



Procédure simplifiée pour la sélection
des valeurs toxicologiques de référence
et la prise en compte du caractère cancérogène d'un polluant

Rapport RAP-23-01340
2024

Rédaction	Elodie Bouhoulle (ISSeP)	04/11/2024
Validation	Pierre Jacquemin (ISSeP) Stéphane Cools (AwAC) Jean-François Heilier (SPAQuE) Stéphanie Berzigotti (SPW-ARNE-CPES) Pol Gosselin (SPW-ARNE-CPES) Thomas Lambrechts (SPW-ARNE-DAS)	24/09/2024 03/09/2024 20/09/2024 03/09/2024 03/09/2024 26/08/2024
Relecture	Emilie Seleck (ISSeP)	26/09/2024

Table des matières

Liste des acronymes	3
Glossaire des VTRs et autres valeurs de référence	5
1. Introduction.....	7
2. Base de données contenant les VTRs validées en Wallonie	10
3. Procédure simplifiée pour décider de la prise en compte du caractère cancérigène d'une substance	11
4. Procédure pour la sélection de VTRs à utiliser en Wallonie	15
4.1. APPROCHE PAR ANALYSE SIMPLIFIEE	16
4.2. APPROCHE FONDEE SUR UNE ANALYSE ELABOREE	28
5. Comité VTR.....	29
Références	30
Annexe I : Canevas de rapportage pour la sélection de VTRs par procédure simplifiée	31

Liste des acronymes

ACGIH	<i>American Conference of Governmental Industrial Hygienists</i>
ANSES	Agence Nationale de Sécurité de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (FR)
ATSDR	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i>
AViQ	Agence wallonne pour une Vie de Qualité (BE)
AwAC	Agence wallonne de l'Air et du Climat (BE)
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
CICAD	<i>Concise International Chemical Assessment Document</i> (WHO)
CIRC (IARC)	Centre international de recherche sur le cancer (IARC)
CMR (Substances)	(Substances) cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques
CPES	Cellule Permanente Environnement-Santé du SPW-ARNE
CQA	Critère de Qualité de l'Air (AwAC)
C&L	<i>Classification and Labelling</i>
Danish EPA	Agence de protection de l'Environnement du Danemark
ED list	<i>Endocrine Disruptor List</i> (https://edlists.org/the-ed-lists)
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EGLE	<i>Michigan Department of Environment, Great Lakes, and Energy</i> (USA)
EU-GHS	<i>United Nations' Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals</i>
HHBP	<i>Human Health Benchmarks for Pesticides</i> – EPA
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IED	Directive relative aux émissions industrielles
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (FR)
INVS	Institut de Veille Sanitaire (FR)
IPCS	<i>International Program on Chemical Safety</i> (WHO)
IRIS	<i>Integrated Risk Information System</i> (US EPA)
JECFA	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
JMPR	<i>Joint Meeting on Pesticides Residues</i> (WHO)
JRC	<i>Joint Research Center</i> – European Commission
NIH	<i>U.S. National Library of Medicine</i>
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i> (USA)
NTP	<i>National Toxicology Program</i> (USA)
NYSDEC	<i>New York State Department of Environmental Conservation</i> (USA)
ODEQ	<i>Oregon Department of Environmental Quality</i> (USA)
OEHHA	<i>Office of Environmental Health Hazard Assessment</i> (USA – California)

OMS (WHO)	Organisation Mondiale de la Santé
OVAM	<i>Openbare Vlaamse Afvalstoffenmaatschappij</i> - Agence publique pour la gestion des déchets en Flandre (BE)
PPDB	<i>Pesticide Properties DataBase</i>
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals</i>
RIVM	<i>Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu</i> (NL)
SPAQuE	Société Publique d'Aide à la Qualité de l'Environnement (BE)
SPW-ARNE	Service Public de Wallonie – Agriculture, Ressources Naturelles et Environnement (BE)
TCEQ	<i>Texas Commission on Environmental Quality</i> (USA)
TEDX list	The Endocrine Disruption Exchange (https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list)
US EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
US EPA PPRTV	<i>US EPA Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values</i>
VITO	<i>Vlaamse Instelling Voor Technologisch Onderzoek</i>
VR	Valeur de Référence
VTR	Valeur Toxicologique de Référence
WHO	<i>World Health Organization</i>

Glossaire des VTRs et autres valeurs de référence

ABC	<i>Ambient Benchmark Concentrations</i> (Oregon Department of Environmental Quality – USA)
ADI	<i>Acceptable Daily Intake</i> (mg/kg _{BW}) - EFSA : An estimate of the amount of a substance in food or drinking water that can be consumed daily over a lifetime without presenting an appreciable risk to health
AGC	<i>Annual Guideline Concentration</i> (New York State Department of Environmental Conservation, NYSDEC – USA)
AQG	<i>Air Quality Guideline</i> – WHO
AQT	Apport Quotidien Tolérable (Santé Canada)
BD	<i>Benchmark Dose</i> : The minimum dose of a substance that produces a clear, low level health risk, usually in the range of a 1-10% change in a specific toxic effect such as cancer induction.
BMDL	<i>Benchmark dose lower confidence limit</i>
CSF	<i>Cancer Slope Factor</i> (HHBP)
DNEL	<i>Derived no-effect level</i>
ERU	Excès de Risque Unitaire : Correspond à la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu contracte un cancer s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose de la substance.
ESLs	<i>Effects Screening Levels</i> - Texas Commission for Environmental Quality (USA)
GV	<i>Guideline Value</i>
IAQG	<i>Indoor Air Quality Guideline</i> (WHO)
IRSLs	<i>Initial Risk Screening Level</i> (pour les effets sans seuil) – Michigan Department Environmental Quality (USA)
ITSLs	<i>Initial Threshold Screening Level</i> (pour les effets à seuil) – Michigan Department Environmental Quality (USA)
IUR	<i>Inhalation Unit Risk</i> (µg/m ³) ⁻¹ : An estimate of the increased cancer risk from inhalation exposure to a concentration of 1 µg/m ³ (US EPA).
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i> : The lowest observed adverse effect level (LOAEL) is the lowest level of a substance that has been observed to cause harm in an exposed population.
MADL	<i>Maximum Allowable Dose Level</i> (OEHHA, USA)
MRL	<i>Minimal Risk Level</i> (mg/kg-j ou mg/m ³) - ATSDR (USA)
MRL (ou LMR)	<i>Maximum Residue Levels</i> (ou Limite en Résidus de Pesticides) (mg/kg) – Food safety – European Commission
MTR (ou MPR)	<i>Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau</i> (ou <i>Maximum Permissible Risk</i>)
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
NSRL	<i>No Significant Risk Level</i> (OEHHA, USA)
OSF	<i>Oral Slope Factor</i> (mg/kg-d) ⁻¹ : An estimate of the increased cancer risk from oral exposure to a dose of 1 mg/kg-day for a lifetime (US EPA)

PoD	<i>Point of Departure: the starting dose of a given dataset that is used in the calculation of the acceptable daily intake.</i>
pRfC	<i>Provisional reference concentration (mg/m³)</i>
pRfD	<i>Provisional reference dose (mg/kg-j)</i>
REL	<i>Reference Exposure Limit - OEHHA</i>
ReVs	<i>Reference Values – Texas Commission for Environmental Quality (USA)</i>
PAD	<i>Population Adjusted Dose: voir RfD (HHBP)</i>
PPRTV	<i>Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values – US EPA</i>
PTMI	<i>Provisional Tolerable Monthly Intake (EFSA)</i>
PTWI	<i>Provisional Tolerable Weekly Intake (EFSA)</i>
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
RfC	<i>Reference concentration (mg/m³): An estimate of a continuous inhalation exposure to the human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during a lifetime (US EPA).</i>
RfD	<i>Reference dose (mg/kg-j): An estimate of a daily oral exposure to the human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during a lifetime (US EPA).</i>
TC (ou TCA)	<i>Tolerable Concentration (ou Tolerable Concentration in Air)</i>
TC05	Concentration tumorigène (en µg/m ³) : concentration totale qui induit une augmentation de 5% de l'incidence des tumeurs attribuables à l'exposition ou des décès dus à ces tumeurs.
TDI	<i>Tolerable Daily Intake</i> ou Dose journalière tolérable : Estimation de la quantité d'une substance qui peut être absorbée quotidiennement pendant toute une vie sans risque appréciable pour la santé.
TD05	Dose tumorigène (en mg/kg-j) : dose totale qui induit une augmentation de 5% de l'incidence des tumeurs attribuables à l'exposition ou des décès dus à ces tumeurs.
TGG 8 uur	<i>Tijdgewogen gemiddelde – RIVM (NL) : voir TWA</i>
TLVs	<i>Threshold Limit Values - ACGIH (USA)</i>
TTC	<i>Threshold of Toxicological Concern</i>
TWA	<i>Time-weighted average</i> : Moyennes pondérées sur 8 heures
TWI	<i>Tolerable Weekly Intake</i>
VG	Valeur guide
VGAI	Valeur Guide pour la qualité de l'Air Intérieur
VL	Valeur limite
VL-EDCH	Valeurs Limites - Eau Destinée à la Consommation Humaine
VLEP	Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle
VS	Valeur seuil

1. Introduction

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice toxicologique permettant d'établir une relation entre une dose d'exposition et un effet ou une probabilité d'effet (ANSES, 2017). Une VTR est spécifique à une substance, à un type d'effet (à seuil ou sans seuil), à une voie d'exposition (orale, cutanée ou inhalatoire) et à une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) déterminés.

