

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

**Document repère relatif
à une approche probabiliste
lors de la construction
des VLEP à seuil**

Rapport d'expertise collective

Janvier 2014

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Document repère relatif
à une approche probabiliste
lors de la construction
des VLEP à seuil

Rapport d'expertise collective

Janvier 2014

Édition scientifique

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**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2013-SA-0235**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

13 décembre 2013

modifié le 10 janvier 2014¹

¹ voir annexe 8

Mots clés

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieux de travail, valeur référence, approche probabiliste.

Présentation des intervenants

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

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (2010 - 2013)

Président

M. François PAQUET - Coordinateur de recherches (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

Membres

M. Billy AMZAL – Vice-président du groupe LASER – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation.

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie.

Mme Michèle Berode – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013.

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division « Risques » / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogénèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département « Etudes et assistance médicale et responsable du pôle toxicologie » (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Professeur des universités et directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Praticien hospitalier (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT

Mme Mounia EI YAMANI

Contribution scientifique

Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME

Mme Sandrine FRAIZE-FRONTIER

M. Christophe ROUSSELLE

Mme Fatoumata SISSOKO

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	7
Préambule	8
1 Contexte, objet et modalités de traitement	10
1.1 Contexte.....	10
1.2 Objet de la saisine.....	10
1.3 Modalités de traitement	10
1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt	10
2 Introduction	11
2.1 Rappel des méthodes de construction des valeurs de référence et de l'approche déterministe.....	11
2.2 Variabilité et incertitude.....	12
3 Intérêt de la mise en place d'une approche probabiliste pour les facteurs d'ajustement.....	14
4 Description de l'approche probabiliste proposée.....	15
4.1 Principe général	15
4.2 Analyse des distributions expérimentales proposées	15
4.2.1 Distribution du point de départ – Notion de NOAEL et de benchmark-dose.....	15
4.2.2 Facteur lié au passage de LOAEL au NOAEL.....	16
4.2.3 Facteur lié à la variabilité inter-espèces	16
4.2.4 Facteur lié à la variabilité interindividuelle parmi les travailleurs	17
4.2.5 Facteur lié à la durée d'exposition	17
4.2.6 Application d'un facteur d'ajustement pour l'insuffisance de données	17
5 Estimation de la distribution de la VLEP	19
6 Position du CES VLEP	22
7 Références bibliographiques	23
ANNEXES	26
Annexe 1 : Notion de benchmark-dose	27
Annexe 2 – Facteur d'ajustement pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL.....	30
Annexe 3 : Facteur d'ajustement lié à la variabilité inter-espèces	31
Annexe 4 – Facteur d'ajustement lié à la variabilité interindividuelle au sein de la population générale	37
Annexe 5 – Facteur d'ajustement lié à la durée d'exposition	40

Annexe 6 – Application d'un facteur d'ajustement pour insuffisance de données.....	43
Annexe 7 – Exemple théorique de l'application de l'approche probabiliste.....	44
Annexe 8 - Suivi des actualisations du rapport	45

Sigles et abréviations

BMD : benchmark dose

CES : comité d'experts spécialisés

COCT : conseil d'orientation sur les conditions de travail

ERS : évaluation des risques sanitaires

FA : facteur d'ajustement².

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)

NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)

POD : point de départ (point of departure en anglais)

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

VGAI : valeurs guide de l'air intérieur

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

VTR : valeurs toxicologiques de référence

² Le terme « facteur d'ajustement » peut également être retrouvé sous le terme facteur de sécurité ou facteur d'incertitude ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeur de référence.

Préambule

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 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, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'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), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants 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. 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 niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée 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.
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- Valeur plafond : il s'agit de la 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. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

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 si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée³. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « ototoxique » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale)⁴.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante ; la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative ; il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

³ Anses. (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : Maisons-Alfort, France). 123 p.

⁴ Anses. (2013). Document repère pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; Maisons-Alfort, France). 69 p.

1 Contexte, objet et modalités de traitement

1.1 Contexte

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle.

L'agence a décidé de conduire de front les évaluations pour fixer les valeurs limites des substances inscrites à son programme de travail et la mise en place de travaux méthodologiques nécessaires à l'élaboration des recommandations du CES VLEP.

1.2 Objet de la saisine

Ce document initie une réflexion sur la mise en place d'une approche probabiliste dans l'établissement des VLEP. Il vise à présenter l'intérêt potentiel d'une telle démarche mais aussi à en discuter les limites. Il ne concerne que les substances à seuil d'effet et exclut de ce fait les substances qui agissent sans seuil de dose (par exemple les cancérrogènes génotoxiques).

1.3 Modalités de traitement

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine.

Plusieurs experts au sein de ce CES ont été mandatés par l'Anses pour la réalisation du présent document repère. Plusieurs agents de l'Anses ont également contribué à l'élaboration de ce document.

Les travaux ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

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 rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2 Introduction

2.1 Rappel des méthodes de construction des valeurs de référence et de l'approche déterministe

L'établissement de valeurs de référence, telles que, les valeurs toxicologiques de référence (VTR) les valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) ou les valeurs guide de l'air intérieur (VGAI), repose habituellement sur une démarche déterministe (Anses 2012). Le POD (point de départ, point of departure en anglais) - soit un NOAEL⁵ (dose minimale entraînant un effet néfaste observé, no observed adverse effect level en anglais) ou à défaut un LOAEL⁶ (dose maximale sans effet néfaste observe, lowest observed adverse effect level en anglais), soit une BMD⁷ (benchmark dose) - identifié sur la base d'études animales expérimentales ou épidémiologiques, est divisé par le produit de plusieurs facteurs d'ajustement (FA), parfois appelés facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude ou d'évaluation, selon l'équation suivante :

$$\text{Valeurs de référence} = \text{POD} / \text{FA}_1 \times \text{FA}_2 \times \text{FA}_3 \times \dots \quad [1]$$

Le NOAEL est généralement défini comme la concentration ou quantité de substance la plus élevée, qui, à l'issue de l'expérimentation, ne cause aucun effet néfaste observable dans les conditions du protocole, que ce soit une altération morphologique, une atteinte des capacités fonctionnelles, de la croissance, du développement, etc. Le LOAEL est généralement défini comme la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin. Le NOAEL est alors la dose testée qui selon le protocole expérimental précède directement le LOAEL.

Les FA appliqués au POD sont supposés compenser la variabilité ou les incertitudes des données prises en compte et de leur interprétation lors du processus d'évaluation. Les FA peuvent refléter un manque de connaissance, i.e. l'incertitude (par exemple incertitude liée à la transposabilité d'un effet observé chez l'animal à l'Homme), mais aussi la variabilité entre individus. Des FA peuvent aussi être appliqués pour tenir compte de différences dans les conditions d'exposition entre les études réalisées en laboratoire et l'exposition des travailleurs. Ces facteurs peuvent ainsi se décomposer en facteurs d'ajustement inter-espèces, intra-espèces, temporels et l'incertitude liée aux données.

Il est généralement admis que les facteurs d'ajustement se situent dans des intervalles de valeurs définis entre 1 et 10, pour la variabilité inter-espèce ou entre 1 et 5 pour la variabilité au sein d'une population d'adultes sains. Le choix de la valeur à appliquer pour un FA donné fait l'objet d'un débat d'experts alimenté par les données disponibles sur la substance traitée. En l'absence de données spécifiques ou de données conclusives, les experts optent fréquemment pour des valeurs par défaut jugées conservatrices. Cette approche déterministe présente plusieurs limites :

- le choix d'une valeur unique ne reflète pas la variabilité et l'incertitude autour de cette valeur ;

⁵ Il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL

⁶ Il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

⁷ Dose correspondant à un niveau de réponse fixé *a priori* (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

- la multiplication des facteurs d'ajustement peut conduire à un facteur global surestimé et, par conséquent à des valeurs de référence peu réalistes, en particulier en cas d'attribution de valeurs par défaut, en principe conservatrices.

2.2 Variabilité et incertitude

La variabilité et l'incertitude sont deux notions souvent associées, parfois confondues. Les méthodes quantitatives permettant de les caractériser reposent, en effet, sur les mêmes techniques statistiques et leur caractérisation s'effectue généralement de façon conjointe ou simultanée. Ces deux notions sont cependant issues de deux concepts bien différents qu'il convient de distinguer :

- La variabilité qui se réfère aux réelles différences attribuables à une hétérogénéité vraie ou une diversité de la population. Elle résulte de processus naturels aléatoires provenant de l'environnement, du style de vie et des différences génétiques. La variabilité est une propriété fondamentale de la population exposée, généralement non réductible par des mesures ou des études supplémentaires. Seule sa caractérisation peut être améliorée.
- L'incertitude qui fait référence à un manque d'information, une littérature incomplète ou des données incorrectes. Elle peut en principe être réduite par des études plus approfondies ou par des mesures supplémentaires.

Dans certains cas, l'incertitude peut être réduite et la variabilité mieux caractérisée. Dans tous les cas, elles doivent être explicitées de façon transparente ; c'est l'objet de l'analyse de la variabilité et de l'incertitude. Celle-ci est désormais reconnue comme un élément fondamental de l'évaluation des risques sanitaires (ERS). Elle vise à mieux éclairer les recommandations d'aide à la décision qui s'y rapportent, notamment sur les questions de sécurité sanitaire faisant l'objet de controverses scientifiques et sociétales.

L'incertitude peut être présente à tous les niveaux de l'évaluation des risques : dans l'identification des effets, dans la quantification et la modélisation de l'exposition, et dans la caractérisation des risques. Le présent rapport s'intéresse aux incertitudes relatives aux effets des substances auxquelles les travailleurs sont exposés et vise à rendre compte des incertitudes auxquelles le processus d'évaluation a été confronté, sa finalité étant de contribuer à éclairer le choix de la VLEP proposée par le collectif d'experts.

L'incertitude dépend à la fois des données (qualité, quantité et pertinence) et des modèles utilisés (pertinence, fiabilité et valeurs par attribuées aux paramètres en l'absence d'information). Ces valeurs par défaut sont souvent sources de controverses et débats, il est donc nécessaire de s'assurer que leur choix est justifié et non induit influencé par des considérations de gestion de risque.

L'analyse quantitative de l'incertitude et de la variabilité a généralement recours aux techniques dites de « propagation » telles que les méthodes de simulation de Monte Carlo de 1^{er} ou de 2nd ordre. Ce sont des méthodes probabilistes qui consistent à propager la variabilité ou l'incertitude des variables d'entrée d'un modèle dans sa ou ses variables de sortie. Pour cela, une distribution de probabilité est attribuée à chaque variable d'entrée, cette distribution exprime la variabilité ou l'incertitude associée à cette variable, il s'agit de voir de quelle manière elle se répercute dans la variable de sortie. Les méthodes plus sophistiquées – de type Monte Carlo de 2nd ordre, par exemple – permettent de séparer autant que possible la variabilité de l'incertitude.

Le présent rapport s'intéresse aux incertitudes relatives aux effets des substances auxquelles les travailleurs sont exposés et vise à rendre compte des incertitudes auxquelles le processus d'évaluation a été confronté, sa finalité étant de contribuer à éclairer le choix de la VLEP proposée par le collectif d'experts.

