à long terme. La VME peut être dépassée sur de courtes périodes, à condition de ne pas dépasser la VLCT, lorsqu'elle existe.

Effet toxique instantané : se manifeste après ou pendant une exposition très brève (quelques secondes à 1 ou 2 minutes) par des effets aigus fonctionnels et/ou lésionnels pouvant entraîner notamment une perte de connaissance, un coma ou un arrêt cardio-respiratoire. L'acide cyanhydrique, l'hydrogène sulfuré, l'hydrogène arsénié et l'hydrogène phosphoré présentent ces caractéristiques d'intoxication foudroyante.

Effet toxique immédiat : se manifeste après une exposition de courte durée par une irritation aiguë des muqueuses respiratoires ou de la peau, par une narcose engendrant une inaptitude fonctionnelle, par une atteinte cellulaire irréversible...

Effet toxique à long terme : se manifeste après des expositions prolongées, répétées pendant des semaines, voire des années par la survenue de cancers, d'effets toxiques sur la fonction de reproduction, d'atteintes du système nerveux, de réactions d'hypersensibilité retardée...

Il existe bien sûr bien d'autres types de valeurs applicables à des situations d'exposition diverses. Ainsi certains sont applicables aux sites et sols pollués. Ils sont consultables dans le glossaire du MEDD, par le lien en bas de la page.

Valeurs toxicologiques de référence : définitions

L'InVS précise que les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont des indices caractérisant le lien entre l'exposition de l'homme à une substance toxique et l'occurrence ou la sévérité d'un effet nocif observé. Les VTR sont généralement établies par des instances internationales ou nationales (OMS, ATSDR, US EPA, Health Canada, RIVM...), et sont spécifiques d'un effet, d'une voie et d'une durée d'exposition. Les études animales sont la source principale de données toxicologiques du fait de la difficulté d'obtenir des résultats solides chez l'homme. Les méthodes d'élaboration ont à l'origine été dictées par les hypothèses admises sur les mécanismes d'action de la toxicité.

Pour élaborer ces VTR il faut :

- ▶ Définir le contexte ;
- ▶ Faire le point sur les critères de dangerosité => **choisir l'effet critique** ;
- ▶ Evaluer les connaissances du moment => **choisir la dose critique** ;

Il est très important à ce stade de se poser les questions essentielles :

- ▶ Qui établit les VTRs ?
- ▶ A quoi servent-elles ?

Les VTRs ont une valeur réglementaire. Elles doivent servir dans tous les contextes où la responsabilité des pouvoirs publics dans la protection des populations potentiellement exposées est engagée. Nous verrons ailleurs que la notion de protection est une notion flexible selon les situations. Néanmoins ce caractère "officiel" permet de comprendre que l'établissement de ces VTRs se fait toujours sous la responsabilité d'établissements publics, notamment les agences de sécurité sanitaires, c'est-à-dire des acteurs qui ont dans leurs missions l'obligation de fournir les éléments nécessaires aux décideurs publics (les ministères responsables).

L'exemple de REACH et sa manière d'intégrer les VTR

Des guides de plusieurs centaines de pages existent sur le sujet. Il est impensable de les résumer en quelques lignes. Nous proposons ici une schématisation du processus, en insistant sur les préconisations de REACH, démarche globale la plus aboutie.

Dans le cours de toxicologie générale nous avons surtout fait référence aux doses sans effet nocif observable (DSENO ou NOAEL). Le règlement REACH introduit la détermination de niveaux d'exposition au dessus desquels les humains ne devraient pas être exposés : les DNEL et DMEL. La DNEL, dose dérivée sans effet (Derived No Effect Level) correspond à une dose maximale calculée pour laquelle aucun effet néfaste ne devrait apparaître. La DMEL, dose calculée d'effet minimum (Derived Minimal Effect Level), correspond à une valeur attribuée aux substances dites à effet « sans seuil » de dose (pour les cancérigènes et mutagènes en particulier).

Toujours en se référant au cours de toxicologie, nous pourrions faire la distinction, par analogie, entre la définition de VTR “académiques” [1] et les DNEL/DMEL instituées par REACH. Il ne faut pas se méprendre sur le terme “académique”, qui fait plus référence à des initiatives nationales qui peuvent avoir un caractère réglementaire (US EPA, Santé Canada, RIVM, voire l'AFSSET pour la France). Les préconisations pour l'élaboration des DNEL/DMEL figurent dans un document de référence : “Guidance on information requirements and chemical safety assessment”.

Dans le cadre de l'élaboration des DNEL/DMEL (le cas s'applique aussi aux VTR de façon générale), deux notions doivent être définies :

1. **L'effet critique** correspond au choix du type de manifestation pathologique qui sera visée, essentiellement par sa gravité ;
2. La **dose critique** sera sélectionnée [2] pour un effet donné et en lien avec l'organe cible. La dose critique sera en fait une NOAEL ou une LOAEL, éventuellement une benchmark dose. En pratique, plusieurs doses critiques peuvent être disponibles.

Par la suite, il faudra appliquer des facteurs d'incertitude pour obtenir la DNEL spécifique de l'effet pour le type d'exposition pertinent (durée, fréquence, et population humaine exposée), comme on peut le voir sur le tableau associé [3].

Tableau récapitulatif de la construction d'une DNEL, exemple de la construction de la DNEL élaborée pour l'effet cancérogène du chloroforme

	Population générale	Travailleurs
Etape a : Sélection de la dose critique		
Dose critique retenue	NOAEC = 24,8 mg/m ³	NOAEC = 24,8 mg/m ³
Etape b : Modification de la dose critique - Facteurs d'ajustement		
Différences d'absorption animal / homme	3	3
Ajustement de la voie d'exposition	-	-
Ajustement des conditions d'exposition (expérimentale et humaine)	6/24 x 5/7	6/8
Ajustement des volumes respiratoires		6,7/10
NOAEC corrigé = NOAEC inhalation facteurs d'ajustement	13,7 mg/m ³	38,6 mg/m ³
Etape c : Application des facteurs d'incertitude		
Facteurs d'incertitude		
Extrapolation inter espèces	17,5	17,5
Variabilité intra espèces	10	5
Transposition de durée d'exposition	1	1
Relation dose réponse	1	1
Qualité des données	1	1
Facteur d'incertitude global	175	87,5
Calcul de la DNEL	= 13,7 / 175 = 0,078 mg/m³	= 38,6 / 87,5 = 0,44 mg/m³

Source : Méthodologie VTR..., Rapport d'étude INERIS 10/2008

Caractérisation du danger et évaluation quantitative du risque

Rappel : Il existe plusieurs façons d'exprimer le risque à partir des VTR :

- ▶ Dans le cas d'une toxicité avec seuil d'effet, le **coefficient de danger (QD)** (appelé aussi parfois indice de risque) exprime le rapport entre la dose effectivement reçue (par unité de temps, journalière par exemple) et la dose de référence (dose journalière admissible par exemple). Plus la valeur est supérieure à 1, plus le risque est probable.
- ▶ Pour calculer l'**excès de risque individuel** (effets sans seuil), il faut connaître l'ERU qui correspond aux nombre de cas supplémentaires pour une dose donnée et une exposition vie entière (typiquement 70 ans) et la dose reçue par l'individu (concentration et durée d'exposition) extrapolée vie entière.

