



SPAQuE



**Procédure pour la Sélection des Valeurs Toxicologiques de
Référence et la Prise en Compte du Caractère Cancérogène d'un
Polluant**

Novembre 2019

Remarque importante : la procédure présentée dans ce document est une version de travail provisoire, suivie par les membres du groupe de travail « Polluants non normés ».

Cette procédure va prochainement faire l'objet d'une révision par un groupe de travail « VTR »

Liste des acronymes	3
Glossaire des VTRs et VRs	4
1. Introduction	6
2. Procédure pour décider de la prise en compte du caractère cancérigène d'une substance.....	7
3. Procédure pour le choix de la Valeur Toxicologique de Référence	9
3.1 APPROCHE PAR ANALYSE SIMPLIFIEE	9
3.2 APPROCHE FONDEE SUR UNE ANALYSE APPROFONDIE	18
Bibliographie	21
Canevas du rapportage pour la choix d'une VTR	22
Annexe	24

Liste des acronymes

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADEQ	Arizona Department of Environmental Quality (USA)
ANSES	Agence Nationale de Sécurité de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (FR)
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
AwAC	Agence wallonne de l'Air et du Climat (BE)
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung (GE)
CAS	Chemical Abstract Service
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document (WHO)
CIRC (IARC)	Centre international de recherche sur le cancer (IARC)
CMR (Substances)	(Substances) cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques
CPES	Cellule Permanente Environnement-Santé du SPW
C&L	Classification and Labelling
Danish EPA	Agence de protection de l'Environnement du Danemark
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft (Association allemande pour la recherche)
EFSA	European Food Safety Authority
EHC	Environmental Health Criteria (WHO)
EU-GHS	United Nations' Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals
HHBP	Human Health Benchmarks for Pesticides – EPA
IARC	International Agency for Research on Cancer
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (FR)
INVS	Institut de Veille Sanitaire (FR)
IPCS INCHEM	International Program on Chemical Safety INCHEM
IRIS	Integrated Risk Information System (US EPA)
ITER	International Toxicity Estimates for Risk
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JMPR	Joint Meeting on Pesticides Residues (WHO)
JRC	Joint Research Center – European Commission
LIST	Luxemburg Institute of Science and Technology - Department – Environmental research and Innovation (LU)
LSIP	Liste des Substances d'Intérêt Prioritaires (Santé Canada)
MDEQ	Michigan Department Environmental Quality (USA)
NIH	U.S. National Library of Medicine
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)

NTP	National Toxicology Program (USA)
ODEQ	Oregon Department of Environmental Quality (USA)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (USA – California)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OVAM	Openbare Vlaamse Afvalstoffenmaatschappij - Agence publique pour la gestion des déchets en Flandre (BE)
PPDB	Pesticide Properties DataBase
PPRTV	Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values – US EPA
RAIS	Risk Assessment Information System (Oak Ridge National Laboratory)
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals
RIVM	Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits – European Commission
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	Texas Commission on Environmental Quality
TOXNET	Toxicology Data Network
US EPA	United States Environmental Protection Agency
US EPA PPRTV	US EPA Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values
VITO	Vlaamse Instelling Voor Technologisch Onderzoek
VR	Valeur de Référence
VTR	Valeur Toxicologique de Référence
WHO	World Health Organization
WHO IPCS	World Health Organization - International Programme on Chemical Safety

Glossaire des VTRs et VRs

AAAQG	Arizona Ambient Air Quality Guidelines (Arizona Department of Environmental Quality – USA)
ABC	Ambient Benchmark Concentrations (Oregon Department of Environmental Quality – USA)
AMCVs	Air Monitoring Comparison Values (Texas Commission for Environmental Quality – USA)
AQG	Air Quality Guideline - WHO
BAT	“Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte” (ou Biological tolerance values) – DFG (GE)
BMDL	<i>Benchmark dose modelling</i>

CAAC	Chronic Ambient Air Concentration
DNEL	Derived no-effect level
ERU	Excès de Risque Unitaire
ESLs	Effects Screening Levels - Texas Commission for Environmental Quality (USA)
GV	Guideline Value
IAQG	Indoor Air Quality Guideline (WHO)
IRSLs	Initial Risk Screening Level (pour les effets sans seuil) – Michigan Department Environmental Quality (USA)
ITSLs	Initial Threshold Screening Level (pour les effets à seuil) – Michigan Department Environmental Quality (USA)
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MAK	“maximale Arbeitsplatz-Konzentration” (ou Maximum permissible concentration in air) – DFG (GE)
MRL	Minimal Risk Level (mg/kg.j ou mg/m ³) - ATSDR
MRL (ou LMR)	Maximum Residue Levels (ou Limite en Résidus de Pesticides) (mg/kg) – Food safety – European Commission
MTR (ou MPR)	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (ou Maximum Permissible Risk)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
pRfC	Provisional reference concentration (mg/m ³)
pRfD	Provisional reference dose (mg/kg.j)
REL	Reference Exposure Limit (OEHHA)
PTMI	Provisional Tolerable Monthly Intake (EFSA)
RfC	Reference concentration (mg/m ³)
RfD	Reference dose (mg/kg.j)
TC (ou TCA)	Tolerable Concentration (ou Tolerable Concentration in Air)
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	Tolerable Daily Intake
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.
TLVs	Threshold Limit Values - ACGIH (USA)
TTC	Threshold of Toxicological Concern
TWA	Time-weighted average
TWI	Tolerable Weekly Intake
VGAI	Valeur Guide pour la qualité de l'Air Intérieur
VL-EDCH	Valeurs Limites - Eau Destinée à la Consommation Humaine
VLEP	Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

