

## **ANNEXE B7 : LIGNES DIRECTRICES POUR L'ÉVALUATION DU POTENTIEL CANCERIGÈNE DES POLLUANTS NON NORMES ET POUR LA SÉLECTION DES VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCE**

## B7-1 Introduction

L'Annexe présente les lignes directrices qui s'imposent à l'expert pour la recherche et la sélection de Valeurs toxicologiques de référence (VTR) lorsqu'il s'agit d'évaluer les risques qui seraient associés à l'existence de polluants non encore normés (polluant non repris dans l'Annexe 1 du « décret sols »).

Les VTR doivent être recherchées pour chaque *voie d'administration*.

La démarche décrite ci-dessous consiste en une succession d'étapes, comprenant :

- l'évaluation du potentiel cancérigène du polluant sur base de son appartenance à une liste de substances classées pour leur potentiel cancérigène (classification européenne, du Centre International de Recherche sur le Cancer-CIRC/ IARC, de l'US EPA, du national Toxicology Program-NTP) ;
- l'évaluation du potentiel génotoxique du polluant sur base d'informations recueillies et issues d'études publiées (études épidémiologiques, études animales, tests *in vitro*, etc.) ;
- l'analyse du mode d'action du polluant (« à seuil » ou « sans seuil ») ;
- la recherche des VTR existantes et leur conversion – si requis – en unité de dose (mg/kg<sub>p.c</sub>/jour) en vue de l'interprétation des doses d'exposition.

## B7-2 Lignes directrices pour l'évaluation du potentiel cancérigène d'un polluant non normé.

Un polluant cancérigène est défini <sup>1</sup> comme une substance qui, par elle-même ou par un de ses métabolites, est capable d'augmenter, chez l'homme ou l'animal, l'incidence de tumeurs bénignes/malignes par rapport à un groupe témoin non exposé. Les mécanismes conduisant au cancer sont divers. Ils peuvent impliquer des mutations au niveau de l'ADN, des altérations des systèmes de réparation et de réplication fidèle de l'ADN, ou des effets sur des structures cellulaires comme le fuseau mitotique et le centrosome. Une distinction est établie entre les polluants cancérigènes génotoxiques et les polluants cancérigènes non génotoxiques. Les lignes directrices pour l'évaluation du potentiel génotoxique d'un polluant non normé sont explicitées *infra*.

Afin d'évaluer le potentiel cancérigène d'un polluant non normé, l'expert se référera aux différents systèmes de classification présentés ci-dessous<sup>2</sup>.

La classification des substances pour leurs effets cancérigènes provient principalement des banques de données suivantes :

---

<sup>1</sup> Afsset. (2010). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Saisine n°2004/AS16. RAPPORT d'expertise collective. Mars 2010. 107 pp.

<sup>2</sup> A noter cependant que le document de l'Afsset (2010) propose une méthodologie plus détaillée et structurée pour se prononcer sur le potentiel cancérigène d'un polluant sur base de l'examen d'études épidémiologiques et/ou animales dans le cadre de la construction de VTR pour des polluants cancérigènes. S'agissant ici de la sélection – et non de la construction – de VTR, il est proposé d'évaluer le potentiel cancérigène sur base d'un examen de l'appartenance du polluant à des listes de classifications.

- classification européenne (Europe – Globally Harmonized System ; site web : [http://echa.europa.eu/legislation/classification\\_legislation\\_en.asp](http://echa.europa.eu/legislation/classification_legislation_en.asp) ;
- IARC/CIRC (International Agency for Research on Cancer/Centre International de Recherche sur le Cancer) ; site web : <http://monographs.iarc.fr/> ;
- classification US-EPA (United States Environmental Protection Agency) et son programme IRIS (Integrated Risk Information System) ; site web : <http://www.epa.gov/iris/> ;
- classification NTP (*National toxicology program - Report on carcinogens* ; site web : <http://ntp.niehs.nih.gov/>)

Les définitions des classes de cancérrogénicité de l'UE, du CIRC/IARC, de l'US EPA sont rappelées ci-dessous et classées par ordre de préséance. Afin d'évaluer la pertinence de rechercher des VTR pour les effets cancérigènes d'un polluant, la classification proposée infra (cf. 7.2.1 à 7.2.3) est à suivre par défaut. L'expert peut compléter l'information recueillie en vérifiant si le polluant est repris dans le *Report on Carcinogens*<sup>3</sup>.

### B7-2.1 Classification européenne

Sur base du **Système Général Harmonisé (SGH)** de classification et d'étiquetage des produits chimiques élaboré au niveau international, l'Union européenne a établi de nouvelles règles de classification, d'étiquetage et d'emballage (**Classification, Labelling and Packaging – CLP**)<sup>4</sup>. Les substances sont ainsi classées d'après :

- 16 classes de danger physique<sup>5</sup> ;
- 10 classes de danger pour la santé<sup>6</sup> ;
- 1 classe de danger pour l'environnement (Dangereux pour le milieu aquatique)
- 1 classe de danger supplémentaire pour l'ozone.

S'agissant plus particulièrement des classes de dangers pour la cancérrogénicité des polluants, les catégories suivantes sont distinguées :

- Catégorie 1 : polluants que l'on sait être cancérigènes avérés ou présumés pour l'être humain et pouvant provoquer le cancer ; cette catégorie est subdivisée en 2 sous-catégories:

<sup>3</sup> National Toxicology Program-NTP (2011). *Report on Carcinogens. Twelfth edition*. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.

<sup>4</sup> Annexe 1 du règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006.