Le danger peut être associé à un facteur précis, physique, chimique ou biologique, pouvant potentiellement rentrer en contact avec un individu. Il peut aussi être associé à un milieu, le travail ou l'air intérieur (domicile par exemple), voire un facteur relevant du mode de vie (habitudes alimentaires). Les études toxicologiques rentrent dans le cadre du recensement des effets indésirables et sont à la base de la caractérisation du danger :

- ▶ Une substance est mutagène,
- ▶ elle a une action reprotoxique,
- ▶ elle a un effet de perturbateur endocrinien, etc.

Ces mêmes études permettent aussi l'évaluation quantitative théorique du risque qui consiste à rechercher la relation dose-effet de façon à pouvoir l'appliquer à une situation donnée. Cette dernière est capitale car elle vise à établir une corrélation entre la durée ou la dose d'exposition et la survenue d'effets délétères.

Il faut faire d'emblée deux distinctions :

- ▶ Préciser le type d'effets étudié, ainsi que l'indicateur utilisé
- ▶ Intégrer la notion de délais (toxicité immédiate, développement de pathologies chroniques)

En tout état de cause, une **valeur toxicologique de référence ou VTR** sera extraite de l'étude de la relation dose-effet. Comme son nom l'indique, la VTR établie à partir des données toxicologiques animales et/ou humaines, servira pour définir toutes les valeurs seuils applicables à différentes circonstances d'exposition, sous forme de préconisations ou de normes, adoptées dans le cadre de la gestion du risque (voir dans la suite).

Il est important de préciser qu'une substance peut avoir plusieurs VTR en fonction du mode ou de la voie d'exposition. Sa signification sera également légèrement différente selon que le mécanisme supposé admet un effet de seuil ou non. Rappelons que :

1. Pour les effets à seuil de dose le paramètre de base sera la **dose sans effet nocif observable ou DSENO**.
2. Par contre pour les effets sans seuil, il s'agit d'établir la probabilité d'observer un effet néfaste par unité de dose, ou encore **l'excès de risque unitaire (ERU)**.

Quelques notions avancées à propos de la construction des VTR

Nous avons vu que la construction des VTR requiert un jugement toxicologique approfondi :

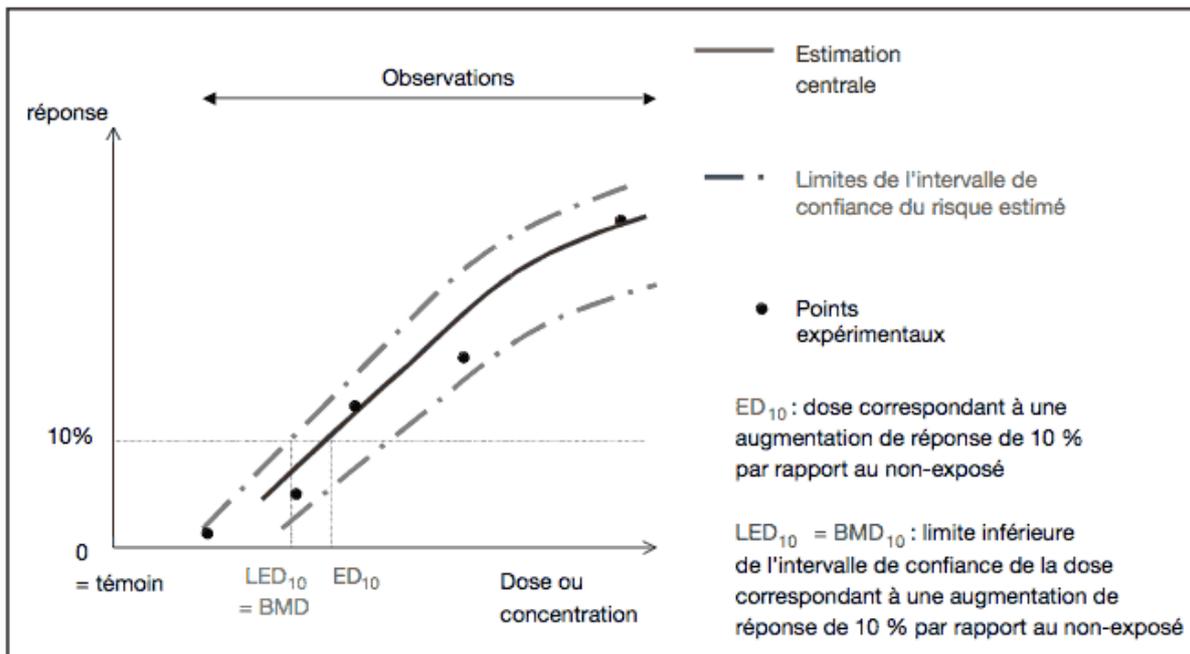
- ▶ Pour choisir l'effet critique, qui est en principe celui qui apparaît le premier [1] ;
- ▶ Pour choisir l'étude pivot [2], c'est-à-dire celle qui pourrait faire référence pour établir la dose critique à partir d'un ensemble de points constituant une relation dose/effet. Sans rentrer dans le détail, notons que les relations dose/effet et dose/réponse doivent être considérées séparément, la première se rapporte à un effet toxique (au niveau d'un organe par exemple), la seconde représentant la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population pour un niveau d'exposition donné. De manière générale les études épidémiologiques sont préférées aux données expérimentales [3].

Nous avons vu ailleurs les considérations concernant les ajustements et l'application des facteurs d'incertitudes dans le cas de transposition d'une situation expérimentale à l'exposition d'une population. Pour choisir la dose critique il existe certaines règles qui ont été élaborées au fil des années. Malgré de grandes similitudes, il persiste quelques différences entre organismes et pays qui font que l'étude de la littérature internationale peut révéler

quelques variations. Pour les formes d'expressions il est possible de consulter : [Différentes formes d'expression de VTR](#).