L'objet de ce travail est ainsi de mettre en œuvre une évaluation probabiliste du risque dans la quantification des relations entre exposition chimique, d'une part et probabilité de survenue d'un

effet adverse, d'autre part. Ces relations sont en effet difficiles à appréhender et souvent délicates à modéliser. Leur quantification nécessite d'extrapoler des résultats obtenus sur des modèles expérimentaux vers la population d'intérêt, notamment des fortes doses vers les faibles doses, des expositions inférieures à 2 ans chez l'animal à des expositions jusqu'à 40 ans etc. À cela s'ajoute l'existence de différences interindividuelles, de susceptibilité génétique, etc. qui sont difficiles à caractériser.

3 Intérêt de la mise en place d'une approche probabiliste pour les facteurs d'ajustement

L'intérêt majeur de la mise en place d'une approche probabiliste est qu'en attribuant à chaque FA une distribution de probabilité, elle évite de recourir à la multiplication systématique de situations « maximalistes ». L'application de cette approche dans le cadre de la recommandation de VLEP présente un intérêt majeur pour d'autres raisons :

- **Limiter la surestimation des facteurs d'ajustement** : dans l'approche déterministe, des facteurs d'ajustement élevés sont souvent choisis dans une démarche conservatrice ; ils sont par la suite multipliés entre eux. Il en résulte un facteur global important qui conduit à une valeur limite basse qui pourrait être disproportionnée par rapport aux niveaux de risques réels sur le terrain. Ainsi, du fait de la multiplication des facteurs d'ajustement, le choix de valeurs par défaut peut rapidement conduire à des VLEP trop éloignées des concentrations pertinentes sur le plan sanitaire. Cet excès de prudence est certes en faveur d'une meilleure protection des travailleurs et va dans le sens d'un objectif d'exposition "au plus bas". Il présente toutefois des inconvénients en termes de priorisation des risques pour les autorités et les entreprises.
- **La possibilité de ne pas limiter le nombre de facteurs d'ajustement** : selon la méthodologie du CES VLEP (Anses, 2010), il est stipulé de ne pas retenir une étude source pour la construction de la VLEP s'il est nécessaire d'appliquer au POD retenu plus de 3 facteurs d'ajustement ou si le total de ces facteurs dépasse la valeur de 1000. L'application d'une approche probabiliste permet de s'affranchir de cette contrainte (Anses, 2010).
- **Plus de transparence associée au résultat de la VLEP proposée** : plutôt qu'une valeur déterministe, la VLEP est issue d'une distribution qui rend compte du niveau de connaissances sur chaque facteur et de sa variabilité ou de son incertitude ainsi que des débats entre experts. La valeur par défaut proposée dans l'approche déterministe résulte d'un consensus entre experts qui n'est pas toujours rendu visible.
- **Un débat d'experts toujours présent** : alors que celui-ci portait sur le choix des facteurs d'ajustement à appliquer et la valeur allouée à chacun de ces facteurs, dans l'approche probabiliste, il portera sur la forme des distributions et sur les valeurs extrêmes, c'est-à-dire les bornes inférieures et supérieures des distributions. De plus, le débat d'expert aura toujours lieu lors du choix de l'effet critique et de l'étude clé.
- **La possibilité d'effectuer une analyse de sensibilité** et d'identifier ainsi le paramètre qui influence le plus le résultat.

L'avantage d'une évaluation probabiliste du risque est qu'elle permet d'identifier des intervalles de valeurs plausibles de FA, plutôt que des valeurs uniques ou des estimations ponctuelles par défaut. Un choix déterministe des FA rend leur interprétation difficile. Selon le contexte et le niveau d'information disponible, la valeur du FA peut correspondre à l'estimation la plus probable, la plus raisonnablement conservatrice ou à une valeur médiane entre ces deux bornes. Il n'est par ailleurs pas clair si le choix d'une telle valeur reflète une variabilité réelle ou une incertitude liée au manque de données adéquates disponibles.

4 Description de l'approche probabiliste proposée

4.1 Principe général

Lors de l'établissement de VLEP selon un modèle probabiliste, les incertitudes qui reflètent une connaissance scientifique imparfaite et les variabilités associées aux populations sont quantifiées. Celles concernant par exemple l'identification du POD (NOAEL, LOAEL, etc.) peuvent l'être par le recours à une benchmark-dose qui prend en compte l'ensemble de la gamme des doses testées pour identifier un effet. L'approche probabiliste peut également être mise en œuvre pour chaque facteur d'ajustement appliqué. Dans cette approche, chaque facteur d'ajustement utilisé est considéré comme une variable aléatoire avec une certaine distribution, au regard de sa variabilité ou de l'incertitude qui lui est associée. Plutôt que de choisir une valeur unique pour ce facteur, un intervalle reflétant la variabilité du FA et l'incertitude associée à ce facteur (extrapolation animal homme par exemple) peuvent ainsi être utilisés.

L'avantage d'une évaluation probabiliste est qu'elle détermine des intervalles de valeurs plausibles au sein desquels peut se situer, selon un niveau de confiance donné, la valeur à établir, plutôt que des valeurs discrètes issues d'une approche déterministe.

Une telle approche peut être appliquée aussi bien pour les substances auxquelles sont exposés les travailleurs depuis très longtemps et pour lesquelles plus de données sont disponibles, que des substances plus récentes souvent peu documentées. En effet, l'approche probabiliste permet de tenir compte de l'incertitude à chacune des étapes de l'élaboration de la VLEP.

L'approche probabiliste nécessite de choisir la forme de la distribution de chaque facteur : log-normale, uniforme, triangulaire, etc. L'ensemble des distributions de tous les facteurs d'ajustement identifiés sont ensuite combinés dans une dernière étape avec une méthode statistique de propagation, afin de quantifier l'incertitude dans le résultat final. Une approche courante utilisée pour cela est la méthode Monte Carlo.

Afin de définir quel pourrait être la forme des distributions de chacun de facteurs d'ajustement, le groupe de travail a recherché sur la base des données disponibles quelle distribution empirique permettant d'identifier les valeurs extrêmes que peuvent prendre ces facteurs, la médiane, l'écart type, etc. pouvait être proposée. Une revue de la littérature a donc été effectuée pour chacune des sources d'incertitudes. Le détail de cette analyse est joint en annexe à ce rapport ; seules les conclusions relatives à chacun des facteurs sont rapportées ci-dessous. Certaines publications ont permis d'identifier ces distributions à partir de données empiriques. Elles sont citées dans les paragraphes qui suivent et ont été analysées avec un regard critique prenant en compte le contexte d'établissement des VLEP. En effet, toutes ne sont pas pertinentes pour l'application à des substances chimiques présentes en milieu professionnel. De même, toutes ne sont pas adaptées à l'inhalation, voie d'exposition prépondérante des travailleurs.

4.2 Analyse des distributions expérimentales proposées

Le CES VLEP observe que les distributions proposées sont rarement dérivées d'une base de données spécifique aux substances étudiées ou n'est applicable au contexte des VLEP. Le CES choisit des distributions de facteurs d'ajustement aussi spécifiques et robustes que possible.

4.2.1 Distribution du point de départ – Notion de NOAEL et de benchmark-dose

La dose critique servant de point de départ à la construction de la VLEP est souvent un NOAEL ou à défaut un LOAEL. Or un autre paramètre de plus en plus utilisé est la BMD qui, après

modélisation des données à partir du domaine observable, permet de définir un niveau de dose correspondant à un niveau de réponse spécifié (cf. annexe 1).

L'utilisation d'une BMD lors de l'application d'une approche probabiliste permet de s'affranchir du facteur de sécurité LOAEL-NOAEL. Ainsi, si la publication retenue comme étude clé permet la construction d'une BMD, il est proposé de ne pas prendre comme POD la BMDL mais plutôt la distribution de la BMD puis d'appliquer à cette valeur une distribution probabiliste de l'ensemble des facteurs d'ajustement retenus.

4.2.2 Facteur lié au passage de LOAEL au NOAEL

Lorsqu'une BMD ne peut pas être calculée et que le POD pris en considération est un LOAEL, un facteur d'ajustement FA_L est appliqué. La valeur de ce facteur suit une distribution log-normale dont les paramètres peuvent être estimés à partir des données de la littérature (cf. annexe 2).

4.2.3 Facteur lié à la variabilité inter-espèces

La transposition des effets observés sur l'animal à l'Homme repose sur 3 hypothèses :

- les effets néfastes observés chez l'animal sont susceptibles de se produire chez l'Homme, sauf si des données spécifiques permettent de démontrer que ce n'est pas le cas ;
- il existe des différences de sensibilité entre espèces, et notamment entre l'animal et l'Homme ;
- en l'absence de données spécifiques l'infirmant, l'Homme est considéré, dans une approche conservative, comme l'espèce la plus sensible à la toxicité de la substance considérée.

Un facteur d'ajustement inter-espèces FA est donc appliqué à la dose critique obtenue chez l'animal afin de prendre en compte ces variations de sensibilité. La valeur par défaut appliquée pour ce facteur est généralement de 1, 3 ou 10 (EPA, 2002).

Ces variations sont attribuées à des différences de toxicocinétique d'une part et de toxicodynamie d'autre part. Certaines différences toxicocinétiques peuvent s'expliquer par des différences de taille des organismes (ou de rapport poids/surface corporelle) et être associées à des différences du métabolisme basal (Dourson et Stara, 1983 ; Walton et al., 2001 ; Dorne and Renwick, 2005). Ce facteur est donc le produit de 2 sous-facteurs: généralement 4 pour les différences de cinétique et 2.5 pour celles de toxicodynamie.

Il est préconisé de plus en plus, pour tenir compte des différences de métabolisme, d'appliquer un ajustement allométrique à la dose sans effet chez l'animal pour en déduire une dose équivalente humaine dite parfois NOAEL ou LOAEL ajusté (cf. annexe 3). Un facteur supplémentaire généralement de 2,5 est ensuite appliqué pour tenir compte des autres différences inter-espèces, telles que les différences toxicodynamiques ou toxicocinétiques non liées au taux métabolique. Les justifications liées à l'application d'un tel facteur sont bien décrites dans l'article de Rhomberg et Lewandowski (2006).

En l'absence de distribution spécifique, une distribution par défaut sera appliquée aux facteurs d'ajustement. Une distribution log-normale basée sur un percentile P5 de 1 et un percentile P95 de 10 semble adéquate et est retenue à ce stade pour l'approche probabiliste.

4.2.4 Facteur lié à la variabilité interindividuelle parmi les travailleurs

Ce facteur d'ajustement intra-espèce ou interindividuel repose sur l'hypothèse qu'il existe des sous-groupes de population humaine plus sensibles à la toxicité d'une substance que la population moyenne. La susceptibilité individuelle au sein d'une population varie en fonction de déterminants individuels et ses origines sont multifactorielles : l'âge, le sexe, les facteurs génétiques (polymorphisme génétique), l'ethnicité, le style de vie, les expositions antérieures, l'état nutritionnel, le statut physiologique (ex. femmes enceintes), l'état de santé (pathologie préexistante), le comportement personnel (tabagisme, consommation d'alcool...), et les facteurs socio-économiques (NRC, 1994).