On distingue ainsi :

- Les **VTRs à seuil**, qui sont associées à des substances provoquant, au-delà d'une certaine dose, des effets toxiques dont la sévérité augmente avec la dose absorbée. Il s'agit principalement des substances non cancérogènes ou cancérogènes non génotoxiques¹ directs.
- Les **VTRs sans seuil**, qui sont construites pour des substances pour lesquelles l'effet toxique peut apparaître quelle que soit la dose reçue, et où la probabilité de survenue augmente avec la dose et la durée d'exposition. Il s'agit essentiellement des substances à effets cancérogènes génotoxiques¹ directs. Ces VTRs sans seuil se définissent comme une augmentation de la probabilité, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu exposé lors de sa vie entière à une unité de dose de la substance développe une pathologie (ANSES, 2017).

Les VTRs sont établies par différents groupes d'experts à partir d'études toxicologiques expérimentales chez l'animal mais aussi à partir d'études épidémiologiques. Plusieurs institutions internationales, européennes ou nationales (US EPA, ASTDR, OMS, EFSA, RIVM, etc.) produisent des VTRs. Bien que celles-ci suivent globalement les mêmes processus pour les élaborer, les VTRs qu'ils proposent pour une même substance au terme de leur analyse sont parfois différentes, du fait de la prise en compte d'études sources distinctes ou d'une interprétation divergente de certains facteurs. En effet, l'établissement d'une VTR implique régulièrement le recours à un jugement d'expert, qui comporte toujours une part de subjectivité de la part de l'autorité compétente en la matière.

En Wallonie, les VTRs sont exploitées par l'AwAC, l'ISSeP, la SPAQuE, les experts des bureaux d'étude, des toxicologues, l'AViQ et le SPW-ARNE dans de nombreuses démarches d'évaluation des risques mises en œuvre pour fixer ou recommander des mesures de protection de la santé dans le cadre de la gestion de différents compartiments environnementaux. Elles entrent notamment en compte :

- pour l'élaboration des normes légales et/ou la définition de valeurs limites environnementales (critères de qualité (CQ), valeurs guides, valeurs seuils, etc.),
- pour définir les valeurs limites d'émission à imposer dans les permis d'exploiter et les objectifs d'assainissement dans les dossiers de gestion des sols pollués,
- dans les démarches d'évaluation des risques sanitaires en général, qu'elles soient imposées par un règlement ou utilisées comme outils d'aide à la décision (sols pollués, études d'incidence, directive IED, gestion des sédiments, etc.).

Pour autant, les VTRs ne sont pas des valeurs guide dans les milieux. Les différentes institutions wallonnes utilisent la procédure simplifiée décrite ici pour la sélection de VTRs uniquement. Elles

¹ Une substance cancérogène **génotoxique** est une substance capable d'entraîner une altération de l'ADN. Elle peut être mutagène, clastogène et/ou anogène (AFSSET, 2010).

Une substance cancérogène **mutagène** est une substance capable, par elle-même ou par le biais d'un de ses métabolites, de provoquer l'apparition d'un cancer en induisant et en augmentant la fréquence des mutations. Une mutation définit comme toute modification de la séquence ou de la structure de l'ADN ou du nombre de chromosomes, permanente et transmissible aux générations cellulaires suivantes.

Une substance cancérogène **clastogène** est une substance capable de provoquer l'apparition d'un cancer par des modifications structurales des chromosomes (cassure du matériel génétique).

Une substance cancérogène **aneugène** est une substance capable de provoquer l'apparition d'un cancer en modifiant le nombre des chromosomes.

établissent leur raisonnement propre pour dériver, à partir de celles-ci, des valeurs guide de la qualité des milieux, que ce soit dans l'air, dans l'eau ou dans les sols.

Par le passé, la ou les VTR(s) sélectionnée(s) par les différents utilisateurs pour un même polluant et pour une même situation ne sont pas toujours été la (les) même(s), avec comme conséquence des prises de position ou des évaluations de risques divergentes qui embarrassent les gestionnaires et les décideurs. Même les toxicologues ne sont pas toujours unanimes sur le type d'effet à considérer (cancérogène ou non) et sur la sélection de la VTR la plus pertinente, ce qui n'est pas anormal vu les incertitudes inhérentes à ce type d'évaluation.

Afin d'éviter tant que possible ces situations qui engendrent débats d'experts, recours en justice et retards au niveau du traitement des dossiers, le Cabinet du Ministre de l'Environnement souhaite disposer d'une procédure standardisée et reconnue par les différents utilisateurs et les experts scientifiques wallons, pour décider (1) de la prise en compte du caractère cancérogène d'un polluant et (2) pour choisir les VTRs les plus adéquates compte tenu du contexte dans lequel elles seront utilisées.

L'ISSEP a été chargé de proposer un projet de procédure à soumettre pour avis et validation aux utilisateurs et aux experts scientifiques. L'objectif était d'aboutir à une procédure consensuelle et validée en Wallonie. Un état de l'art des procédures mises en place en France, au Luxembourg, et aux Pays-Bas a été réalisé (Remy S., 2016). La procédure simplifiée proposée dans le présent document s'inspire fortement des méthodes flamande (VITO, 2016) et française (ANSES, 2012 ; INERIS, 2006). Elle tient compte également de méthodologies de sélection de critères de qualité de l'air développées en Amérique du Nord. Après mise à l'épreuve par le Comité VTR sur une vingtaine de substances, elle a été validée par celui-ci fin 2020 et mise en application pour la sélection de VTRs de plusieurs substances en 2020 et 2021. Le présent rapport vise à actualiser la procédure simplifiée de détermination du caractère cancérogène et de sélection des VTRs de 2020.

En effet, la procédure développée est vouée à être complétée et révisée périodiquement, selon les besoins, l'évolution des connaissances et des législations (objectifs de qualité spécifiques des différents compartiments de l'environnement) ou encore à la demande des autorités compétentes.

La procédure présentée ici porte uniquement sur la sélection de VTRs pour des expositions chroniques de la population générale. La recherche de VTRs pour des situations d'exposition aiguës suite au déversement accidentel de substances dans l'environnement n'est pas abordée ici.

Elle ne s'applique qu'aux substances pour lesquelles des VTRs ou des valeurs assimilées (valeurs de référence - VRs) sont déjà disponibles dans les bases de données d'institutions reconnues (cf. Chapitres 3 et 4) ou dans la littérature scientifique. Elle n'est pas d'application pour les substances pour lesquelles on ne dispose pas de VTRs mais uniquement de résultats « bruts » d'études toxicologiques ou épidémiologiques (eg. NOAEL) ou encore pour les substances dont la toxicologie est très peu documentée. La dérivation/construction de VTRs, appelées alors Valeurs Toxicologiques Indicatives (VTI), par le Comité VTR peut dans ce cas être réalisée dans le cadre d'une approche élaborée (voir section 4.2).

Il est également important de préciser que, depuis plusieurs années, un bon nombre de VTRs ont déjà été sélectionnées par l'AwAC, la SPAQuE et l'ISSEP² et sont utilisées en Wallonie. La procédure développée ici ne devra donc être appliquée aux substances concernées que lorsque leurs VTRs devront être revues/actualisées.

Pour les substances non considérées dans le cadre de ce travail, les autorités compétentes gardent la liberté de développer leurs valeurs de référence, en vue de répondre aux demandes qui leur sont adressées. Elles veilleront toutefois à appliquer la présente procédure et à introduire un dossier de

² Certaines VTRs proposées font cependant encore l'objet de désaccord entre les instances consultées.

validation de la sélection de VTR(s) auprès du Comité VTR pour régulariser la situation dès que possible³.

³ L'AwAC conserve sa méthodologie propre pour la détermination des CQAs, incluant le principe de *standstill* et la vérification de l'adéquation des valeurs obtenues avec les concentrations réelles dans l'environnement.