Ce qui nous préoccupera ici se rapporte plus sur la manière d'obtenir la dose critique à partir d'un ensemble de points expérimentaux (ou toute forme de relation exposition/effet). Dans le cours de toxicologie nous avons montré comment sont obtenues les doses sans effet nocif observable (DSENO ou NOAEL) ou, éventuellement, les doses minimales à effet nocif observable (DMENO ou LOAEL). Les effets aux faibles doses ne sont pas toujours faciles à caractériser, d'où l'utilisation de méthodes d'extrapolation qui peuvent introduire des incertitudes. C'est pour cette raison que la méthode dite de la " **benchmark dose** " a été élaborée. Comme on peut le voir sur le graphique associé, la courbe des points expérimentaux est tracée, avec son enveloppe représentant l'intervalle de confiance [4]. Ensuite, il s'agit de déterminer la dose produisant un effet à une fréquence donnée : BMD₁₀ pour une dose produisant 10% d'effets toxiques ou BMD₅ pour 5% d'individus présentant les mêmes signes de toxicité. Bien sûr, à titre conservatoire, la BMD est obtenue à partir de l'intersection avec la limite inférieure de l'intervalle de confiance à la fréquence d'effets toxiques choisie.

Détermination de la benchmark dose pour des effets à seuil



Les quatre étapes de la construction des VTR

Les quatre étapes décrites ici s'inspirent du guide que l'INERIS a produit en octobre 2008.

Etape 1. Définition de la dose critique

Deux aspects doivent être considérés au départ :

- Les sources disponibles pour rechercher les doses critiques publiées par différents organismes (ou publications scientifiques), quelque soit la forme (ex. NOAEL, BMD, LD50,

LC50, BMD(L) 10, OR, RR, ...)

► La mise au point sur tous les effets connus sur la santé humaine. En réalité il faut se repérer par rapport à la procédure de l'évaluation des risques, soit reprendre les effets identifiés lors de l'évaluation des dangers.

Nous aurons l'occasion ailleurs d'analyser de manière plus approfondie la conduite de l'expertise, en particulier par rapport à l'adéquation et la qualité de chaque source. Pour le moment nous présumerons que cette sélection a permis d'obtenir un certain nombre de documents utilisables, de même importance. Tout choix fait par la suite : effet le plus préoccupant p.e.x., doit être justifié pour toutes les voies d'exposition, ce qui rend le processus dépendant des jugements d'experts.

Etape 2. Détermination du mode d'action de la substance

Avant d'établir une DNEL ou une DMEL, il est nécessaire de déterminer si la substance induit un effet critique selon un mode d'action à seuil ou sans seuil de dose, car ce mode d'action permet de choisir le scénario de construction de la relation dose-réponse. Une DNEL est établie pour les effets qui surviennent au delà d'un seuil de dose (principalement les effets non cancérogènes).

Une DMEL est élaborée pour les effets qui se manifestent quelque soit la dose (sans seuil de dose), représentés actuellement par les effets cancérogènes - génotoxiques. En principe pour ces effets, tout niveau d'exposition constitue un risque et aucune dose sans effet ne peut être déterminée. Une substance cancérogène génotoxique peut à la fois induire des effets sans seuil de dose et des effets différents à seuil de dose. Pour une même substance, des DNEL et des DMEL peuvent donc coexister (figure R.8.1.). Quand aucune dose critique n'est disponible et en conséquence aucune DMEL/DNEL ne peut être établie pour un effet, une approche qualitative ou semi quantitative doit être menée.

Etape 3. DNEL/DMEL

En fonction du mode d'action, établissement d'une DNEL pour un effet à seuil (étape 3.1) ou bien d'une DMEL pour les effets sans seuil de dose (étape 3.2).

Etape 4. Effet critique

Sélection de l'effet critique principal et de la DNEL, DMEL ou autre description qualitative ou semi-quantitative correspondante.

Ajustements et facteurs de sécurité par défaut

La notion de facteurs de sécurité a été introduite pour tenir compte des incertitudes qui pouvaient avoir un impact sur l'établissement des seuils d'exposition "acceptables". Il s'agit donc d'abaisser le seuil dans un sens conservateur, c'est-à-dire de la préservation de la santé. Ces facteurs s'appliquent à la VTR, éventuellement corrigée, établie à partir des études disponibles.

Classiquement on distingue cinq catégories :

- ▶ Les différences inter espèces
- ▶ La variabilité inter individuelle
- ▶ La durée d'exposition
- ▶ La relation dose-réponse (type de dose critique retenue)
- ▶ A la qualité des données

La préoccupation essentielle étant la sécurité sanitaire des personnes, des valeurs par défaut indépendantes du contexte ont été d'abord établies, des informations spécifiques à chaque substance et voie d'exposition pouvant permettre un meilleur ajustement. Par exemple la valeur usuelle pour la variabilité inter individuelle est de 10. Une présentation très détaillée ici des cinq catégories de facteurs dépasse la portée de ce cour. Le premier tableau ci-contre fourni une liste des valeurs courantes.

Il est intéressant ici de donner quelques précisions sur l'ajustement **allométrique** [1] qui est une approche empirique permettant l'extrapolation de doses inter espèces. Cet ajustement allométrique entre espèces est réalisé principalement sur la base du rapport de leurs surfaces corporelles (rapport des poids moyens à la puissance deux tiers. Cependant, il faut aussi tenir compte du fait que les effets toxiques dépendent du taux métabolique, celui-ci ayant un impact sur les procédés physiologiques tels que le flux sanguin, l'irrigation du foie et des reins, lesquels ont un impact sur l'élimination des substances. *In fine* on obtient différents facteurs d'ajustement allométrique (facteur AS) par défaut pour chaque espèce animale comparée à l'homme qui sont présentés dans le deuxième tableau ci-contre [2].