Ce facteur tient compte également de la faible variabilité inter individuelle des animaux de laboratoire sur lesquels sont réalisés les tests toxicologiques. Lorsque la valeur de référence s'appuie sur des données épidémiologiques, une taille faible de la population étudiée peut également justifier l'application de ce facteur d'ajustement. L'utilisation de ce facteur dans la construction des valeurs limites a été conçue pour protéger les travailleurs (notamment les sous-populations sensibles), des effets de l'exposition aux produits chimiques toxiques.

La variabilité au sein de la population générale est étudiée dans l'annexe 4.

En l'absence de distribution spécifique, une distribution par défaut sera appliquée aux facteurs d'ajustement. Une distribution log-normale basée sur un percentile P5 de 1 et un percentile P95 de 5 semble adéquate dans la mesure où la population des travailleurs est supposée moins hétérogène qu'une population générale en termes de variabilité interindividuelle.

4.2.5 Facteur lié à la durée d'exposition

Ce facteur est appliqué s'il est nécessaire de faire une extrapolation d'études de courte durée à un scénario d'exposition de longue durée en l'absence de données pertinentes. En effet, les études de toxicité chronique pourraient révéler l'existence d'effets sur la santé non décelés dans des études à court terme. De plus, les effets critiques observés dans les études à court terme peuvent progresser avec une exposition chronique, ce qui aurait pour effet de faire baisser la NOAEL.

Plusieurs études ont ainsi comparé les NOAEL issus d'études subchroniques à des NOAEL issus d'études chroniques. Ces travaux sont décrits dans l'annexe 5.

En l'absence de distribution spécifique, une distribution par défaut sera appliquée aux facteurs d'ajustement. Une distribution log-normale basée sur un percentile P5 de 1 et un percentile P95 de 10 semble adéquate et est retenue à ce stade pour l'approche probabiliste.

4.2.6 Application d'un facteur d'ajustement pour l'insuffisance de données

Ce facteur n'est pas systématiquement utilisé. Il tient compte d'un manque de données disponibles pour la substance étudiée et reflète un manque de connaissances, à un moment donné, pour un type d'effet au moment de l'expertise. Le facteur FA_D est généralement compris entre 1 et 10, mais aucune règle ne fixe la valeur à appliquer en fonction des données. Cette application est donc laissée au jugement d'experts. Plusieurs études ont analysé cette source d'incertitude ; elles sont décrites dans l'annexe 6.

En l'absence de distribution spécifique, une distribution par défaut sera appliquée aux facteurs d'ajustement. Une distribution uniforme entre 1 et 10 semble adéquate et est

retenue pour l'approche probabiliste. Les experts tiennent à souligner que lorsque la base de données sur une substance est jugée de mauvaise qualité ou insuffisante, aucune VLEP ne peut être élaborée (que ce soit selon l'approche déterministe ou probabiliste).

5 Estimation de la distribution de la VLEP

L'approche probabiliste permet de prendre en compte l'ensemble des valeurs possibles d'une variable d'entrée par l'intermédiaire de sa distribution de probabilités. Ainsi n'importe quelle valeur possible d'une variable d'entrée (un facteur d'ajustement par exemple, ou le POD) d'un modèle peut être combinée avec les valeurs des autres variables d'entrée en fonction de leur probabilité d'occurrence.

Si chacun des facteurs d'ajustement est distribué selon une loi log-normale, la variable résultante suit également une distribution log-normale.

Comme évoqué précédemment, la démarche probabiliste repose sur l'affectation d'une distribution de probabilités à chacune des variables pour ensuite procéder à un tirage aléatoire au sein de ces distributions par la méthode de Monte Carlo. La difficulté majeure de cette démarche est la définition des distributions de probabilités des variables d'entrée des modèles (POD et FA). Plusieurs options sont alors possibles pour définir ces distributions. L'analyse de la littérature présentée ci-dessus a permis d'identifier des distributions empiriques des différents facteurs, basées uniquement sur des données historiques c'est-à-dire des ratios de NOAEL. L'utilisation de telles données comporte cependant des limites telles que :

- les critères utilisés pour construire les bases de données ne sont pas toujours transparents et les ratios de NOAEL peuvent être évalués sans connaître la qualité sous-jacente des études sources ;
- les études sources dont sont issus ces NOAEL ne s'intéressaient pas spécifiquement à l'inhalation et encore moins au contexte travailleur; par conséquent, parmi les études utilisées, certaines ne sont pas appropriées au contexte VLEP : études par voie orale, études sur animaux juvéniles, etc. ;
- les substances étudiées dans ces études ne sont pas représentatives de celles auxquelles les travailleurs sont exposés (phytopharmaceutiques, médicaments, etc.).

Ainsi, afin de pouvoir mieux estimer les distributions des différents facteurs d'ajustement, il conviendrait de disposer d'un jeu de données suffisamment représentatif du contexte d'étude des substances faisant l'objet de VLEP. En raison de ces limites et dans l'attente de pouvoir disposer de telles données, le collectif d'experts n'a pas souhaité, à l'issue de l'analyse présentée ci-dessus, retenir ces distributions empiriques et a ainsi défini des hypothèses pour décrire une distribution théorique de chacun des facteurs d'ajustement qui se rapproche le plus possible de la distribution des données observées. Certains auteurs (Swartout et al., 1998), proposent en effet de reconstruire une distribution théorique de référence utilisable pour chacun des 5 facteurs, de forme log-normale et dont les paramètres sont choisis de manière à ce que la valeur du 5^{ème} percentile soit de 1, du 95^{ème} percentile de 10 (ou 5 pour le facteur d'ajustement interindividuel).

Les membres du groupe de travail ont donc été invités à se prononcer sur la forme de la distribution et sur les bornes de l'intervalle (5^{ème} et 95^{ème} percentiles de la distribution) à retenir en vue de reconstituer une distribution théorique de ce facteur.

A l'issue de cette analyse, les experts ont pris les décisions suivantes concernant l'application d'une distribution de FA basée sur des paramètres théoriques :

- un intervalle sera assigné à chaque FA en accord avec les recommandations et la méthodologie du CES ;
- une distribution log-normale sera appliquée pour tous les facteurs, excepté celui concernant l'insuffisance de la base de données pour lequel une distribution linéaire entre 1 et 10 est retenue (aucune valeur n'est plus probable qu'une autre). Si une autre distribution est envisagée pour l'un des facteurs, elle doit être justifiée. L'hypothèse sous-jacente est

que les effets sur l'Homme des substances chimiques à seuil ont tendance à suivre une distribution log-normale dans la population ;

- les deux bornes de l'intervalle de fluctuation du facteur d'ajustement représentent respectivement le percentile 5 et le percentile 95. Ce qui signifie qu'on a 90% de chance que le facteur se situe dans cet intervalle ;
- le jugement d'experts pourra conduire à affiner pour une substance donnée les valeurs du 5^{ème} et du 95^{ème} percentile.
- A la fin du processus lorsque la VLEP sera donnée sous forme de distribution, une discussion approfondie aura lieu sur le choix de la valeur finale. La médiane et l'étendue de la distribution sont considérées comme étant les paramètres à considérer dans cette approche. Les sources qualitatives et quantitatives de l'incertitude seront clairement mentionnées ;

Les schémas ci-dessous décrivent cette approche.

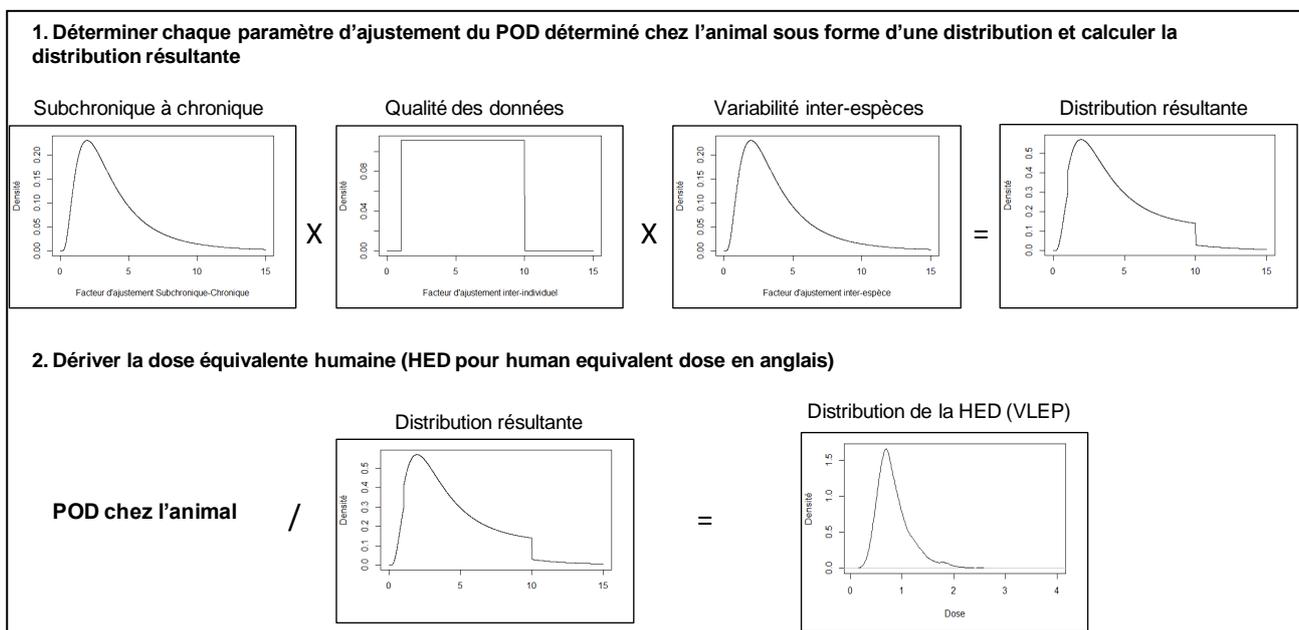


Figure 1 : exemple de l'application de l'approche probabiliste au calcul d'une distribution d'une dose-équivalente chez l'Homme pour un POD = 10 et l'application de 3 facteurs d'ajustement (FA_S, FA_D et FA_A) (d'après NRC, 2009)