2. Base de données contenant les VTRs validées en Wallonie

Les VTRs validées en Wallonie sont rassemblées dans une base de données appelée la BD VTRs, dont le SPW-ARNE a confié la gestion à l'ISSEP. Y sont renseignées, pour chaque VTR, *a minima* les informations suivantes : l'organisme wallon ayant effectué la sélection, la date à laquelle la VTR a été validée par le Comité VTR, l'approche utilisée pour opérer le choix (approche simplifiée versus élaborée, choix d'experts), une justification du choix des VTRs sélectionnées ainsi que les métadonnées y relatives, à savoir l'organisme producteur de la VTR, les caractéristiques de l'exposition à laquelle elle se rapporte (mode, voie, durée), la ou les étude(s) source(s), etc.

Via cette base de données, le SPW-ARNE met à disposition des acteurs wallons la liste des VTRs à utiliser en Wallonie pour les évaluations de risques sanitaires ainsi que pour l'établissement de normes, de valeurs guides ou de critères de qualité de l'environnement.

Des précautions d'usage sont parfois ajoutées. Elles donnent des informations au niveau des concentrations retrouvées dans l'environnement, du calcul de la VTR ou de l'utilisation de la VTR pour la gestion de l'environnement.

Les VTRs caractérisent le lien entre l'exposition de l'homme à une substance toxique et l'apparition ou l'occurrence d'un effet toxique (cf. définition à la section 1). Ainsi, les VTRs n'ont pas pour vocation de considérer la pollution olfactive ou photochimique, les limites analytiques, ni de protéger les matrices environnementales ou la biodiversité. Les VTRs ne tiennent pas non plus compte d'effets dus à des mélanges pouvant conduire à des interactions (ANSES, 2017). Chaque utilisateur veillera donc à considérer les VTRs pour ce qu'elles sont lors de leur usage, que ce soit pour une évaluation des risques ou lors de la constitution de valeurs limites dans les milieux.

La BD VTRs est consultable via le lien suivant : <https://bdvtr.issep.be/>.



3. Procédure simplifiée pour décider de la prise en compte du caractère cancérogène d'une substance


Cette section fixe la procédure qui permet de décider s'il y a lieu de rechercher des VTRs pour des effets cancérogènes pour la substance concernée.

Plusieurs organismes classent les substances chimiques selon leur caractère cancérogène. Pour statuer sur le caractère cancérogène d'une substance, 5 classifications sont à consulter :

- La classification de l'IARC :
<https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>
- La classification de l'Union européenne EC N°1272/2008 (EU-GHS) (voir, si disponible, « *Properties of concern* » et le « *Brief profile* ») :
<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>
ou encore le nouveau site ECHA-CHEM qui reprend les dossiers REACH :
<https://chem.echa.europa.eu/> (tenir compte du dossier « Lead »)
- La classification selon l'U.S. EPA (IRIS) :
<https://www.epa.gov/iris>
- La classification selon le National Toxicology Program (NTP), le 15th Report on Carcinogens :
<https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc/index.html>,
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf
- La classification de l'OEHA, *The Proposition 65 List* :
<https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list>

Une substance est à considérer comme cancérogène (**substances K**) si elle est cataloguée comme « cancérogène pour l'homme » ou « probablement cancérogène pour l'homme » dans au moins un des classements suivants :

IARC	groupe 1	« carcinogenic to humans »
	groupe 2A	« probably carcinogenic to humans »
	groupe 2B	« possibly carcinogenic to humans »
ECHA	Carc. 1A / H350	« may cause cancer » (basé sur données chez l'homme)
Classification C&L ou Properties of concern	Carc. 1B / H350	« may cause cancer » (basé sur données chez l'animal)
	Carc. 2 / H351	« suspected of causing cancer »
		Carcinogenic
		Suspected to be carcinogenic
US EPA, 1986	groupe A	« carcinogenic to humans »
	groupe B1	« probable human carcinogen – based on limited evidence of carcinogenicity in humans »
	groupe B2	« probable human carcinogen – based on sufficient evidence of carcinogenicity in animals »
	groupe C	« possible human carcinogen »

4  A majority of data submitters agree this substance is Carcinogenic

Les substances classées selon ce logo ne sont pas considérées cancérogènes, sauf exception dûment justifiée.

US EPA, 1996		« known/likely human carcinogen »
US EPA, 1999		« likely to be carcinogenic to humans »
US EPA, 2005	-	« carcinogenic to humans »
	-	« likely to be carcinogenic to humans »
	-	« suggestive evidence of carcinogenic potential »

Par contre, elle n'est pas à considérer comme cancérigène (**substances NK**) si elle est jugée probablement non cancérigène et si elle n'est pas reprise dans les listes de l'IARC, du NTP ni de l'OEHA :

US EPA, 1986	Groupe E	« evidence of noncarcinogenicity for Humans »
US EPA, 1996 et 2005	-	« not likely to be carcinogenic to humans »

La substance n'est pas classifiable (« - ») si elle est reprise dans les groupes suivants et qu'elle n'est pas reprise dans les listes du NTP ni de l'OEHA :

IARC	Groupe 3	« not classifiable as to its carcinogenicity to humans »
US EPA, 1986	Groupe D	« not classifiable as to human carcinogenicity »
US EPA, 1986 et 1999	-	« data are inadequate for an assessment of human carcinogenic potential »
US EPA, 1996	-	« carcinogenic potential cannot be determined »
US EPA, 2005	-	« inadequate information to assess carcinogenic potential »

Pour sélectionner une VTR pour des effets cancérigènes (ou sans seuil), il est proposé d'appliquer le raisonnement suivant (Logigramme 1) :

- Si la substance est classée comme non cancérigène pour l'homme et pour les animaux par toutes les institutions (**NK**), aucune analyse de la cancérigénicité ni sélection de VTR pour les effets cancérigènes ne doit être menée pour la substance concernée. Toutefois, si un métabolite de la substance est considéré comme cancérigène, il y a lieu de tenir compte des VTRs cancérigènes du métabolite pour la substance parent, si elles existent⁵.
- Si une substance est reprise comme cancérigène (**K**) dans au moins une base de données, il convient d'analyser son potentiel cancérigène et de sélectionner une VTR pour ces effets cancérigènes.
 - Si toutes les institutions de référence classent la substance de la même manière (toutes en type **K**), le choix de la (ou les) VTR(s) pour les effets cancérigènes peut se faire selon une approche par analyse simplifiée.
 - Si la procédure simplifiée ne permet pas de trouver de VTR pour les effets sans seuil alors que la substance concernée est réputée avoir des effets cancérigènes (substance « K »), l'opportunité de sélectionner des VTRs cancérigènes par une approche élaborée doit être analysée.

⁵ Par exemple, le MTBE n'est pas génotoxique en lui-même, mais un de ses métabolites, le tert-butyl alcool, est cancérigène. Le Comité VTR est d'accord que, dans ce cas de figure, il faut considérer la cancérigénicité du MTBE par voie orale, bien qu'elle soit indirecte.

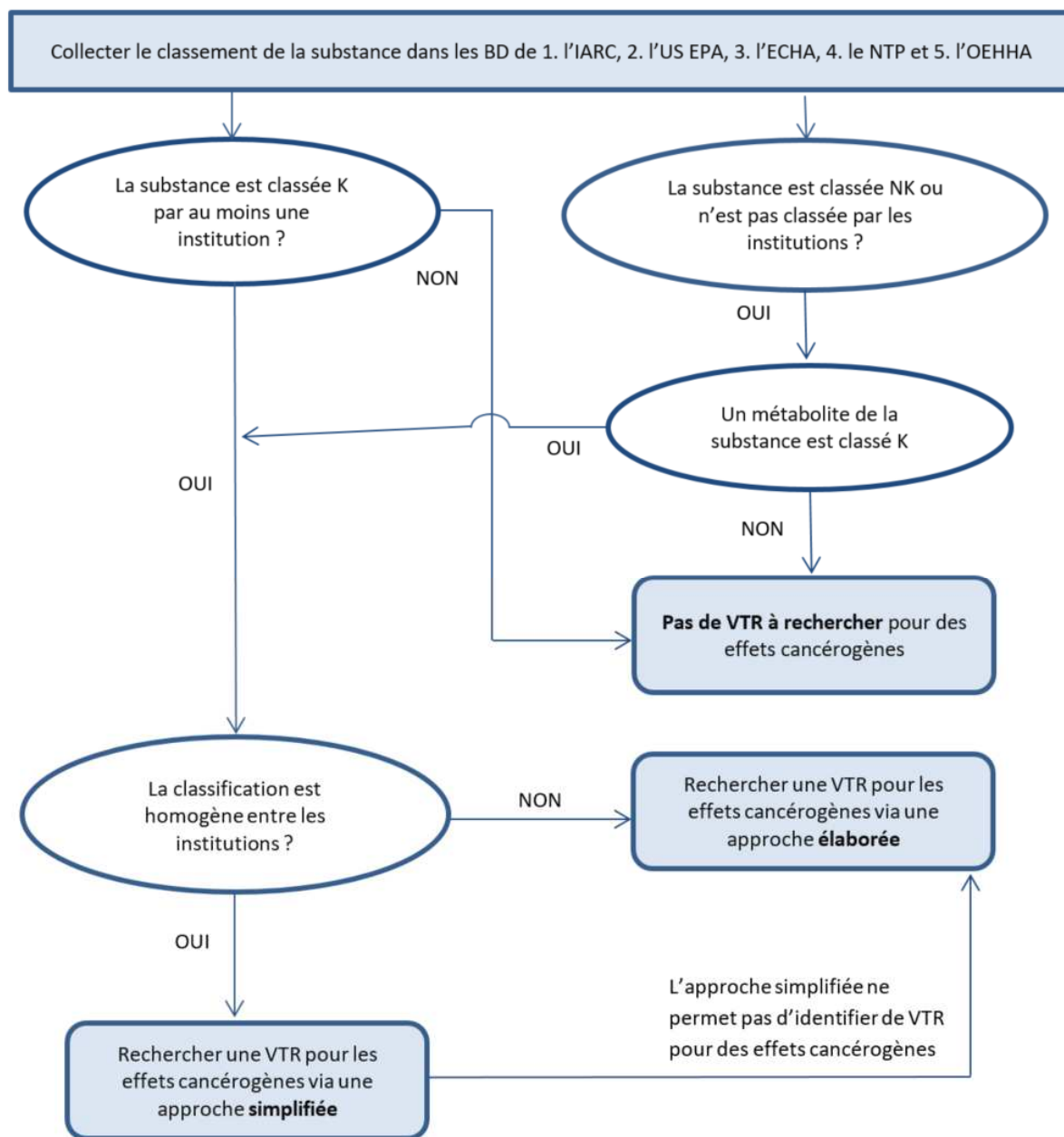
- Si la substance présente des effets cancérogènes à seuil, alors la VTR à seuil pour les effets cancérogènes sera adoptée si elle est plus précautionneuse que la VTR à seuil pour les autres effets critiques.
 - Si par contre, le classement par plusieurs institutions est contradictoire, alors la (ou les) VTR(s) pour les effets cancérogènes doivent être sélectionnées au terme d'une approche basée sur une analyse élaborée au cours de laquelle l'analyse des effets cancérogènes sera réalisée.
- Si une substance n'est pas classifiable au regard de sa cancérogénicité (« - »), il n'y a pas lieu de rechercher de VTR pour des effets cancérogènes.

Si une substance possède des effets à seuil et des effets sans seuil, une VTR doit être recherchée pour chaque type d'effet. La VTR pour un effet sans seuil pour la voie concernée doit avoir été établie sur base d'une étude sur les effets sans seuil, même dans le cas d'une procédure par analyse simplifiée.

Lorsqu'une VTR sélectionnée correspond à un effet local, il y a lieu de le préciser. Lorsque des effets systémiques et locaux sont observés, ces deux types d'effets doivent être distingués. Dans la mesure du possible, une VTR doit être sélectionnée pour les deux types d'effet. La dérivation voie-à-voie de VTR à partir d'un effet local est inappropriée.

A noter que certaines institutions ne renseignent pas un « risque unitaire » ou un « *slope factor* » comme VTR pour les effets sans seuil mais une valeur correspondant à un niveau de risque acceptable défini (eg. 10^{-5} pour les ESLs du TCEQ). Les différents types de valeurs de référence peuvent être comparés à condition de prendre en compte le niveau de risque considéré.

LOGIGRAMME 1 : prise en compte du caractère cancérogène d'une substance



4. Procédure pour la sélection de VTRs à utiliser en Wallonie

La procédure pour choisir les VTRs à utiliser en Wallonie prévoit deux niveaux d'approche : l'approche par analyse simplifiée et l'approche fondée sur une analyse élaborée.

L'**approche par analyse simplifiée** consiste à sélectionner une VTR parmi les VTRs disponibles dans une liste définie⁶ de bases de données (BD) proposées par des institutions reconnues. Les VTRs sont recherchées en priorité dans les BD proposées par des institutions de niveau 1 et de niveau 2. Lorsqu'aucune VTR n'est disponible dans celles-ci, l'analyse simplifiée peut inclure la sélection d'une VTR proposée par une agence de niveau 3. Les VTRs sont collectées, accompagnées de quelques informations complémentaires (étude source, type d'étude, espèce étudiée, facteurs d'incertitude), avec une analyse basée sur des critères conventionnels et préétablis.

L'**approche fondée sur une analyse élaborée** consiste à définir une VTR sur base d'un examen minutieux du profil toxicologique de la substance et de la manière dont les VTRs disponibles ont été élaborées ou, à défaut, de la manière dont les doses critiques ou Points de Départs (PoDs) ont été déterminés. Lorsqu'aucune VTR n'est disponible dans les BD d'institutions reconnues, l'analyse élaborée peut inclure la dérivation/construction d'une VTI (Valeur Toxicologique Indicative) à partir de données toxicologiques brutes (PoDs), à partir de méthodes alternatives (ex : QSAR, *read across* ...) ou de VR issues de BD de niveau 3 (ex : VLEP). L'approche élaborée doit être appliquée lorsque l'approche par analyse simplifiée ne permet pas d'identifier une VTR ou lorsque la mise en œuvre du protocole pour définir la cancérogénicité ne débouche pas sur une conclusion claire.

La validité d'une VTR sélectionnée, par une approche élaborée comme par approche simplifiée, court jusqu'à ce que le Comité VTR estime nécessaire de la revoir (nouvelle publication par les institutions de niveau 1, informations nouvelles issues de la recherche scientifique, nouveau contexte d'utilisation de la substance ...). Si une VTR doit être modifiée à la lumière de nouvelles informations, l'approche par analyse simplifiée ou l'approche fondée sur une analyse élaborée sera appliquée, suivant les cas.

⁶ Cette liste pourrait être actualisée au fil du temps.

4.1. APPROCHE PAR ANALYSE SIMPLIFIEE

En première approche, le choix des VTRs se fera selon une approche dite simplifiée, sur base d'une évaluation des VTRs disponibles dans une liste définie de bases de données selon des critères préétablis.

Première étape : recensement des VTRs

L'approche par analyse simplifiée débute par le recensement des VTRs appropriées telles que reprises sur les sites internet des institutions mentionnées ci-dessous.

Les VTRs des substances doivent être recherchées sur base de leur numéro CAS. Pour les inorganiques, il est toutefois recommandé d'effectuer la recherche de VTRs sur base des numéros CAS des différentes formes et de leur nom respectif, et de spécifier la (ou les) forme(s) à (aux) laquelle(s) se rapportent les VTRs.

Les VTRs appropriées sont celles se référant à la voie (inhalation, ingestion, cutanée) et à une durée d'exposition chronique (ou, à défaut, subchronique).

Pour les substances « K », la procédure prévoit la sélection d'une VTR pour les effets sans seuil pour la voie d'exposition considérée (cf. chapitre 3).

Les VTRs sont collectées accompagnées de quelques informations complémentaires (étude source, type d'étude, espèce étudiée, effet critique, facteurs d'incertitude) reprises à l'Annexe 1. Cette annexe présente le canevas de rapport proposé pour le rapportage de sélection de VTRs par la procédure simplifiée.

Les institutions dont les bases de données doivent être consultées sont celles qui sont retenues par le VITO, l'INERIS, l'ANSES, l'OVAM et l'AwAC dans leur propre procédure de choix de VTRs et celles reprises par WHO dans le *Human Health Risk Assessment Toolkit* (WHO, 2021). Dans la procédure simplifiée, ces bases de données sont classées en deux catégories : premier et deuxième niveau, en fonction de leur caractère supranational ou non et de l'importance du processus de validation par des pairs (« peer-review ») mis en place. En effet, l'élaboration de VTRs doit suivre une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes. Cette démarche doit s'appuyer sur des méthodes de travail faisant l'objet d'un consensus scientifique et faisant appel à une expertise approfondie et pluridisciplinaire (ANSES, 2017).

Bases de données de niveau 1

- WHO (OMS) (inclut IARC/JECFA/JMPR/CICAD ...)
- EFSA
- EU Pesticides
- US EPA (IRIS et HHBP)
- ATSDR
- OEHHA

Bases de données de niveau 2

- US EPA PPRTV
- ANSES
- Santé Canada
- RIVM

- EGLE⁷ (Etat du Michigan)
- TCEQ⁸ (Etat du Texas)

Les sites internet à partir desquels les bases de données de ces institutions sont consultables ainsi que les types de VTRs qu'elles fournissent sont repris dans les tableaux 1 et 2.

Lorsqu'aucune VTR n'est disponible dans les bases de données de niveau 1 ou 2, l'analyse simplifiée peut inclure la sélection d'une VTR proposée par une agence de niveau 3 (cf. Tableau 3).

Les valeurs supprimées ou abrogées (« withdrawn ») ne sont plus éligibles, ni les VTRs dérivées d'une VTR abrogée.

Certaines valeurs doivent être adaptées (conversion des unités) :

- WHO (OMS) : Si la VTR est déterminée sur base d'une VG dans l'eau de boisson, utiliser la formule de conversion :

$$\text{VTR (mg/kg.j)} = \text{VG (mg/L)} * 2 \text{ (L/j)} / 60 \text{ (kg)} / \text{facteur d'allocation}^9 \text{ (\%)}$$

- EFSA : Si la VTR est de type « Tolerable weekly intake » (TWI) ou « Provisional tolerable monthly intake » (PTMI), utiliser les formules de conversion suivantes :

$$\text{VTR (mg/kg.j)} = \text{TWI (mg/kg/semaine)} / 7 \text{ (j/semaine)}$$

$$\text{VTR (mg/kg.j)} = \text{PTMI (mg/kg/mois)} * 12 \text{ (mois/an)} / 365 \text{ (j/an)}$$

- EFSA : Si BDML 05 : Pas de formule de conversion applicable d'office. La construction d'une VTR à partir d'un BDML sort du cadre d'une approche simplifiée. Il y a lieu de recourir à une approche élaborée.
- Pour les ESLs proposés par TCEQ, utiliser la formule suivante pour la conversion en risque unitaire (« Unit Risk ») pour les effets sans seuil :

$$\text{Inhalation Unit Risk (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1} = 10^{-5} / \text{ESLs (}\mu\text{g/m}^3\text{)}$$

Les ReVs chroniques peuvent être utilisées telles quelles ($\mu\text{g/m}^3$).

- Pour les IRSLS proposés par EGLE, utiliser la formule suivante pour la conversion en risque unitaire (« Unit Risk ») pour les effets sans seuil :

$$\text{Inhalation Unit Risk (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1} = 10^{-6} / \text{IRSLS (}\mu\text{g/m}^3\text{)}$$

Les ITSLS, pour les effets à seuils, peuvent être utilisés tels quels, sans conversion.

- S'il n'y a pas de VTR chronique pour une substance et voie d'exposition donnée ou si une VTR subchronique est basée sur une étude source plus récente que les VTRs chroniques, la VTR subchronique, lorsqu'elle existe, peut être retenue avec un facteur de conversion de 10 par défaut. Un facteur moins précautionneux peut être utilisé sous réserve d'une justification adéquate.
- L'établissement de VTR cutanée par les organismes pourvoyeurs de VTRs est très rare. Dans ce contexte et au cas où l'établissement d'une VTR cutanée s'avèrerait nécessaire, il revient à l'utilisateur de la base de données de définir cette VTR en considérant en première approche

⁷ Sous réserve d'obtention des « supporting documents » expliquant le choix de la VTR.

⁸ Sous réserve d'obtention des « supporting documents » expliquant le choix de la VTR.

⁹ Contribution de l'eau de boisson à l'exposition journalière : par défaut à 20% sauf autre information dans le document de référence.

la VTR orale et/ou inhalatoire, avec équilibre entre les voies le cas échéant, affectée ou non d'un facteur d'absorption.

Tableau 1 - Institutions productrices de VTRs de niveau 1, sites internet et types de VTRs disponibles.

Niv	Institution	Nom de la VTR / VR	Voie d'exposition	Site internet	Indications pour rechercher la VTR
1	WHO	AQG, unit risks	Inhalation	https://www.who.int/publications/ https://www.who.int/publications/i/item/9789289013581	Télécharger le document « Air Quality Guidelines for Europe, 2 nd edition (2000) » et y chercher les valeurs guides. Si le lien d'accès au rapport ne fonctionne pas (2 ^e lien), consulter les publications de l'OMS (1 ^{er} lien) et effectuer une recherche avec le nom du rapport.
1	WHO	IAQG	Inhalation	https://www.who.int/publications/ https://www.who.int/publications/i/item/9789289002134	Chercher les valeurs guides dans le document « WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants (2010) » (benzène, CO, formaldéhyde, naphtalène, NO ₂ , HAPs, radon, tri- et tétra-chloro-éthylène) Si le lien d'accès au rapport ne fonctionne pas (2 ^e lien), consulter les publications de l'OMS (1 ^{er} lien) et effectuer une recherche avec le nom du rapport.
1	WHO	GV	Orale	https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064	Chercher les valeurs guides dans le document « WHO's Guidelines for Drinking water quality, 4th edition incorporating the 1 st and the 2 nd addenda (2022) »
1	WHO/ JECFA	TDI, TWI	Orale	https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa)/publications	Chercher dans les publications du JECFA sur les additifs alimentaires
1	WHO / CICAD	TDI, TC	Orale, Inhalation	https://www.inchem.org/pages/cicads.html	Chercher dans la base de données IPCS INCHEM si un rapport CICAD est disponible pour la substance recherchée.

Niv	Institution	Nom de la VTR / VR	Voie d'exposition	Site internet	Indications pour rechercher la VTR
1	WHO / JMPR	ADI	Orale	https://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/	Chercher dans la base de données des résidus de pesticides
1	EFSA	TDI, TWI, PTMI	Orale	https://www.efsa.europa.eu/fr/data-report/chemical-hazards-database-openfoodtox	Base de données OpenFoodTox Chercher le document « Scientific Opinion » pour la substance concernée. Y chercher TDI, TWI ou PTMI.
1	US EPA – IRIS	RfC, RfD, Inhalation Unit Risk, Oral Slope Factor	Inhalation, Orale	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/atoz.cfm?list_type=alpha	Base de données en ligne. Recherche par nom ou # CAS.
1	ATSDR	MRL	Orale, Inhalation	http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/index.html	Base de données en ligne, recherche par #CAS ou par nom. Documents de référence disponibles (Toxicological Profile). Ouvrir le lien vers la liste des MRLs (List of ATSDR MRLs) : Tableau reprenant la liste des MRLs établis par l'ATSDR.
1	EU Pesticides	ADI	Orale	https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN	Chercher l'ADI pour la substance active étudiée.
1	US EPA HHBP – pesticides	Chronic or Lifetime PAD (RfD), Cancer Quantification Values (CSF)	Inhalation, Orale	https://www.epa.gov/sdwa/human-health-benchmarks https://www.epa.gov/sdwa/2021-human-health-benchmarks-pesticides	Tableau en ligne (dernière mise à jour en 2021). L'EPA a élaboré des valeurs de référence pour la santé humaine pour 430 pesticides dans l'eau potable pour le stade de vie le plus sensible. Le tableau comprend également des valeurs de référence pour le cancer (CSF) pour 48 pesticides.

Niv	Institution	Nom de la VTR / VR	Voie d'exposition	Site internet	Indications pour rechercher la VTR
1	OEHHA	REL, Oral slope factors (OSF), Inhalation unit risks (IUR)	Orale, Inhalation	http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp https://ww2.arb.ca.gov/resources/documents/consolidated-table-oehha-carb-approved-risk-assessment-health-values (dernière mise à jour : octobre 2023)	<p>Base de données en ligne, recherche par #CAS ou par nom :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tableau récapitulatif des REL pour les effets à seuil. - Tableau récapitulatif des Slope Factors pour les effets sans seuil. <p>Prendre la valeur la plus récente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choisir la date de la <i>Consolidated table</i> (actuellement : octobre 2023), plus précise, si disponible ; - Sinon, prendre la date de révision du document (ex : 2011 pour l'Annexe B de l'Air Toxics Hot Spots Program). <p>Les documents de référence des Public Health Goals (PHGs) peuvent également fournir des VTRs.</p>

Tableau 2 - Institutions productrices de VTRs (VRs) de niveau 2, sites internet et types de VTRs (VRs) disponibles.

Niv	Institution	Nom de la VTR / VR	Voie d'exposition	Site internet	Indications pour rechercher la VTR
2	US EPA – PPRTV	RfC, RfD, pRfC, pRfD	Orale, Inhalation	https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/atoz.cfm	Liste de substances par ordre alphabétique. Documents de référence téléchargeables. Chercher les RfC (ou pRfC) et RfD (ou pRfD).
2	ANSES	VTR	Orale, Inhalation	https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses	<p>Consulter le Tableau excel des VTRs sélectionnées par l'ANSES (à télécharger), car il est plus complet que la BD en ligne.</p> <p>Base de données en ligne pour télécharger le rapport pour la substance concernée (quand disponible).</p>
2	SANTE CANADA	TDI, TC, AQT, TD ₀₅ , unit risks	Orale, Inhalation	https://publications.gc.ca/collections/collection_2021/sc-hc/H129-108-2021-fra.pdf https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/qualite-eau/recommandations-qualite-eau-potable-canada-tableau-sommaire.html	<p>Document disponible en ligne « L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada : Valeurs toxicologiques de référence » version 3.0 » (2021).</p> <p>Rapports de Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada disponibles pour 69 substances</p>
2	RIVM	MPR : TDI, TCA, CRoral, CRinhal	Orale, Inhalation	https://rivm.openrepository.com/handle/10029/257605 https://rivm.openrepository.com/handle/10029/255484	Rapports RIVM 711701025 de Baars & al (2001) et 711701025/2009 de Tiesjema & Baars (2009) à télécharger.

Niv	Institution	Nom de la VTR / VR	Voie d'exposition	Site internet	Indications pour rechercher la VTR
2	EGLE	<ul style="list-style-type: none"> Substance NK : ITSLs, Substance K : 10^{-6}/IRSLs, 10^{-5}/RSLs, unit risks 	Orale, Inhalation	https://www.michigan.gov/egle/about/Organization/Air-Quality/air-toxics → Screening Levels → Lists of existing TACs : Choisir le type de fichier souhaité. Toxics ITSL/IRSL Excel Spreadsheet ou Screening Level List (Sorted by CAS No.) (pdf)	Fichier excel ou pdf à télécharger. Tenir compte préférentiellement des valeurs annuelles pour les effets cancérigènes et des valeurs journalières pour les effets à seuil. Les ITSLs établies sur 8h sont à considérer comme des valeurs subchroniques.
2	TCEQ	<ul style="list-style-type: none"> Substance NK : ESL, ReV Substance K : 10^{-5}/LT ESL, unit risk (URF) 	Inhalation	https://www17.tceq.texas.gov/tamis/index.cfm?fuseaction=home.welcome https://www.tceq.texas.gov/toxicology/dsd/final	Créer un rapport sur base du #CAS ou du nom de la substance. Considérer préférentiellement les ESLs sur le long-terme et définitives. Development Support Documents où se trouve la dérivation des VTRs.

Tableau 3 : Liste non exhaustive d’organismes de niveau 3 qui proposent des VRs

Niv	Institution	Nom de la VR	Voie d'exposition	Site internet	Indications pour rechercher la VR
3	ANSES	VGAI	Inhalation	https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vgai	Tableau disponible en ligne. VGAI pour 14 substances. Dernière mise à jour en 2021.
3	ECHA	DNEL	Orale, Inhalation	https://chem.echa.europa.eu/	Tenir compte du dossier « Lead » Considérer uniquement les DNEL pour une exposition chronique en population générale
3	RIVM	Lucht MTR, lucht VR, Grenswaarde binnenluchte	Inhalation	https://rvszoeksysteem.rivm.nl/	Effectuer une recherche sur base du #CAS. Lorsqu'elle est disponible, préférer la MTR, en 2 ^e choix la VR, et en dernier choix la <i>Grenswaarde binnenlucht</i> .
3	OEHHA	NSRL (cancer) MADL (reprotox)	Orale, Inhalation	https://oehha.ca.gov/chemicals	Uniquement en l'absence de VTRs de niveau 1.
3	Danish EPA	TDI	Orale	https://eng.mst.dk/chemicals/	Publications sur certains polluants spécifiques dans les articles, pesticides ou biocides.
3	ODEQ	ABC	Inhalation	https://www.oregon.gov/deq/aq/air-toxics/pages/benchmarks.aspx https://secure.sos.state.or.us/oard/viewSingleRule.action?ruleVrsnRsn=283437	Tableau pdf accessible en ligne (2018).
3	NYSDEC	AGC (annual guideline concentration)	Inhalation	https://extapps.dec.ny.gov/docs/air_pdf/dar1.pdf	Tableau mis à jour en 2021
3	University of Hertfordshire – PPDB	ADI	Orale	https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm	Base de données en ligne. Recherche par nom ou # CAS. Section “Human Health and Protection”
3	...				

De nombreuses VTRs et les références des études sources qui ont conduit à leur détermination peuvent rapidement être recensées par le biais des moteurs de recherche¹⁰ des sites internet suivants :

- INCHEM database de WHO IPCS : <http://www.inchem.org>
- Portail des substances chimiques de l'INERIS: <https://substances.ineris.fr/>

Cette étape, bien que rapide, doit néanmoins se faire avec toute l'attention et la minutie nécessaire afin de s'assurer de la pertinence réelle des VTRs proposées par celles-ci.

Pour les substances pour lesquelles les bases de données de niveau 1, 2 et 3 ne renseignent pas de VTRs/VRs, il y a lieu de passer à l'approche élaborée.

Deuxième étape : sélection de VTRs

Les VTRs collectées à la première étape sont analysées sur base de critères conventionnels et préétablis décrits ci-dessous.

- **Lorsqu'une seule VTR est disponible dans les bases de données pour une voie et un type d'effet, cette VTR est retenue** à moins d'être jugée inadéquate. Le cas échéant, l'exclusion de la VTR doit être justifiée.
- **Lorsque plusieurs VTRs sont disponibles pour une même voie et un même type d'effet, on sélectionne la VTR selon le processus décrit ci-dessous et schématisé dans le Logigramme 2.**

Lorsque pour une voie d'exposition et une substance donnée, seule une VTR subchronique est disponible, on sélectionne cette VTR subchronique avec un facteur de conversion de 10, par défaut. Un facteur moins précautionneux peut être utilisé sous réserve d'une justification adéquate. Lorsque des VTRs chroniques et subchroniques existent, les VTRs chroniques sont préférées, sauf justification (ex : études sources de même durée mais étude source plus récente pour la VTR subchronique).

Lorsque des effets systémiques et locaux sont observés, une VTR doit être sélectionnée pour les deux types d'effet. Lorsqu'une VTR sélectionnée correspond à un effet local, il y a lieu de le préciser.

Si une substance possède des effets à seuil et des effets sans seuil, une VTR doit être recherchée pour chaque type d'effet. Si la procédure simplifiée ne permet pas de sélectionner de VTR pour les effets sans seuil alors que la substance concernée est réputée avoir des effets cancérigènes (substance K), il y a lieu de passer à la procédure élaborée pour les VTRs concernées. Le chapitre 3 fixe la procédure qui permet de décider s'il y a lieu de rechercher des VTRs pour des effets cancérigènes pour la substance concernée.

a. Lorsque plusieurs VTRs sont disponibles, on sélectionne en priorité celle(s) provenant d'une base de données de **premier niveau**.

- i. Si une seule VTR récente¹¹ est fournie, on choisit cette VTR.
- ii. Si les bases de données renseignent plusieurs VTRs récentes différentes, on retient la plus sécuritaire.

b. Lorsqu'aucune VTR n'est renseignée dans les bases de données de premier niveau, mais que des VTRs sont disponibles dans les bases de données de **second niveau** :

- i. Si une seule VTR récente est disponible, alors on retient cette VTR.
- ii. Si plusieurs VTRs récentes sont disponibles, alors on sélectionne la plus sécuritaire.

¹⁰ Lorsqu'il est recouru à ces moteurs de recherche, il est vérifié que les données qu'ils génèrent sont à jour.

¹¹ La date prise en compte est la date de réévaluation de la VTR, lorsqu'elle existe, ou, à défaut, sa date d'élaboration.

- iii. Si aucune VTR récente n'est disponible et qu'une seule VTR ancienne est disponible, alors on choisit cette VTR ancienne.
- iv. Si aucune VTR récente n'est disponible et que plusieurs VTRs anciennes sont disponibles, alors on choisit la VTR ancienne la plus sécuritaire.

c. Lorsque plusieurs VTRs de premier niveau sont disponibles mais qu'aucune n'est récente (≤ 10 ans) :

- Si une seule VTR récente (≤ 10 ans) est disponible dans les bases de données de second niveau, alors cette VTR est retenue.
- Si plusieurs VTRs récentes (≤ 10 ans) sont disponibles dans les bases de données de second niveau, alors on sélectionne la plus sécuritaire.
- Si aucune VTR récente (≤ 10 ans) n'est disponible dans une base de données de second niveau, mais qu'au moins une VTR ancienne de premier niveau est disponible, alors on choisit la VTR ancienne de niveau 1 la plus sécuritaire.

d. Lorsqu'aucune VTR n'est disponible dans les bases de données de premier et de second niveau, alors il est proposé de consulter les bases de données de **troisième niveau** contenant des VRs établies dans un objectif de protection de la santé. Le processus de sélection des VRs à utiliser en Wallonie s'organise ensuite suivant les principes adoptés pour choisir les VTRs :

- Si une seule VR récente est disponible dans les bases de données de troisième niveau consultées, cette VR est sélectionnée.
- Si plusieurs VRs récentes sont disponibles dans les bases de données de troisième niveau consultées alors la VR la plus sécuritaire est retenue.
- Si en l'absence de VRs récentes, une seule VR ancienne est disponible, alors on la choisit.
- Si en l'absence de VRs récentes, plusieurs VRs anciennes sont disponibles alors la VR la plus sécuritaire est adoptée.

Le recours à des VRs issues de BD de 3^e niveau doit se faire avec toute l'attention et la minutie nécessaire afin de s'assurer de la pertinence réelle des VRs disponibles.

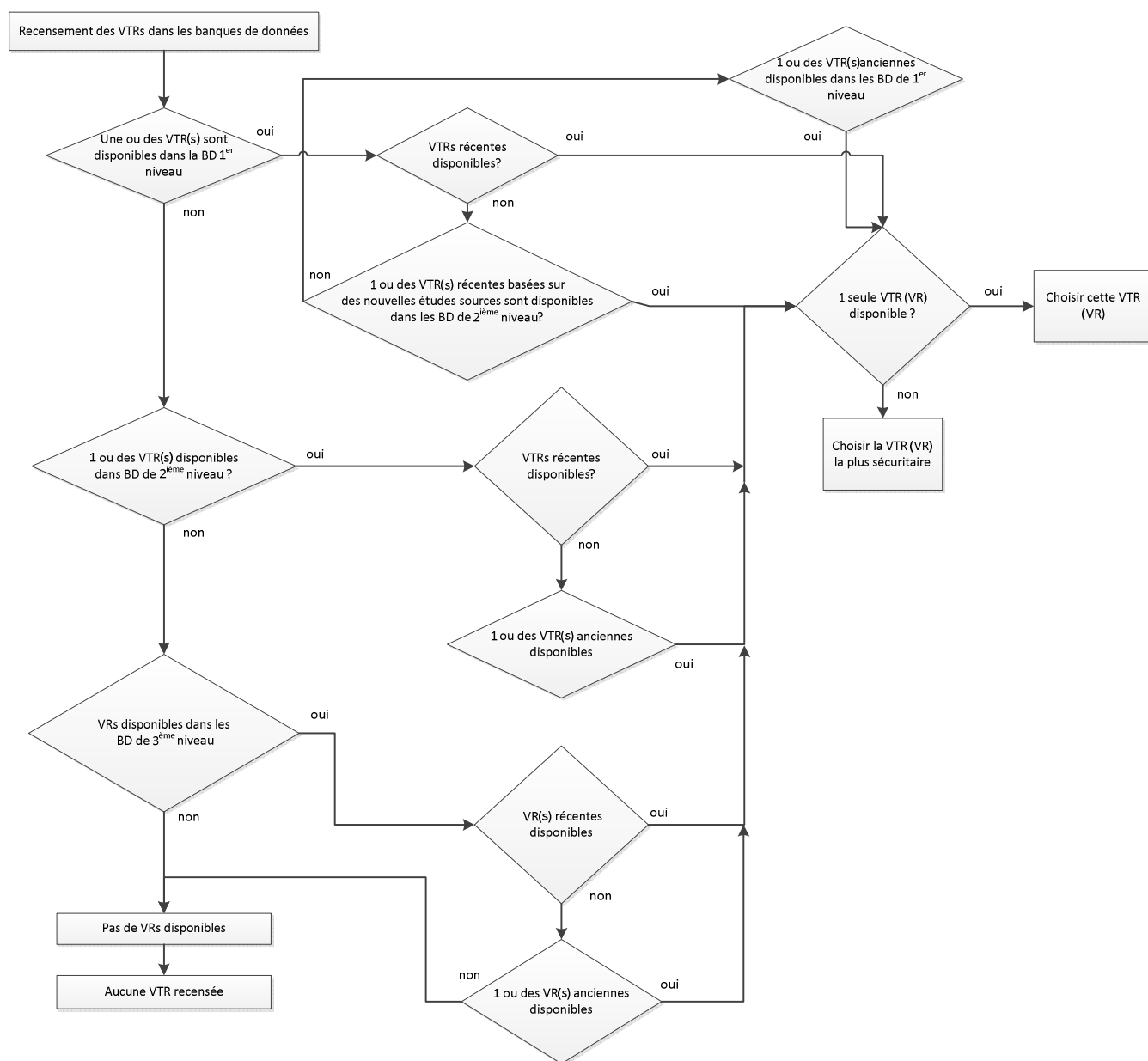
Lorsqu'aucune VTR/VR n'est disponible dans les bases de données de premier niveau, second et troisième niveau, l'approche simplifiée n'est plus pertinente et il convient de recourir à l'approche élaborée.

L'approche simplifiée est schématisée dans le Logigramme 2.

L'approche simplifiée pour sélectionner des critères toxicologiques associés à la santé, telle que décrite ici et basée sur le classement des organismes et sur les dates de publication de VTRs, présente naturellement des limites. Lorsque les valeurs de plusieurs VTRs pour un même effet et une même voie d'exposition ne sont pas cohérentes, il y a lieu de s'interroger sur la pertinence des valeurs trouvées et d'en écarter si nécessaire, en justifiant les raisons. A défaut de consensus sur la VTR à retenir, l'approche élaborée sera appliquée.

La ou les VTR(s) sélectionnée(s) au terme du processus devront nécessairement être validées par le Comité VTR à l'issue du processus.

LOGIGRAMME 2 - Sélection de la VTR « par procédure simplifiée » pour une voie d'exposition et un type d'effet donné



4.2. APPROCHE FONDÉE SUR UNE ANALYSE ELABOREE

Cette approche est à appliquer lorsque la mise en œuvre de l'approche par analyse simplifiée ne permet pas de retenir une VTR, en l'absence de VTRs proposées par des institutions reconnues ou lorsque la mise en œuvre du protocole pour définir la cancérogénicité ne débouche pas sur une conclusion claire.

Dans ce cas, la VTR la plus appropriée et donc la moins contestable doit être choisie sur base d'une analyse en profondeur des données disponibles, des études sources qui ont été utilisées par les organismes producteurs de VTRs et de la façon dont elles ont été élaborées. La procédure proposée est analogue à celle prévue au niveau 2/3 de la procédure de l'ANSES (2012) et reprise au niveau de la procédure du VITO (De Brouwere K & Cornelis C, 2016 ; De Brouwere et al., 2020).

Pour un grand nombre de substances, néanmoins, les organismes reconnus ne proposent pas de VTR parce que les données toxicologiques sur ces dernières sont trop parcellaires pour produire une VTR répondant aux critères de qualité de ces organismes et/ou que les organismes de référence n'ont pas encore inscrit l'étude approfondie de cette substance dans leur programme.

A ce titre, le Comité VTR peut être amené à proposer des Valeurs Toxicologiques Indicatives (VTI). En effet, le Comité VTR ne dispose pas des ressources (budgétaires, experts toxicologues) des institutions reconnues dans la publication de VTRs (US EPA IRIS, ATSDR ...) qui lui permettraient d'étudier les substances de manière aussi approfondie. Les valeurs toxicologiques qu'il sera amené à proposer ne seront dès lors pas aussi robustes que celles proposées par ces institutions.

L'approche élaborée pour la sélection de VTRs et le développement de VTIs fera l'objet d'un rapport spécifique.

5. Comité VTR

Un comité, appelé Comité VTR, a été constitué pour mettre en œuvre la procédure de sélection des VTRs au niveau de la Wallonie. Ce comité est composé de représentants de l'AwAC, du SPW-ARNE (CPES, DAS, DPS, DESU, DESO...), de la SPAQuE et de l'ISSeP.

En fonction des besoins, le Comité VTR peut s'adjoindre le concours d'experts extérieurs, notamment toxicologues, pour réaliser les missions qui lui sont confiées. Ces experts sont désignés par consensus au sein de ce comité.

Le comité a en charge la sélection des VTRs à appliquer en Wallonie et la révision des VTRs existantes en fonction des nouvelles connaissances scientifiques acquises. Pour ce faire, il réalise la veille scientifique qui s'impose. En particulier, les bases de données de niveau 1 sont révisées régulièrement pour vérifier si de nouvelles VTRs ont été publiées ou si des VTRs ont été mises à jour. Le cas échéant, cela entraîne d'appliquer à nouveau le protocole aux VTRs concernées dans la BD VTRs de la Wallonie et de mettre à jour la valeur correspondante si nécessaire.

La validité d'une VTR sélectionnée, par une approche élaborée comme par approche simplifiée, court jusqu'à ce que le Comité VTR estime nécessaire de la revoir (nouvelle publication par les institutions de niveau 1, informations nouvelles issues de la recherche scientifique, nouveau contexte d'utilisation de la substance ...).

L'approche à mettre en œuvre (par analyse simplifiée ou élaborée) dépend, comme décrit dans le protocole, du contexte dans lequel la VTR à sélectionner doit être utilisée.

Le rôle du Comité VTR est de sélectionner les VTRs mais pas de décider de l'utilisation qui en est faite par les différentes institutions membres du Comité. Ces derniers établissent leur raisonnement propre pour dériver des valeurs guide de la qualité des milieux, que ce soit dans l'air, dans l'eau ou dans les sols.

Le comité travaille de manière collégiale. La procédure de sélection (révision) est amorcée par une ou plusieurs institutions membres du Comité VTR de son (leur) initiative propre ou à la demande d'un autre acteur wallon. Pour ce faire, elle(s) prend (prennent) en charge la rédaction de la première version du dossier de rapportage de la procédure de sélection d'une VTR (cf. Annexe 1). Ce dossier est transmis pour avis et remarques à l'ensemble des membres du Comité VTR. Un rapport exhaustif reprenant l'ensemble des avis est réalisé et mis à la disposition du Comité. Sur base des avis et remarques transmises et en privilégiant la concertation, le Comité sélectionne, par consensus, la VTR à appliquer en Wallonie dans les délais qu'il se sera fixé de commun accord au moment de l'introduction du dossier de sélection ou, à défaut, dans un délai de 30 jours.

Dans le cas où tous les membres du comité ne parviennent pas à se mettre d'accord sur la VTR à adopter, celle-ci est choisie à la majorité. Si un des membres du Comité considère toutefois que la VTR proposée n'est pas acceptable, la procédure est suspendue et un rapport complet et exhaustif de la situation et des raisons de cette divergence est exposé au Ministre ayant en charge l'Environnement.

La procédure est reprise une fois que l'avis du Cabinet du Ministre a été rendu.

L'ISSeP est en charge de la coordination et du secrétariat du Comité VTR.

En fonction des travaux, le Comité analysera également la pertinence de la procédure proposée et pourra proposer des adaptations de manière à optimiser celle-ci.

Références

- **AFSSET, 2010.** Valeurs toxicologiques de référence. Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Auto-saisine Afsset n° « 2004/AS16 », mars 2010.
- **ANSES, 2017.** Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de l'Anses. Rapport d'expertise collective, Saisine n° 2017-SA-0016, 2017.
- **ANSES, 2012.** Valeurs sanitaires de Référence (VR). Guide des pratiques d'analyse et de choix. Rapport ANSES, 2012.
- **Baars A J, Theelen R M C, Janssen P J C M, Hesse J M, van Apeldoorn M E, Meijerink M C M, Verdam L, Zeilmaker M J, 2001.** Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701025.
- **De Brouwere K, Van Holderbeke M, Cornelis Ch, 2020.** Protocol for the selection of health-based reference values (RV). Report from VITO under the authority of the Flemish Agency for Care and Health.
- **De Brouwere K & Cornelis C, 2016.** Protocol for the selection of health-based reference values (RV). Study accomplished under the authority of the Flemish Agency for Care and Health. Rapport VITO 2016/MRG/R/0469.
- **INERIS, 2006.** Pratique INERIS de choix des valeurs toxicologiques de référence dans les évaluations de risques sanitaires. Rapport d'étude 21/03/2006 N°INERIS-DRC-05-41113-ETSC/R01a.
- **Remy S. 2016.** Développement d'une Procédure pour la sélection des valeurs toxicologiques de référence et la prise en compte du caractère cancérigène d'un polluant. Analyse comparative des pratiques mises en œuvre dans les pays et régions limitrophes. Rapport ISSEP N°01881.
- **Santé Canada, 2021.** L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada, Valeurs toxicologiques de référence (VTR), version 3.0.
- **Tiesjema B & Baars A J, 2009.** Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. RIVM report 711701092/2009.
- **US EPA, 1986.** Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/R-00/004.
- **US EPA, 1996.** Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/600/P-92/003C.
- **US EPA, 1999.** Revised Draft Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. NCEA-F-0644.
- **US EPA, 2005.** Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F
- **WHO Regional Publications, 2000.** European Series, No. 91. Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition.
- **WHO, Regional Office for Europe, 2010.** WHO Guidelines for indoor air quality: Selected Pollutants.
- **WHO, 2020.** Guidelines for Drinking-water Quality – 4th edition with first and second addenda.
- **WHO, 2021.** WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards, second edition. Geneva: World Health Organization, 2021 (IPCS Harmonization Project Document No.8). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Annexe I : Canevas de rapportage pour la sélection de VTRs par procédure simplifiée

Le canevas de rapport suivant est proposé pour le rapportage de sélection de VTR(s) par une approche simplifiée.



Nom de la substance – N°CAS

Dossier de rapportage de sélection de VTRs par procédure simplifiée

Organisme ou institution qui effectue la sélection :

Date de sélection par le Comité VTR : ... / ... /

Sélection réalisée suivant la **procédure** simplifiée / élaborée (n° rapport RAP-23-01340).

Informations générales

- Nom (IUPAC¹²) de la substance :
- N° CAS :
- Synonymes :
- Formule chimique :
- Perturbateur endocrinien (*biffer les mentions inutiles*) : non répertorié dans la TEDX list / répertorié dans la TEDX list / repris dans l'ED list

Description de la situation dans laquelle cette VTR a été sélectionnée

- Contexte :
- Justification du choix par analyse simplifiée :

Classification de la cancérogénicité (Chapitre 3)

Agence	Date d'élaboration	Date de révision	Classification	K/ NK/ -	Source (hyperlink)
IARC					
ECHA					
US EPA					
NTP					15 th RoC
OEHHA					Proposition 65

¹² Se référer à PubChem : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

➔ Conclusion : sélectionner une ou plusieurs VTR(s) pour un effet cancérogène (*biffer la mention inutile*) ? **oui/non**

Choix par analyse simplifiée de la (des) VTR(s)

✓ VTR ORALE à seuil

	Type VTR	Valeur et unité	UF	Date	Réf. & date étude source	Effet critique	Espèce	Voie/ Mode d'exposition	Durée d'exposition
Niveau 1									
	OMS								
	EFSA								
	USEPA								
	ATSDR								
	OEHHA								
	EU pesticides								
	US EPA HHBP								
Niveau 2									
	RIVM								
	Santé Canada								
	ANSES								
	EGLE								
Niveau 3									
	...								

➔ Conclusion :

✓ VTR INHALATION à seuil

	Type VTR	Valeur et unité	UF	Date	Réf. & date étude source	Effet critique	Espèce	Mode d'exposition	Durée d'exposition
Niveau 1									
	OMS								
	USEPA								
	ATSDR								
	OEHHA								
Niveau 2									
	RIVM								
	Santé Canada								
	ANSES								
	EGLE								
	TCEQ*								
Niveau 3									
	...								

*Pas de documents de référence pour les LT ESL proposés par le TCEQ.

➔ Conclusion :

✓ **VTR ORALE sans seuil**

	Type VTR	Valeur et unité		Date	Réf. & date étude source	Localisation tumeur	Espèce	Voie/ Mode d'exposition	Durée d'exposition
Niveau 1									
OMS									
JECFA									
EFSA									
USEPA									
OEHHA									
Niveau 2									
RIVM									
Santé Canada									
ANSES									
EGLE									
Niveau 3									
...									

➔ Conclusion :

✓ **VTR INHALATION sans seuil**

	Type VTR	Valeur et unité		Date	Réf. & date étude source	Localisation tumeur	Espèce	Voie/ Mode d'exposition	Durée d'exposition
Niveau 1									
OMS									
EFSA									
USEPA									
OEHHA									
Niveau 2									
RIVM									
Santé Canada									
ANSES									
EGLE									
TCEQ*									
Niveau 3									
...									

*Pas de documents de référence pour les LT ESL proposés par le TCEQ.

➔ Conclusion :

Conclusion :

Choix de la VTR ORALE à seuil : Agence / Année / VTR OR à s = mg/kg.j

Choix de la VTR INH à seuil : Agence / Année / VTR INH à s = µg/m³

Choix de la VTR ORALE sans seuil : Agence / Année / VTR OR ss = (mg/kg.j)⁻¹

Choix de la VTR INH sans seuil : Agence / Année / VTR INH ss = (µg/m³)⁻¹

Autre conclusion :

Exemple : Pas de VTR sélectionnée : nécessité de recourir à une analyse élaborée car ...

Date de sélection par le Comité VTR : / /