1. Introduction

Une valeur toxicologique de référence (VTR) est un paramètre toxicologique qui permet, par comparaison à une dose d'exposition, de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Une VTR exprime la relation entre la dose d'exposition humaine et l'apparition ou la gravité de l'effet. Une VTR est spécifique à une substance, pour un type d'effet (cancérogène ou non), pour une voie d'exposition (orale, cutanée, inhalation) et pour une durée d'exposition (aiguë, subchronique, chronique) déterminés. 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 humaines. Plusieurs organismes renommés (USEPA, ASTDR, OMS, RIVM, OEHHA, etc.) produisent des VTRs. Bien que ces organismes suivent globalement les mêmes règles pour les élaborer, les valeurs qu'ils obtiennent pour une même substance au terme de leur analyse sont parfois différentes, du fait de la prise en compte d'études sources différentes ou d'une interprétation divergente de certains facteurs. En effet, l'établissement de même que la fixation d'une VTR implique régulièrement le recours à un jugement d'expert (« expert judgement »), qui comporte toujours une part de subjectivité et nécessite donc un choix 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, les toxicologues, la DGO5 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 compartiment environnementaux. Elles entrent notamment en compte :

- pour l'élaboration des normes légales et/ou la définition de valeurs limites environnementales (critères de qualité, 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 le protocole pour sélectionner des VTRs uniquement. Elles 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 à partir de celles-ci.

Dans un premier temps, la procédure portera uniquement sur la sélection de VTRs pour des expositions chroniques et subchroniques de la population générale. La recherche de VTRs pour des situations d'exposition aiguës suite au déversement accidentel de substances dans l'environnement ne sera pas abordée actuellement.

Comme dans les pays voisins, le protocole proposé ne s'appliquera qu'aux substances pour lesquelles des VTRs ou des valeurs assimilées (valeurs de référence - VRs) sont déjà disponibles dans les bases de données d'agences reconnues (cf. Chapitres 3 et 4) ou dans la littérature scientifique. Il ne sera 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). La dérivation de VTRs (VRs) au départ de ces études sort du scope du présent protocole.

2. Procédure pour décider de la prise en compte du caractère cancérigène d'une substance

Plusieurs organismes classent les substances selon leur caractère cancérigène.

Pour décider de la prise en compte du caractère cancérigène d'une substance, 5 classifications sont à consulter :

- La classification de l'IARC :
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- La classification de l'Union européenne EC N°1272/2008 (EU-GHS) :
<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>
- Les classifications selon l'U.S. EPA :
<https://www.epa.gov/iris>
- La classification selon le National Toxicology Program (NTP) :
<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/>
- La classification de l'OEHHA :
<https://oehha.ca.gov/proposition-65/proposition-65-list>

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

- IARC : groupe 1, groupe 2A, groupe 2B¹ ;
- USEPA 1986 : groupe A, groupe B1, groupe B2, groupe C ;
- USEPA 2005 : *"carcinogenic to humans"*, *"likely to be carcinogenic to humans"*, *"suggestive evidence for carcinogenic potential"* ;
- EU-GHS : catégorie 1A (H350), catégorie 1B (H350), catégorie 2 (H351) ;
- NTP : *"known to be human carcinogen"*, *"reasonably anticipated to be human carcinogen"* ;
- State of California Known Carcinogens and Reproductive Toxicants (California Proposition 65) : *"chemicals known to the state to cause cancer or reproductive toxicity"* ;

Par contre, elle n'est pas à considérer comme **cancérigène (substances NK)** si elle est jugée non classifiable en regard de sa cancérigénicité pour l'homme ou probablement non cancérigène :

- IARC : groupe 3, groupe 4 ;
- USEPA 1986 : groupe D, groupe E ;
- USEPA 2005 : *"inadequate information to assess carcinogenic potential"*, *"not likely to be carcinogenic to humans"*.

Pour sélectionner une VTR cancérigène, il est proposé d'appliquer le raisonnement suivant (Flowchart 1) :

- Si la substance est classée comme non cancérigène pour l'homme et pour les animaux par toutes les agences (**NK**), aucune analyse de la cancérigénicité ni sélection de VTR pour les effets cancérigènes ne doit être menée pour la substance concernée.

¹ En vertu du principe de précaution, toute substance qui s'est révélée cancérigène chez l'animal (dont substances 2B de l'IARC, substances C de l'US EPA 1986, « *suggestive evidence for carcinogenic potential* » par l'US-EPA 2005) doit être considérée comme cancérigène pour l'homme. En effet, le degré de concordance entre données animales et données humaines est très élevé. Il n'est donc pas pertinent de mettre une gradation entre les données humaines et animales (Huff, J. 2010 ; Cicoletta, 2013).

Le National Research Council of the National Academies (2009) considère que, pour les substances cancérigènes, c'est l'extrapolation linéaire aux faibles doses (risque unitaire) qui doit être privilégiée.

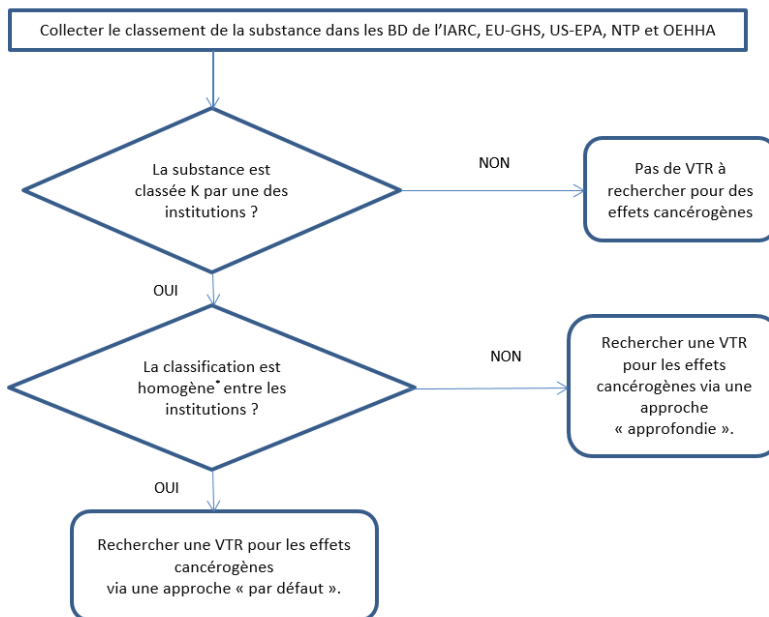
- Si une substance est reprise comme cancérigène (**K**) dans au moins une base de données, il convient d'analyser son potentiel cancérigène et de sélectionner une VTR pour les effets cancérigènes.
 - Si toutes les agences de référence classent la substance de la même manière (toutes en type **K**), le choix de la (ou les) VTR(s) pour les effets cancérigènes peut se faire selon une approche par analyse simplifiée.
 - Si par contre, au moins une des agences classe la substance comme NK alors que les autres la considèrent de type K, alors la (ou les) VTR(s) pour les effets cancérigènes doivent être sélectionnées au terme d'une approche basée sur une analyse approfondie au cours de laquelle l'analyse des effets cancérigènes sera réalisée.

Si une substance possède des effets à seuil et des effets sans seuil, une VTR doit être recherchée pour chaque type d'effet.

Lorsque des effets systémique et local 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.

La VTR d'une substance considérée comme cancérigène, sélectionnée pour la voie et le type d'effet concernés, doit avoir été établie sur base d'une étude sur les effets cancérigènes, même dans le cas d'une procédure par analyse simplifiée.

FLOWSHART 1 : prise en compte du caractère cancérigène d'une substance



3. Procédure pour le choix de la Valeur Toxicologique de Référence

La procédure prévoit deux niveaux d'approche pour choisir les VTRs à utiliser en Région wallonne : l'approche par analyse simplifiée et l'approche fondée sur une analyse approfondie. La procédure de sélection de VTRs s'applique tant pour les substances cancérigènes (VTRs pour des effets sans seuil) que pour des substances non cancérigènes (VTRs pour des effets à seuil).

L'**approche par analyse simplifiée** consiste à sélectionner une VTR parmi les VTRs disponibles dans une liste définie² de banques de données. Cette approche doit être considérée dans des situations spécifiques, comme par exemple à l'occasion d'expertises d'évaluation des risques liés à l'exposition à des polluants dont les VTRs ne figureraient pas encore dans la base de données du SPW-ARNE, d'expertises réalisées dans le cadre d'études d'incidences sur l'environnement ou de dossiers de gestion de sols pollués... En d'autres mots, dans des contextes où le temps fait défaut, notamment suite aux délais de rigueur imposés. Cette approche simplifiée ne peut cependant être appliquée que si les VTRs disponibles montrent une convergence suffisante.

L'**approche fondée sur une analyse approfondie** consiste à choisir 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. Cette approche doit être appliquée lorsque la VTR est destinée à être exploitée (1) dans un contexte générique, pour la construction d'une valeur reprise dans un texte réglementaire ou d'une valeur guide d'application de manière systématique, (2) lorsque l'approche par analyse simplifiée ne permet pas d'identifier une VTR ou (3) lorsque la mise en œuvre du protocole pour définir la cancérogénicité ne débouche pas sur une conclusion claire.

Jurisprudence

Une étape initiale basée sur la jurisprudence précédera ces deux approches. En effet, au fur et à mesure que des VTR seront choisis sur base de ces deux approches, une banque de données sera constituée. Celle-ci mentionnera pour chaque VTR choisie, l'organisme ou la personne qui a effectué le choix, la date, l'approche poursuivie, le contexte dans lequel la VTR ainsi que les métadonnées (l'organisme producteur de la VTR, les caractéristiques de l'exposition (vecteur, voie, durée), le type d'effet (à seuil ou sans seuil, systémique ou local), la référence de l'étude source, etc.).

Avant d'entamer un nouveau processus de sélection de VTR, les experts devront d'abord aller voir dans cette banque de données si une VTR adéquate n'a pas déjà été sélectionnée. Les VTR choisies sur base d'une approche approfondie seront préférées aux VTR choisies sur base d'une approche par défaut; pour des raisons d'efficacité, une jurisprudence de 3 à 5 ans pourrait être proposée. Les nouvelles données seront intégrées au fur et à mesure des avancées scientifiques.

3.1 APPROCHE PAR ANALYSE SIMPLIFIEE

La situation est spécifique (dossier d'assainissement ou de gestion de sols pollués, demande de permis d'environnement lorsque le délai le permet³, études d'incidences, etc.)

Le choix de la VTR se fera sur base d'une évaluation par défaut des VTRs disponibles dans une liste définie de bases de données.

² Cette liste pourra être actualisée au fil du temps en fonction du développement des travaux.

³ Les organismes wallons peuvent être amenés à sélectionner des VTRs suivant la procédure, mais sans approbation préalable par le Comité, afin de respecter les délais légaux de remise d'avis (30 jours).

Pour les substances cancérigènes, la procédure prévoit la sélection d'une VTR pour les effets sans seuil et d'une VTR pour les effets à seuil. Le chapitre 2 fixe la procédure qui permet de décider si une substance doit être retenue comme cancérigène.

Avant d'entamer une procédure simplifiée de choix d'une VTR, le contexte et l'objectif pour lequel elle est recherchée doivent être explicités. La ou les sources d'émission dans l'environnement, l'exposition suspectée (la matrice, la voie, et la durée d'exposition) seront décrites.

Afin d'éviter toute confusion, les VTRs des substances doivent être recherchées sur base de leur numéro CAS.

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 appropriées sont celles se référant à la voie (inhalation, ingestion, cutanée) et à la durée d'exposition (subchronique et chronique) correspondant au contexte pour lequel les VTRs à utiliser en Région wallonne sont à définir. Une bonne connaissance du contexte d'application de la VTR est donc indispensable.

Les institutions dont les bases de données doivent être consultées sont celles qui sont retenues par le VITO, l'INERIS, l'ANSES, l'OVAM, l'AwAC et le LIST dans leur propre procédure de choix de VTRs et celles reprises par WHO dans le Human risk Assessment Toolkit (WHO, 2010). Il est proposé de classer leurs bases de données en deux catégories : premier et deuxième niveau, en fonction de leur caractère supranational ou non et de l'importance du processus de validation par « peer-review » mis en place. Les sites internet à partir desquels ces bases de données sont consultables ainsi que les types de VTR qu'elles fournissent sont repris dans le tableau 1.

Bases de données de niveau 1 :

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

Bases de données de niveau 2 :

- US EPA PPRTV
- ANSES
- Santé Canada
- RIVM

Certaines valeurs doivent être adaptées :

- WHO : Si VG dans l'eau de boisson, utiliser la formule de conversion :
$$\text{VTR (mg/kg.j)} = \text{VG (mg/L)} * 2 \text{ (L/j)} / 60 \text{ (kg)} * \text{facteur d'allocation}^4 \text{ (\%)}$$
- EFSA : Si la VTR est de type TWI ou PTMI, utiliser les formules de conversion suivantes :
$$\text{VTR (mg/kg.j)} = \text{TWI (mg/kg.semaine)} / 7$$

$$\text{VTR (mg/kg.j)} = \text{PTMI (mg/kg.mois)} * 12 \text{ (mois/an)} / 365 \text{ (j/an)}$$
- EFSA : Si BDML 05 : Utiliser la formule de conversion :

⁴ Contribution de l'eau de boisson à l'exposition journalière.

$$\text{VTR (mg/kg.j)} = \text{BDML}_{05} \text{ (mg/kg.j)} / 10 ?$$

- Pour les VRs proposées par TCEQ, utiliser la formule suivante pour la conversion en risque unitaire ("Unit Risk") pour les effets sans seuil :

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

- Pour les VRs proposées par MDEQ, utiliser la formule suivante pour la conversion en risque unitaire ("Unit Risk") pour les effets sans seuil :

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

Pour les effets à seuils, les ITSLS peuvent être utilisés tels quels.

Tableau 1 : Institutions productrices de VTRs (VRs)

N i v	Institution	Nom de la VTR/VR	Voie d'exposition	Site internet	Indications pour rechercher la VTR/VR
1	WHO	AQG (), unit risks	Inhalation	http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/ http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf	Chercher les valeurs guides dans le document « Air Quality Guidelines for Europe, 2 nd edition (2000) »
1	WHO	IAQG (Indoor Air quality guidelines)	Inhalation	http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/policy/who-guidelines-for-indoor-air-quality/chemical-indoor-air-pollutants-selected-pollutants-2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants	Chercher les valeurs guides dans le document « WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants (2010) »
1	WHO	GV (Guidelines Values)	Orale	https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwg_guidelines/en/	Chercher les valeurs guides dans le document « WHO's Guidelines for Drinking water quality, 4th edition (2011) »
1	WHO/JECFA	TDI, TWI	Orale	https://www.who.int/foodsafety/databases/en/	Chercher dans la base de données JECFA, JMPR ou IPCS INCHEM
1	EFSA – EU Pesticides	TDI, TWI, PTMI	Orale	https://www.efsa.europa.eu/en https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/contaminantsfoodfeed https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/openfoodtox	Chercher le document « Scientific Opinion » pour la substance concernée. Y chercher TDI, TWI ou PTMI. ou Chercher la substance dans la base de données FoodTox
1	US EPA - IRIS	RfC, RfD, ERU, unit risks	Orale, Inhalation	http://www.epa.gov/IRIS/	Base de données accessible en ligne. Recherche par #CAS ou par nom. Document de référence détaillé disponible.
1	HHBP (pesticides)	Chronic or Lifetime PAD (RfD), Cancer Quantification Values (CSF)		https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=HHBP:home	Base de données en ligne, recherché par nom de la substance.
1	ATSDR	MRL	Orale, Inhalation	http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrlist.asp#39tag	Base de données en ligne, recherche par #CAS ou par nom. Documents de référence (Toxicological Profile) disponibles. Tableau reprenant la liste des MRLs établis par l'ATSDR.
1	OEHHA	REL, Slope factors, unit risks	Orale, Inhalation	http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp http://oehha.ca.gov/air/allrels.html	Base de données en ligne, recherche par #CAS ou par nom. Tableau récapitulatif des REL pour les effets à seuil. Tableau récapitulatif des

				https://ww3.arb.ca.gov/toxics/healthval/healthval.htm	Slope Factors pour les effets sans seuil. Prendre la valeur la plus récente.
2	US EPA – PPRTV	RfC, RfD	Orale, Inhalation	https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv_papers.php	Liste de substances par ordre alphabétique. Documents de référence téléchargeables. Chercher les RfC (ou pRfC) et RfD (ou pRfD).
2	SANTE CANADA	TDI, TC, TD ₀₅ , unit risks	Orale, Inhalation	http://hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php	Effectuer une recherche dans un moteur de recherche sur base du #CAS. Sélectionner les VTRs dans le Rapport « Partie II : VTR de Santé Canada et paramètres des substances chimiques sélectionnées, version 2.0 » (2010), dans les PSL1/PSL2 ou les monographies le cas échéant. Retenir la valeur la plus récente si plusieurs VTRs sont disponibles.
2	RIVM	TDI, TCA, MPR	Orale, Inhalation	http://www.rivm.nl/rvs	Rapports RIVM 711701025 de Baars & al (2001) et 711701025/2009 de Tiesjema & Baars (2009) à télécharger.
2	ANSES	VTR	Orale, Inhalation	https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses	Base de données en ligne. Classement par ordre alphabétique. Rapport par substance téléchargeable.
3	DFG	MAK	Inhalation	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818402	Chercher les MAK dans le document « List of MAK and BAT Values 2018 ».
3	ADEQ	CAAC	Inhalation	https://www.maricopa.gov/DocumentCenter/View/17213/HAP-Guidance-PDF?bidId	Télécharger le document. Chercher les CAAC au tableau 3 de l'annexe C.
3	ADEQ	AAAQG	Inhalation	http://itepsrv1.itep.nau.edu/itep_course_downloads/DispModelingResources/StateAirModelingGuidelines/AZ%20-%20Air%20modeling%20Guidelines.pdf	Document téléchargeable. Liste des AAAQG en annexe B (juillet 1992). Tenir compte préférentiellement des valeurs annuelles pour les effets cancérigènes et des valeurs journalières pour les effets à seuil.
3	ODEQ	ABC	Inhalation	http://www.oregon.gov/deq/FilterDocs/airtox-abc.pdf	Tableau pdf accessible en ligne.
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 recherche⁵ des sites internet suivants :

- Portail des substances chimiques de l'INERIS: <https://substances.ineris.fr/fr/>
- ITER database de l'US NIH : <http://www.tera.org/iter/> ou <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- INCHEM database de WHO IPCS : <http://www.inchem.org>
- Risk Assessment Information System (Oak Ridge National Laboratory) : <https://rais.ornl.gov/>

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 de cette information au regard de la méthodologie proposée.

Pour les substances pour lesquelles les bases de données de niveau 1 et 2 ne renseignent pas de VTRs, il est proposé de consulter d'autres bases de données (bases de données de niveau 3). Celles-ci ne fournissent pas des VTRs mais bien d'autres valeurs de référence (VRs) établies dans un objectif de protection de la santé. La liste **non exhaustive** des valeurs susceptibles d'être prises en compte au 3^e niveau sont :

- les Valeurs Guides pour l'Air Intérieur (VGAI) de l'ANSES,
- les Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (MTR) du RIVM,
- les CAAC et AQG de l'ADEQ (Etat de l'Arizona),
- les Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP⁶),
- etc.

Pour certaines VRs proposées, une conversion doit être opérée :

- ➔ Pour l'utilisation de VRs établies pour une durée d'exposition de 8h, comme les VLEP établies pour une exposition professionnelle de 8h à raison de 5 jours par semaine, elles doivent être converties en une valeur correspondant à une exposition chronique non professionnelle selon la formule :

$$VR \text{ (mg/m}^3\text{)} = \text{VLEP pour 8h (mg/m}^3\text{)} * 8 / 24 * 5/7 * 1/\text{UF (Pirard et al., 2016)}$$

Un UF de 10 minimum doit être considéré pour tenir compte des populations sensibles. Un UF de 10 peut aussi être appliqué pour tenir compte du fait que les VLEP sont généralement établies à partir du LOAEL.

- ➔ Lorsque pour une voie d'exposition et une substance donnée, seule une VTR sub-chronique est disponible, on sélectionne cette VTR sub-chronique avec facteur d'incertitude de 10. Lorsque des VTRs chroniques et sub-chroniques existent, les VTRs chroniques sont préférées.

A noter qu'à ce stade, le processus proposé ne tient pas compte des valeurs de type DNEL développées sous la réglementation REACH parce qu'elles sont considérées comme pas assez transparentes et détaillées (INERIS (2006), VITO (2016)).

Deuxième étape : principes de sélection de la VTR

L'approche simplifiée pour sélectionner des critères toxicologiques associés à la santé, telle que décrite ci-dessous et basée sur le classement des organismes et sur les dates de publication de VTRs,

⁵ Lorsqu'il est recouru à ces moteurs de recherche, il est vérifié que les données qu'ils génèrent sont à jour.

⁶ Pour dériver des VTRs à partir des VLEPs, la méthode la plus classique est celle décrite par le Service de Toxicologie de l'Université de Liège et l'AwAC (Pirard C. et al., 2016).

présente naturellement des limites. Elle ne sera appliquée que s'il y a consensus du Comité sur la VTR sélectionnée au terme du processus. A défaut de consensus, l'approche approfondie sera appliquée.

- **Lorsqu'une seule VTR est disponible dans les bases de données, c'est cette VTR qui est retenue pour application en Région wallonne.**
- **Lorsque plusieurs VTRs sont disponibles, on sélectionne la VTR selon le processus suivant (Flowshart 2) :**

Trois critères régissent la sélection : (1) la catégorie (niveau 1, 2 ou 3) de la base de données dont la VTR est issue, (2) sa date de réévaluation (lorsqu'elle existe) ou, à défaut, sa date d'élaboration et (3) le niveau de sécurité. Les bases de données de premier niveau priment sur les bases de données de second niveau et les VTRs récentes sont préférées aux VTRs anciennes sauf si un débat scientifique dans la littérature internationale ne permet pas d'affirmer que cette dernière donnée est plus adéquate que la précédente. Est considérée comme récente une VTR établie ou révisée il y a maximum 10 ans (choix arbitraire proposé par De Brouwere et Cornelis, 2016). Lorsque plusieurs VTRs sont possibles, la VTR/VR la plus sécuritaire est retenue⁷.

Lorsque des effets systémique et local 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.

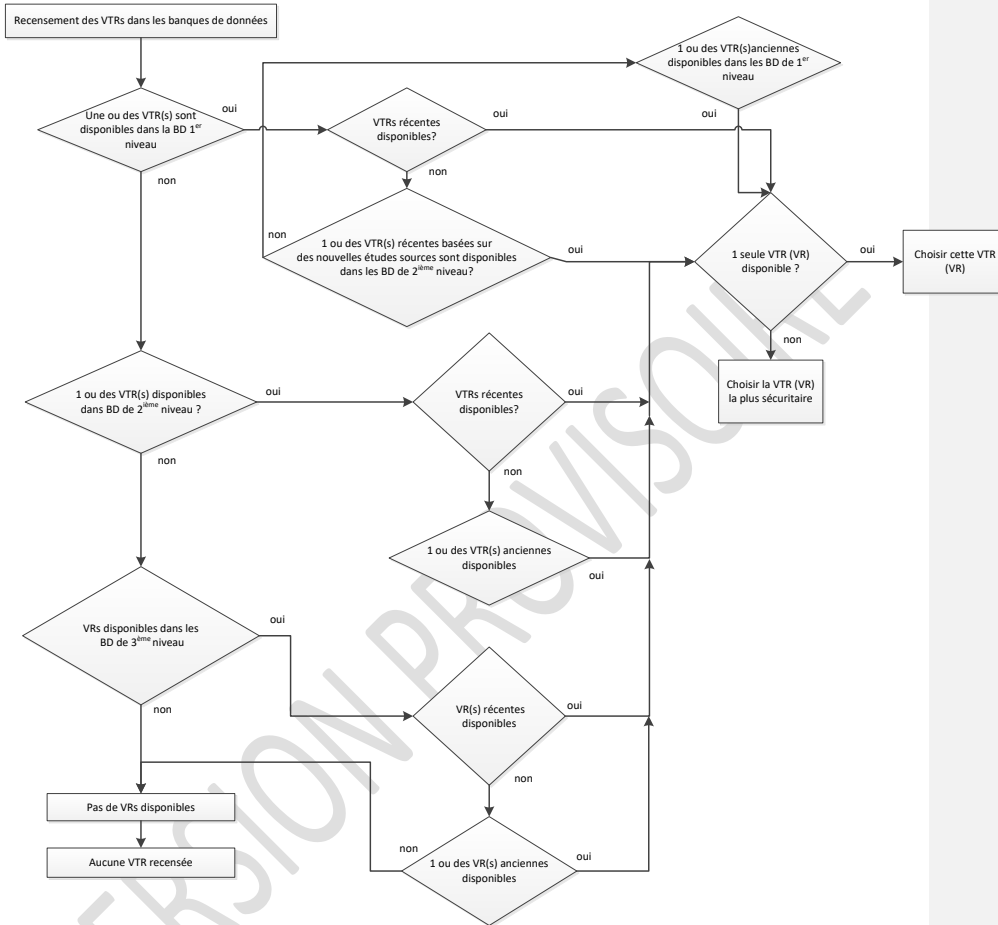
Si une substance possède des effets à seuil et des effets sans seuil, une VTR doit être recherchée pour chaque type d'effet. Le chapitre 3 fixe la procédure qui permet de décider si une substance doit être retenue comme cancérigène.

L'approche par analyse simplifiée est détaillée ci-dessous et schématisée dans le Flowshart 2.

Le canevas de rapport proposé pour le rapportage de sélection d'une VTR par la procédure simplifiée est présenté en Annexe I.

⁷ Pour les effets à seuil : la VTR la plus basse, pour les effets sans seuil : la VTR (eg. *oral slope factor* ou *unit risk*) la plus élevée.

FLOWCHART 2 : sélection de la VTR « par procédure simplifiée »



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

- Si une seule VTR récente⁸ est fournie par les bases de données de premier niveau, on choisit cette VTR.
- Si les bases de données de premier niveau renseignent plusieurs VTRs récentes différentes, on retient la plus sécuritaire.

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'une VTR ancienne de premier niveau est disponible, alors on choisit cette VTR ancienne de premier niveau.
- Si aucune VTR récente (≤ 10 ans) n'est disponible dans une base de données de second niveau, mais que plusieurs VTRs anciennes de premier niveau sont disponibles, alors on choisit la VTR ancienne la plus sécuritaire.

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 :

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

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 Région wallonne 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.

Lorsqu'aucune VTR/VR n'est disponible dans les bases de données de premier niveau, second et troisième niveau, alors il convient de construire une nouvelle VTR/VR, ce qui sort du scope de la présente procédure, mais est régulièrement nécessaire en pratique.

⁸ La date prise en compte est la date de réévaluation de la VTR, lorsqu'elle existe, ou, à défaut, sa date d'élaboration.

3.2 APPROCHE FONDÉE SUR UNE ANALYSE APPROFONDIE

Cette approche est à appliquer soit (1) dans un contexte générique, c'est-à-dire lors de la construction d'une valeur guide ou d'une valeur légale qui sera appliquée de manière générale et/ou en de nombreuses circonstances, soit (2) lorsque la mise en œuvre de l'approche par analyse simplifiée ne permet pas de retenir une VTR.

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 de recherche disponibles, des études sources qui ont été utilisées par les organismes producteurs de VTRs et de la façon dont elles ont été élaborées. Cette évaluation doit être réalisée par des personnes disposant de compétences en la matière, assistés si nécessaires, par des personnes possédant une expérience en toxicologie ou en pharmacologie. La procédure proposée est analogue à celle prévue au niveau 2/3 de la procédure de l'ANSES (ANSES, 2012) et reprise au niveau de la procédure flamande.

La première étape de la procédure consiste en une collecte systématique d'informations sur la substance : informations générales, effets sanitaires, profils toxicologiques, mode d'élaboration des VTRs. Des stratégies pour analyser les données toxicologiques ou épidémiologiques des études de référence ou des études complémentaires sont à fournir. Les VTRs proposées par les différentes instances sont recensées et leurs modes d'élaboration doivent être analysés, notamment pour ce qui concerne la relation dose – réponse – effet, et les choix méthodologiques réalisés par les institutions. Dans la partie « analyse des VTRs et sélection d'une valeur » des recommandations pour évaluer la construction des VTRs et choisir la VTR la plus pertinente sont proposées.

Première étape : recensement et organisation des données

Données générales sur la substance

- Nom de la substance, N°CAS, synonymes, formule et structure chimique ;
- Propriétés physico-chimiques : forme chimique spéciation, poids moléculaire, densité, log Kow, facteur de bioaccumulation, densité, solubilité, K_{OC}, produits de dégradation, etc. ;
- Cadre réglementaire national, classification CMR suivant le règlement (CE)N°1272/2008, classification cancérogène du CIRC, de l'US EPA et du NTP, classement dans la liste des substances d'intérêt prioritaires (LSIP) de Santé Canada ;
- Source d'émission dans l'environnement, concentration attendue dans l'air, l'eau, le sol, l'alimentation, l'eau potable...

Données sur le profil toxicologique de la substance

Le profil toxicologique permet de porter un jugement pour définir les différents effets toxiques liés à différents types d'exposition. Il est élaboré à partir des documents publiés par les instances nationales et internationales, les publications scientifiques pertinentes citées dans les synthèses générales ainsi que tous les articles supplémentaires, jugés pertinents par les experts, sont également pris en compte. Une recherche bibliographique complémentaire peut s'avérer nécessaire.

Les principales informations à collecter ont trait :

- aux phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de la substance dans l'organisme en fonction du temps (toxicocinétique) ;
- au mode d'action toxique de la substance au niveau cellulaire ou biochimique (effets génotoxique, perturbateur endocrinien, cytotoxique, ...) au type d'action (locale, systémique) ;
- aux différents effets sanitaires et aux doses repères qui pourraient être observés à la suite d'expositions, la nature des effets (à seuil, sans seuil, cancérogène, reprotoxique, neurotoxique), les tissus ou organes affectés. Chaque effet doit être lié à la voie d'exposition (inhalation, ingestion, dermique), à la durée d'exposition (aiguë, chronique). Les données les plus récentes doivent être recherchées ;

- aux populations sensibles, c'est-à-dire à l'existence avérée ou supposée de populations particulièrement sensibles.

Recensement et description des VTRs (VRs)

L'ensemble des VTRs proposées par les organismes producteurs de VTRs seront analysées et recensées. Les bases de données, ouvrages et publications de référence pris en considération pour leur recueil sont ceux cités par les institutions reprises au niveau de l'évaluation par défaut (cf. Tableau 1). Au niveau de l'approche fondée sur une analyse approfondie, cette liste n'est cependant pas exhaustive.

D'autres VRs, comme les valeurs guides et les valeurs d'exposition professionnelles, sont également consultables, à savoir :

- VGAI : ANSES, JRC, OMS ;
- VL-EDCH: ANSES, BfR, Danish EPA, OEHHA, OMS, US EPA, Santé Canada ;
- VLEP : Arrêté royal du 11 mars 2002 pour la Belgique, DFG MAKs, NIOSH, ACGIH-TLVs, ANSES, NIOSH, SCOEL, etc. ;
- AMCVs de la TCEQ, CAAC (Chronic ambient air concentrations) de l'Arizona Department of Environmental Quality (ADEQ), IRSLS du Michigan Department Environmental Quality (MDEQ).

Un tableau synthétisant les données relatives à chaque VTR (VR) est à réaliser. Il compilera les informations suivantes :

- Type et valeur de la VTR (VR) ;
- Date d'élaboration ou de révision ;
- Organisme qui l'a produite ;
- Date et référence de l'étude source ;
- Type d'étude source : toxicologique ou épidémiologique ;
- Description et résultats de l'étude toxicologique ou épidémiologique ;
- Matrice, voie et durée d'exposition, population(s) cible(s) (homme, animal, les deux) ;
- Choix et justification de l'effet critique considéré (effet à seuil) ou localisation tumorale (effet sans seuil) ;
- Doses critiques retenues dans les études ;
- Ajustements allométriques et/ou temporels appliqués à la dose critique ;
- Méthode de construction (dose critique et facteurs de sécurité appliqués pour les effets à seuil : VG et VTR) ;
- Les normes européennes ou internationales en vigueur pour ce composé ;
- La concentration de fond de ce polluant dans l'environnement en fonction du milieu ;
- Les autres impacts potentiels de ce composé sur l'environnement pouvant nécessiter l'utilisation d'une valeur plus faible que la VTR calculée par la procédure ;
- Les commentaires des divers acteurs au regard de la VTR proposée ;

Ces données sont généralement disponibles auprès des institutions qui produisent les VTRs (VRs), via le document qui explique leur élaboration. Une analyse critique des données relatives à chaque VTR (VR) recensée est à fournir.

Deuxième étape : Analyse des VTRs et sélection d'une valeur

Les données recensées et leur analyse devraient permettre de se prononcer sur le choix d'un ou de plusieurs effets critiques, du ou des mécanismes d'action et des durées d'exposition pertinentes. Il est attendu que la procédure d'analyse rende possible l'identification des données convergentes et du consensus international sur la nature des effets et le mode d'action associé (seuil ou sans seuil) qui se dégage. Cela permettra de fonder la sélection. Par contre, lorsqu'il sera constaté que des divergences d'interprétation entre organismes persistent, il conviendra d'en analyser les raisons.

L'ANSES insiste sur la nécessité d'analyser soigneusement le mécanisme d'action et le caractère transposable d'un effet observé chez l'animal à l'homme et de retenir, par voie de conséquence, cet effet pour la sélection des VTRs (VRs) pertinentes. La connaissance du mécanisme d'action est également importante pour identifier les effets cancérigènes et pour l'attribution ou non d'un seuil d'apparition de cancer.

Lorsque plusieurs VTRs (VRs) sont proposées par les organismes de référence, la sélection de celle à appliquer en Région wallonne se fera en fonction :

- du choix des études sources en évaluant l'adéquation des voies, de la durée d'exposition et de la forme chimique ;
- la qualité des études sources (voir les grilles d'évaluation reprises par l'ANSES en annexe) ;
- le choix de la dose critique qui dépend du nombre de doses testées et de l'écart entre chacune des doses ;
- la construction de VTRs (VRs) à partir de la dose critique, l'utilisation et la justification d'un ajustement temporel cohérent avec la toxicité observée ;
- le choix des facteurs d'incertitude pour les effets à seuil de dose qui s'applique notamment pour tenir compte de la variabilité inter-espèces et inter-individuelle ou pour une transposition d'une voie d'exposition à une autre.

Enfin, des critères tels que la transparence et le degré de précision des données sources conduisant à l'élaboration de la VTR (VR), la prise en compte des nouvelles données de recherche, la prise en compte prioritaire de données d'études humaines par rapport aux données animales, la qualité des études selon les codes de bonnes pratiques... sont également des critères qui entrent en ligne de compte dans l'appréciation et le choix d'une VTR (VR).

Le choix posé sera justifié.

L'approche par analyse approfondie est schématisée dans le Flowchart 2.

Le canevas de rapport proposé pour le rapportage de sélection d'une VTR par analyse approfondie est présenté en Annexe II.