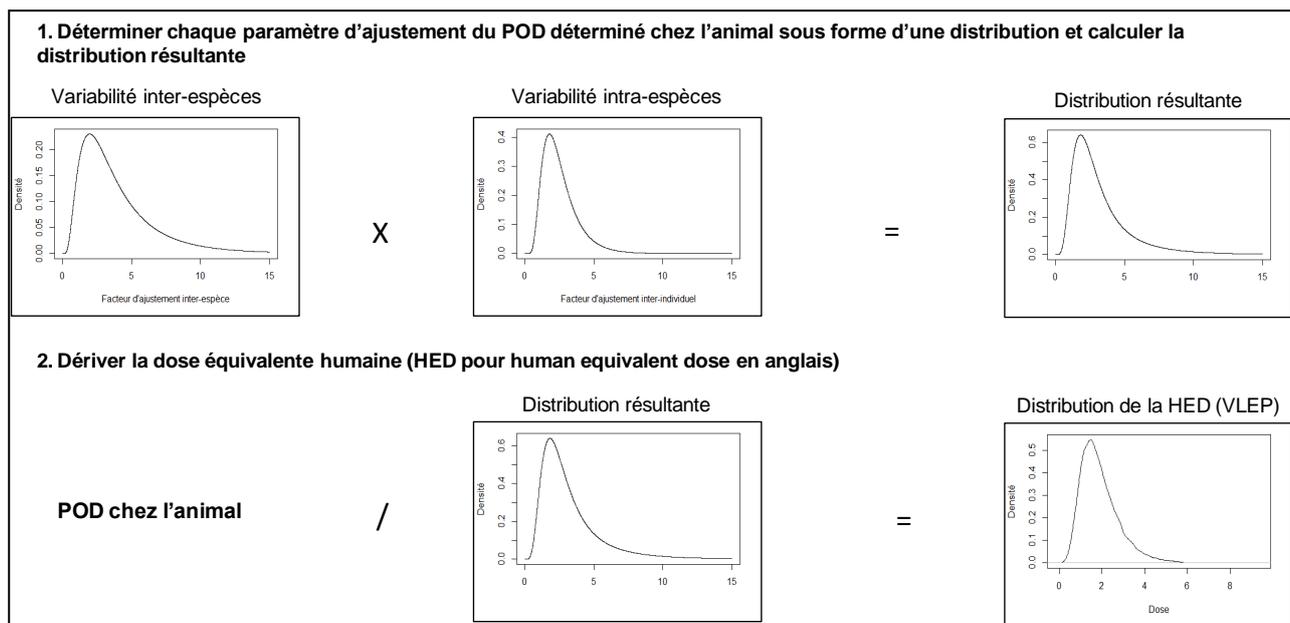


Figure 2 : exemple de l'application de l'approche probabiliste au calcul d'une distribution d'une dose-équivalente chez l'Homme pour un POD = 10 et l'application de 2 facteurs d'ajustement (FA_S, FA_D et FA_A) (d'après NRC, 2009)

Le tableau suivant résume ces distributions théoriques :

Tableau 1 : paramètres associés aux distributions théoriques de chaque facteur d'ajustement

Acronyme	Interprétation des FA	Forme de la distribution	5 ^{ème} percentile	95 ^{ème} percentile
FA _A	Différences inter-espèces pharmacocinétique/pharmacodynamique	log-normale	1	10
FA _H	Variabilité interindividuelle cinétique/dynamique	log-normale	1	5
FA _L	LOAEL à NOAEL	log-normale	1	10
FA _S	Différences de durée d'exposition	log-normale	1	10
FA _D	Qualité de la base de données	uniforme	1	10

Cette approche ne vise pas à se substituer au jugement d'experts, en particulier, lorsque des informations spécifiques existent pour une substance ou une classe de substances donnée.

6 Position du CES VLEP

A l'issue de cette analyse, le CES VLEP considère l'approche probabiliste comme une aide à la décision lors du processus de construction des VLEP. Elle permet de mieux décrire les incertitudes associées aux VLEP proposées.

Au vu des limites rencontrées, en particulier dans le choix de la distribution des différents facteurs, notamment en raison de l'insuffisance des données spécifiques au contexte VLEP (nature des substances, exposition par inhalation, population cible travailleurs, etc.), le CES considère que les distributions empiriques proposées dans la littérature ne sont pas suffisamment robustes pour être utilisées de façon systématique.

Le CES VLEP recommande donc pour chaque facteur d'ajustement retenu l'application d'une distribution basée sur les paramètres théoriques mentionnés dans le Tableau 1.

A titre exploratoire, dans le cadre de la réflexion conduite au sein du groupe de travail dédié à la mise en place de l'approche probabiliste, un premier exercice de construction de VLEP selon cette approche a été conduit par les experts sur quelques substances. Ce travail a permis de tester les outils statistiques nécessaires à cette analyse et d'identifier les avantages mais aussi les difficultés rencontrées. Il a été soumis pour discussion à des experts extérieurs au CES invités par l'Anses à échanger sur ce sujet lors d'un atelier organisé en février 2013. A l'issue de ce travail, le CES conclut que la médiane et l'étendue de la distribution de la VLEP sont deux paramètres à considérer dans cette approche.

Par conséquent, le CES VLEP préconise qu'une phase pilote soit mise en place afin d'évaluer les apports de l'approche probabiliste telle que proposée dans ce document pour les prochaines substances inscrites au programme de travail du CES VLEP. A l'issue de cette phase pilote, le CES VLEP pourra décider d'inclure cette démarche dans le processus de décision finale en complément de l'approche déterministe.

7 Références bibliographiques

- Abdel-Rahman MS and Kadry AM. (1995). Studies on the use of uncertainty factors in deriving RFDs. *Hum Ecol Risk Assess*; 1: 614–624.
- Anses. (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail: Maisons-Alfort, France). 123 p.
- Anses. (2012). Valeurs sanitaires de référence (VR). Guide des pratiques d'analyse et de choix. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail Maisons-Alfort, France). 43 p.
- Baird SJ, Cohen JT, Graham JD, Shlyakter AI and Evans JS. (1996). Non cancer risk assessment: a probabilistic alternative to current practice. *Hum Ecol Risk Assess*; 2: 79-102.
- Dorne JL and Renwick AG. (2005). The refinement of uncertainty/safety factors in risk assessment by the incorporation of data on toxicokinetic variability in humans. *Toxicol Sci*; 86: 20-26.
- Dourson ML, Felter SP, Robinson D. (1996). Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*; 24: 108-120.
- Dourson ML and Stara JF. (1983). Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regul Toxicol Pharmacol*; 3: 224–238.
- EFSA. (2009). Scientific opinion – Use of the benchmark-dose approach in risk assessment. Guidance of the scientific committee. (European Food Safety Authority: Parma, Italy). 72 p.
- Evans JS, Rhomberg LR, Williams PL, Wilson AM, Baird SJ. (2001). Reproductive and developmental risks from ethylene oxide: a probabilistic characterization of possible regulatory thresholds. *Risk Anal*; 21(4): 697-717.
- Groenvelde CN, Paulussen JJG, Houben GF et Hakkert BC. (1998). Extrapolation for exposure duration in oral toxicity. (TNO Nutrition and Food Research Institute: Zeist, The Netherlands).
- Hattis D, Banati P and Goble R. (1999). Distributions of individual susceptibility among humans for toxic effects. How much protection does the traditional tenfold factor provide for what fraction of which kinds of chemicals and effects? *Ann NY Acad Sci*; 895: 286-316.
- Hattis D, Baird S and Goble R. (2002). A straw man proposal for a quantitative definition of the RfD. *Drug Chem Toxicol*; 25:403-436.
- Hattis D, Erdreich L, Ballew M. (1987). Human variability in susceptibility to toxic chemicals - a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers. *Risk Anal*; 7: 415-426.
- Hattis D, Russ A, Goble R, Banati P, Chu M. Human interindividual variability in susceptibility to airborne particles. *Risk Anal*. 2001 Aug;21(4):585-99.
- Kadry AM, Skwronski G and Abdel-Rahman MS. (1995). Evaluation of the use of uncertainty factors in deriving RfDs for some chlorinated compounds. *J Toxicol Environ Health*; 45: 83-95.
- Kalberlah F, Föst U and Schneider K. (2002). Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting substances in case of limited toxicological data. *Ann Occup Hyg*; 46: 175-185.
- Kalberlah F, Schneider K, Schuhmacher-Wolz U. (2003). Uncertainty in toxicological risk assessment for non-carcinogenic health effects. *Regul Toxicol Pharmacol*; 37:92-104.
- McNamara BP. (1976). Concept of health evaluation of chemical and industrial chemicals. In 'Advances in modern technology 1. Part 1: New concepts in safety evaluation.' (Mehlman MA, Shapiro RE and Blumenthal H Eds. Hemisphere: Washington, USA). 61-140.

- NRC. (2009). Science and decisions: Advancing risk assessment. (National Research Council: Washington, USA). 423 p.
- NRC. (1994). Science and judgment in risk assessment. (National Research Council: Washington, USA). 672 p.
- Nair RS, Sherman JH, Stevens MW, Johannsen FR. (1995). Selecting a more realistic uncertainty factor: reducing compounding effects multiple uncertainties. *Human Ecological Risk Assessment*; 1: 576-589.
- Nessel CS, Lewis SC, Stauber KL, Adgate JL. (1995). Subchronic to chronic exposure extrapolation: toxicologic evidence for a reduced uncertainty factor. *Human and Ecological Risk Assessments: An International Journal*; 1: 516-526.
- Pieters MN, Kramer HJ and Slob W. (1998). Evaluation of the Uncertainty Factor for Subchronic-to-Chronic Extrapolation: Statistical Analysis of Toxicity Data. *Regul Toxicol Pharmacol*; 27: 108–111.
- Price PS, Keenan RE, Swartout JC, Gillis CA, Carlson- Lynch H and Dourson HL. (1997). An approach for modeling non cancer dose responses with an emphasis on uncertainty. *RiskAnal*; 17: 427–437.
- Renwick AG. (1993). Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit Contam*; 10: 275-305.
- RIVM. (2001). Probabilistic assessment factors for human health risk assessment. (National Institute of Public Health and the Environment: Bilthoven, Netherlands). 29 p.
- Rhomberg LR and Lewandowski TA. (2006). Methods for identifying a default cross-species scaling factor. *Human and Ecological Risk Assessment*; 12: 1094–1127.
- Schneider K, Oltmanns J, Hassauer M. (2004). Allometric principles for interspecies extrapolation in toxicological risk assessment--empirical investigations. *Regul Toxicol Pharmacol*; 39: 334-347.
- Slob W and Pieters MN. (1998). A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human health risks from toxicological studies: general framework. *Risk Analysis*; 18: 787–798.
- Swartout JC, Price PS, Dourson ML, Carlson-Lynch HL and Keenan RE. (1998). A probabilistic framework for the reference dose (Probabilistic RfD). *Risk Anal*; 18: 271-282.
- US-EPA (1994). Methods for derivation of inhalation reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry. (US Environmental Protection Agency: Washington, USA). 409 p.
- US-EPA (2002). A review of the reference dose and reference concentration processes. (US Environmental Protection Agency: Washington, USA). 192 p.
- US-EPA. (2006). Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. (US Environmental Protection Agency: Washington, USA). 50 p.
- Vermeire T, Stevens H, Pieters M, Rennen M, Slob W, Hakkert BC. (1999). Assessment factors for human health risk assessment : a discussion paper. *Crit Rev Toxicol*; 29: 439-490.
- Walton K, Dorne JL and Renwick AG. (2001). Uncertainty factors for chemical risk assessment : interspecies differences in the in vivo pharmacokinetics and metabolism of human CYP1A2 substrates. *Food Chem Toxicol*; 39: 667-680.
- WHO. (1994). IPCS Environmental Health Criteria 170: Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health based exposure limits. World Health Organization: Geneva, Switzerland. Available on website <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm> consulted oct. 29th, 2013.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté le « Document repère relatif à une approche probabiliste lors de la construction des VLEP à seuil » dans sa totalité le 13 décembre 2013 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

Au nom des experts du CES

François Paquet,

Le président du CES

ANNEXES

Annexe 1 : Notion de benchmark-dose

Lors d'une construction de valeur limite selon l'approche déterministe, l'incertitude qui entache le numérateur c'est-à-dire le NOAEL ou LOAEL est ignorée. A aucun moment n'est discutée par exemple la différence entre le vrai NAEL (Non Adverse Effect Level) et le NOAEL (No Observed Adverse Effect Level).