Règlement (UE) no 286/2011 de la commission du 10 mars 2011 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

<sup>5</sup> Les classes de danger physique sont : 1. Liquides inflammables ; 2. Matières solides inflammables ; 3. Gaz inflammables ; 4. Aérosols inflammables ; 5. Liquides pyrophoriques ; 6. Matières solides pyrophoriques ; 7. Explosibles ; 8. Liquides comburants ; 9. Matières solides comburantes ; 10. Gaz comburants ; 11. Peroxydes organiques ; 12. Gaz sous pression ; 13. Substances et mélanges corrosifs pour les métaux ; 14. Substances et mélanges auto-échauffants ; 15. Substances et mélanges autoréactifs ; 16. Substances et mélanges qui, au contact de l'eau, dégagent des gaz inflammables.

<sup>6</sup> Les classes de danger pour la santé sont : 1. Toxicité aiguë ; 2. Corrosion cutanée/ irritation cutanée ; 3. Lésions oculaires graves/ irritation oculaire ; 4. Sensibilisation respiratoire ; 5. Cancérrogénicité ; 6. Mutagénicité sur cellules germinales ; 7. Toxicité pour la reproduction ; 8. Danger par aspiration ; 9. Toxicité pour certains organes cibles/ exposition unique ; 10. Toxicité pour certains organes cibles/expositions répétées.

- Catégorie 1A : polluants ayant un potentiel cancérigène pour l'être humain avéré : on dispose de suffisamment d'éléments pour établir une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer ;
- Catégorie 1B : polluants ayant un potentiel cancérigène pour l'être humain probable: on dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer ;
- Catégorie 2 : substances considérées comme cancérigènes suspectés pour l'homme et susceptibles de provoquer le cancer.

### B7-2.2 Classification du CIRC/ IARC

Contrairement à la classification de l'US EPA qui prend en compte toutes les données humaines et animales, qu'elles soient positives ou négatives (cf. ci-dessous), la classification du CIRC ne retient que les données positives humaines ou animales. Cinq groupes sont définis :

- groupe 1 : l'agent (ou le mélange) est cancérigène pour l'homme ;
- groupe 2A : l'agent (ou le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme : indices limités de cancérogénicité chez l'homme et indices suffisants de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire ;
- groupe 2B : l'agent (ou le mélange) pourrait être cancérigène pour l'homme : indices limités de cancérogénicité chez l'homme et indices pas tout à fait suffisants de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire ;
- groupe 3 : l'agent (ou le mélange) ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme ;
- groupe 4 : l'agent (ou le mélange) n'est probablement pas cancérigène pour l'homme.

### B7-2.3 Classification de l'US EPA

La classification de l'US EPA prend en compte toutes les données humaines et animales, qu'elles soient positives ou négatives. L'ancienne classification définissait six classes :

- classe A : substance cancérigène pour l'homme ;
- classe B1 : substance probablement cancérigène pour l'homme, des données limitées chez l'homme étant disponibles ;
- classe B2 : substance probablement cancérigène pour l'homme. Il existe des preuves suffisantes chez l'animal et des preuves non adéquates ou pas de preuve chez l'homme ;
- classe C : substance cancérigène possible pour l'homme ;
- classe D : substance non classifiable quant à la cancérogénicité pour l'homme ;
- classe E : substance pour laquelle il existe des preuves de non-cancérogénicité pour l'homme.

Depuis 2005, l'US-EPA se réfère aux lignes directrices pour le cancer (US-EPA Cancer Guidelines)<sup>7</sup> et utilise différents descripteurs, chacun d'eux étant associé à un descriptif succinct :

- Cancérogène pour l'homme (« *Carcinogenic to Humans* ») : ce descripteur est recommandé quand il y a des preuves convaincantes démontrant le lien de causalité entre l'exposition humaine et le cancer, ou exceptionnellement quand il y a de fortes preuves épidémiologiques de cancérogénicité pour l'homme, des preuves suffisantes de cancérogénicité pour l'animal, la connaissance du mode d'action, et l'information que ce mode d'action peut être anticipé chez l'homme et évoluer en tumeurs ;
- Susceptible d'être cancérogène pour l'homme (« *Likely to Be Carcinogenic to Humans* ») : ce descripteur est recommandé lorsque les effets tumoraux et autres données scientifiques disponibles sont suffisants pour démontrer le potentiel cancérogène pour l'homme, mais le poids de la preuve scientifique n'est pas suffisant pour classer le polluant comme « cancérogène pour l'homme » ;
- Preuve suggestive du potentiel cancérogène (« *Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential* ») : ce descripteur est recommandé lorsque les données sur l'homme ou sur l'animal suggèrent des effets de cancérogénicité (preuve suggestive) ; la substance doit être considérée comme préoccupante pour ses effets cancérogènes ;
- Information inadéquate pour évaluer le potentiel cancérogène (« *Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential* ») : ce descripteur est recommandé lorsque les données disponibles sont jugées insuffisantes pour effectuer une évaluation ;
- Pas susceptibles d'être cancérogènes pour l'homme (« *Not Likely to Be Carcinogenic to Humans* ») : ce descripteur est recommandé lorsque les données disponibles sont considérées comme robustes/fiables pour conclure en l'absence de risques pour l'homme.

#### B7-2.4 Classification NTP

L'expert complètera l'information recueillie en vérifiant si le polluant non normé est repris dans le *Report on Carcinogens (2011)*. Les critères utilisés dans le programme NTP pour lister un polluant ou un mélange de polluants sont repris – à titre d'information - dans l'encadré ci-dessous.