Facteurs d'incertitude à appliquer par défaut lors de l'établissement des DNEL

Facteurs d'incertitudes prenant en compte les différences:		Valeur par défaut effets systémiques	Valeur par défaut effets locaux
Inter espèces	Correction pour les différences de taux métabolique par poids corporel	AS ^{a, b}	-
	Différences résiduelles	2.5	1 ^f 2.5 ^g
Intra espèces	Travailleur	5	5
	Population générale	10 ^c	10 ^c
Durée d'exposition	Sub-aiguë à sub-chronique	3	3 ^h
	Sub-chronique à chronique	2	2 ^h
	Sub-aiguë à chronique	6	6 ^h
Dose-réponse	Problèmes liés à la fiabilité de la relation dose -réponse, à l'extrapolation LOAEL/NAEL et la sévérité de l'effet	1 ^d	1 ^d
Qualité des données	Problèmes liés à la complétude et à la consistance des données disponibles	1 ^d	1 ^d
	Problèmes liés à la fiabilité des données alternatives	1 ^e	1 ^e

^a AS = facteur d'ajustement allométrique

^b Précaution supplémentaires si la dose critique est issue d'une étude par inhalation ou ingestion

^c Ne recouvre pas toujours la population des très jeunes enfants pour laquelle un facteur supplémentaire peut être appliqué

^d En réalité quand seule une LOAEL est disponible un facteur de 3 (valeur usuelle) à 10 (valeur exceptionnelle) peut être appliquée

^e A fournir par des groupes de travail spécifiques

^f Pour les effets sur la peau, les yeux et le tractus gastro intestinal via une simple destruction des membranes

^g Pour les effets sur la peau, les yeux et le tractus gastro intestinal via le métabolisme local; pour les effets sur le tractus respiratoire

^h Pour les effets sur le tractus respiratoire

Facteurs d'ajustement allométrique pour différentes espèces par rapport à l'homme^a

Espèces	Poids corporel (kg)	Facteur AS ^b
Rat	0.250	4
Souris	0.03	7
Hamster	0.11	5
Cobaye	0.8	3
Lapin	2	2.4
Singe	4	2
Chien	18	1.4

a. En se basant sur un poids corporel humain de 70kg

b. Ne s'applique pas quand une DNEL inhalation est dérivée à partir d'une étude animale par inhalation

Les évolutions récentes concernant les facteurs de sécurité

La notion de facteur d'incertitude s'applique à la transposition des études animales à l'homme, mais aussi à d'autres aspects rentrant en ligne de compte dans la construction des VTR. Si les valeurs par défaut ont été introduites dans le sens de la sécurité sanitaire (hypothèses conservatrices), depuis le début des années 90 plusieurs auteurs et agences se sont penchés sur la manière d'améliorer l'application de ces facteurs, d'en préciser la dimension, sur la base de nouvelles études. De cette manière on peut obtenir des facteurs qui varient selon les circonstances dans des sens contraires, en particulier pour la transposition inter espèces : supérieur chez la souris par rapport au rat [1].

Ainsi, Renwick et col. Proposent en 1991 de séparer les composantes toxicocinétiques et toxicodynamiques qui peuvent être étudiées séparément. Dans le même ordre d'idée, l'OMS propose d'attribuer par défaut à ces deux composantes la valeur $\sqrt{10}$. De cette manière, dans l'absence de données spécifiques, le produit correspond bien à la valeur par défaut usuelle de 10. Une autre pondération a été proposée, attribuant une plus forte variabilité inter espèces à la toxicocinétique, soit 4 versus 2,5 pour la toxicodynamie.

Il est difficile dans le cadre de ce cours d'apporter une vision exhaustive des tendances actuelles. Il faut retenir que la tendance générale est de s'appuyer sur des données les plus précises et les plus spécifiques possibles. Le paradigme de Lewis et col. (1990) sépare les jugements scientifiques de ce qui concerne la gestion. Ainsi les paramètres toxicologiques (variabilité interindividuelle et inter espèces) sont séparés de ceux qui concernent la pertinence de l'effet critique (choix de la dose et durée d'exposition). Enfin, un facteur de gestion peut venir compléter pour tenir compte des incertitudes résiduelles.

Parmi les méthodes permettant de générer des données spécifiques de la toxicocinétique, citons les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie communément appelés

modèles PBPK. Ces modèles utilisent les informations sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des toxiques pour estimer la relation entre l'exposition à une dose externe et la dose interne qui pourra exercer son action sur les organes cibles. Ils peuvent servir pour évaluer les risques selon des scénarios d'exposition (en fonction des milieux ou des usages) et les caractéristiques individuelles, ce qui permet de les appliquer, par exemple, à des populations vulnérables. En théorie, ils peuvent également s'appliquer à la comparaison des expositions externes et les données de biomarqueurs, c'est-à-dire des substances ou leurs dérivés dosés dans le sang, l'urine ou d'autres matrices biologiques [2].

Au total, l'ensemble des considérations ci-dessus conduisent à de légères variations dans l'application des différents facteurs pour la construction des VTR, ce qui a un impact sur le résultat, qui n'est pas le même selon les organismes.

Tableau récapitulatif de la construction d'une DNEL (VTR selon REACH) pour l'effet cancérogène du chloroforme

	Population générale	Travailleurs
Etape a : Sélection de la dose critique		
Dose critique retenue	NOAEC = 24,8 mg/m ³	NOAEC = 24,8 mg/m ³
Etape b : Modification de la dose critique - Facteurs d'ajustement		
Différences d'absorption animal / homme	3	3
Ajustement de la voie d'exposition	-	-
Ajustement des conditions d'exposition (expérimentale et humaine)	6/24 x 5/7	6/8
Ajustement des volumes respiratoires		6,7/10
NOAEC corrigé = NOAEC inhalation facteurs d'ajustement	13,7 mg/m ³	38,6 mg/m ³
Etape c : Application des facteurs d'incertitude		
Facteurs d'incertitude		
Extrapolation inter espèces	17,5	17,5
Variabilité intra espèces	10	5
Transposition de durée d'exposition	1	1
Relation dose réponse	1	1
Qualité des données	1	1
Facteur d'incertitude global	175	87,5
Calcul de la DNEL	= 13,7 / 175 = 0,078 mg/m³	= 38,6 / 87,5 = 0,44 mg/m³

Valeurs toxicologiques de référence disponibles dans la littérature pour les effets sur le développement du chloroéthane

Organisme (année)	Effet	Voie et durée d'exposition	VTR	Dose critique	UF	Etude utilisée
US EPA/IRIS (1991)	Effet sur le développement - Fœtotoxicité (retard ossification)	Inhalation, Exposition chronique	RfC = 10 mg/m ³	NOAEC = 4000 mg/m ³ (1504 ppm) NOAEC _{ADJ} = 4000 mg/m ³ (pas d'ajustement) NOAEC _{HEC} = 4000 mg/m ³ (facteur 1 par défaut)	300 UF _A = 3 (Inter-espèce) UF _H = 10 (Intra-espèce) UF _D = 10 (manque de données)	Scortichini <i>et al.</i> , 1986
OEHHA (2005)	Effet sur le développement - Fœtotoxicité (retard ossification)	Inhalation, Exposition chronique	REL = 30 mg/m ³	NOAEC = 4000 mg/m ³ NOAEC _{ADJ} = 1000 mg/m ³ (4000 * 6/24) NOAEC _{HEC} = 1000 mg/m ³ (facteur 1 par défaut)	30 UF _A = 3 (Inter-espèce) UF _H = 10 (Intra-espèce)	Scortichini <i>et al.</i> , 1986
ATSDR (1998)	Effet sur le développement - Fœtotoxicité (retard ossification)	Inhalation, Exposition Aiguë	MRL = 40 mg/m ³ (15 ppm)	NOAEC = 4000 mg/m ³ (1504 ppm) NOAEC _{ADJ} = 4000 mg/m ³ (pas d'ajustement) NOAEC _{HEC} = 4000 mg/m ³ (facteur 1 par défaut)	100 UF _A = 10 (Inter-espèce) UF _H = 10 (Intra-espèce)	Scortichini <i>et al.</i> , 1986

NOAEL_{ADJ} : NOAEL ajusté en fonction du temps

NOAEL_{HEC} : Concentration équivalente humaine (NOAEL_{HEC} = NOAEL_{ADJ} x animal / homme - étant le coefficient de partage sang / air)

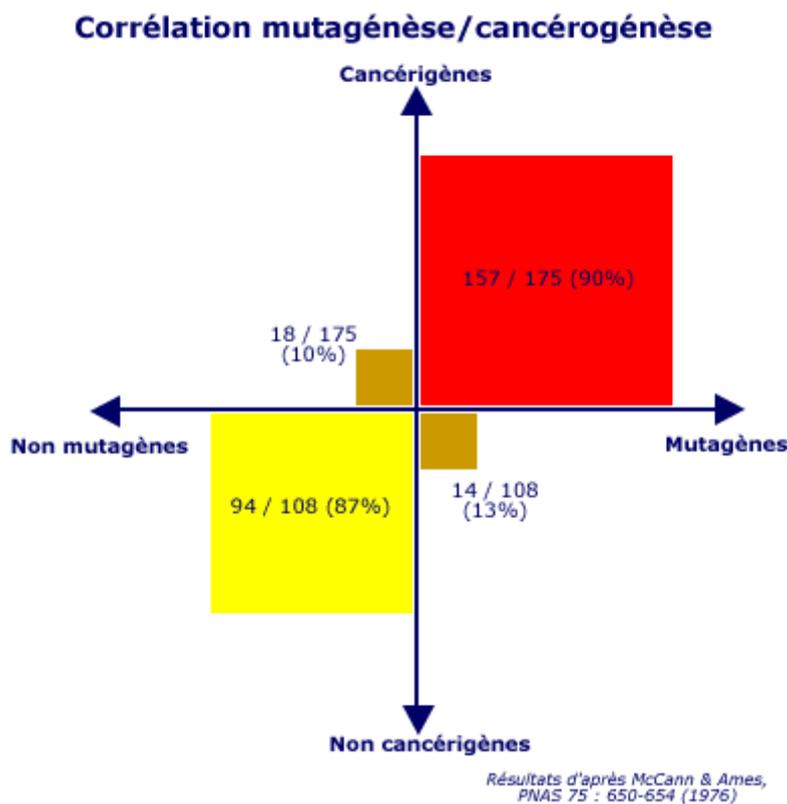
Considérations techniques dans l'évaluation de la toxicité

Compte-tenu du thème général, nous rappelons l'existence de critères morphologiques, biochimiques et métaboliques qui révèlent soit des altérations non spécifiques, survenant dans différents types cellulaires et indépendantes du(es) mécanisme(s) cytotoxicologique(s) impliqué(s), soit des altérations spécifiques. Sans rentrer dans les détails, dans le cas de toxicité spécifique d'organe, c'est généralement l'examen macroscopique (aspect et poids d'un organe) et microscopique (structure tissulaire, aspect des cellules, viabilité des cellules ou autres indications de souffrance) qui fait foi. Dans tous les cas, il est spécifié que des études doivent être conduites dans la durée (exposition aiguë, subaiguë ou chronique), voire sur plusieurs générations (toxicité développementale).

Dans les textes réglementaires il est fait référence aux substances CMR (cancérogènes, mutagène, reprotoxique). Nous aurons l'occasion de vérifier que les définitions sont dépendantes des tests de mise en évidence. Ainsi, la génotoxicité et la mutagénicité

n'expriment pas la même chose, car les tests utilisent des principes différents. Typiquement la mutagénicité est étudiée sur des souches bactériennes (test de Ames). Il existe néanmoins des modèles de cellules eucaryotes où l'on sélectionne les mutants capables de pousser dans un milieu dépourvu d'un constituant essentiel pour la croissance de la lignée parentale. D'un autre côté, la génotoxicité peut être définie de plusieurs façons. Les aberrations chromosomiques (remaniements), les mitoses abortives, les cassures de l'ADN, les échanges de chromatides sœurs (SCE), sont des manifestations de la génotoxicité d'un produit donné. Le caractère génotoxique d'un produit laisse penser qu'il s'agit d'un carcinogène potentiel. Encore faut-il réaliser les tests nécessaires *in vivo*. Par contre, des produits non génotoxiques peuvent être classés carcinogène, la TCDD étant un bon exemple.

Le premier cas dramatique de reprotoxicité a été le résultat des traitements de femmes enceintes avec un œstrogène de synthèse, le distilbène. Il a été à l'origine de malformations génitales et de cancers du vagin chez des filles jeunes. La baisse de la fertilité masculine, constatée depuis plus de 20 ans, est un autre cas de reprotoxicité. Il est maintenant admis que de nombreux xénobiotiques, pesticides mais aussi substances chimiques qui rentrent dans la composition de produits d'usages courants, possèdent une activité hormonale et peuvent interférer avec la fonction reproductive. Les tests de reprotoxicité chez l'animal sont donc devenus également obligatoires.



La caractérisation du danger, circonstances et critères ?

La question concerne ici tout agresseur potentiel, physique, chimique ou biologique. Nous essayerons d'illustrer la problématique avec les substances chimiques. Alors, existe-t-il une démarche type qui s'appliquerait à la caractérisation du risque lié à une substance et qui se traduirait par des obligations réglementaires ? Il faut d'emblée faire quelques distinctions :

1. Les obligations dépendent (logiquement) du type de substance et de ses usages. Les biocides, en tant que substances actives, sont réglementés de façon plus stricte (détails du dossier ci-contre) ; Les substances rentrant dans la composition des aliments nécessitent une évaluation plus complète par rapport à celles contenues dans les produits de consommation courante ;
2. Des spécifications plus strictes peuvent exister en milieu professionnel, illustrées par la directive 98/24/CE qui impose de s obligations à l'employeur par rapport aux substances dangereuses, ou encore le principe de substitution pour les substances dites CMR (cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques), inscrit dans la directive 2004/37/CE.

Retenons donc qu'il existe des catégories de substances pour lesquelles une évaluation toxicologique et écotoxicologique complète est requise :

- ▶ Biocides ;
- ▶ Substances dangereuses en milieu professionnel ;
- ▶ Substances produites en grand volume (plus de 1000 t/an).

Nous revenons dès lors à la recherche systématique de la toxicité à court ou à long terme, ainsi que des effets systémiques, en particulier pour la cancérogénicité, la mutagénicité, la reprotoxicité. Si l'on se réfère à la réglementation communautaire, il faut souligner qu'un des besoins est celui de l'étiquetage. Il faut donc pouvoir afficher sur l'emballage de tout produit contenant une substance potentiellement dangereuse le type de danger : physicochimique (corrosif, explosif), cancérogène, reprotoxique, toxique pour l'environnement, etc., exprimé par un pictogramme et une phrase de risque (le système est présenté de façon plus détaillée dans le cours sur les substances chimiques). La responsabilité de cet affichage au moment de la mise sur le marché incombe au fabricant ou au distributeur.

Bien entendu, nos connaissances évoluent et de nouveaux effets suspectés sont publiés en permanence, en particulier consécutifs à des expositions chroniques à des doses faibles. S'ensuivent des batailles d'experts pour arriver à des prises de décision des autorités publiques et à la modification des préconisations et des normes. Le cas des dioxines [1] est exemplaire. Malgré l'expérience du suivi de l'accident de Seveso et le classement par l'IARC en cancérogène certain, des tentatives de remise en cause de ce classement sont publiées régulièrement.

Elaboration des valeurs guides par milieu : l'exemple de l'air intérieur

Pour répondre aux objectifs du Plan National Santé Environnement (PNSE), notamment dans le cadre de l'action prioritaire visant à « mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur », l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides pour la qualité de l'air intérieur. Le document cadre méthodologique des travaux menés depuis lors par un groupe de

travail copiloté avec le Centre scientifique et technique du bâtiment, a été mis en ligne le 3 septembre 2007. Il définit la notion de « valeur guide air intérieur » (VGAI) et présente la démarche qui a conduit au choix des polluants à traiter en priorité, basée sur les hiérarchisations existantes de l'OQAI [1] et du groupe de travail européen INDEX (cf. bulletin Info Santé Environnement Intérieur N°12, disponible sur la page d'accueil du cours). Ce document décrit la méthode, fondée exclusivement sur des critères sanitaires comme, par exemple, les valeurs toxicologiques de référence, développée pour choisir des VGAI qui pourront être appliquées en France.

Un des aspects intéressants de la démarche porte sur l'hiérarchisation du caractère préoccupant, dont les classes reflètent le niveau de priorité. Le groupe de travail INDEX a défini 3 classes de substances, contre 5 pour l'OQAI (cf. aussi le tableau ci -contre). Les critères utilisés comprennent :

1. les connaissances relatives aux propriétés toxicologiques de chaque substance (agent cancérigène ou non, existence de valeurs toxicologiques de référence (VTR) aiguë et/ou chronique),
2. l'exposition des populations (fréquence, durée et intensité), basée par exemple sur les données de l'OQAI recueillies au cours de la campagne pilote (2001) et les données de la littérature,
3. la fréquence d'apparition des polluants dans les environnements intérieurs,
4. l'impact sanitaire potentiel : prise en compte des effets aigus et chroniques avec croisement des relations dose-réponse et de l'estimation des expositions intérieures.

Les VGAI ont différentes finalités :

1. En terme d'évaluation, comparaison des concentrations mesurées au regard de critères sanitaires,
2. En termes de gestion, valeurs à respecter pour les matériaux, équipements, normes de construction, ventilation des locaux, etc., sachant que de toute façon les valeurs guides ne sont pas contraignantes,
3. En termes de communication, sur les efforts consentis ou le respect de normes, de démarches (p.ex. Haute qualité environnementale), de matériaux labélisés...

Au total il s'agit d'un processus qui en est à ses prémices. Dans la mesure où nous passons une bonne partie de notre vie dans des locaux fermés, l'importance de celui -ci est facile à comprendre. Cependant, sa mise en œuvre est complexe, ne serait -ce que par la diversité des facteurs, des situations rencontrées et de la difficulté de prendre en compte les comportements individuels.

Croisement des listes hiérarchisées QQAI et INDEX pour construire la liste initiale de polluants d'intérêt pour l'élaboration d'une VGAI

Polluants	Hiérarchisation QQAI	Hiérarchisation INDEX
Formaldéhyde	A	G1
Benzène	A	G1
Acétaldéhyde	A	G2
Dichlorvos	A	
PM ₁₀	A	
Radon	A	
DEHP	A	
Naphtalène		G1
Allergènes de chien	B	
Dioxyde d'azote	B	G1
Allergènes d'acariens	B	
Toluène	B	G2
Trichloréthylène	B	
Dieldrine	B	
Plomb	B	
SCCP	B	
Tétrachloroéthylène	B	
Aldrine	B	
Allergènes de chat	B	
Monoxyde de carbone	B	G1
Ammoniac		G3
BBP	C	
Heptachlore époxyde	C	
HexaBDE	C	
Lindane	C	
TétraBDE	C	
Xylènes	C	G2
1,2,4 triméthylbenzène	C	
1,4-dichlorobenzène	C	
α-HCH	C	
α-pinène	C	G3
Amiante	C	
décaBDE	C	

Croisement des deux listes	
Polluants	Hiérarchisation Afsset
Formaldéhyde	A
Benzène	A
Dichlorvos	A
PM ₁₀	A
Radon	A
DEHP	A
Naphtalène	A
Dioxyde d'azote	A
Monoxyde de carbone	A
Acétaldéhyde	B
Allergènes de chien	B
Allergènes d'acariens	B
Toluène	B
Trichloréthylène	B
Dieldrine	B
Plomb	B
SCCP	B
Tétrachloroéthylène	B
Aldrine	B
Allergènes de chat	B
Xylènes	B
Styrène	B
Ammoniac	C
BBP	C
Heptachlore époxyde	C
HexaBDE	C
Lindane	C
TétraBDE	C
1,2,4 triméthylbenzène	C
1,4-dichlorobenzène	C
Alpha-HCH	C
Alpha-pinène	C
Amiante	C
décaBDE	C

Extraits du tableau figurant dans le rapport sur les valeurs guide de l'air intérieur, AFSSET 2007

Les huit points dont l'étude est préconisée par l'EPA aux Etats-Unis

S'il existe un consensus concernant l'importance de la recherche de caractérisation des propriétés CMR (carcinogénicité, mutagénicité, reprotoxicité), nous pouvons nous demander si elles sont suffisantes pour définir tout risque potentiel vis à vis de la santé.

Dans les préconisations de l'Environmental Protection Agency des USA concernant les substances produites en grand volume (HPV), nous trouvons une liste plus exhaustive :

- ▶ Toxicité aiguë
- ▶ Toxicité chronique
- ▶ Neurotoxicité
- ▶ Toxicité développementale et reproductive
- ▶ Mutagénicité
- ▶ Carcinogénicité

- ▶ Ecotoxicité
- ▶ Devenir environnemental

Nous retrouvons la recherche des effets selon l'échelle de temps (effets immédiats ou différés) et les principaux types de toxicité systémique. Mais des différentes toxicités d'organe, seule la neurotoxicité fait partie de la liste. La toxicité vis-à-vis du système nerveux est étudiée dans le cadre plus large de la toxicité développementale, pour ce qui concerne les expositions *in utero*. Pour autant, la sensibilité exacerbée à certaines substances s'étend souvent à la phase néonatale, voire pendant l'enfance. L'exemple de l'altération mesurable des facultés cognitives en cas d'exposition fœtale au mercure est un exemple.

D'autres formes de neurotoxicité ont été rapportées en liaison avec l'exposition aux xénobiotiques, comme l'augmentation du risque de développer une maladie neurodégénérative, un lien qui reste cependant hypothétique. Citons encore la neurotoxicité en cas d'utilisation intensive de certains pesticides. De telles observations ont été récemment rapportées aux USA chez les agriculteurs utilisant des insecticides (exemple présenté ci-contre).

Enfin, il est intéressant de noter le souci d'étudier la toxicité vis-à-vis de l'environnement, sur des espèces qui constituent les sentinelles susceptibles de présenter des symptômes préfigurant des effets sanitaires qui n'apparaîtraient que longtemps après. L'étude du devenir environnemental va dans le même sens car certaines substances sont d'une stabilité exceptionnelle [1] dans le milieu naturel ou sont potentiellement bioaccumulables dans la chaîne alimentaire (substances biopersistentes et bioaccumulables). Ainsi peuvent être identifiés des risques qui seraient passés complètement inaperçus dans le cadre plus restreint des tests classiques de laboratoire.

18472 agriculteurs de Caroline du Nord et de l'Iowa ont répondu à un questionnaire concernant l'usage d'insecticides et la présentation de certains troubles neurologiques.

Produits concernés : organochlorés, organophosphatés, dont certains toujours présents sur le marché.

Symptômes recherchés :

- Maux de tête,
- Fatigue,
- Insomnies
- Troubles de l'équilibre
- Nausées
- Tremblements, etc.

3000 participants ont eu une exposition élevée (500 jours) et 800 déclarent des symptômes défavorables pour plus de 10/30 critères neurologiques...

issu du site du NIEHS - 2005

Effet de seuil et conséquences réglementaires

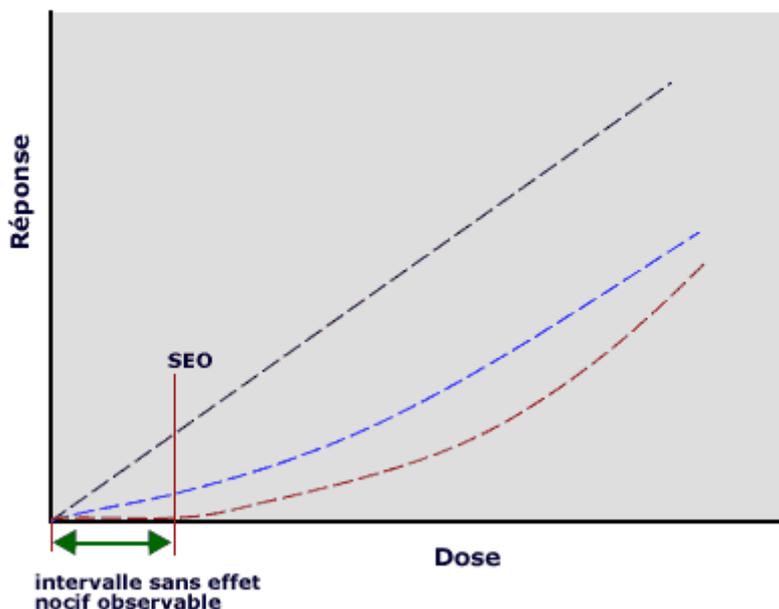
Nous avons vu que la réglementation repose sur la définition de seuils d'exposition "acceptables", que les panels d'experts ont adoptés à partir des données de la littérature internationale, dont les résultats épidémiologiques qui tentent de répondre à la relation de cause à effet entre l'exposition à une substance et une manifestation pathologique donnée.

C'est ce niveau d'exposition qui minimise la probabilité de survenue d'une pathologie qui est visé par la réglementation. Bien entendu, la valeur choisie dépend des données scientifiques disponibles à un moment donné et peut évoluer dans le temps. Des incertitudes peuvent faire que différents pays peuvent en adopter des légèrement différentes. Enfin, il convient de distinguer les situations où des objectifs de gestion sont appliqués plutôt que des valeurs cibles contraignantes. Dans le premier cas il s'agit de réduire l'exposition selon les possibilités techniques et en fonction des coûts engendrés, dans le second d'obtenir un certain degré de sécurité sanitaire.

Les données sont complétées par les résultats des modèles expérimentaux qui servent à révéler les dommages de manière plus fine. Rappelons qu'une substance peut provoquer un éventail de symptômes, de la simple irritation à la mort toxique. C'est pour les manifestations chroniques qu'il est le plus difficile d'établir les normes de sécurité.

Sans rentrer ici dans le détail des limitations dues au "design" des études épidémiologiques et les batailles d'experts qui s'ensuivent, nous souhaitons insister sur un élément théorique, aux conséquences considérables, tout au moins sur le plan conceptuel. Le développement de certaines pathologies repose sur des événements qualifiés de "stochastiques". Une façon d'illustrer ce principe est fournie par les dommages dus aux rayonnements : l'étendue de l'exposition augmente certes la probabilité de survenue d'un dommage, mais même à la dose la plus faible la probabilité d'un événement délétère n'est pas nulle. Ceci se traduit par l'absence d'un effet de seuil, ce qui est clairement reconnu scientifiquement pour toutes les substances génotoxiques, une catégorie liée au risque de survenue de cancer. Le principe est clairement exprimé dans la directive européenne 67/548 qui demande que l'exposition soit réduite autant que techniquement possible pour toutes les substances listées dans l'annexe 1 comme causant le cancer. Une autre forme d'expression de la nécessité de réduire le risque est exprimée dans le principe ALARA (As low as reasonably achievable), appliqué aux rayonnements.

Courbes de dose-réponse et valeurs seuils d'exposition



Trois courbes qui passent par le point d'origine. Seule la courbe inférieure qui tend de façon asymptotique vers 0 permet de définir un seuil sans effet nocif observable et peut justifier un SEO.

Elaboration des valeurs limites des expositions professionnelles (VLEP)

Les valeurs limites d'exposition (VLEP) sont les limites acceptables de concentration d'un agent chimique dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur. Elles sont fixées par les autorités nationales compétentes ou d'autres institutions nationales pertinentes. Les VLEP relatives aux substances dangereuses représentent un important outil d'évaluation et de gestion des risques et une référence précieuse pour les actions en faveur de la santé et de la sécurité au travail en rapport avec les substances dangereuses.

Les limites d'exposition en milieu de travail sont applicables aux produits mis sur le marché et à tout élément ou composé chimique, qu'il se présente sous forme de déchet ou qu'il résulte d'un processus de production. Les limites fixées par les VLEP visent à protéger la santé, mais ne concernent pas les questions de sécurité telles que les concentrations de produits inflammables.

Dans le cadre du Plan santé au travail (PST) 2005-2009, le ministère chargé du travail a confié à l'Afsset la responsabilité de l'organisation de la phase d'expertise scientifique indépendante et collective nécessaire à l'élaboration de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) qui représentent un important outil de prévention des risques sur les lieux de travail.

Les travaux d'expertise à réaliser consisteront à évaluer, sur la base des informations scientifiques et techniques disponibles :

les effets des substances chimiques sur la santé humaine en vue de fournir des recommandations quant aux valeurs éventuelles à retenir afin de protéger la santé des travailleurs ; la pertinence d'attribuer une mention « peau » pour les substances permettant d'indiquer un risque de pénétration cutanée ; les niveaux d'exposition en milieu professionnel ; les méthodes de mesure disponibles afin de déterminer celles qui sont techniquement applicables pour le mesurage des niveaux d'exposition sur les lieux de travail.

La prévention du risque chimique se fonde prioritairement sur le principe de la substitution (remplacement d'un produit dangereux par un produit non ou moins nocif) ou à défaut, de la réduction des concentrations aux niveaux les plus faibles possibles. Pour un grand nombre d'agents chimiques dangereux, il est malgré tout nécessaire de fixer les concentrations dans l'atmosphère à ne pas dépasser. L'organisation de l'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

En parallèle, l'Afsset doit proposer au ministère chargé du travail une liste de substances chimiques à expertiser de façon prioritaire afin qu'il puisse élaborer le programme de travail pour les travaux d'expertise relatifs aux VLEP. Cette proposition pourra notamment tenir compte de l'analyse de cohérence demandée également à l'agence et qui a pour objectif de pouvoir comparer et apprécier les « marges de sécurité » offertes ou non par les VLEP par rapport aux valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes.

Cette phase d'expertise scientifique, menée à partir des données disponibles, se doit d'être collective, pluridisciplinaire et indépendante, afin que l'Etat puisse disposer d'une base qui lui permette d'asseoir scientifiquement ses décisions en matière de gestion des risques, notamment pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition professionnelle.

Ainsi le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- ▶ une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- ▶ 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 supérieur de prévention des risques professionnels (CSPRP) de façon à pouvoir, dans un souci d'effectivité des valeurs limites, déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction des problèmes de faisabilité technico-économique susceptibles d'être soulevés.

Méthode de travail :

La phase d'expertise scientifique confiée à l'Afsset consiste, d'une part à évaluer les effets des substances chimiques sur la santé humaine, en vue de fournir des recommandations quant aux valeurs éventuelles à retenir afin de protéger la santé des travailleurs et d'autre part, à évaluer les niveaux d'exposition et les méthodes de mesure disponibles, en vue de recommander des méthodes de mesure techniquement applicables pour le mesurage des niveaux d'exposition sur les lieux de travail.

Une brève synthèse des notions développées

En se fixant l'objectif d'un haut niveau de protection de la santé humaine, les pouvoirs publics se doivent d'anticiper dangers et risques, de fixer des normes selon des procédures bien codifiées. Ce cours se réfère donc à ces procédures, inscrites dans des textes officiels réglementaires ou techniques.

Pour avoir la meilleure vision possible, il manque l'aperçu du contexte réglementaire, loi et règlements, initiatives et accords internationaux qui feront l'objet de cours dans la suite du programme.

Dans l'immédiat nous pouvons retenir que :

- ▶ La méthodologie de construction des seuils d'exposition acceptables que traduisent les valeurs toxicologiques de référence est bien établie et pratiquée par différents organismes nationaux qui font référence ;
- ▶ Chacun de ces organismes met à jour une base de données qu'il faut connaître et savoir utiliser [1] ;
- ▶ Il faut retenir une série de notions-clés,
 - Le couple effet critique / dose critique ;
 - Savoir distinguer correction et ajustement ;
 - Comprendre le maniement des facteurs d'incertitudes ;
- ▶ Réaliser les raisons pour lesquelles différents organismes appliquant des méthodologies similaires arrivent à des résultats différents ;
- ▶ Connaître les spécificités des domaines d'applications,
 - Population générale ;
 - Milieu professionnel ;
 - Air intérieur ;

In fine, ce cours constitue une application directe des notions développées dans le cours de toxicologie générale, dans le cadre de politiques menées à toutes les échelles (nationale ou internationale, collectivité ou entreprise, voire la sensibilisation de l'utilisateur au quotidien). Par le biais de ces procédures codifiées, l'on s'assure que les substances sont testées, que la sécurité des milieux de vie peut être contrôlée et garantie, que les produits mis sur le marché ne présentent pas de risques y compris pour des populations présentant des facteurs de vulnérabilité.