En effet, quand on parle de substances ayant un effet toxique, on suppose que l'effet critique ne se manifeste généralement qu'à partir d'une concentration seuil déterminée et ne s'observe pas au-dessous de cette dose. C'est la raison pour laquelle cette concentration seuil est appelée NAEL. On essaye de déterminer le NAEL de façon aussi exacte que possible au niveau expérimental. La concentration la plus faible n'entraînant pas d'effet indésirable dans les essais est appelée NOAEL, et ce par opposition à la concentration seuil effective NAEL. Le degré de concordance du NOAEL et du NAEL dépend notamment de l'intervalle choisi entre les doses, de l'importance de la gamme de dose étudiée, de la pente de la courbe dose-effet et de la sensibilité de l'effet critique.

Selon l'étude prise en compte, la gamme de doses testée, le NOAEL pourrait être une estimation assez approximative du NAEL sans que l'écart entre NOAEL et $NAEL_{\text{vrai}}$ ne puisse être quantifié, ce qui introduit un élément d'incertitude rarement pris en compte dans la construction de valeur de référence (Slob et Pieters, 1998). Une manière de s'en affranchir est de construire une BMD qui prend en compte tous les points de la gamme de dose utilisée.

La BMD est une dose produisant un effet non nul correspondant à un niveau de réponse donné par rapport à un groupe témoin. Le plus souvent, la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95% ou 90% (BMDL95% ou BMDL90%) est utilisée. Cette approche repose sur une modélisation des données expérimentales prenant en compte l'ensemble de la courbe dose-réponse. L'analyse de la réponse dans les groupes exposés nécessite de définir plusieurs cas de figure en fonction du type d'effets choisis :

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

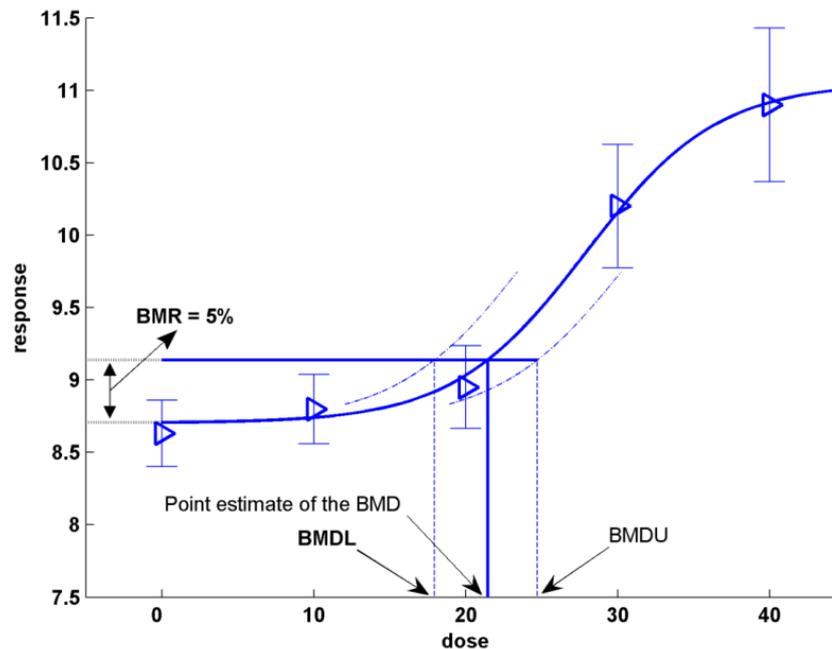


Figure 3 : Relation dose réponse et définition de la BMD et de la BMDL (d'après EFSA, 2009)

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

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

Réponse dichotomique

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

Cette BMR peut être définie comme :

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

$$BMR = \frac{I(BMD) - I(0)}{1 - I(0)} \quad [2]$$

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

Réponse continue

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

Cette BMR peut être définie de plusieurs manières :

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

$$BMR = \frac{R(BMD) - R(0)}{R(0)} \quad [3]$$

- comme un écart par rapport à la réponse observée chez le témoin standardisée par la variance de cette réponse :

$$BMR = \frac{R(BMD) - R(0)}{\sigma} \quad [4]$$

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

$$BMR = \frac{R(BMD) - R(0)}{R(\infty) - R(0)} \quad [5]$$

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

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

L'utilisation d'une BMD lors de l'application d'une approche probabiliste permet de s'affranchir du facteur de sécurité LOAEL-NOAEL. Si la publication retenue comme étude clé permet la construction d'une BMD, il est possible de retenir comme POD la distribution de la BMD₁₀.

Annexe 2 – Facteur d'ajustement pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL

Lorsqu'une BMD ne peut pas être calculée et que le POD pris en considération est un LOAEL, un facteur d'ajustement FA_L est appliqué. La valeur de ce facteur suit une distribution lognormale dont les paramètres peuvent être estimés à partir des données de la littérature.

L'étude de Pieters et al. (1998) ont évalué par exemple différentes classes de composés (composés organiques volatiles (COV), alcools, pesticides) et ont pu établir une distribution du facteur FA_L à partir d'études aussi bien chroniques, subchroniques, qu'aigues. Pieters et al. ont analysé le couple LOAEL/NOAEL pour 95 études subaiguë, 226 études subchroniques et 175 études chroniques.

Les résultats obtenus par ces auteurs ont permis d'identifier pour chaque type d'exposition (subaiguë, subchronique ou chronique) une valeur moyenne du facteur d'ajustement LOAEL/NOAEL FA_L , un écart type et le percentile 95 assorti d'un intervalle de confiance. Les résultats retrouvés sont cohérents avec ceux de Dourson et Stara (1983). Ils sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Distribution du facteur d'ajustement LOAEL/NOAEL selon la durée d'exposition (Pieters et al. 1998)

Ratio LOAEL/NOAEL	Moyenne géométrique	Ecart type géométrique	Nombre d'études examinées	Percentile 95 (P_{95})
subaigu	3,5	1,8	95	9
Subchronique	4,3	2,2	226	16
Chronique	4,5	1,7	175	11

Annexe 3 : Facteur d'ajustement lié à la variabilité inter-espèces

Ajustement allométrique

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

L'ajustement allométrique est une approche empirique pour la transposition des doses entre espèces.

Il consiste à ajuster les doses administrées par rapport au poids corporel (pc). Cela sous-entend que les différentes espèces auraient la même sensibilité à une dose donnée par unité de poids corporel. Cet ajustement se traduit par l'application d'un facteur d'ajustement allométrique (Allometric Scaling). Cet ajustement repose sur l'hypothèse que les effets toxiques dépendent du taux métabolique, celui-ci ayant un impact sur certains paramètres physiologiques tels que le flux sanguin, l'irrigation du foie et des reins, lesquels influencent l'élimination des substances. On obtient ainsi différents facteurs d'ajustement allométrique par défaut pour chaque espèce animale comparée à l'homme. L'ajustement allométrique était surtout historiquement basé sur des rapports de poids ou de surface corporelle parce qu'il s'appliquait principalement à la toxicité par voie orale.

$$\text{HED} = \text{NOAEL animal} \times (\text{P}_{\text{animal}} / \text{P}_{\text{homme}})^{(1-b)} \quad [6]$$

HED : dose équivalente humain (human equivalent dose en anglais)

P étant le poids et l'exposant allométrique b variant selon que l'on considère la surface corporelle, le poids ou la demande calorique.

Ainsi les différences inter-espèces sont expliquées par des différences d'ordre métabolique (décrites par les équations allométriques (poids corporel ou, surface corporelle, demande calorique ($\text{PC}^{0.75}$)).

Tableau 3 : facteur d'ajustement allométrique (inter-espèces) basée sur la demande calorique c'est-à-dire le poids corporel puissance 0.75

Espèce	Poids corporel (kg)	Interespèce1*
Souris	0,025	7,3
Rat	0,100	5,1
Rat	0,250	4,1
Cochon d'inde	0,750	3,1
Lapin	2	2,4
Singe	5	1,9
Chien	15	1,5

* en supposant que le poids corporel humain est de 70 kg

A noter que l'ajustement allométrique ne s'applique pas d'une manière générale dans les cas suivants :

- pour des effets locaux (ils sont indépendants du taux métabolique ou de l'absorption systémique) ;
- pour les effets létaux aigus, puisque ces effets peuvent être indépendants des besoins énergétiques et des processus physiologiques influençant la toxicité.

Ces ajustements allométriques, quelle que soit la voie concernée, permettent de réduire la valeur des facteurs d'ajustement inter-espèces qui seront ensuite appliqués.

L'ajustement allométrique ne rend pas toujours compte de certaines différences inter-espèces qui peuvent exister concernant l'absorption, la biodisponibilité etc. C'est particulièrement vrai pour l'exposition par inhalation où des différences anatomiques peuvent exister (anatomie nasale du rat par rapport à l'homme, par exemple).

Aujourd'hui apparaît la notion de facteur d'ajustement dosimétrique (FAD ; ou DAF en langue anglo-saxonne) (US-EPA, 2006) pour dériver une concentration équivalente humaine (HEC).

Ajustement dosimétrique

L'inhalation est un cas particulier puisque le FAD peut faire appel à d'autres notions que la simple relation de poids. Il peut par exemple prendre en compte le volume inhalé/minute (MV), le coefficient de partition, etc.

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

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 :

$$\text{Concentration équivalente humaine} = \text{concentration animale} \times \text{FAD} \quad [7]$$

Avec un FAD dont la valeur de ce facteur sera fonction de la localisation au niveau du tractus respiratoire.

$$\text{FAD} = (V_e / S_{ET})_{\text{animal}} / (V_e / S_{ET})_{\text{homme}} \quad [8]$$

Avec :

- V_e : volume minute ($\text{cm}^3/\text{minute}$)
- S_{ET} : surface de la région extra thoracique (cm^2)

Pour la région trachéo-bronchique

$$\text{FAD} = [(V_e / S_{TB}) \times f_{pET}]_{\text{animal}} / [(V_e / S_{TB}) \times f_{pET}]_{\text{homme}}$$

Avec :

- V_e : volume minute ($\text{cm}^3/\text{minute}$),
- S_{TB} : surface trachéo-bronchique (cm^2),
- f_{pET} : correspond à la fraction de la concentration inhalée de la substance dans la région extra-thoracique, et qui peut être ainsi déposée dans la région trachéo-bronchique. Cette fraction se calcule comme suit :

$f_{pET} = \exp [-(K_{gET} \times S_{ET}/V_e)]$ où K_{gET} correspond au coefficient de transfert de masse de la substance dans la région extrathoracique. Si sa valeur n'est pas connue, l'US-EPA propose de retenir une valeur de 1.