	<p style="text-align: center;"><b><i>Listing criteria (Extrait NTP. (2011). Report on Carcinogens. Twelfth edition)</i></b></p> <p><u><i>Known To Be Human Carcinogen :</i></u></p> <p><i>There is sufficient evidence of carcinogenicity from studies in humans,* which indicates a causal relationship between exposure to the agent, substance, or mixture, and human cancer.</i></p> <p><u><i>Reasonably Anticipated To Be Human Carcinogen:</i></u></p> <p><i>There is limited evidence of carcinogenicity from studies in humans,* which indicates that causal interpretation is credible, but that</i></p>
---	---

<sup>7</sup> U.S. EPA. (2005). Guidelines for carcinogen risk assessment. Risk Assessment Forum, Washington, DC; EPA/630/P-03/001B ([http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/CANCER\\_GUIDELINES\\_FINAL\\_3-25-05.PDF](http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/CANCER_GUIDELINES_FINAL_3-25-05.PDF))

	<p><i>alternative explanations, such as chance, bias, or confounding factors, could not adequately be excluded,</i></p> <p><i>or</i></p> <p><i>there is sufficient evidence of carcinogenicity from studies in experimental animals, which indicates there is an increased incidence of malignant and/or a combination of malignant and benign tumors (1) in multiple species or at multiple tissue sites, or (2) by multiple routes of exposure, or (3) to an unusual degree with regard to incidence, site, or type of tumor, or age at onset,</i></p> <p><i>or</i></p> <p><i>there is less than sufficient evidence of carcinogenicity in humans or laboratory animals; however, the agent, substance, or mixture belongs to a well-defined, structurally related class of substances whose members are listed in a previous Report on Carcinogens as either known to be a human carcinogen or reasonably anticipated to be a human carcinogen, or there is convincing relevant information that the agent acts through mechanisms indicating it would likely cause cancer in humans.</i></p> <p><i>Conclusions regarding carcinogenicity in humans or experimental animals are based on scientific judgment, with consideration given to all relevant information. Relevant information includes, but is not limited to, dose response, route of exposure, chemical structure, metabolism, pharmacokinetics, sensitive sub-populations, genetic effects, or other data relating to mechanism of action or factors that may be unique to a given substance.</i></p> <p><i>For example, there may be substances for which there is evidence of carcinogenicity in laboratory animals, but there are compelling data indicating that the agent acts through mechanisms which do not operate in humans and would therefore not reasonably be anticipated to cause cancer in humans.</i></p> <p><i>*This evidence can include traditional cancer epidemiology studies, data from clinical studies, and/or data derived from the study of tissues or cells from humans exposed to the substance in question, which can be useful for evaluating whether a relevant cancer mechanism is operating in humans.</i></p>
--	---

### B7-2.5 Grille d'évaluation du potentiel cancérigène d'un polluant non normé sur base des classifications

La conséquence pratique de ces différents modes de classification est qu'un polluant pourra éventuellement être considéré distinctement comme polluant cancérigène ou non cancérigène selon le système de classification considéré. L'expert se référera à la grille d'évaluation (cf. Tableau 1) pour conclure au potentiel cancérigène ou non du polluant non normé.

Il pourra ainsi être conclu :

- au potentiel cancérigène du polluant si, simultanément, le polluant est :
  - classé pour sa cancérogénicité dans la classification européenne (catégories 1A, 1B et 2);
  - classé dans le groupe 1 ou 2A de la classification du CIRC/IARC ;

- classé comme cancérigène pour l'homme (« *Carcinogenic to Humans* ») ou comme étant susceptible d'être cancérigène pour l'homme (« *Likely to Be Carcinogenic to Humans* »).
  - repris dans la classification NTP ;
- au potentiel non cancérigène du polluant si, simultanément, le polluant est :
- classé dans le groupe 3 ou 4 de la classification du CIRC/IARC ;
  - classé comme n'étant pas susceptible d'être cancérigène pour l'homme (« *Not Likely to Be Carcinogenic to Humans* »).

Si les données sont limitées et/ou inadéquates pour évaluer le potentiel cancérigène du polluant, il ne pourra pas être conclu au caractère cancérigène du polluant. Ce sera le cas :

- si le polluant est classé dans le groupe 2B de la classification du CIRC/IARC ;
- s'il existe des preuves suggestives du potentiel cancérigène du polluant (« *Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential* ») (classification US-EPA) ;
- si les informations sont inadéquates pour évaluer le potentiel cancérigène (« *Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential* ») (classification US-EPA).

Dans l'hypothèse où des différences significatives apparaîtraient quant à la détermination du potentiel cancérigène dudit polluant, il est recommandé de prendre en considération la date d'évaluation de l'étude et de vérifier si des données plus récentes auraient pu mener à une autre conclusion.

S'il peut être conclu que le polluant est « cancérigène » pour la **voie d'administration** considérée, l'expert évaluera le caractère génotoxique du polluant (cf. B7-3) ainsi que son mode d'action avant de sélectionner les VTR pertinentes (VTR cancérigènes sans seuil ou cancérigènes à seuil) (cf. B7-4).

S'il peut être conclu que le polluant est « non cancérigène », l'expert recherchera seulement les VTR à seuil (cf. B7-5).

Dans les autres cas, il est préconisé de rechercher toutes les VTR (à seuil et sans seuil) (B7-5).

**Tableau 1 – Grille d'évaluation du caractère cancérigène d'un polluant non normé sur base des classifications européenne, du CIRC/IARC, de l'US-EPA et du NTP.**

Classification	Polluant cancérigène avéré ou probable pour l'homme	Données limitées et/ou inadéquates pour l'homme pour évaluer le potentiel cancérigène du polluant	Polluant non cancérigène pour l'homme
Européenne	– Catégories 1A – Catégorie 1B – Catégorie 2		
CIRC/IARC	– Groupe 1 – Groupe 2A	– Groupe 2B	– Groupe 3 – Groupe 4
US-EPA	– Cancérigène pour l'homme (« <i>Carcinogenic to Humans</i> ») – Susceptible d'être cancérigène pour l'homme (« <i>Likely to Be Carcinogenic to Humans</i> »)	– Preuve suggestive du potentiel cancérigène (« <i>Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential</i> ») – Information inadéquate pour évaluer le potentiel cancérigène (« <i>Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential</i> »)	– Pas susceptible d'être cancérigène pour l'homme (« <i>Not Likely to Be Carcinogenic to Humans</i> »)

NTP	– Repris dans le <i>Report on Carcinogens</i>		
-----	---	--	--

### B7-3 Lignes directrices pour l'évaluation du potentiel génotoxique d'un polluant cancérigène non normé.

Les polluants cancérigènes sont distingués pour les effets génotoxiques ou non.

Sont ainsi distingués<sup>8</sup> :

- les polluants cancérigènes génotoxiques qui altèrent le matériel génétique comprenant les composés génotoxiques directs (ou primaires) et les composés génotoxiques indirects (ou secondaires) ; les polluants peuvent être :
  - mutagènes lorsque, par eux-mêmes ou par le biais d'un de leurs métabolites, les polluants sont capables de provoquer un cancer en induisant et en augmentant la fréquence des mutations (modification permanente d'une séquence d'ADN conduisant à un changement permanent du matériel génétique d'une cellule (gènes, chromosomes) et transmissible aux cellules filles par mitoses successives);
  - clastogènes lorsque les polluants sont capables de provoquer l'apparition d'un cancer par des modifications structurales des chromosomes (cassure du matériel génétique)
  - aneugènes lorsque les polluants sont capables de provoquer l'apparition d'un cancer en modifiant le nombre des chromosomes.
- les polluants cancérigènes non génotoxiques qui n'entraînent pas d'altération de la molécule d'ADN (par exemple par l'expression ou l'inactivation de certains gènes, par l'augmentation du taux de divisions cellulaires, etc.).

Les informations à recueillir afin d'évaluer le potentiel génotoxique du polluant non normé, pourront être extraites de documents de synthèse déjà existants, publiés par les organismes nationaux ou internationaux reconnus tels que (liste non exhaustive) :

- l'ATSDR (« *Toxicological Profiles* »),
- l'IPCS (« *Environmental Health Criteria* »),
- Santé Canada (« *Rapports d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire* »),
- l'US EPA (IRIS « *Toxicological review* »),
- le JRC (« *European Union Risk Assessment Reports* »),
- l'OCDE (« *Chemicals Screening Information Data Set* »),
- l'IARC (« *Monographs* »),
- le NCEA (« *Risk assessment* »)<sup>9</sup>.

Une recherche complémentaire de publications scientifiques pourra également s'avérer utile.

<sup>8</sup> Afsset. (2010). Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Saisine n°2004/AS16. RAPPORT d'expertise collective. Mars 2010. 107 pp.

<sup>9</sup> ATSDR <http://www.atsdr.cdc.gov/> ; IPCS/OCDE/IARC : <http://www.inchem.org/> ; Santé Canada ; <http://www.hc-sc.gc.ca/> ; US EPA : <http://www.epa.gov/ncea/iris/index.html> ; JRC : <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/> ; IARC : <http://monographs.iarc.fr/> ; NCEA : *National centre for environmental assessment* : <http://cfpub.epa.gov/ncea/> .

#### **B7-4 Lignes directrices pour l'analyse du mode d'action du polluant cancérigène (effets « à seuil » ou effets « sans seuil »)**

Il conviendra à l'expert de rechercher les informations pertinentes permettant de décrire, dans son ensemble, le mode d'action cancérologène du polluant. Les informations à recueillir pourront également être extraites de documents de synthèse déjà existants (cf. *supra*).

Si le polluant est cancérigène non génotoxique, l'existence d'un seuil de dose pour des effets cancérigènes est généralement admise (Afsset, 2010).

Si le polluant est cancérigène génotoxique, l'absence de seuil sera considérée par défaut et l'expert sélectionnera les VTR (cancérigènes) sans seuil sauf à démontrer - sur base des informations recueillies lors de la recherche bibliographique – que l'hypothèse de l'existence d'un seuil<sup>10</sup> peut être raisonnablement retenue. Dans ce cas, l'expert recherchera les VTR (cancérigènes) à seuil.

En l'absence d'informations sur le mode d'action du polluant ou si le mode d'action n'est pas clairement décrit dans la bibliographie consultée, il est préconisé de rechercher les VTR (cancérigènes) à seuil et sans seuil et de se référer à un jugement d'expert.

#### **B7-5 Lignes directrices pour la sélection des valeurs toxicologiques de référence**

Une fois le potentiel dangereux évalué (en particulier le potentiel cancérigène ou non, génotoxique ou non ainsi que le mode d'action du polluant), l'expert recherchera les VTR disponibles en consultant les documents de synthèse rédigés par les organismes nationaux ou internationaux reconnus et/ou les banques de données reprises dans le Tableau 2.

L'expert se référera à la Figure 1 pour la sélection des VTR.

---

<sup>10</sup> Polluants pour lesquels il a été possible de retenir comme effet critique un évènement non cancérigène (par exemple, inflammation, prolifération cellulaire) observé à des doses/concentrations plus faibles ou après des délais d'exposition plus courts, considéré comme précurseur d'effets plus sévères tels que la formation de tumeurs.

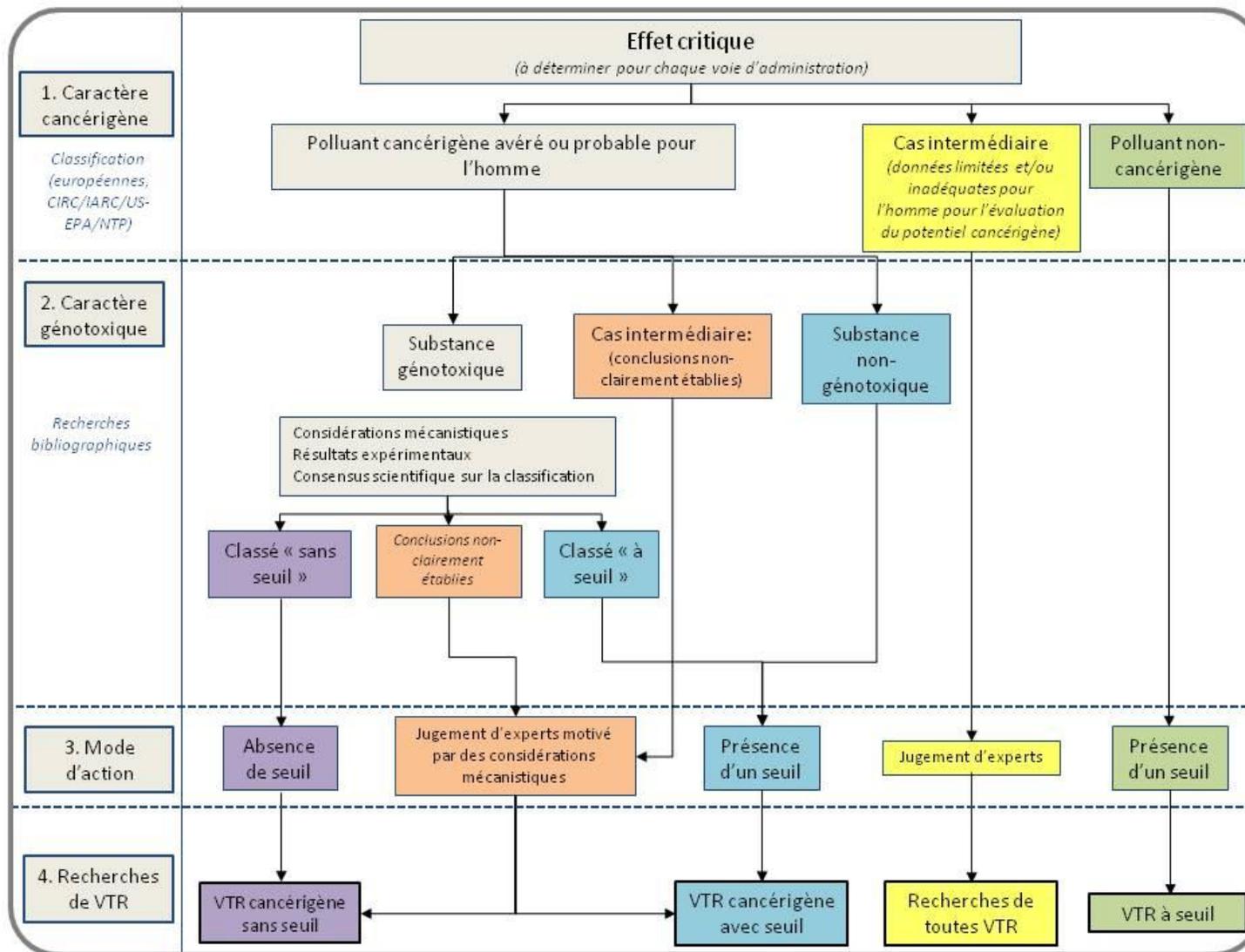


Figure 1 – Schéma de principe pour la sélection des VTR (Adapté de l'afssset, 2010).

**Tableau 2 – Organismes sanitaires nationaux ou internationaux, classés par ordre alphabétique, proposant des VTR**

Organisme		Document	Site internet
ATSDR	U.S. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry	Toxicological Profile	<a href="http://www.atsdr.cdc.gov/">http://www.atsdr.cdc.gov/</a>
EFSA	European Food Safety Authority	Scientific Opinions	<a href="http://www.efsa.europa.eu">http://www.efsa.europa.eu</a>
Health Canada			<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/">http://www.hc-sc.gc.ca/</a>
INERIS	Institut National de l'Environnement industriel et des Risques	fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques Base de données Furetox <sup>11</sup>	<a href="http://www.ineris.fr">http://www.ineris.fr</a>
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment		<a href="http://oehha.ca.gov/">http://oehha.ca.gov/</a>
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu		<a href="http://www.rivm.nl">http://www.rivm.nl</a>
TPHCGW	Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group	VTR pour les coupes d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques (TPHCGW, 1997)	Publication payante, notamment disponible sur <a href="http://www.aehsfoundation.org/Publications.aspx">http://www.aehsfoundation.org/Publications.aspx</a>
UBA	Umweltbundesamt Germany	principalement Hassauer et al. (1993)	<a href="http://www.umweltbundesamt.de">http://www.umweltbundesamt.de</a>
US EPA	U.S. Environmental Protection Agency	Integrated Risk Information Service (IRIS) et Risk Assessment Information System (RAIS)	<a href="http://www.epa.gov/ncea/iris/index.html">http://www.epa.gov/ncea/iris/index.html</a>
VITO / OVAM	Vlaamse instelling voor technologisch onderzoek / Vlaamse Afvalstoffenmaatschappij, Basisinformatie voor risico-evaluaties	Basisinformatie voor risico-evaluaties	<a href="http://www.vito.be">http://www.vito.be</a> <a href="http://www.ovam.be">http://www.ovam.be</a>
WHO / IPCS	World Health Organization / International Program on Chemical Safety	documents Environmental Health Criteria	<a href="http://www.who.int/ipcs">http://www.who.int/ipcs</a>
WHO	World Health Organization	Guidelines for Drinking Water Quality et Air Quality Guidelines for Europe	<a href="http://www.who.int">http://www.who.int</a>

<sup>11</sup> La base de données Furetox - Faciliter l'Usage des REssources TOXicologiques - coproduite par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la Direction générale de la Santé (Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports) (DGS), accessible sur Internet permet d'accéder aux VTR pour des expositions chroniques ainsi qu'aux classifications des substances vis-à-vis de leur cancérogénicité, proposées par l'ATSDR, Health Canada, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, l'US EPA (IRIS), avec des liens directs vers ces organismes.

Pour les polluants associés à des effets « à seuil » (polluants non cancérigènes et cancérigènes non génotoxiques), la VTR pour la voie orale [mg/kg<sub>p.c.</sub>/jour] correspond à une évaluation quantitative de l'ingestion journalière qui n'est pas susceptible d'entraîner d'effets indésirables sur la santé humaine. Parmi les VTRor, on recense :

- « *Reference dosis* (RfD) » (US EPA) ;
- « *Minimal Risk Level* (MRL) » spécifiées pour des durées d'exposition aiguë, subchronique et chronique (ATSDR) ;
- « *Acceptable Daily Intake* (ADI) » ou « *Dose Journalière Admissible* (DJA) », encore appelées « *Tolerable Daily Intake* (TDI) » ou « *Dose Journalière Tolérable* (DJT) », élaborées par l'OMS, le RIVM ou Health Canada.

La VTR par inhalation [mg/m<sup>3</sup>] correspond à une évaluation quantitative de la concentration en polluant dans l'air qui n'est pas susceptible d'entraîner d'effets indésirables sur la santé humaine. On recense notamment :

- « *Reference Concentration* (RfC) » (US EPA),
- « *Minimal Risk Levels* (MRL) » spécifiées pour des durées d'exposition aiguë, subchronique et chronique (ATSDR),
- « *Concentrations Admissibles dans l'Air* (CAA) » ou « *Tolerable Concentration in Air* (TCA) », élaborées par l'OMS ou le RIVM.

Ces seuils sont généralement déduits de concentrations critiques (*No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL), *Bench Mark Dose* (BMD) obtenues par des essais toxicologiques menés sur des animaux de laboratoire, ou sur la base des données d'épidémiologie humaine disponibles, et divisées par un facteur d'incertitude (Uncertainty Factor (UF)) allant de 10 à 10.000. Ce facteur est le plus couramment fixé à 100 correspondant à un facteur 10 pour l'incertitude de l'extrapolation santé animale/santé humaine et un autre facteur 10 pour la prise en compte des différences de sensibilité au sein de la population humaine. Une modulation (facteur 3 à 10) selon la quantité et la qualité des données disponibles ou encore la durée de l'exposition (semi-chronique à chronique) est également courante.

Pour les polluants associés à des effets « sans seuil » (substances cancérigènes génotoxiques), l'existence de risque est présumée à n'importe quel degré d'exposition et il n'est pas possible d'établir la concentration/dose minimale à laquelle aucun effet nocif n'est susceptible de se produire. Pour ce type de polluant, l'OMS détermine des VTR associées à trois niveaux de risques additionnels :

- 10<sup>-4</sup>, soit 1 cas de cancer additionnel pour 10.000 individus ;
- 10<sup>-5</sup>, soit 1 cas de cancer additionnel pour 100.000 individus ;
- 10<sup>-6</sup>, soit 1 cas de cancer additionnel pour 1.000.000 individus.

Pour les polluants associés à des effets « sans seuil », on recense notamment les terminologies suivantes :

- « *Unit Risk* (UR) » élaboré par l'US-EPA correspondant au risque de cancer additionnel associé à l'exposition humaine durant toute la durée de vie à un polluant à la concentration de 1 mg/L dans l'eau (« *Drinking Water Unit Risk* » exprimé en ([mg/L]<sup>-1</sup>) ou à la concentration de 1 mg/m<sup>3</sup> dans l'air (« *Inhalation Unit Risk* » exprimé en ([mg/m<sup>3</sup>]<sup>-1</sup>)) ;
- « *Slope Factor* (SF) » (US-EPA) correspondant au risque de cancer additionnel associé à l'exposition au polluant à raison d'une dose de 1 mg/kg.jour durant toute la durée de vie ; les SF s'expriment en termes de proportion (d'une population) susceptible d'être affectée par

mg/kg<sub>p.c.</sub>/jour ingéré ou inhalé ; tant l' « *Oral Slope Factor (SF<sub>oral</sub>)* » que l' « *Inhalation Slope Factor (SF<sub>inhal</sub>)* » sont exprimés en ([mg/kg<sub>p.c.</sub>/jour]<sup>-1</sup>) ;

- « *Lifetime Excess Carcinogenic Risk (CR)* » (RIVM) et correspondant à un niveau additionnel de risque de 1.10<sup>-4</sup> ; les CR s'expriment dès lors en [mg/kg<sub>p.c.</sub>/jour] pour la voie orale et en [mg/m<sup>3</sup>] pour la voie par inhalation ;  
« *Dose ou Concentration Tumorigène (DT<sub>0,05</sub> ou CT<sub>0,05</sub>)* »<sup>12</sup> (Health Canada) correspondant à la dose ou à la concentration qui induit une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs considérées comme attribuables à l'exposition, ou des décès dus à de telles tumeurs, d'après des études épidémiologiques sur les populations humaines ou des bioessais sur des animaux de laboratoire ;
- « *Excès de Risque Unitaire pour la voie orale (ERUo)* » ([mg/kg<sub>p.c.</sub>/jour]<sup>-1</sup>) ou « *Excès de Risque Unitaire pour la voie par inhalation (ERUi)* » ([mg/m<sup>3</sup>]<sup>-1</sup>) (Cette terminologie est la traduction française utilisée par l'INERIS).

Pour la sélection des VTR, l'expert se réfèrera aux lignes directrices énoncées ci-dessous, qui suivent la démarche générale d'analyse et de choix de VTR et sont extraites du rapport de l'INERIS (2009)<sup>13</sup>. A noter qu'*in fine*, le niveau d'approfondissement vers la meilleure connaissance disponible, comme pour tout aspect des études, sera proportionnel aux enjeux. En outre, l'intensité de l'effort à porter sur le choix des VTR doit être évaluée au cas par cas, compte tenu du degré de précision accessible par ailleurs sur l'estimation de l'exposition.

Plusieurs cas de figure peuvent se présenter à l'issue de la consultation des bases de données consultées : l'absence de VTR, une seule VTR ou la disponibilité de plusieurs VTR.

Dans ce dernier cas, le choix des VTR peut être décomposé en deux temps :

- l'analyse de la pertinence : sélection des VTR, parmi les sources consultées, qui sont en adéquation avec les données d'exposition spécifiques au cas considéré : voie(s) et durée(s) d'exposition, formes chimiques identifiées ;
- le choix proprement dit parmi les VTR pertinentes, par exemple, sur la base de l'analyse scientifique des VTR ou de leur caractère plus ou moins conservatoire.

La limite entre l'analyse de la pertinence par rapport à l'étude réalisée et l'analyse de la qualité scientifique des VTR est parfois difficile à situer. Il est recommandé de se référer à un expert toxicologue.

La complexité des approches de sélection de VTR classiquement appliquées par l'INERIS dans une EQRS<sup>14</sup> sur un site pollué (INERIS, 2006-a)<sup>15</sup> est proportionnelle aux enjeux poursuivis, les plus complexes étant du ressort d'un expert toxicologue. Ces approches sont les suivantes :

<sup>12</sup> Le rapport de la concentration tumorigène (CT<sub>0,05</sub>) par des marges de 5 000 et 50 000 donne une concentration en polluant correspondant à un risque unitaire de 1.10<sup>-5</sup> à 1.10<sup>-6</sup>. L'Excès de Risque Unitaire pour l'inhalation (ERUi exprimé en (mg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>) s'obtient en divisant la valeur de 0,05 par la CT<sub>0,05</sub> (exprimé en mg/m<sup>3</sup>).

De façon similaire, la dose tumorigène (DT<sub>0,05</sub>) (exprimée en mg/kg/jour) peut être transformée en un Excès de Risque Unitaire pour l'ingestion (ERUo) (exprimé en (mg/kg/jour)<sup>-1</sup>) en divisant la valeur de 0,05 par la DT<sub>0,05</sub> (exprimé en mg/kg/jour).

<sup>13</sup> INERIS (2009). Assistance dans le cadre de la finalisation des cahiers de Bonnes Pratiques relatifs au "décret sols" en Région wallonne, et plus particulièrement de la section relative à « l'évaluation quantitative des risques pour la santé humaine » du Cahier de Bonnes Pratiques n°5 (Partie B) « Evaluation des risques pour la santé humaine ». Rapport d'étude INERIS DRC-09-106207-10196C – Rapport final de décembre 2009. [ce rapport est consultable à l'Annexe B2-1 du CBP n° 5 de la SPAQuE, 2010]

<sup>14</sup> EQRS : évaluation quantitative des risques sanitaires – terme utilisé par l'INERIS correspondant à l'EDR

- une approche simplifiée conservatrice : choix de la valeur la plus pénalisante, parmi les bases classiquement consultées ;
- une approche qualitative simple de la pertinence des VTR, de la valeur considérée comme la plus adéquate, parmi les bases classiquement consultées, après analyse de quelques critères simples de qualité scientifique :
  - la date de l'élaboration de la VTR (choisir la plus récente) et le choix de l'étude source ,
  - l'origine des données de l'étude source (favoriser les études chez l'homme)<sup>16</sup>,
  - la qualité de la description de la ou des études sources dans la justification scientifique conduite par les organismes :
    - la spéciation,
    - l'effet critique,
    - la pertinence de la durée d'exposition,
    - le nombre d'animaux testés (puissance),
    - les doses et concentrations testées,
  - la justification scientifique des organismes menant au calcul des VTR.

Si les critères sont similaires, c'est la VTR la plus pénalisante qui sera choisie ;

- une analyse approfondie de la pertinence scientifique des VTR
  - analyse de la qualité de la ou des études critiques :
    - dans le cas d'études expérimentales : année de publication, espèce étudiée, sexe et le nombre d'animaux étudiés, voie d'exposition, temps d'exposition, fréquence du traitement, existence de périodes de préexposition, doses ou concentrations d'exposition, groupe contrôle, le ou les effets critiques, NOAEL ou LOAEL, qualité de l'étude,
    - dans le cas d'études épidémiologiques : année de publication, type d'étude, lieu de l'étude, nombre de personnes, type de population, population contrôle, niveau d'exposition, voie d'exposition,
  - analyse de la justification scientifique présentée par l'organisme ayant établi la VTR ;
  - prise en compte du « degré de confiance » de la VTR (US EPA, RIVM, OMS) ;
  - étude de la cohérence de l'utilisation des facteurs d'incertitude par rapport aux données de l'étude source :
    - variation inter et intra-espèces,
    - NOAEL/LOAEL,
    - ajustement du temps d'exposition,
    - prise en compte de la sévérité de l'effet,
    - prise en compte des incertitudes concernant la qualité de l'étude ;
- une analyse scientifique conduite par des experts toxicologues qui examineront de manière approfondie la démarche de construction de la VTR, en analysant précisément l'étude source retenue (analyse différente en fonction du type d'étude retenu, une étude expérimentale ou

<sup>15</sup> INERIS (2006-a), Pratique INERIS de choix des valeurs toxicologiques de référence dans les évaluations de risques sanitaires. Rapport d'étude INERIS-DRC-05-41113-ETSC/R01a du 21/03/2006, 23 p.

<sup>16</sup> Si l'étude a été réalisée en milieu professionnel, il est recommandé d'évaluer la possibilité d'une exposition à plusieurs substances.

épidémiologique) et le raisonnement scientifique conduisant à l'élaboration de la VTR (Doornaert & Pichard, 2006)<sup>17</sup>.

Lorsqu'il existe pour un polluant une ou plusieurs VTR à seuil pour des effets systémiques non cancérogènes et une ou plusieurs VTR à seuil pour des effets cancérogènes, l'INERIS (2009) recommande de les comparer afin de n'en retenir qu'une seule. En effet, il n'y a pas lieu de cumuler des VTR à seuil pour des effets systémiques et des VTR à seuil pour des effets cancérogènes car cela n'apparaît pas biologiquement pertinent. Une VTR à seuil est supposée protéger de tout type d'effets « à seuil » (effet cancérogène non génotoxique le cas échéant). Ainsi, en pratique, à l'heure actuelle, les recommandations de l'INERIS (2009) sont les suivantes :

- si la VTR à seuil pour des effets cancérogènes est plus conservatoire pour la santé, elle est retenue et est supposée protéger de tout type d'effet (cancérogène ou non) ;
- si la VTR à seuil pour des effets systémiques non cancérogènes (ou supposés tels) est plus conservatrice pour la santé, elle est retenue et est supposée protéger de tout type d'effet (cancérogène ou non).

Il convient de rappeler que ce principe s'applique lorsque le caractère non génotoxique de la substance est reconnu (consensus scientifique comme pour les dioxines par exemple ou avis d'expert). Dans le cas contraire, il faut écarter la VTR à seuil pour les effets cancérogènes.

Si aucune VTR n'est disponible dans les bases de données toxicologiques consultées (cf. Tableau 2), le traitement du polluant non normé sera au choix de l'expert. A noter que l'approche généralement suivie est de ne pas retenir ce polluant car aucun calcul de risque ne pourra être réalisé pour celui-ci.

En l'absence de VTR et d'informations toxicologiques, l'expert peut se référer au *Threshold for Toxicological Concern* ou TTC (0.15 microgramme/jour pour un adulte) qui est un critère de préoccupation toxicologique en dessous duquel il n'y a pas de raison de s'inquiéter hormis pour les polluants agissant sur des récepteurs ou certains puissants cancérogènes. La notion de TTC ne s'applique pas tous les polluants. Sont notamment exclus (d'après Kroes *et al.*, 2004)<sup>18</sup> : les métaux lourds, les dibenzo-p-dioxines polyhalogénés, les biphényles, les perturbateurs endocriniens, les substances à haut poids moléculaire (par exemple les polymères), les organo-phosphates et les allergènes. Une synthèse des valeurs actuellement proposées sont disponibles sur le site <http://www.ecetoc.org>.

Les résultats de la recherche des VTR pour chaque polluant non normé seront synthétisés dans un tableau similaire à celui présenté à la Figure 2. L'expert veillera – pour chaque VTR retenu – à répertorier au minimum les facteurs d'incertitude (UF) et les organes-cibles relatifs aux VTR à effets « à seuil » pour préparer l'étape de la caractérisation des risques comprenant l'additivité des risques par organe-cible pour les polluants associés à des effets « à seuil » (si l'additivité des risques doit être approfondie lors de l'EDR-SH).

<sup>17</sup> Doornaert B. & Pichard A. (2006), Valeurs toxicologiques de référence : comment choisir ? Environnement Risque et Santé, 5, n° 3 mai-juin.

<sup>18</sup> Kroes, R., Renwick, A.G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., van Schothorst, F., Vos, J.G., Würtzen, G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC) : guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology. 42, 65-83.

Institution	Effets à seuil								Effets sans seuil					
	voie orale				voie inhalatoire				voie orale			voie inhalatoire		
	Valeur	UF	organe-cible	année	Valeur	UF	organe-cible	année	Valeur	organe-cible	année	Valeur	organe-cible	année
ATSDR														
EFSA														
Health Canada														
INERIS														
OEHHA														
RIVM														
TPHCWG														
UBA														
US-EPA														
VITO-OVAM														
WHO-IPCS														
WHO-OMS														

Figure 2 – Exemple de tableau de présentation des résultats de recherche d'une VTR pour un polluant non normé

### B7-6 Lignes directrices pour la conversion des valeurs toxicologiques de référence

Dans la mesure où toutes les doses d'exposition calculées sont exprimées en [mg/kg<sub>p.c.</sub>/jour], comme cela est notamment le cas avec le logiciel d'évaluation des risques RISC Human<sup>®</sup>, il convient d'exprimer les valeurs toxicologiques pour la voie par inhalation de façon identique. Ainsi,

- pour un polluant associé à des effets « à seuil », la VTR<sub>inh</sub> [mg/m<sup>3</sup>] est convertie en une Valeur Toxicologique (VT) exprimée en unité de dose [mg/kg<sub>p.c.</sub>/jour] selon la relation suivante :

$$VT_{inh-cible} \text{ (mg/kg}_{p.c.}\text{/jour)} = AV_{cible} \text{ (m}^3\text{/h)} \times VTR_{inh} \text{ (mg/m}^3\text{)} \times 24 \text{ (h/jour)} / W_{cible} \text{ (kg)}$$

avec AV, le taux de respiration de la cible, soit 0.32 m<sup>3</sup>/h pour l'enfant ou 0.83 m<sup>3</sup>/h pour l'adulte ; W le poids de la cible exposée, soit 15 kg pour l'enfant ou 70 kg pour l'adulte ;

- pour un polluant associé à des effets « sans seuil », la VTR<sub>inh</sub> [(mg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>] est convertie en une Valeur Toxicologique (VT) exprimée en unité de dose [mg/kg<sub>p.c.</sub>/jour] correspondant à un niveau de risque additionnel de 1.10<sup>-5</sup> selon la relation suivante :

$$VT_{inh-lifelong} \text{ (mg/kg}_{p.c.}\text{/jour)} = 6/70 \times VT_{inh-child} \text{ (mg/kg}_{p.c.}\text{/jour)} + 64/70 \times VT_{inh-adult} \text{ (mg/kg}_{p.c.}\text{/jour)}$$

avec

$$VT_{inh-child(c)} \text{ (mg/kg}_{p.c.}\text{/jour)} = AV_c \text{ (m}^3\text{/h)} \times (1.10^{-5} / VTR_{inh-c} \text{ ((mg/m}^3\text{)}^{-1}) \times 24 \text{ (h/jour)} / W_c \text{ (kg)}$$

$$VT_{inh-adult(a)} \text{ (mg/kg}_{p.c.}\text{/jour)} = AV_a \text{ (m}^3\text{/h)} \times (1.10^{-5} / VTR_{inh-a} \text{ ((mg/m}^3\text{)}^{-1}) \times 24 \text{ (h/jour)} / W_a \text{ (kg)}$$