Bibliographie

- **ADEQ**. Air Dispersion Modeling Guidelines for Arizona Air Quality Permits, 2004.
- **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**. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, 2001. RIVM report 711701025.
- **Cicolella A, 2013**. Toxique Planète. Le scandale invisible des maladies chroniques. Editions Seuil.
- **DFG, 2018**. List of MAK and BAT Values 2018. Permanent Senate Commission of the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 54.
- **Huff J, 2010**. Predicting chemicals causing cancer in animals as human carcinogens. Occupational and Environmental Medicine, vol.67/10, p.720.
- **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.
- **National Research Council of the National Academies (USA), 2009**. Science and Decisions. Advancing Risk Assessment. Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used by the U.S. EPA. The National Academies Press.
- **Pirard C, Brouhon J-M, Fourmeaux A, Charlier C, 2016**. A simple tiered methodology for the determination of ambient air quality guidelines. Clean – Soil, Air, Water 44 1-10. Wiley –VCH Verlag GmbH & Co.
- **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**. L'évaluation des risques pour les sites contaminés fédéraux au Canada, Partie II : Valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada et paramètres de substances chimiques sélectionnées, version 2.0, 2010.
- **Tiesjema B & Baars A J**. Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001, 2009. RIVM report 711701092/2009.
- **VITO, 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.
- **WHO Regional Publications**, European Series, No. 91. Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition, 2000.
- **WHO, Regional Office for Europe**. WHO Guidelines for indoor air quality: Selected Pollutants, 2010.
- **WHO**. Guidelines for Drinking-water Quality – 4th edition, 2011.

Canevas du rapportage pour la choix d'une VTR

Les canevas de rapports suivants sont proposés pour le rapportage.

○ **APPROCHE PAR DEFAUT**

Nom de la personne qui effectue la sélection :

Organisme ou institution :

Date :

- Nom de la substance :
- N° CAS :
- Formule chimique :

- Description de la situation pour laquelle une VTR doit être sélectionnée

Contexte : étude d'incidences, calcul d'une valeur guide, ...

Description de l'exposition suspectée : vecteur d'exposition (eau, nourriture, air, ...) voie et durée d'exposition, population cible, ...

- Choix par défaut/approfondi (sélectionner l'option choisie et justifier le choix)
- Classification de la cancérogénicité (partie B)

	Classement (date)
CIRC-OMS	
USEPA	
EU	
NTP	

Conclusion : sélectionner une VTR pour effet cancérogène ? oui/non

- Choix « par défaut » de la (des) VTR(s)

✓ VTR à seuil

	Type VTR	Valeur et unité	Date	Réf. & date étude source	Effet critique	Voie d'exposition	Durée d'exposition
OMS							
EFSA*							
USEPA							

ATSDR							
RIVM							

OEHHA							
Santé							
Canada							
ANSES							
Autres données							

* Ingestion uniquement

Conclusion :

Choix de la VTR à seuil : organisme /date / type / valeur & unité

Autre conclusion : pas de VTR, nécessité de recourir à une analyse approfondie car ...

✓ VTR sans seuil (uniquement si la cancérogénicité doit être prise en compte)

	Type VTR	Valeur et unité	Date	Réf. & date étude source	Effet critique	Voie d'exposition	Durée d'exposition
OMS							
EFSA*							
USEPA							
OEHHA							
Santé							
Canada							
ANSES							
Autres données							

* Ingestion uniquement

Conclusion :

Choix de la VTR à seuil : organisme /date / type / valeur & unité

Autre conclusion : pas de VTR, nécessité de recourir à une analyse approfondie car ...

○ **APPROCHE PAR ANALYSE APPROFONDIE**

A faire

Annexe

Grille de lecture des études épidémiologiques et toxicologiques proposée à titre d'exemple par l'ANSES (ANSES, 2012) afin d'évaluer la qualité, faiblesse et limites des études épidémiologiques et toxicologiques disponibles.

1- Grille de lecture des études épidémiologiques

Référence complète	
Type d'étude (cas-témoins, cohorte, ...)	
Objectif de l'étude	
Rapport d'études, publications scientifiques ou revue	
Financement de l'étude	
Description des groupes d'exposition (exposé, non exposé, en fonction des niveaux d'exposition)	
Paramètres de santé	
Exposition	Substance (n°CAS, pureté, etc.) : Voie : Durée : Méthode d'évaluation (ex : matrice emploi-exposition, etc.) : Indicateurs :
Co-expositions	
Séquence dans le temps	L'exposition d'intérêt précède la survenue de la pathologie.
Facteurs de confusion (âge, sexe, tabac, etc.)	
Analyse statistique et critère de qualité associé	
Principaux résultats /force de l'association observée	
Relation dose-réponse	
Conclusions des auteurs	
Qualité de l'étude	Conclusion : faible/fort niveau de preuve
Puissance de l'étude a posteriori	Calcul de la puissance de l'étude pour un SMR à 2 : (Bouyer J 1995 p483 tab 4B) : $= 2 \sqrt{E \cdot (\sqrt{SMR}-1)}$
Informations complémentaires	

2- Grille de lecture des études toxicologiques

Référence complète	
Type d'étude (1G, 2G, prénatale...)	
Objectif de l'étude	
Rapport d'études, publications scientifiques ou revue	
Respect BPL – lignes directrices	
Qualité de l'étude (cotation Klimisch)	
Financement de l'étude	
Substances chimiques, n°CAS, pureté, composition, véhicule	
Espèce / souche étudiée / âge - poids	
Sexe et nombre d'animaux par lot	
Groupe témoin et nombre	
Témoin positif	
Conditions de vie (T, humidité, cycle lumière, alimentation, nbr animaux/cage)	
Voie d'exposition	
Fréquence et durée de l'exposition	
Doses / concentrations d'exposition (indiquer s'il s'agit de valeurs nominales ou mesurées)	
Observations / paramètres étudiés	
Exposition non contrôlée (présence de phyto-œstrogènes dans le régime alimentaire, polycarbonate dans les cages d'hébergement, composition de l'eau de boisson, composition de la litière, etc.)	
Analyse statistique et critère de qualité associé	
Effets observés – toxicité générale / maternelle	
Effets observés – reprotoxicité	
Effet critique pris en compte	
Couple NOAEL / LOAEL pour l'effet critique	
Conclusions des auteurs	
Commentaires et conclusions du relecteur	