Pour la région pulmonaire

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

Avec :

- Q_{alv} : ventilation alvéolaire ($\text{cm}^{-3} \cdot \text{minute}$),
- S_{PU} : surface pulmonaire (cm^2),
- Ve : volume minute ($\text{cm}^{-3} \cdot \text{minute}$),
- S_{TB} : surface trachéo-bronchique (cm^2),
- K correspond à $K_{GET} = K_{GTB}$ (chez l'animal et l'homme)

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

$$\text{Concentration équivalente humaine} = \text{concentration animale} \times (\text{Hb/g})_{animal} / (\text{Hb/g})_{homme} \quad [9]$$

Avec (Hb/g) le coefficient de partition sang/air

Les gaz de catégorie 2 peuvent, selon leur toxicité (locale ou systémique), être traités comme un gaz catégorie 1 (toxicité locale) ou un gaz de catégorie 3 (toxicité systémique).

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

Ces ajustements allométriques, quelle que soit la voie concernée, permettent de réduire la valeur des facteurs d'ajustement inter-espèces qui seront ensuite appliqués.

Données de la littérature sur le facteur d'ajustement inter-espèces

L'incertitude associée à la transposition inter-espèce reflète l'incertitude liée à l'estimation d'un NOAEL sur la base de données issue d'expérimentations sur l'animal de laboratoire utilisées pour estimer un NOAEL chez l'Homme. Les différences spécifiques d'espèces peuvent être évaluées en étudiant les différences de ratio des NOAEL établis pour une même substance chez différentes espèces. La distribution statistique de ces ratios a surtout été étudiée pour la voie orale. Vermeire et al. (1999) s'est ainsi intéressé à une base de données importante rapportant des NOAEL pour différentes espèces. Les données ont été calculées sans et avec ajustement allométrique. Concernant la voie respiratoire, seules 21 substances ont été testées pour lesquelles un NOAEL a été identifié chez le rat et la souris. Le ratio suit alors une distribution log normale avec une moyenne géométrique de 3,1 ; un écart type géométrique de 7,8 et un 95^{ème} percentile de 91,8.

Tableau 4 : Ratio des NOAEL de différentes espèces (Vermeire et al., 1999)

Ratio de NOAEL	Nombre d'études concernées	Moyenne géométrique	Ecart type géométrique	Percentile 90 (P ₉₀)	Percentile 95 (P ₉₅)
NOAEL _{rat} /NOAEL _{chien} (oral sans ajustement allométrique)	63	1,3	5,1	10,4	18,8
NOAEL _{rat} /NOAEL _{chien} (oral avec ajustement allométrique)	63	0,5	5,1	3,6	6,6
NOAEL _{souris} /NOAEL _{rat} (oral sans ajustement allométrique)	67	4,2	5,7	39,3	73,9
NOAEL _{souris} /NOAEL _{rat} (oral avec ajustement allométrique)	67	2,4	5,7	22,5	42,2
NOAEL _{souris} /NOAEL _{chien} (oral sans ajustement allométrique)	40	6,4	6,1	64,7	124,6
NOAEL _{souris} /NOAEL _{chien} (oral avec ajustement allométrique)	40	1,3	6,1	12,9	24,9
NOAEL _{souris} /NOAEL _{rat} (par inhalation)	21	3,1	7,8	43,6	91,8

Schneider et al. (2004) ont essayé de quantifier les différences inter-espèces pour des agents anticancéreux à partir d'un ensemble de données pour une même substance administrée à diverses espèces animales. Les distributions log-normales envisagées ont été faites avec et sans ajustement allométriques par application d'un facteur spécifique à l'espèce en fonction de la demande calorique.

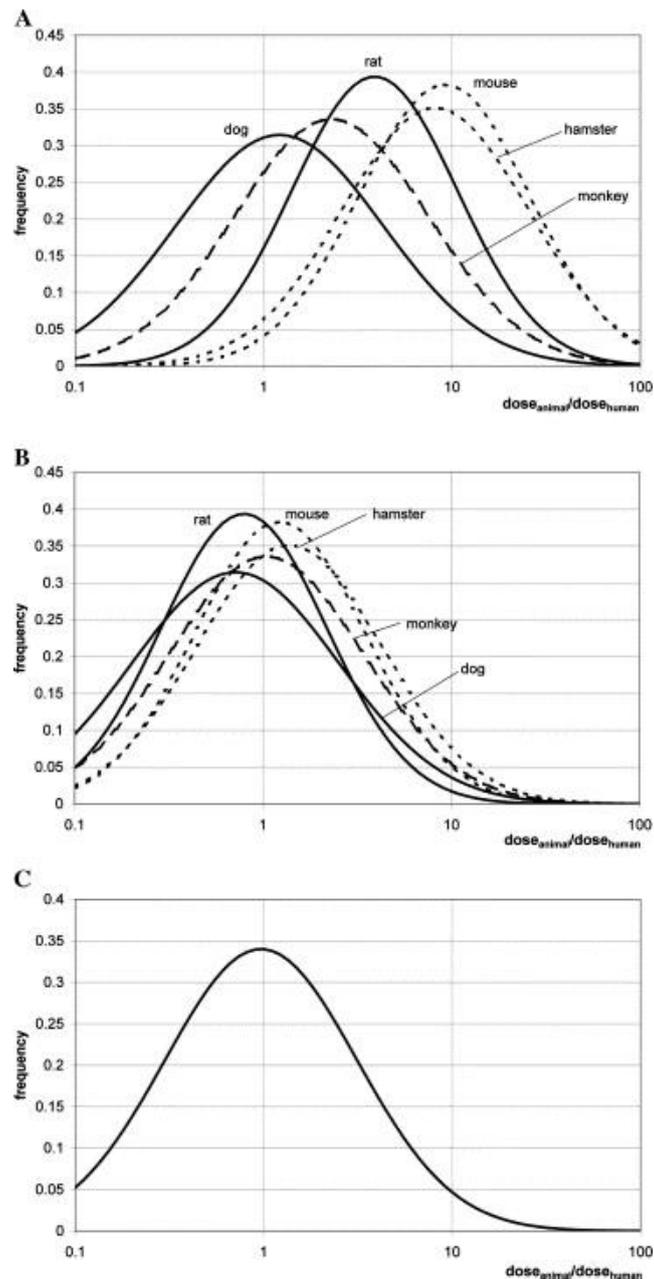


Figure 4 : Fonctions de distribution de la densité des ratios d'espèces pour des doses de toxicité équivalente d'agents anti-cancéreux: (A) distribution des espèces ratios animal/homme pour la souris, le hamster, le rat, le singe et le chien, (B) distributions de données à partir de (A) après correction des données par ajustement allométrique en fonction de la demande en calories, et (C) distribution de toutes les données de (B) combinés (d'après Schneider et al., 2004)

Dans la littérature d'autres distributions du facteur de transposition inter-espèces ont été proposées. Baird *et al.* (1998) a proposé une distribution basée sur une analyse comparable à ce qui a été décrit plus haut. Price *et al.* (1997), Swartout *et al.* (1998) et Slob *et Pieters* (1998) ont proposé une distribution théorique de la sous composante du facteur inter-espèce. Par exemple, selon Swartout *et al.* (1998) cette distribution est lognormale avec une moyenne géométrique de 3,16 et un 95^{ème} percentile de 10. La valeur de 3,16 correspond au facteur arrondi de 3 le plus souvent utilisé par défaut et la valeur de 10 est retenue car elle est cohérente avec l'hypothèse que 95% des situations sont couvertes lorsque l'on applique un facteur par défaut de 10 selon l'approche déterministe. Ils assument que ce facteur de 10 peut être jugé comme conservateur.

Il est à noter que la distribution est tronquée sur la gauche à la valeur de 1 pour intégrer le fait que selon cette approche, l'Homme ne peut pas être moins sensible que l'animal. Le collectif d'experts souligne cependant que pour certaines substances, cette affirmation n'est pas vérifiée et qu'il conviendrait ainsi de ne pas borner la distribution à la valeur de 1.

Les résultats mentionnés dans le document du RIVM sont notés ci-dessous.

La même distribution log-normale peut être appliquée aux différents facteurs d'incertitude (Swartout et al., 1998).

Tableau 5 : facteur de distribution par défaut pour l'extrapolation inter-espèces

Source			Facteur inte respèce composite		Remarques
	Moyenne géométrique	Ecart-type	Moyenne géométrique	Ecart-type	
Baird et al. (1996)	1	4,9			Issue de l'analyse d'une base de données
Slob et Pieters (1998)			5	1.3	Théorique (10 au percentile 99)
Swartout et al. (1998)			1* + 2,1	2	Théorique
Price et al. (1997)			1* + 2,1	1	Théorique
RIVM (2001)**	1	4,5			Dérivés d'une base de données

* L'ensemble de la distribution est augmenté d'une magnitude, les auteurs ayant considérés que ce facteur ne peut pas être inférieur à 1

Annexe 4 – Facteur d'ajustement lié à la variabilité interindividuelle au sein de la population générale

Historiquement, ce facteur de sécurité FA_H prenant en compte la variabilité interindividuelle a été fixé entre 3 et 10 par différents organismes nationaux ou internationaux (Tableau 6), en recommandant l'utilisation de données spécifiques sur les substances à chaque fois que possible afin d'affiner la valeur de ce facteur.

Tableau 6 : facteurs d'extrapolation par défaut recommandés par certains organismes (d'après Kalberlah et al., 2003)

Organization	Extrapolation factors						Route to route	Modifying/ additional factors	Maximal overall assessment factor
	LOAEL to NAEL	Time	Interspecies variability		Intraspecies variability				
			TK	TD	TK	TD			
WHO (ADI, TI, TDI, PTWI)	Factor should be based on the dose–response data; benchmark dose approach can be used alternatively	Part of additional factors	4.0	2.5	3.2	3.2	Possible, no fixed factor given	≤100	Should not exceed 10,000
EPA (RfD values)	Up to 10	Up to 10	Up to 10	Up to 10	Possible	Usually 1, can be up to 10	Not mentioned	PA (RfD values)	Up to 10
ATSDR (MRL values)	Up to 10	Not necessary as MRL-values are derived for acute, intermediate and chronic duration	Up to 10	Up to 10	Not mentioned	Not mentioned	1000	ATSDR (MRL values)	Up to 10
ECETOC (PNAEL)	3 (in some cases 4)	3 (sub-acute to sub-chronic) 2–3 (sub-chronic to chronic)	4 (oral route, rat) 1 (inhalation route)	3 (general population)	Case by case calculation possible	Degree of confidence should be stated	Not mentioned	ECETOC (PNAEL)	3 (in some cases 4)
German FEA (TRD)	Up to 10	Up to 10	Up to 10	Up to 10	Case specific evaluation	Not mentioned	3000	German FEA (TRD)	Up to 10

Il a ensuite été proposé d'utiliser les données sur les différences toxicocinétiques et toxicodynamiques pour modifier le facteur de sécurité par défaut de 10 (Renwick, 1993 ; Dourson et al., 1996). Renwick (1993) a proposé de diviser ce facteur en deux composantes: une composante toxicocinétique (tous les processus relatifs à la concentration et la durée de l'exposition de la substance qui rendent le toxique actif dans le tissu-cible) et une composante toxicodynamique (mode ou mécanisme d'action de la substance toxique au niveau du tissu-cible). Dans ce but le facteur traditionnellement utilisé de 10 FA_H de variabilité humaine a été subdivisé : $10^{0,5}$ (3,16) pour la cinétique et $10^{0,5}$ (3,16) pour la dynamique pour tenir compte des différences inter individuelles en réponse à une dose externe, au sein d'une population considérée et qui n'inclut pas les personnes les plus sensibles. Les résultats de l'analyse de Renwick (1993) ont été adoptés par l'IPCS (WHO, 1994).

Peu d'études ont été réalisées pour connaître les variations inter individuelles à partir d'une analyse de données et les rares bases de données disponibles concernent majoritairement des produits pharmaceutiques et non des toxiques industriels. Hattis et al. (1987) ont par exemple investigué la variation totale dans le comportement pharmacocinétique de 49 produits pharmaceutiques chez des adultes sains et ont conclu que l'utilisation d'un facteur de sécurité de

10 prendrait en compte la variabilité interindividuelle dans un intervalle [médiane +/- 2.5 à 9 écarts-types]. Ce facteur de 10 apparaît donc dans cette étude comme trop majorant vis-à-vis de la composante pharmacocinétique. Une réanalyse des données de Hattis et al. (1987) a montré que les variations des demi-vies dans le plasma étaient assez mineures. Définir le facteur de variabilité intra espèces comme étant le ratio de la médiane de distribution de la demi-vie d'élimination des substances sur le percentile 5 de cette même distribution reviendrait à attribuer à ce facteur une valeur de 1,4 (RIVM, 2001).

Une autre étude de Hattis a cherché à évaluer l'incidence des effets attendus sur une population (en termes cinétique ou dynamique) si l'on divisait d'un facteur 10 l'exposition à des substances à l'origine d'un effet dans 5% d'une population (Hattis et al., 1999). Cette réduction d'un ordre de grandeur de l'exposition entraîne une diminution des effets (initialement de 5% de la population) à une incidence de 10^{-3} à 10^{-4} selon les substances.

Bien que les analyses précédentes montrent qu'un facteur 10 est bien suffisant pour rendre compte des variations pharmacocinétiques, la médiane réelle de la variabilité des individus les plus sensibles est sous estimée car les données disponibles sont généralement obtenues sur des volontaires sains et que par ailleurs il faut tenir compte de la variabilité interindividuelle existante en pharmacodynamique.

La plupart des études publiées reposent en effet sur des bases de données utilisant essentiellement des données toxicocinétiques (temps de demi-vie de substances, concentrations sanguines maximales, aires sous la courbe...) mais pas ou peu des données toxicodynamiques (réponses biologiques ou fonctionnelles par exemple), même si certaines bases de données tentent de disposer d'informations sur les deux composantes (Hattis et al., 1999). Quelques rares études ont disposé de données toxicodynamiques. Une étude a par exemple essayé d'estimer la variabilité interindividuelle de la susceptibilité aux particules aéroportées en regardant la distribution de l'altération de la fonction pulmonaire chez des sujets exposés par voie respiratoire à des substances entraînant des effets aigus respiratoires. Les résultats montrent que la variabilité interindividuelle de la plupart des paramètres de réponse toxicodynamique apparaît plus importante que celle des paramètres toxicocinétiques également mesurés dans l'étude (fréquence respiratoire, déposition, clairance...). L'étude conclut en indiquant qu'une fraction de la population (0.01th percentile) est susceptible de présenter des effets à des doses 150 à 400 fois plus faibles que celles nécessaires pour les sujets « médians » (Hattis et al., 2001).

Renwick (1993) a analysé les différences interindividuelles chez des volontaires sains et des patients en comparant le maximum et la moyenne des valeurs de paramètres pharmacocinétiques et le minimum et la moyenne des valeurs pharmacodynamiques. Sur la base de cette analyse, il a proposé de subdiviser le facteur de 10 en un facteur 4 pour les différences pharmacocinétiques et un facteur de 2,5 pour les différences pharmacodynamiques. Une réanalyse des données de Renwick en utilisant une distribution plutôt qu'un ratio max/moy ou min/moy a donné des résultats comparables (RIVM, 2001).

Après une analyse des données humaines disponibles, Kalberlah et al (2003) ont proposé un facteur inter-espèce de 25 pour la population générale, composé d'un facteur 8 pour tenir compte des variations toxicocinétiques et du polymorphisme enzymatique et un facteur de 3 pour les variations toxicodynamiques. Pour les travailleurs, ils ont considéré un facteur global de 5 pour tenir compte aussi bien des variations inter qu'intra espèces (après ajustement sur le métabolisme en considérant la taille et la demande calorique). Cependant ce facteur pour le travailleur qui inclut à la fois la différence intra et inter-espèces n'était pas expliqué de manière adéquate.

S'agissant de la forme de la fonction mathématique à utiliser pour proposer une distribution du facteur d'ajustement FA_H reflétant la variabilité interindividuelle, la majorité des auteurs font l'hypothèse d'une distribution log-normale de la susceptibilité de la population aux effets toxiques des substances.

Plusieurs distributions ont ainsi été proposées (Tableau 7). Baird et al. (1996) ont proposé une distribution basée sur des données de toxicité aigue et sur l'hétérogénéité entre les rats. Les résultats montrent :

- une moyenne géométrique $GM = 2,7$ et un écart type $GSD = 2,3$ avec une hypothèse d'hétérogénéité identique chez le rat et chez l'Homme ;
- une moyenne géométrique $GM = 5,3$ et un écart type $GSD = 2,1$ avec des humains 1,5 fois plus hétérogène que les rats.

Cette approche a été considérée comme discutable, l'hétérogénéité au sein de rats de laboratoire n'est pas considérée comme pertinente pour des hommes. Price et al. (1997), Swartout et al. (1998) et Slob et Pieters (1998) ont à nouveau proposé une distribution théorique de la sous composante du facteur interindividuel. Par exemple, selon Swartout et al. (1998) cette distribution est toujours log-normale avec une moyenne géométrique de 3,16 et un 95^{ème} percentile de 10. La valeur de 3,16 correspond au facteur arrondi de 3 le plus souvent utilisé par défaut et la valeur de 10 est retenue car elle est cohérente avec l'hypothèse que 95% des situations sont couvertes lorsque l'on applique un facteur par défaut de 10 selon l'approche déterministe. Slob et Pieters en particulier ont proposé une distribution bornée à 1 (pas d'individus moins sensibles) avec une médiane de 4 et des percentiles P1 et P99 valant 2 et 10, telle qu'illustrée ci-dessous. Cette distribution correspond à une distribution Lognormale de médiane 3 décalée d'une unité vers la droite.

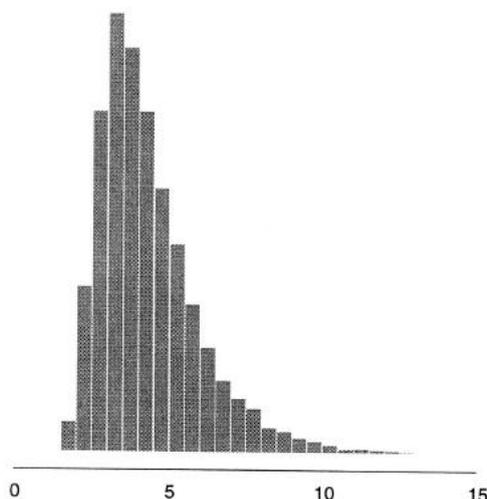


Figure 5 : Distribution du facteur d'ajustement intra espèce (d'après Slob et Pieters, 1998)

Tableau 7 : Distribution par défaut pour l'extrapolation intra-espèces dans la population générale (RIVM, 2001)

Source	Moyen Géométrique	Ecart type	Remarques
Slob et Pieters (1998)	$1^* + 3$	1,6	Théorique
Baird et al. (1996)	2,7	2,3	Dérivée d'une base de données**
Swartout et al. (1998)	$1^* + 2,1$	2	Théorique
Price et al. (1997)	$1^* + 2,1$	2	Théorique
RIVM (2001)	$1^* + 3$	1,6	Théorique

*l'ensemble de la distribution est augmenté de 1 (déplacement vers la droite) puisque par définition le facteur intra-espèce ne peut pas être inférieur à 1

** Assume une hétérogénéité équivalente entre les rats et les hommes

A noter que plusieurs de ces distributions sont tronquées sur la gauche à la valeur de 1 pour intégrer le fait que selon cette approche, aucune sous population n'est considérée moins sensible que la population moyenne. Le collectif d'experts souligne cependant que pour certaines substances, cette affirmation n'est pas vérifiée et qu'il conviendrait ainsi de ne pas borner la distribution à la valeur de 1.

Annexe 5 – Facteur d'ajustement lié à la durée d'exposition

Extrapolation d'une exposition subchronique à chronique

Ce facteur est appliqué s'il est nécessaire de faire une extrapolation d'études de courte durée à un scénario d'exposition de longue durée 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. De plus, les effets critiques observés dans les études à court terme peuvent progresser avec une exposition chronique, ce qui aurait pour effet de faire baisser la NOAEL.

Plusieurs études ont ainsi comparé les NOAEL issus d'études subchroniques à des NOAEL issus d'études chroniques (Vermeire et al., 1999). Ces études ont été réalisées par voie orale. McNamara (1976) par exemple a évalué les données provenant d'études subchroniques et chroniques conduites chez le rat et le chien sur 41 produits chimiques industriels. Ses données montrent que les ratios de NOAEL subchronique à chronique pour l'ensemble des substances chimiques étudiées étaient inférieurs à 3 (moyenne géométrique de 1 et 95^{ème} percentile de 2,5). Kadry et al. (1995) ont constaté que les ratios subchronique et chronique étaient inférieurs à 3,5, à partir d'un ensemble de données sur les composés chlorés. Nessel et al. (1995) ont montré qu'en moyenne géométrique les rapports entre NOAEL subchronique et NOAEL chronique étaient de 2 pour 46 études par voie orale, tandis que les données à partir de 9 études par inhalation ont montré des ratios moyens de 4,5. Abdel-Rahman et Kadry (1995), et Kadry et al. (1995) ont également observé que les rapports entre NOAEL subchronique et NOAEL chronique étaient inférieurs à 5,5 pour l'ensemble des substances chlorées et nitrées. Une autre étude effectuée par Nair et al. (1995) a révélé que la valeur moyenne issue de la comparaison entre NOAEL subchronique (90 jours et 4 semaines) et NOAEL chronique étaient de 3,3. Les informations disponibles sur les POD pour des expositions subchronique et chronique pour le même produit indiquent que le facteur de 10 est conservateur. Baird et al. (1996) ont comparé 61 NOAEL de produits chimiques administrés en exposition subchronique et chronique. La base de données a été analysée statistiquement et une distribution log-normale a été ajustée aux données. Une moyenne géométrique de 2,01 a pu être estimée avec un écart-type géométrique de 2,17. Le facteur d'ajustement standard de 10 pour le passage d'une exposition subchronique à chronique correspond au 98^{ème} percentile de la distribution (Kalberlah al., 2002). Les informations disponibles sur les POD pour des expositions subchronique et chronique pour le même produit indiquent ainsi que le facteur de 10 est conservateur.

Le Tableau 8 est issu d'une analyse effectuée par Pieters et al. (1998) comparant pour un même produit les NOAEL issus d'études chroniques aux NOAEL subchroniques. Leur étude s'est intéressée principalement à des pesticides et inhibiteurs de cholinestérase administrés oralement à des animaux de laboratoire.

Tableau 8 : Influence de la nature des composés chimiques sur la variance du ratio NOEL subchronique/NOAEL chronique (Pieters et al., 1998)

NOAEL subchronique/NOAEL chronique	Moyenne géométrique	Ecart type géométrique	Nombre d'études examinées	Percentile 95 (P ₉₅)
Tous composés	1,7	5,6	149	29
Pesticides	1,7	4,4	105	19
Inhibiteurs de cholinestérase	1,8	3,5	16	14
autres pesticides	1,7	4,6	89	21

En prenant en compte la revue de littérature effectuée ainsi que leurs propres travaux Pieters et al. (1998) ont également proposé le tableau suivant :

Tableau 9 : Distribution du facteur d'ajustement de durée d'exposition (passage du subchronique au chronique) (Pieters et al., 1998)

NOAEL subchronique/NOAEL chronique	Moyenne géométrique	Ecart type géométrique	Nombre d'études examinées	Percentile 95 (P ₉₅)
Pieters et al. (1998)	1,7	5,6	149	29
Well and Mc Collister (1963)	2,3	2,4	29	10
McNamara (1976)	1,4	2,2	73	5
Rulis and Hattan (1985)	1,9	3,0	20	12

Vermeire et al. (1999) ont effectué une revue de la littérature de données publiées à partir de couples de 149 NOAEL chroniques et subchroniques concernant divers substances chimiques administrées aussi bien par voie orale que par inhalation. Certaines de ces études ont déjà été prises en compte dans les méta-analyses citées ci-dessus. Une distribution log-normal par défaut est proposée avec une moyenne géométrique de 2 et un écart type géométrique de 4. Les 90^{ème}, 95^{ème} et 99^{ème} percentiles sont alors respectivement de 24, 39 et 101. Les auteurs s'interrogent sur l'applicabilité de cette distribution à des substances pour lesquelles l'exposition se fait par inhalation ou par la peau et suggèrent que des études complémentaires soient conduites pour répondre à cette question. Prenant en compte une autre étude détaillée de 70 paires de NOAEL (RIVM, 2001), l'écart type ajusté est de 3,5 alors que la moyenne géométrique reste de 2.

D'autres distributions ont été proposées (cf. Tableau 10). Les auteurs concluent en estimant que la valeur 10 habituellement proposée pour ce facteur d'ajustement est élevée et n'est pas étayée par les données expérimentales analysées.

Tableau 10 : Distribution par défaut du facteur de sécurité de passage d'une exposition subchronique à une exposition chronique (RIVM 2001) ; basé sur Vermeire et al. (1999) et Groeneveld et al. (1999)

Source	Moyenne Géométrique	Ecart type géométrique	remarques
Slob et Pieters (1998)	1,5	2.3	BDD/Théorique P99
Baird et al. (1996)	2	2.1	Dérivée d'une base de données
Swartout et al. (1998)	1*+2.1	2	Théorique
Price et al. (1997)	1*+2.1	2	Théorique
RIVM (2001)	2	3.5	Dérivée d'une base de données

*l'ensemble de la distribution est augmenté de 1 (déplacement vers la droite) puisque par définition le facteur ne peut pas être inférieur à 1

Extrapolation pour une exposition subaiguë à chronique

Pour ce type de facteur d'ajustement, Vermeire et al. (1999) ont conclu à une distribution log normale par défaut avec une moyenne géométrique de 4 et un écart type de 3,4, à partir d'un modeste jeu de données issues de 20-paires de NOAEL. Basée sur une autre étude avec 35 paires de NOAEL (Groeneveld et al. 1998), les auteurs ont conclu qu'une moyenne géométrique ajustée à 5 et un écart type de 3.5 sont plus pertinents (cf. Tableau 11). Aucune autre proposition de distribution n'a été identifiée dans la littérature.

Tableau 11 : Distribution par défaut du facteur de durée d'exposition : passage d'une exposition subaiguë à chronique (RIVM, 2001) ; basé sur Vermeire et al. (1999) et Groeneveld et al. (1998)

Source	Moyenne géométrique	Ecart type	remarques
RIVM (2001)	5	3.5	Issus de base de données

Extrapolation pour une exposition subaiguë à sub chronique

Ce facteur d'ajustement est appliqué principalement dans les évaluations des risques professionnels. Vermeire et al. (1999) ont conclu à une distribution par défaut log normal avec une moyenne géométrique de 2 et un écart type de 4, uniquement à partir d'une étude reprenant des données issues de 35 paires de NOAEL (Groeneveld et al. 1998).

Kalberlah et al. (2002) ont étudié les possibilités d'extrapolation en fonction de la durée d'exposition en analysant 46 rapports techniques du NTP. Concernant les extrapolations pour des essais subaiguës à subchronique ils proposent diverses distributions log-normale en tenant compte du type de dose (NOAEL, LOAEL) et du type d'espèces utilisé dans l'expérimentation animale. A partir de l'ensemble des données, une distribution log-normale avec une moyenne géométrique de 3,3 et des percentiles P_{10} et P_{90} correspondant respectivement à la valeur 1 et 18,9 est proposée pour ce type d'extrapolation.

Tableau 12 : Distribution par défaut du facteur d'ajustement sur la durée d'exposition : passage d'une exposition subaiguë à subchronique (RIVM 2001) ; basé sur Vermeire et al. (1999) et Groeneveld et al. (1999)

Source	GM	GSD	Percentiles		remarques
			10	90	
RIVM (2001)	2	4	-	-	Théorique
Kalberlah et al. (2002)	3,3	-	1	18,9	Théorique

Annexe 6 – Application d'un facteur d'ajustement pour insuffisance de données

Ce facteur n'est pas systématiquement utilisé. Il tient compte de l'exhaustivité des données disponibles pour la substance étudiée et reflète un manque de connaissances, à un moment donné, pour un type d'effet par exemple. La relation dose-effet qu'il est possible de décrire pour la substance d'intérêt apparaît alors incomplète. Le facteur FA_D est généralement compris entre 3 et 10, mais aucune règle ne fixe la valeur à appliquer en fonction des données. Cette application est donc laissée au jugement d'experts.

Evans et al. (2001) ont analysé un ensemble de données sur 35 pesticides en comparant les NOAEL dérivés à partir d'un jeu de données volontairement restreint par rapport aux NOAEL dérivés à partir d'un jeu complet de données (incluant des études de toxicité chronique et de toxicité sur la reproduction et le développement par exemple). En faisant le ratio de ces 2 NOAEL pour chaque substance, ces auteurs proposent une distribution du FA_D . Le ratio est lié au nombre d'études manquantes ainsi qu'à leur nature (par exemple pour ces auteurs, l'absence d'étude de toxicité chronique influence plus le NOAEL final que l'absence d'étude sur la reproduction et le développement). Hattis et al. (2002) ont essayé de chiffrer de combien le POD pouvait varier suite à l'ajout de données manquantes, l'exercice a été effectué en excluant volontairement certaines données de l'analyse initiale. En comparant les NOAEL de toxicité chronique chez le rat pour un effet sur la reproduction et sur le développement, ils ont constaté que dans 26 des 35 cas (74%), les études de toxicité chronique ont conduit à un NOAEL pour un effet chronique (neurotoxicité, hépatotoxicité, etc.) qui était aussi bas voire inférieur à celui retenu en incluant les études spécifiques sur la reproduction et le développement. Les données utilisées sont toutefois limitées en termes de type de produits chimiques évalués (pesticides uniquement).

Dans les 9 autres cas, la distribution des ratios des NOAEL issus des études sur la reproduction et le développement comparativement aux NOAEL dérivés à partir des études de toxicité chronique semble correspondre raisonnablement à une distribution log-normale.

Par conséquent, dans les projections de simulation des risques, ce facteur a été fixé à 1 pour 75,1% des essais simulés, et à une valeur de distribution aléatoire inférieure à 1. Le facteur d'ajustement de 3 utilisé dans les évaluations IRIS par exemple pour l'acétophénone et le nickel correspond approximativement au 91^{ème} percentile de la distribution-indiquée pour les autres cas. Autrement dit, les données analysées pour les pesticides permettent de penser que dans seulement 9% des cas une base de données plus complète incluant les études sur le développement et la reproduction aurait permis de retenir un facteur d'ajustement supérieur à 1.

Annexe 7 – Exemple théorique de l'application de l'approche probabiliste

Approche probabiliste VLEP- Substance A

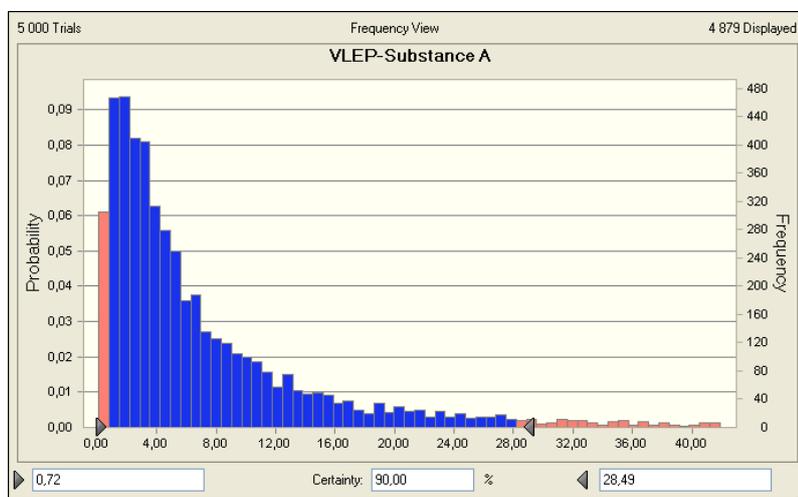
PoD = 100

Facteurs d'ajustement

Variabilité inter-espèces : log-normale 1 - 10

Variabilité intra-espèce : log-normale 1 - 5

Passage d'une LOAEL à une NOAEL : log-normale 1 - 10



Forecast VLEP-Substance A

Percentile

0%	= 0,11
10%	= 1,09
20%	= 1,81
30%	= 2,59
40%	= 3,43
50%	= 4,56
60%	= 5,99
70%	= 8,19
80%	= 11,57
90%	= 19,24
100%	= 208,88

Trials : 5 000

Statistics :

Base Case : 1,33

Mean : 8,38

Median : 4,56

Standard Deviation : 11,96

Variance : 143,11

Skewness : 4,75

Kurtosis : 42,14

Coeff. of Variability : 1,43

Minimum : 0,11

Maximum : 208,88

Mean Std. Error : 0,17

Annexe 8 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
13/12/2013	01	Version validée par le CES VLEP sous réserve de la prise en compte des modifications demandées en CES
10/01/2014	02	<p>Annexe 3 « Facteur d'ajustement lié à la variabilité inter-espèces »</p> <p>Modification des équations renseignées pour la région extra-thoracique, la région trachéo-bronchique et la région pulmonaire suite à vérification dans le document cité en référence (US-EPA, 1994) – après validation par le CES.</p> <p>Modification de la figure 1 (traduction en français et adaptation au contexte des valeurs retenues par défaut pour les FA) et ajout de la figure 2 (2^{ème} exemple).</p> <p>Déplacement d'un paragraphe dans la partie 1.4 « contexte » initialement en fin du chapitre d'introduction mais a été déplacé afin de servir de contexte au document.</p>



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31, avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr