
Valeurs sanitaires de référence (VR)

Guide des pratiques d'analyse et de choix

Saisine n°2011-SA-0355

RAPPORT

Juillet 2012

Mots clés

Méthodologie, Valeur Référence, Valeur guide, Valeur limite, Valeur Toxicologique de Référence, substances

Présentation des intervenants

Ce rapport a été soumis pour commentaires au Groupe de Travail « Valeurs Toxicologiques de Référence » les 1 juillet 2011, 16 septembre 2011 et 17 février 2012. Il a également bénéficié des commentaires de différents comités d'experts spécialisés :

- le CES «Eau» consulté en séance du 06 décembre 2011,
- le CES «Matériaux au Contact des Denrées Alimentaires» consulté en séance du 14 décembre 2011,
- le CES «Évaluation des risques liés aux substances chimiques» consulté en séance du 8 mars 2012,
- le CES «Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques» consulté en séance du 28 février 2012,
- le CES «Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel» consulté le 13 mars 2012.

Ce rapport a été également adressé à l'**INERIS** pour relecture et commentaires.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fatoumata SISSOKO – Chargée de projet scientifique – DER/UEDRS

M Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité - DER/UEDRS

Contribution scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chargée de projets scientifiques – DER/UEDRS

Mme Nathalie ARNICH – Chef de projets scientifiques – DER/ UERCA

M Fernando AGUILAR – Chef de projets scientifiques – DER/ UERCA

M Laurent BODIN – Chef de projets scientifiques – DER/UEDRS

M Guillaume BOULANGER – Adjoint au chef d'unité – DER/ UERA

Mme Dominique BRUNET – Adjoint au chef d'unité – DER/UEDRS

M Thomas CARTIER – Chargé de projets scientifiques et techniques – DER/ UERE

Mme Mounia EL Yamani – Chef de projets scientifiques – DER/UEDRS

M Julien JEAN – Chargé de projets scientifiques et techniques – DER/ UERCA

Mme Marion KEIRSBULCK – Chef de projets scientifiques – DER/ UERA

Mme Cécilia SOLAL – Chef de projets scientifiques – DER/UEDRS

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Abréviations	5
Liste des tableaux	8
Liste des annexes	8
1 Avant-propos	9
2 Introduction	10
3 Les Valeurs sanitaires de référence utilisées par la DER	12
3.1 Valeur toxicologique de référence (VTR)	12
3.2 Autres VR spécifiques d'un média	15
3.2.1 Valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI)	15
3.2.2 Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)	16
3.2.3 Valeur limite dans l'eau destinée à la consommation humaine (VL - EDCH)	18
4 Analyse et choix de valeurs sanitaires de référence par l'Anses.....	21
4.1 Niveau 1	23
4.1.1 Synthèse et organisation des connaissances.....	23
Informations générales.....	23
Effets sur la santé	23
4.1.2 Recensement et description des valeurs sanitaires de référence	23
4.1.3 Analyse des valeurs sanitaires de référence et sélection d'une valeur	23
4.2 Niveau 2	24
4.2.1 Synthèse et organisation des connaissances.....	24
Informations générales.....	24
Effets sur la santé	24
4.2.2 Recensement et description des valeurs sanitaires de référence	24
4.2.3 Analyse des valeurs sanitaires de référence et sélection d'une valeur	26
4.3 Niveau 3	27
4.3.1 Synthèse et organisation des connaissances.....	27
Informations générales.....	27
Effets sur la santé	27
4.3.2 Recensement et description des valeurs de référence	29
4.3.3 Analyse des valeurs sanitaires de référence et sélection d'une valeur	30
5 Conclusion	32
6 Bibliographie	33
ANNEXES.....	35
Notes	43

Abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Anses	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease registry (États-Unis)
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose Level
CAS	Chemical Abstract Service
CE	Commission Européenne
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CLP	Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures
CMA	Concentration Maximale Admissible
CMR	Cancérogène Mutagène Reprotoxique
CSP	Code de la Santé Publique
DECOS	Dutch expert committee on occupational standards (Pays-Bas)
DER	Direction de l'évaluation des risques de l'Anses
DJA	Dose Journalière Admissible
DJT	Dose Journalière Tolérable
EAT	Étude de l'alimentation totale française
EDCH	Eau Destinée à la Consommation Humaine
EFSA	European Food Safety Authority
EINECS	European Inventory of Existing Commercial chemical Substances
ERI	Excès de Risque Individuel
ERS	Évaluation des Risques Sanitaires
ERU	Excès de Risque Unitaire
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
IRIS	Integrated Risk Information System
ITER	International Toxicity Estimates for Risk assessment
JRC	Joint Research Centre
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique

LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration / Concentration minimale entraînant un effet néfaste observé
LOAEL/ DMENO	Lowest Observed Adverse Effect Level / Dose minimale entraînant un effet néfaste observé
LSIP	Liste des Substances d'Intérêt Prioritaire
MAK	Valeur maximale de concentration au poste de travail en Allemagne (« Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen »)
MCL[G]	Maximum Concentration Level (Goal)
MRL	Minimal Risk Level (terme employé par l'ATSDR)
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NOAEC	Concentration maximale sans effet néfaste observé (« No Observed Adverse Effect Concentration »)
NOAEL/ DSENO	No Observed Adverse Effect Level / Dose maximale sans effet néfaste observé
NTP	National Toxicology Program
OEHHA	Office on Environmental Health Hazard Assessment (États-Unis)
OEL	Occupational Exposure Limit
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling
PEL	Permissible Exposure Level
PEL – STEL	Short-Term Exposure Limit
PEL - TWA	Permissible Exposure Level- Time Weighted Average
PHG	Public Health Goal
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
REL (NIOSH)	Recommended Exposure Level
REL (OEHHA)	Reference Exposure Level
REL - C	Recommended Exposure Level - Ceiling
REL - ST	Recommended Exposure Level - Short-Term Exposure Limit
REL - TWA	Recommended Exposure Level - Time Weighted Average
RfC	Reference Concentration
RfD	Reference Dose
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
STEL	Short Term Exposure Limit
TLV - C	Threshold Limit Values- Ceiling
TLV - STEL	Threshold Limit Values- Short Term Exposure Limit

TLV-TWA	Threshold Limit Values- Time Weighted Average
TWA	Time Weighted Average
US EPA	United State Environmental Protection Agency (États-Unis)
VLCT	Valeur Limite Court Terme
VLCT-15min	Valeur Limite Court Terme - 15 minutes
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VLEP-8h	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (8 heures)
VL – EDCH	Valeur Limite dans l'Eau Destinée à la Consommation Humaine
VG	Valeur Guide
VGAI	Valeur Guide de qualité d'Air Intérieur
VR	Valeur sanitaire de Référence
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : VTR à seuil proposées par l'Anses et différents organismes (liste non exhaustive)	13
Tableau 2 : VTR sans seuil proposées par l'Anses et différents organismes (liste non exhaustive)	14
Tableau 3 : Valeurs guides d'air intérieur produites par des instances supranationales	16
Tableau 5 : Valeurs limites dans l'EDCH produites par plusieurs organismes	19
Tableau 6 : Organismes et institutions reconnus pour l'établissement de VTR (liste non exhaustive)	25
Tableau 7 : Organismes et institutions reconnus pour l'établissement des autres VR (liste non exhaustive)	25
Tableau 8 : Synthèse des doses critiques identifiées dans la littérature pour des expositions par inhalation à une substance	28
Tableau 9 : Valeurs toxicologiques de référence d'une substance pour des effets non cancérogènes et pour une voie d'exposition (inhalation ou voie orale)	29
Tableau 10 : Valeurs guides d'une substance pour des expositions par inhalation	29
Tableau 11 : Valeurs limites dans l'eau destinée à la consommation humaine d'une substance pour une exposition au cours de la vie entière	30

Liste des annexes

Annexe 1 : Normes réglementaires, seuils toxicologiques des valeurs à ne pas confondre... (1 ^{er} séminaire scientifique « valeurs de référence, valeurs limites »)	36
Annexe 2 : Grille de lecture des études épidémiologiques	40
Annexe 3 : Grille de lecture des études toxicologiques <i>in vivo</i>	41

1 Avant-propos

Ce document a été élaboré sous forme d'un guide. Il s'adresse aux agents et experts de l'Anses mais également aux parties prenantes qui consultent les avis de l'agence.

Il a pour objectif de présenter la méthode employée par l'Anses lorsqu'elle procède à l'analyse d'une valeur toxicologique de référence ou d'une autre valeur sanitaire élaborée par un autre organisme, afin de déterminer si elle peut être retenue dans le cadre d'une évaluation de risques donnée. Ce guide ne constitue pas un document opposable de bonnes pratiques.

Il ne s'applique pas à la **construction** de valeurs de référence qui fait l'objet de documents spécifiques et ne concerne pas non plus le choix de seuils d'intervention dans un contexte particulier lié à une situation locale d'urgence.

2 Introduction

L'Anses fonde ses avis d'évaluation des risques sur une expertise collective permettant de garantir au mieux la qualité scientifique. Cette expertise s'appuie sur les compétences internes à l'agence et sur des collectifs d'experts. Les grandes étapes du processus d'expertise collective sont décrites dans le document « Principes fondamentaux de l'expertise collective » validé par le Conseil Scientifique de l'Agence.

Dans le cadre des travaux d'expertise collective conduits à la Direction de l'Évaluation des Risques (DER), plusieurs types de valeurs sanitaires de référence (VR) sont produits et/ou utilisés :

- des valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui comprennent les doses journalières admissibles (DJA), les doses journalières tolérables (DJT), les doses hebdomadaires tolérables (DHT), etc.
- des valeurs sanitaires ou valeurs guides qui sont établies à partir des VTR telles que les limites de qualité dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH), les limites maximales de résidus (LMR) pour les substances phytosanitaires ou les médicaments vétérinaires, les limites de migration spécifique (LMS) pour les constituants de matériaux au contact des denrées alimentaires, etc.
- d'autres VR telles que les valeurs guide de qualité d'air intérieur (VGAI) et valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) proposées par l'Anses et qui suivent un mode d'élaboration proche de celui des VTR. Elles sont ensuite utilisées par les pouvoirs publics en vue de fixer des valeurs réglementaires. Ces dernières pourront être identiques aux valeurs proposées par l'Anses ou différentes selon que d'autres considérations (analytiques ou de gestion par exemple) conduisent à adopter d'autres valeurs.

Au sein de l'agence, dans le cas des évaluations européennes, d'autres valeurs sont issues et définies à partir de réglementations spécifiques (REACH, phytopharmaceutiques, biocides, ...). Ces valeurs ne seront pas traitées dans le présent rapport mais leur prise en compte dans un document ultérieur pourra être envisagée.

L'analyse et le choix d'une valeur parmi celles disponibles pour une substance donnée est une activité commune à l'ensemble des unités de la DER. Dans le cas des additifs alimentaires et de certains matériaux au contact des aliments ou au contact de l'eau, la construction des VR ou la sélection d'une VR parmi celles existantes doit prendre en compte un contexte européen très réglementé.

L'agence souhaite disposer d'un document formalisé décrivant les critères qui permettent la sélection d'une (ou plusieurs) VR parmi celles existantes pour une substance et un contexte donné (dans le cadre d'une évaluation quantitative des risques sanitaires ou pour l'élaboration de valeurs guides).

Il convient de souligner qu'il s'agit d'un guide de choix et non d'un guide de construction de VR. En effet, plusieurs documents définissant un cadre méthodologique pour la construction de VR ont déjà été publiés par l'agence pour :

- les VTR :
 - Méthode de construction pour les VTR fondées sur des effets reprotoxiques » (Afsset, 2007a)
 - Méthode de construction pour les VTR fondées sur des effets cancérogènes (Afsset, 2010b)
 - Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide méthodologique (Afsset, 2010a)

- les VGAI :
 - Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Document cadre et éléments méthodologiques (Afsset, 2007b)
 - Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Évolution de la méthode d'élaboration des valeurs guides de qualité d'air intérieur (Anses, 2011).
- les VLEP :
 - Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Document de Référence (Anses, 2010).
- les VL-EDCH :
 - Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des EDCH (Afssa, 2007).

Le présent rapport se présente sous la forme d'un guide des pratiques d'analyse et de choix de VR existantes telles que mis en œuvre à la DER. L'objectif est de proposer une démarche reproductible et cohérente. L'agence souhaite également afficher de manière transparente les éléments scientifiques et les points clés sur lesquels elle se fonde pour sélectionner des VR.

Ce rapport est divisé en deux parties :

- une description des différents types de VR utilisés par l'agence ;
- une présentation de la démarche adoptée pour l'analyse et le choix de VR.

3 Les Valeurs sanitaires de référence utilisées par la DER

Les VR produites par la DER se fondent exclusivement sur des critères sanitaires et sont liées à l'alimentation, à l'environnement et au travail. Dans la suite de ce guide, le terme VR désignera les valeurs sanitaires de référence utilisées par l'Anses et correspondent aux VTR (dont les DJA/DJT), VGAI, VL - EDCH et VLEP.

Ces VR sont établies et utilisées dans un contexte défini qui diffère selon les considérations suivantes :

- la durée d'exposition (aigue, subchronique ou intermédiaire et chronique) ;
- la fréquence d'exposition et la fenêtre d'exposition (unique, répétée ou continue, à l'âge adulte, *in utero*...) ;
- la voie d'exposition (voie orale, inhalation et voie cutanée) ;
- le type de population (générale, professionnelle, « population sensible », etc.) ;
- la nature du (ou des) danger(s) (reprotoxique, neurotoxique...).

Il convient de faire une distinction entre les VTR et les autres VR (VGAI, VL-EDCH et VLEP) qui sont spécifiques d'un compartiment (air et eau).

3.1 Valeur toxicologique de référence (VTR)

Une VTR est un indice toxicologique. Par comparaison avec l'exposition, cet indice permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Les VTR sont spécifiques d'une substance, d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique), d'une voie d'exposition (orale, respiratoire,...), d'un type d'effet (reprotoxique, cancérigène,...).

Le mode d'élaboration des VTR dépend des données disponibles sur les mécanismes d'action biologiques des substances et d'hypothèses communément admises : on distingue ainsi des « VTR sans seuil de dose » et des « VTR à seuil de dose » (Afsset, 2010a).

Les VTR à seuil de dose correspondent à une estimation de la quantité de substance à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste au cours d'une durée déterminée et sur la base de toutes les informations disponibles au moment de son élaboration. Sont classés dans cette catégorie principalement les effets non cancérigènes et cancérigènes non génotoxiques directs. Dans ce cas, ces VTR s'expriment soit en quantité de substance par kilogramme de poids corporel et par jour (exemple : mg/kg pc/j) pour la voie orale, soit en quantité de substance par mètre cube d'air (exemple : mg/m³) pour la voie respiratoire. Selon les organismes qui les construisent, plusieurs VTR peuvent être recensées (Bonvallot et Dor, 2002 ; Afsset 2007a).

La DJA a été définie par l'OMS comme la dose qui peut être ingérée tous les jours pendant toute la vie, sans risque appréciable pour la santé du sujet exposé. Les DJA (ADI) ont été établies à l'origine pour les additifs alimentaires et les résidus de pesticides dans les aliments, ce qui justifie le terme « admissible » (Bonvallot et Dor, 2002). Les DJT (TDI) sont établies pour des substances dont la présence dans les denrées n'est pas attendue ou est inévitable voire indésirable (contaminants de l'environnement tels que certains métaux, etc.).

Tableau 1 : VTR à seuil proposées par l'Anses et différents organismes (liste non exhaustive)

Organisme	Expression de la VTR	Voie
Anses	Valeur Toxicologique de Référence à seuil de dose (VTR)	Orale et inhalation
	Dose Journalière Admissible (DJA)	Orale
	Dose Journalière Tolérable (DJT)	
	Dose Hebdomadaire Tolérable (DHT)	
	Dose Mensuelle Tolérable (DMT)	Orale et inhalation
ATSDR	Minimal Risk Level (MRL)	Orale et inhalation
EFSA	Acceptable Daily Intake (ADI) (DJA en français)	Orale
	Tolerable Daily Intake (TDI) (DJT en français)	Orale
	Admissible Tolerable Weekly Intake (TWI) (DHT en français)	Orale
	Tolerable Monthly Intake (TMI) (DMT en français)	Orale
OEHHA	Reference Exposure Levels (REL) (aiguë, chronique)	Inhalation et orale
RIVM	Maximum Permissible Risk level (MPR)	Inhalation et orale
	Acceptable Daily Intake (ADI) (DJA en français)	Orale
	Tolerable Concentration in Air (TCA)	Inhalation
	Tolerable Daily Intake (TDI) (DJT en français)	Orale
OMS	Tolerable concentration in Air (TCA)	Inhalation
	Dose Journalière Admissible (DJA)	Orale
	Dose Journalière Tolérable (DJT)	Orale
	Dose Hebdomadaire Tolérable (DHT)	Orale
Santé Canada	Dose Journalière Admissible (DJA)	Orale
	Dose Journalière Tolérable (DJT)	Orale
	Concentration Admissible dans l'Air (CA)	Inhalation
US EPA	Reference Dose (RfD)	Orale
	Reference Concentration (RfC)	Inhalation

Les VTR sans seuil de dose s'expriment sous la forme d'un excès de risque unitaire (ERU) et se définissent comme une augmentation de la probabilité, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu exposé lors de sa vie entière, à une unité de dose de la substance, développe une pathologie. Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérigènes génotoxiques directs (Afsset 2010a). Cet indice est l'inverse d'une dose/concentration et s'exprime en $(\text{mg/kg/j})^{-1}$ ou en $(\mu\text{g/kg/j})^{-1}$ pour la voie orale et en $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour la voie respiratoire.

Tableau 2 : VTR sans seuil proposées par l'Anses et différents organismes (liste non exhaustive)

Organisme	Expression de la VTR	Voie
Anses	Valeur Toxicologique de Référence sans seuil de dose (VTR)	Orale et Inhalation
OEHHA	Oral Slope Factor	Orale
	Unit Risk Factor	Inhalation
OMS	Inhalation Unit Risk	Inhalation
	Oral Slope Factor	Orale
RIVM	Excess lifetime cancer risk (CR)	Orale et Inhalation
	Maximum Permissible Risk level (MPR)	Orale et Inhalation
Santé Canada ¹	Dose tumorigène (DT _{0,05})	Orale
	Concentration tumorigène (CT _{0,05})	Inhalation
US EPA	Inhalation Unit Risk (IUR)	Inhalation
	Oral slope factor (OSF)	Orale
	Drinking Water Unit Risk	Orale

A noter que certains organismes proposent des valeurs provisoires ou à l'état de « draft ».

Dans le cas des additifs alimentaires et de l'EDCH, la construction des VTR ou le choix d'une VTR parmi plusieurs doit prendre en compte un contexte européen très réglementé. De ce fait, l'évaluation des substances concernées intégrant la fixation de VR est définie par l'instance européenne compétente. A titre d'exemple, les arômes font l'objet d'un cadre réglementaire harmonisé à l'échelle européenne dans le cadre du règlement CE/1331/2008. Avant d'être autorisés par la Commission Européenne, les arômes sont soumis à une évaluation par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

Les VTR peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations de risques sanitaires dans un contexte d'exposition donné et aider au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent également être utilisées pour l'élaboration de VG (exemple : VGAI et VL - EDCH). Elles permettent

¹ Les valeurs canadiennes sont généralement exprimées sous forme d'une dose tumorigène (DT_{0,05}) ou d'une concentration tumorigène (CT_{0,05}). Ainsi la CT_{0,05} est une concentration à l'origine d'une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité due à des tumeurs.

donc de répondre aux besoins de différents dispositifs de santé publique en situation d'incertitude scientifique ou en anticipation pour caractériser le risque.

3.2 Autres VR spécifiques d'un média

3.2.1 Valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI)

En se basant sur la définition de l'OMS², une VGAI est définie par l'Anses comme une valeur numérique associée à un temps d'exposition correspondant à une concentration dans l'air d'une substance en dessous de laquelle aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un retentissement sur la santé ne sont en principe attendus pour la population générale (Anses, 2011). Cette définition est généralement applicable dans le cadre de VG construites pour protéger d'effets à seuil de dose.

Dans le cas d'effets sans seuil de dose identifié, tels que les effets cancérigènes pour lesquels un mode d'action génotoxique est évoqué, les VG sont exprimées sous la forme de niveaux de risque correspondant à une probabilité de survenue de la maladie.

En fonction des durées d'exposition considérées et en s'inspirant de définitions généralement admises sur ce sujet, les VGAI de qualité d'air intérieur sont proposées selon la terminologie suivante :

- **VGAI court terme** si l'effet critique apparaît après une courte durée d'exposition (15 min à quelques jours), généralement unique et à un niveau de concentration élevé. Ce type de valeur permet la protection de la population générale d'effets immédiats.
- **VGAI long terme** si l'effet critique apparaît suite à une exposition continue à long terme ou s'il est observé suite à une accumulation de la substance dans l'organisme. Ce type de valeur permet la protection de la population générale exposée en continu (plus d'une année) dans les environnements intérieurs en tenant compte des variations des concentrations d'exposition.
- **VGAI intermédiaire** : proposé par certains organismes, ce type de valeur permet la protection de la population dans le cadre d'une situation particulière d'exposition à une substance pendant une durée supérieure à quelques jours mais inférieure à un an (Anses, 2011).

Les VGAI proposées par l'Anses sont basées exclusivement sur des critères sanitaires. Elles n'intègrent aucun critère de gestion et n'ont aucune portée réglementaire, même si elles peuvent servir de base à l'instauration de seuils de gestion.

La représentation nationale a prévu dans la loi sur la responsabilité environnementale du 1^{er} août 2008 que soient établies des valeurs réglementaires sur la qualité de l'air intérieur. A cet effet, le ministère chargé de la santé a demandé au Haut conseil de santé publique (HCSP) de proposer des valeurs réglementaires. Le HCSP a déterminé des valeurs repères d'aide à la gestion pour différents polluants de l'air intérieur (benzène, ...). Des valeurs « réglementaires » fixées par décret après avis de l'Anses sont définies par le Conseil d'État.

Plusieurs organismes aux niveaux national et international proposent des VGAI. Selon les pays, les VGAI élaborées ne concernent pas forcément les mêmes substances et, pour une même substance, peuvent être différentes du fait des populations ciblées, du mode de construction de ces valeurs (intégration ou non de critères de gestion), de l'état des connaissances au moment de l'élaboration de ces valeurs, etc. Ces valeurs peuvent être recommandées ou réglementaires. Plusieurs institutions nationales ont également proposé des VG basées sur des critères sanitaires

² "A guideline value is a particular form of guideline. It has a numerical value expressed either as a concentration in ambient air (...), which is linked to an averaging time. In the case of human health, the guideline value provides a concentration below which no adverse effects or (in the case of odorous compounds), no nuisance or indirect health significance are expected, although it does not guarantee the absolute exclusion of effects at concentrations below the given value" (OMS, 2000).

pour certains polluants de l'air intérieur : l'Allemagne, l'Angleterre, le Canada, les Etats-Unis, les Pays Scandinaves, le Japon et Hong-Kong (Anses, 2011).

Tableau 3 : Valeurs guides d'air intérieur produites par des instances supranationales

Organisme	Valeur Guide
OMS	WHO guidelines for indoor air quality (Valeurs guide d'air intérieur) 2010
Commission européenne (CE) – Joint Research Centre (JRC)	Exposure Limit Projet INDEX ³ 2005

Le principal objectif d'une VGAI est de proposer un cadre de référence afin de protéger la population des effets sanitaires liés à une exposition à la pollution de l'air par inhalation et d'éliminer, ou de réduire à un niveau minimum, les contaminants ayant un effet néfaste connu ou supposé sur la santé humaine et le bien-être. Ainsi, les VGAI proposées par l'Anses respectent ces objectifs et prennent en compte :

- la spécificité de l'air intérieur : les polluants faisant l'objet d'une proposition de VGAI sont des polluants rencontrés plus spécifiquement dans des espaces clos ou semi-clos, tels que l'habitat,
- les connaissances sanitaires pour ces substances : les VGAI proposées sont des valeurs construites exclusivement selon des critères sanitaires.

La finalité des VGAI est notamment de faciliter la prise de décision par les gestionnaires de risque qui pourront les utiliser comme référence pour l'élaboration de seuils réglementaires.

3.2.2 Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)

La prévention du risque chimique sur les lieux de travail se fonde prioritairement sur le principe de la substitution (remplacement d'un produit dangereux par un produit ou un procédé non ou moins nocif) ou à défaut, de la réduction des concentrations des polluants aux niveaux les plus faibles possibles. Pour un grand nombre d'agents chimiques dangereux, il est malgré tout nécessaire de fixer des niveaux de concentration de polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée : il s'agit des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dont l'objectif est la protection des travailleurs contre les effets néfastes pour leur santé dus à une exposition à des agents chimiques (El Yamani M. et Brunet D., 2010).

Au niveau national, le ministère du travail a en charge la fixation des VLEP réglementaires (qui peuvent être contraignantes⁴ (fixées par décret) ou indicatives⁵ (fixées par arrêté). Le cadre réglementaire est précisé dans la Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006⁶.

³ Projet INDEX : Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor exposure Limits in the EU

⁴ Valeurs limites contraignantes : valeurs limites soumises à une obligation réglementaire de non dépassement. Leur dépassement constitue une infraction et est susceptible d'être sanctionné pénalement. Elles sont fixées par décret en Conseil d'Etat.

⁵ Valeurs limites indicatives : elles constituent un outil d'aide à l'évaluation des risques prescrite par les textes en matière d'exposition aux agents chimiques. Il en existe 2 types : celles établies par voie de circulaire entre 1982 et 1996, n'ayant pas de caractère réglementaire. Elles devront être progressivement réexaminées et réinsérées dans le dispositif réglementaire et les valeurs réglementaires introduites par le décret du 23 décembre 2003. Elles constituent des objectifs de prévention et sont fixées par arrêtés des ministres chargés du travail et de l'agriculture.

Pour pouvoir fixer réglementairement ces niveaux de concentration à ne pas dépasser sur la base de critères sanitaires, le ministère chargé du travail a chargé l'Anses d'organiser la phase d'expertise scientifique indépendante et collective nécessaire à l'élaboration de ces VLEP.

Ainsi une VLEP est définie par l'Anses comme la concentration dans l'air que peuvent respirer la quasi-totalité des travailleurs pendant un temps déterminé sans risque connu à la date de l'expertise d'altération pour la santé. L'exposition à une telle valeur, même répétée régulièrement tout le long de la vie professionnelle, est supposée n'entraîner à aucun moment des effets néfastes sur la santé des travailleurs.

Ainsi pour une substance donnée, trois types de valeurs peuvent être proposés par l'Anses:

- la valeur limite d'exposition professionnelle (8heures) ou VLEP-8h ;
- la valeur limite court terme (15minutes) ou VLCT-15 min⁷ ou VLEP-15min ;
- la valeur plafond (concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée).

Lorsque la VLEP est basée sur un effet sanitaire sans seuil de toxicité, elle est exprimée sous forme d'une échelle fournissant 3 excès de risque individuel (10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6})⁸ et les niveaux de concentration en polluant correspondant.

Dans l'établissement des VLEP, seule la voie respiratoire est prise en compte comme vecteur d'exposition des travailleurs aux substances potentiellement toxiques. Pour certaines substances, l'exposition cutanée mérite d'être considérée (Anses, 2010).

Certains États-membres se sont dotés de comités en charge d'évaluer les connaissances scientifiques disponibles afin de pouvoir justifier auprès des instances européennes l'établissement de valeurs nationales. Tel est notamment le cas de l'Allemagne (avec la Commission MAK de la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), ou des Pays-Bas (avec le DECOS- Dutch Expert Committee on Occupational Standards).

La Commission Européenne quant à elle s'appuie sur un groupe d'experts scientifiques européens : le SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limit) pour élaborer des valeurs limites d'exposition professionnelle spécifique d'une substance. L'Anses est le point focal français du SCOEL ; à ce titre, elle est consultée pour faire une lecture critique et se positionner sur la pertinence des valeurs recommandées par ce comité.

Aux États-Unis, l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), organisation scientifique privée non gouvernementale, publie régulièrement des lignes directrices sous la dénomination de TLV (threshold limit values ou valeurs seuils) élaborées pour être utilisées comme outils d'évaluation des risques sur les lieux de travail par des hygiénistes mais pas en vue de fixer des valeurs de référence réglementaires. Néanmoins, il est à noter que ces TLV sont parfois utilisées par certains organismes gouvernementaux pour fixer des valeurs de référence. Ces TLV sont basées uniquement sur des considérations sanitaires et n'intègrent pas de facteur économique ni de faisabilité technique (Anses, 2010).

Tableau 4 : Valeurs limites en milieu professionnel

⁶ Circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

⁷ Dans le présent document la valeur limite d'exposition professionnelle court terme sera nommée VLCT-15 min.

⁸ Soit un excès de risque de développer un cancer supplémentaire pour 10 000, 100 000 et 1 000 000 personnes exposées respectivement.

Organisme	Expression de la valeur		
AICGIH (États-Unis)	Threshold Limit Values- Time Weighted Average (TLV-TWA)	Threshold Limit Values- Short Term Exposure Limit (TLV-STEL)	Threshold Limit Value - Ceiling (TLV-C)
Anses	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (8 heures) (VLEP-8h)	Valeur Limite Court Terme (15 minutes) (VLCT-15 min)	Valeur plafond
Danemark	Time Weighted Average (TWA-8h)	Short TERM Limit (STEL)	
DECOS (Pays-Bas)	TWA-8h	STEL	
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Allemagne)	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK)		
NIOSH (Etats-Unis)	Recommended Exposure Level- Time Weighted Average (REL – TWA)	Recommended Exposure Level - Short-Term exposure limit REL-ST	Recommended Exposure Level – Ceiling (REL-C)
OSHA (Etats-Unis)	Permissible Exposure Level- Time Weighted Average (PEL-TWA) PEL : valeurs réglementaires	Permissible Exposure Level- Short-Term exposure limit PEL-STEL	
SCOEL (CE)	Occupational Exposure Limit Time Weighted Average (TWA)	Occupational Exposure Limit Short Term Exposure Limit (STEL)	

3.2.3 Valeur limite dans l'eau destinée à la consommation humaine (VL - EDCH)

Une valeur limite de qualité dans l'EDCH (VL-EDCH) correspond à la concentration d'une substance dont la consommation durant la vie entière n'entraîne pas de risque sanitaire significatif⁹ pour le consommateur.

⁹ Cette définition est inspirée de celle de l'OMS qui définit la valeur guide comme une estimation de la concentration d'une substance dans l'eau de boisson qui ne présente pas de risque significatif pour la santé d'une personne qui consommerait cette eau pendant toute sa vie (Afssa, 2007). Le terme significatif permet

Le point de départ de la fixation des VL - EDCH est la VTR de la substance. La définition de ces valeurs diffère selon l'existence ou non d'un seuil d'apparition de l'effet induit par la substance.

Ces VL - EDCH sont élaborées notamment dans le cadre des évaluations de risques sanitaires liées aux situations de contamination de l'EDCH par des substances non réglementées. Pour les substances réglementées, les limites et références de qualité fixées par le code de la santé publique (CSP) qui transpose la directive 98/83/CE relative à la qualité des EDCH, correspondent pour la plupart aux VG¹⁰ établies par l'OMS pour l'eau de boisson (Afssa, 2007). Pour les situations de dépassement d'une valeur limite réglementaire de l'arrêté du 11 janvier 2007, les risques sanitaires sont évalués.

L'élaboration des valeurs limites varie en fonction de l'hypothèse formulée sur le mode d'action de la substance (effet à seuil ou sans seuil). Les méthodes de calculs des valeurs limites pour les substances avec et sans seuil d'effet toxicologique sont décrites dans le rapport de l'Afssa relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des EDCH (Afssa, 2007).

Pour les substances présentant un seuil d'effet toxicologique, les paramètres pris en compte pour le calcul de la VG sont la VTR (DJT), le poids corporel, la consommation journalière d'eau de boisson¹¹ et la part de la DJT attribuée à l'eau de boisson par rapport à l'alimentation en général. Ce dernier point fait généralement l'objet d'une discussion détaillée et nécessite une démarche spécifique pour chaque composé. Le pourcentage par défaut attribué par l'OMS était de 10 % en 2004, 20 % en 2008 (reprise en 2011). Un ajustement aux données nationales d'exposition lorsqu'elles existent est fait en étudiant la part de l'exposition alimentaire hydrique par rapport à l'exposition alimentaire totale (eau et apports solides) et en discutant éventuellement des autres voies d'exposition (exposition par inhalation via l'eau), notamment pour les composés volatils (tri et tétrachloroéthylène, chlorure de vinyle par exemple).

En l'absence de seuil, les VG correspondent à la concentration dans l'EDCH associée à un excès de risque individuel (ERI)¹² de cancer de 10^{-5} ¹³ pour une exposition hydrique au cours de la vie entière (OMS, 2011). Il est à noter qu'une éventuelle susceptibilité des nouveau-nés et des enfants peut être prise en compte en considérant la démarche proposée par L'US EPA en 2005¹⁴. Les hypothèses des scénarios d'exposition retenus doivent être cohérentes avec le choix de l'Excès de Risque Unitaire (ERU) (poids corporel, consommation journalière hydrique, chronicité).

Tableau 5 : Valeurs limites dans l'EDCH produites par plusieurs organismes

Organisme	Valeur de Référence dans l'eau
Anses	Valeur limite dans l'EDCH (VL - EDCH)
OMS	Drinking water quality guideline value

de prendre en compte les VG relatives à des substances sans seuil d'effet toxicologique. Dans ce cas, la VG est associée à un ERI par ingestion dit « acceptable » au delà duquel l'excès de risque est jugé significatif.

¹⁰ Ces VG représentent généralement « la concentration d'un composant qui ne présente pas de risque significatif pour la santé d'une personne qui consommerait l'eau en question pendant toute sa vie » (Afssa, 2007).

¹¹ Pour la consommation journalière d'EDCH, les valeurs généralement retenues par l'OMS sont 2 litres pour un adulte, 1 litre pour un enfant et 0,75 litre pour un nourrisson.

¹² ERI = probabilité d'occurrence du cancer pour la vie entière d'un sujet exposé

¹³ La valeur de 10^{-5} correspondant à un excès de risque de 100 000 est considérée comme un seuil acceptable.

¹⁴ Un facteur majorant est appliqué lors du calcul de l'ERI (facteur de 10 de [0-2 ans] ; facteur de 3 de [2-15ans] et facteur de 1 de [15 -70 ans]).

OEHHA	Public Health Goal (PHG)
Santé Canada	Concentration Maximale Admissible (CMA)
US EPA	Maximum Concentration Level (Goal) (MCL[G])

4 Analyse et choix de valeurs sanitaires de référence par la DER

Pour une même substance, plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

- Aucune VR n'est recensée pour la substance considérée dans les bases de données nationales ou internationales. Cette absence de VR peut être liée à l'insuffisance de données disponibles pour cette substance.
- Une ou plusieurs VR existent dans l'une des bases de données nationales ou internationales pour la substance considérée. Dans ce cas :
 - o soit la ou les VR proposées, indépendamment de leur qualité, ne conviennent pas car elles concernent une voie d'exposition, une durée d'exposition, un effet critique ou une population cible différents de la situation considérée.
 - o soit la ou les VR proposées correspondent à la situation considérée (même voie et même durée d'exposition, même population cible, même effet critique). L'analyse de la qualité de cette ou de ces VR doit être faite et un choix doit éventuellement être effectué.

Une démarche itérative est proposée pour l'analyse et le choix de VR. Cette démarche comporte plusieurs niveaux en fonction du degré de détail accordé à l'élaboration de la VR selon l'urgence de la demande, le corpus de données disponibles et considéré, le nombre de substances traitées, l'importance de l'exposition et l'objectif de l'évaluation.

Cette approche est conforme à la démarche par étapes proposée pour l'évaluation des risques par l'OMS/IPSC (OMS/IPCS, 2010). Plus spécifiquement, l'analyse et le choix de VTR dans les évaluations de risques sanitaires faisant intervenir plusieurs niveaux d'analyse ont fait l'objet de publications par l'INERIS (INERIS 2006, Doornaert et Pichard, 2006).

Guide de lecture :

Dans la suite de ce document, 3 scénarios sont proposés selon le niveau d'informations considéré.

Niveau 1 : peu de données sont disponibles ou l'évaluation des risques répond à une situation d'urgence et doit être menée rapidement (il peut s'agir d'une évaluation préliminaire, qui sera affinée dans un second temps).

Niveau 2 : situation intermédiaire.

Niveau 3 : une grande quantité d'information est disponible soit dans des monographies soit dans la littérature et il n'y a pas de caractère d'urgence particulier à mener une évaluation des risques dans un délai contraint.

Pour chaque niveau, le plan suivant est adopté :

- synthèse et organisation des connaissances
- recensement et description des VR
- analyse et sélection d'une valeur

Le chapitre intitulé « synthèse et organisation des connaissances » décrit les informations générales et les effets sanitaires rassemblés, analysés et retranscrits.

Les informations générales rassemblent les données utiles à l'identification ou à la caractérisation de la substance. Cette étape préliminaire peut être plus ou moins renseignée selon le contexte de l'étude.

La partie « effets sur la santé » expose les effets toxiques associés à la substance en fonction des durées d'exposition (aiguë, subaiguë, subchronique, chronique) et des voies d'exposition (inhalation, voie orale ou cutanée) considérées. Elle est plus ou moins détaillée selon le contexte de l'expertise.

Pour effectuer l'analyse des informations toxicologiques sur la substance considérée (notamment l'identification des relations dose/réponse ou dose/effet ainsi que l'effet critique), les données synthétisées dans des documents de référence publiés par les organismes institutionnels reconnus peuvent servir de point de départ. Les articles des auteurs mentionnés dans ces monographies sont spécifiquement examinés lorsqu'ils apportent des éléments d'information pour préciser ou déterminer les organes cibles et le mode d'action (à seuil sans seuil) de la substance. Ces données peuvent être complétées par une recherche bibliographique complémentaire (dans le but d'obtenir des données récentes ou de renseigner par exemple une voie d'exposition qui n'a pas été abordée lors des travaux précédents). Dans le cadre des travaux d'expertise, les experts peuvent être invités par l'agence à proposer des articles supplémentaires jugés pertinents.

Le recensement des VR existantes pour la substance étudiée permet d'apprécier les connaissances sur la relation dose-effet / dose-réponse et d'identifier les choix méthodologiques réalisés par les organismes proposant des VR.

Pour certaines VR telles que les VTR et les VLEP, il existe des bases de données en ligne qui regroupent les valeurs proposées par divers organismes.

A titre d'exemple, les VTR peuvent rapidement être recensées par le biais du moteur de recherche Furetox¹⁵. Cette base de données française fournit un tableau de synthèse des VTR disponibles répertoriées par type d'effet, voie d'exposition et organisme et propose une définition succincte de chacune de ces valeurs. De même le site américain ITER¹⁶ (International Toxicity Estimates of Risk) permet de vérifier l'existence de VTR pour la substance d'intérêt.

Dans le cadre des VLEP, les valeurs existantes recensées (pour des expositions par inhalation) peuvent être aussi bien réglementaires qu'issues d'organismes d'expertise. Les valeurs européennes et américaines sont recensées. Une indication claire aussi bien du type de valeur citée (réglementaire ou issue d'organismes d'expertise) et de la date à laquelle la valeur a été adoptée doit être fournie dans le rapport (Anses, 2010c). Seuls ces éléments sont rapportés dans un chapitre dédié aux VLEP existantes.

L'objectif du chapitre intitulé « analyse des VR et sélection d'une valeur » est de discuter la construction des VR recensées à l'étape précédente pour ensuite faire un choix, dans la mesure du possible, sur les VR les plus pertinentes dans le cadre de l'expertise instruite. A cette fin, une analyse des VR recueillies est proposée.

Ce guide suit une démarche itérative. Par conséquent dans un premier temps le choix peut être fait d'opter pour une analyse de niveau 1 puis s'il est identifié un besoin d'aller plus loin pour certaines substances, une analyse de niveau 2 ou 3 pourra être conduite.

¹⁵ www.furetox.fr/vtr_tableaux.html

¹⁶ www.tera.org/iter/

4.1 Niveau 1

4.1.1 Synthèse et organisation des connaissances

Informations générales

Seules les données indispensables à la caractérisation de la substance sont présentées telles que son nom, le numéro d'enregistrement au *Chemical Abstract Service* (CAS), ses principales sources d'émission dans l'environnement et l'exposition chez l'Homme (exemple : EAT2 pour l'exposition alimentaire).

Effets sur la santé

Un paragraphe listant les effets possibles chez l'Homme sur la base d'études en population humaine et/ou de données issues de l'expérimentation animale est proposé dans certains rapports d'expertise. Cette synthèse n'est pas nécessairement exhaustive dans son contenu mais elle apporte des éléments d'informations utiles sur la toxicité de la substance (à titre d'exemple : cf. rapport d'expertise collective relatif à la saisine n°2006-SA-0361 « Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) »).

L'intégration de cette partie dans les rapports d'expertise de l'agence n'est pas systématique, notamment lorsque l'expertise porte sur des mélanges complexes non ou mal caractérisés.

4.1.2 Recensement et description des valeurs sanitaires de référence

Seules les VR telles que figurant sur les sites internet consultés sont reprises telles que, sans analyse critique supplémentaire.

4.1.3 Analyse des valeurs sanitaires de référence et sélection d'une valeur

Dans le cadre de certaines expertises conduites à l'agence, l'analyse et la sélection des VR considérées comme les plus pertinentes sont guidées par des critères d'analyse conventionnels :

- la date d'élaboration de la VR (et la date de publication de l'étude qui a été exploitée pour sa construction),
- l'adéquation entre les paramètres d'application de la VR (fréquence et durée d'exposition, voie d'exposition) et le contexte d'exposition recherché (voie, durée, population cible),
- la transparence sur la méthode d'élaboration (accessibilité d'un document source expliquant et justifiant la détermination de la valeur) et sur le choix des facteurs de sécurité appliqués.

Lorsque tous ces critères sont sensiblement égaux, les critères suivants permettent de faire une sélection :

- la valeur numérique la plus conservatoire ou protectrice pour la santé humaine est retenue,
- la valeur la plus récente est retenue,
- une valeur dérivée à partir de données humaines est préférée à une valeur dérivée à partir de données expérimentales

Le jugement d'experts permet au final de sélectionner une valeur. Lorsque des écarts importants sont identifiés entre les valeurs numériques des VR, une analyse de niveau 2 peut être requise.

Il est à noter que l'ensemble de ces critères n'est pas systématiquement considéré simultanément pour l'analyse et le choix d'une valeur. Par ailleurs dans certains cas, il peut être retenu de ne pas

faire le choix d'une unique VR, mais de proposer une évaluation avec les différentes VR dont la qualité scientifique est apparue suffisamment robuste.

4.2 Niveau 2

4.2.1 Synthèse et organisation des connaissances

Informations générales

Cette partie regroupe les données permettant l'identification de la substance telles que :

- le nom selon la nomenclature internationale (International Programme on Chemical Safety ; UICPA Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée);
- le numéro d'enregistrement au *Chemical Abstract Service* (CAS) ;
- les principales sources d'émission (dans l'environnement) ;
- les concentrations dans l'environnement et plus particulièrement dans le ou les médias considérés (air, eau, sol, alimentation, ...).

Le cadre réglementaire à l'échelle nationale et communautaire (européenne) peut être précisé ainsi que les classifications existantes relatives à la substance (avec notamment la classification réglementaire des substances selon le règlement CLP (CE) n°1272/2008, les phrases de risque et de sécurité, etc.).

La classification du CIRC (si elle existe) pour l'effet cancérigène de la substance est éventuellement mentionnée dans cette partie (elle peut également être citée dans la partie « effet sur la santé »).

Effets sur la santé

La substance étudiée peut faire l'objet d'un profil toxicologique succinct (également nommée fiche toxicologique) prenant en compte les données épidémiologiques et/ou expérimentales disponibles. Il est structuré selon les chapitres suivants :

- identification de la substance,
- propriétés physico-chimiques,
- données toxicocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excrétion),
- toxicité aiguë,
- toxicité sub- chronique et chronique et,
- génotoxicité,
- effets cancérigènes,
- effets sur la reproduction et le développement.

Selon les cas, d'autres paramètres peuvent être étudiés (par exemple : neurotoxicité, toxicité locale, sensibilisation).

4.2.2 Recensement et description des valeurs sanitaires de référence.

Les documents de référence pris en considération pour le recueil des VR sont ceux publiés par les principaux organismes et institutions reconnus au niveau national ou international.

Tableau 6 : Organismes et institutions reconnus pour l'établissement de VTR (liste non exhaustive)

Type de Valeur	Organisme
VTR	Anses
	ATSDR
	EFSA
	OEHHA
	OMS
	RIVM
	Santé Canada
	US EPA

Tableau 7 : Organismes et institutions reconnus pour l'établissement des autres VR (liste non exhaustive)

Type de Valeur	Organisme
VGAI	Anses
	Commission européenne – JRC
	OMS
VL-EDCH	Anses
	BfR
	Danish EPA
	OEHHA
	OMS
	US EPA
	Santé Canada
VLEP	Anses
	NIOSH
	SCOEL

Les VR (pour des effets cancérogènes et non cancérogènes) recensées peuvent être présentées dans un tableau résumant les informations relatives :

- au nom de la substance et son numéro d'identification « Chemical Abstract Service » (CAS) ;
- à l'organisme d'origine et l'année de la dernière révision ;
- au pas de temps sur lequel la VR est valable (pour les VTR aiguës) ;
- aux références de l'étude source ;

- à l'effet critique observé (pour les effets non cancérogènes) ou la localisation tumorale (pour les substances cancérogènes) ;
- à la méthode de construction (dose critique et facteurs de sécurité pour les effets à seuil).

4.2.3 Analyse des valeurs sanitaires de référence et sélection d'une valeur

Dans certains travaux d'expertise conduits à l'agence, l'analyse et la sélection des VR considérées comme les plus pertinentes sont guidées par les critères d'analyse conventionnels présentés dans le niveau 1 (adéquation au contexte d'exposition recherché, transparence de la méthode d'élaboration).

En complément de ces critères, la qualité scientifique des VR recensées est discutée et un avis est donné sur chacune des valeurs proposées. Cette analyse se situe à chaque étape de la construction de la VR :

- choix de l'effet critique,
- choix de l'étude source en fonction de l'effet critique retenu,
- choix de la méthode de construction (à seuil, sans seuil),
- identification d'une dose critique,
- ajustements allométriques et temporels,
- application de facteurs de sécurité (pour les effets à seuil).

Il n'est pas forcément nécessaire à ce stade d'analyser de façon détaillée l'étude source.

Les facteurs de sécurité reflètent l'incertitude scientifique existante liée à la transposition inter-espèces et inter-individuelle, la transposition d'une situation d'exposition à une autre, l'usage d'un LOAEL plutôt qu'un NOAEL etc. Ils reflètent également l'état des connaissances scientifiques au moment de la construction de la VR. Leur application suit certaines règles qui ne sont pas immuables ce qui permet d'apporter des modifications au cas par cas. Il est donc important d'avoir recours à un jugement d'experts qualitatif, en fonction du type d'effet étudié, du mécanisme de la substance et du type d'exposition. L'analyse des facteurs de sécurité est par conséquent une étape très importante.

Lorsque tous ces critères sont sensiblement équivalents, les critères suivants permettent de faire une sélection :

- la valeur numérique la plus conservatoire ou protectrice pour la santé humaine est retenue ;
- une valeur dérivée à partir de données humaines est préférée à une valeur dérivée de données expérimentales
- la valeur intégrant les facteurs de sécurité les plus appropriés

Le jugement d'experts permet au final de sélectionner une valeur. Lorsque des écarts importants sont identifiés entre les valeurs numériques des VR, une analyse de niveau 3 peut être requise.

Dans certains cas, il peut être retenu de ne pas faire le choix d'une unique VR, mais de proposer une évaluation avec les différentes VR dont la qualité scientifique est apparue robuste.

4.3 Niveau 3

4.3.1 Synthèse et organisation des connaissances

Informations générales

La collecte d'informations supplémentaires relatives à la substance par rapport à celles qui figurent dans les niveaux 1 et 2 permet de mieux la caractériser. Il s'agit de données concernant l'identification, les propriétés physico-chimiques, les éléments permettant de justifier la plausibilité de l'exposition humaine ainsi que la réglementation et les classifications applicables à la substance.

Ainsi, l'identification peut être complétée par le n° EINECS¹⁷, les synonymes, la formule chimique et la structure.

D'autres éléments sont éventuellement regroupés dans la partie relative aux propriétés physico-chimiques notamment : la forme physique, la spéciation (par exemple dans l'eau, dans l'alimentation), le poids (ou masse) moléculaire, le point de fusion, le point d'ébullition, la densité, la pression de vapeur, le facteur de conversion, le coefficient de partage n-octanol/eau (Log Kow), le coefficient d'adsorption sur matière organique (Koc), la solubilité dans l'eau et dans d'autres solvants, le facteur de bioconcentration, le facteur de bioaccumulation et les produits de dégradation environnementale.

Le cadre réglementaire à l'échelle nationale et communautaire (européenne) est précisé ainsi que les classifications existantes relatives à la substance (avec notamment la classification réglementaire des substances selon le règlement CLP (CE) n°1272/2008, les phrases de risque et de sécurité etc.).

L'appartenance à des listes de substances classées pour leur potentiel cancérigène devra être renseignée. Plusieurs sources peuvent être consultées :

- Europe : liste des substances classées cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) selon le règlement (CE) n° 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) n° 1907/2006,
- CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) : classification d'agents cancérigènes faisant l'objet de monographies spécifiques,
- US EPA : classification des substances cancérigènes disponibles sur la base de données IRIS,
- Santé Canada : classification des substances listées comme d'intérêt prioritaires (LSIP),
- NTP (National Toxicology Program) : classification de substances selon leur potentiel cancérigène chez l'Homme dans le cadre des *Report on carcinogens*.

Effets sur la santé

Cette partie expose le profil toxicologique de la substance. Cette évaluation permet de porter un jugement pour définir les différents effets toxiques liés à différents types d'exposition. Le profil toxicologique est élaboré à partir des documents publiés par les instances d'expertise nationales et internationales ainsi que des publications pertinentes recensées dans la littérature scientifique. A cette fin, la consultation et l'analyse des publications scientifiques pertinentes citées dans les synthèses générales, ainsi qu'une recherche bibliographique complémentaire sont effectuées. Des

¹⁷ European Inventory of Existing Commercial chemical Substances

articles supplémentaires, jugés pertinents par les experts, sont également pris en compte. Le document élaboré permet de faire un classement des différents effets selon :

- la durée ;
- le type d'action (locale, systémique, ...) ;
- la voie d'exposition : respiratoire, cutanée, digestive, ... ;
- le tissu ou l'organe affecté ;
- la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, reprotoxique, cancérigène, ...
- le mécanisme d'action : génotoxique, perturbateur endocrinien, cytotoxique ... ;

Les principales informations sont celles relatives :

- à la toxicocinétique,

c'est-à-dire l'ensemble des phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de la substance dans l'organisme en fonction du temps.

- à la toxicodynamie,

c'est-à-dire l'étude de ses effets sur l'organisme et s'il est connu, le mécanisme ou mode d'action toxique de la substance au niveau cellulaire ou biochimique. Ces données sont fondamentales pour déterminer le ou les organes cible(s) de la substance ainsi que les variations de réponse inter-espèces et intra-espèces et l'existence éventuelle de modèles mathématiques permettant de déterminer une relation dose-réponse. Les mécanismes d'action sont explicités selon l'organe cible ou le type d'effet (à seuil ou sans seuil). Ces éléments permettront, entre autres, d'évaluer la pertinence d'une transposition des effets observés chez l'animal à l'Homme.

- aux effets sanitaires et repères de doses,

c'est-à-dire les différents effets sanitaires qui pourraient être observés à la suite d'expositions, en dissociant ces effets selon la voie d'exposition, les durées d'exposition associées (aiguë, sub-chronique ou chronique), les effets à seuil et sans seuil de dose, en s'attachant aux données les plus récentes dans ce domaine.

Pour plus de clarté, les effets sanitaires mis en évidence sont détaillés en mentionnant les différents éléments de l'étude source permettant de juger de la pertinence et des éventuelles limites des données fournies (population concernée, sévérité et objectivité de l'effet observé, biais éventuels, etc.). Cette analyse menée permet un regard critique sur les données collectées et un choix avisé des différents effets sanitaires pouvant être pris en considération pour le choix d'une VR. Un tableau récapitulatif des doses critiques (BMD, NOAEL, LOAEL) recensées dans les différentes études est joint à cette analyse et se présente sous la forme suivante :

Tableau 8 : Synthèse des doses critiques identifiées dans la littérature pour des expositions par inhalation à une substance

Référence	Durée de l'exposition	Effet pris en compte et mesure	Nombre et type d'individus exposés	Dose ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) et réponse (%)	NOAEL ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)	LOAEL ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)

- aux populations sensibles,

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

Un chapitre dédié permet de mettre en relation les résultats des études toxicologiques et ceux des études épidémiologiques afin de s'assurer de la cohérence inter-espèces entre les effets, la toxicocinétique et la toxicodynamie. Cette étape permet de mieux appréhender les transpositions inter-espèces lorsqu'elles sont nécessaires.

4.3.2 Recensement et description des valeurs de référence

Les éléments ayant permis de construire les VR sont synthétisés afin de disposer de connaissances nécessaires et suffisantes à une étude critique approfondie. Cette synthèse précise donc les méthodes de construction choisies et les hypothèses prises par les organismes ayant proposé de telles valeurs.

Pour ce faire, et en fonction des éléments disponibles dans les rapports de synthèse, les éléments suivants sont rapportés :

- références de la VR : organisme et date,
- VR proposée,
- durée d'exposition et milieux de vie associés à la VR,
- effets critiques considérés,
- populations concernées,
- références des études sources (auteurs, date),
- résultats de l'étude toxicologique ou épidémiologique (population considérée dans l'étude, significativité des effets sanitaires mis en évidence, etc.),
- doses critiques retenues dans les études,
- ajustements allométriques et/ou temporels appliqués à la dose critique,
- facteurs de sécurité appliqués pour passer de la dose critique ajustée ou non à la VG/VTR.

Les informations recueillies au cours de cette analyse sont ensuite reprises sous la forme de tableaux récapitulatifs du type :

Tableau 9 : Valeurs toxicologiques de référence d'une substance pour des effets non cancérogènes et pour une voie d'exposition (inhalation ou voie orale)

Organisme	Année de construction	Effet critique	Espèce	Référence de l'étude	Méthode de construction	Dose critique (BMD(L)/NOAEL/LOAEL)	Ajustement(s) Dose critique ADJ ¹⁸ ou HED ¹⁹	UF	VTR
Exposition courte aiguë									
Exposition intermédiaire									
Exposition chronique									

Tableau 10 : Valeurs guides d'une substance pour des expositions par inhalation

Organisme	Année de construction	Effet critique	Référence de l'étude source	Méthode de construction	VTR/ BMC(L)/ NOAEC/ LOAEC	Ajustement(s)	UF	VG/ durée d'exposition associée
Exposition court terme								
Exposition intermédiaire								
Exposition long terme								

¹⁸ Ajustement temporel

¹⁹ HED : Dose équivalente humaine (Human Equivalent Dose) ; Ajustement allométrique

Tableau 11 : Valeurs limites dans l'eau destinée à la consommation humaine d'une substance pour une exposition au cours de la vie entière

Organisme	Année de construction	VTR	Part de la VTR alloué à l'exposition hydrique	Poids corporel individuel	Consommation journalière via l'EDCH	Valeur limites dans l'EDCH

4.3.3 Analyse des valeurs sanitaires de référence et sélection d'une valeur

Les données collectées, synthétisées et analysées lors des étapes précédentes permettent 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, en s'assurant de la convergence des études (effet supporté par des données histologiques, des observations microscopiques, une connaissance des mécanismes cellulaires, etc.) et d'un consensus international sur la nature des effets et le mode d'action associé (seuil ou sans seuil).

Ensuite, il est nécessaire de s'assurer de la pertinence des mécanismes/modes d'action proposés chez l'Homme, en vue d'évaluer le caractère transposable d'un effet observé chez l'animal à l'Homme et ainsi retenir ou non cet effet pour la sélection de VR pertinentes.

De même, en l'absence de données mécanistiques sur l'apparition de cancer, une approche protectrice sur une absence de seuil est généralement adoptée. En revanche, une connaissance précise du mécanisme d'action permettra éventuellement d'imputer un seuil lié à l'apparition d'un cancer. L'analyse préalable du profil toxicologique doit permettre d'apprécier les durées d'exposition à prendre en compte pour la sélection de VR pertinentes.

Un avis est donné sur chacune des VR recensées en réalisant une analyse critique approfondie.

Dans un second temps, les critères d'analyse suivants sont également pris en compte en argumentant sur les forces et les faiblesses :

- **Transparence et argumentation**

Le document de l'organisme doit décrire de manière transparente et détaillée les sources des données et la méthode d'élaboration de la valeur, notamment en justifiant l'ensemble des choix de construction réalisés (choix de l'effet critique, du mécanisme d'action, des hypothèses de construction, du modèle utilisé, des facteurs de sécurité, etc.).

L'année d'élaboration ou de révision de la VR doit également être considérée dans l'analyse.

- **Choix de l'étude source**

Le document doit développer de manière approfondie le choix de l'étude source en justifiant de l'adéquation des voies d'exposition, des durées d'exposition et de la forme chimique.

L'analyse de la qualité de l'étude source varie en fonction du type d'étude : étude épidémiologique réalisée chez l'Homme ou étude expérimentale menée chez l'animal. Il existe plusieurs critères de qualité qui permettent l'évaluation des études épidémiologiques ou des études expérimentales chez l'animal. Ces critères sont décrits dans plusieurs documents publiés par l'Afsset (Afsset 2007 ; Afsset 2010b). L'évaluation de la validité et de la pertinence de l'étude source peut être faite en s'appuyant sur des grilles de lecture (des études épidémiologiques ou des études expérimentales chez l'animal). Ces grilles seront présentées en annexe (Annexe 2, Annexe 3). La

qualité des études expérimentales menées chez l'animal peut également être déterminée par la cotation de Klimish²⁰.

A qualité égale, les données chez l'Homme sont favorisées comparativement aux résultats d'études réalisées chez l'animal. D'une manière générale, les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données chez l'animal. Lors de l'utilisation d'une étude chez l'animal, l'auteur devra s'être assuré de la qualité de l'étude (conduites selon les Bonnes Pratiques de Laboratoires et les lignes directrices de l'OCDE, cotation de Klimisch) et de la transposabilité de l'effet et du mode d'action de l'animal à l'Homme pour la durée et la voie d'exposition considérées (plus le mode d'action sera plausible chez l'Homme, plus la construction de la valeur sera jugée pertinente). Le document doit également expliciter la qualité de la méthode de mesure ou de l'estimation des expositions. Par ailleurs, le protocole de l'étude doit permettre de mettre en évidence la significativité d'un effet et d'établir une relation dose-réponse.

- **Analyse du choix de la dose critique**

Après la sélection de l'étude source, le document de l'organisme devra expliciter le choix de la dose critique. La présence et la qualité de la relation dose-réponse seront évaluées. La qualité de la relation dose-réponse, qui dépend également du nombre de doses testées et de l'écart entre chacune des doses, conditionne le choix de la dose critique.

L'utilisation de BMD(L) peut être considérée comme conduisant à un niveau de confiance plus élevé que l'utilisation d'un couple NOAEL/LOAEL lui-même conduisant à un niveau de confiance plus élevé que l'utilisation d'un seul LOAEL (nécessité de s'assurer que les données utilisées sont de bonne qualité). (OMS, EFSA).

Concernant la construction de VR à partir de la dose critique, l'utilisation et la justification d'un ajustement temporel cohérent avec la toxicité observée (application de la Loi de Haber, Belkebir *et al.*, 2011)) sont à privilégier.

- **Analyse du choix des facteurs de sécurité (pour les effets à seuil de dose)**

Pour les VR à seuil, l'utilisation de données toxicocinétiques ou toxicodynamiques validées pour la fixation de facteurs d'incertitude intra- et inter-espèces sont également jugées plus solides que l'usage de valeurs par défaut.

Les facteurs de sécurité reflètent l'incertitude scientifique existante liée à la transposition inter-espèces et inter-individuelle ou à la transposition d'une situation d'exposition à une autre. Ils reflètent également l'état des connaissances scientifiques au moment de la construction de la VR. Leur application suit certaines règles qui ne sont pas immuables permettant d'apporter des modifications au cas par cas. Il est donc important d'avoir recours à un jugement d'experts s'appuyant sur le type d'effet étudié, le mécanisme/mode d'action de la substance et le type d'exposition. L'analyse des facteurs de sécurité est par conséquent une étape très importante.

A partir de l'analyse et de décisions croisées sur le ou les effets critiques, le ou les mécanismes d'action, la ou les durées pertinentes et la qualité des VR proposées, la valeur jugée la plus pertinente et la plus robuste est retenue.

²⁰ Cotation de Klimisch : Klimisch *et al.* ont établi un système de cotation des études expérimentales en prenant en compte la fiabilité des études (méthodes standardisées, Bonnes Pratiques de Laboratoire), le détail de description de la publication ainsi que la pertinence et l'utilité des données dans le cadre de l'évaluation du risque. Cette cotation est comprise entre 1 et 4 : 1 : Valide sans restriction ; 2 : Valide avec restrictions ; 3 : Non valide ; 4 : Non évaluable [Klimisch *et al.*, 1997]

5 Conclusion

Ce guide d'analyse et de choix des valeurs sanitaires de référence (VR) utilisées à l'Anses explicite la démarche suivie dans les diverses expertises entrant dans le champ de compétences de la Direction de l'Evaluation des Risques. Il s'adresse aux agents et experts de l'Agence mais également aux parties prenantes qui consultent les avis de l'Anses. Ce guide permet ainsi d'améliorer la lisibilité et la transparence des choix de VR réalisés par l'Anses. Il a été rédigé par l'Anses et soumis à commentaires auprès des collectifs d'experts concernés.

Ce guide ne s'applique pas à la construction des VR qui font l'objet de documents spécifiques mis à disposition sur le site internet de l'agence.

Même si un grand nombre des VR recensées à l'agence sont couvertes par ce guide, certaines valeurs utilisées dans d'autres champs réglementaires (LMR pour les pesticides, DNEL/DMEL dans le cadre de Reach, seuils d'intervention en situations d'urgence, seuils accidentels ...) n'ont pas été spécifiquement incluses dans ce document. Un travail ultérieur impliquant d'autres directions de l'Anses permettrait d'étendre ce guide à l'ensemble des VR de l'agence.

Ce guide est appelé à être modifié en fonction de l'évolution des pratiques de l'agence. Une mise à jour régulière est ainsi à prévoir. Des réflexions sont d'ores et déjà en cours à la DER concernant des VR « internes » ou des VR construites selon une approche probabiliste.

6 Bibliographie

Tous les rapports publiés par l'agence peuvent être consultés sur le site : <http://www.anses.fr/>

6.1 Publications

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) (2007). Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine (Maisons-Alfort, Afssa,)

Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2007a). Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances reprotoxique. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement (Maisons-Alfort, Afsset)

Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2007b). Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Document cadre et éléments méthodologiques (Maisons-Alfort, Afsset)

Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2010a) Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration : critères et méthode (Maisons-Alfort, Afsset)

Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2010b) Valeurs toxicologiques de référence pour les substances cancérigènes. Méthode de construction pour les VTR fondées sur des effets cancérigènes (Afsset, Maisons-Alfort)

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (Maisons-Alfort, Anses)

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (2011) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Évolution de la méthode d'élaboration des valeurs guides de qualité d'air intérieur (Maisons-Alfort, Anses)

El Yamani M, Brunet D et le Comité d'experts scientifiques de l'Anses : Binet S, Bisson M, Diers B, Falcy M, Fastier A, Grimbuhler S, Haguenoer J-M, Iwatsubo Y; Mace T, Matrat M, Nisse C, Paquet F, Pilliere F, Rambourg M-O, Sloim M, Soyez A, Stoklov M; Viau C; Vincent (2010). Principes de construction des valeurs limites d'exposition professionnelle françaises et comparaison avec la méthodologie adoptée au niveau Européen. INRS, Document pour le médecin du travail, n° 124, décembre 2010.

Bonvallot N, Dor F. (2002) Valeurs toxicologiques de référence : Méthodes d'élaboration. Institut de veille sanitaire. Département Santé Environnement. Unité Evaluation des risques sanitaires.

Doornaert B., Pichard A. (2006) Valeurs toxicologiques de référence : comment choisir ? Environnement risques et santé ; 5 (3) : 191-198

Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) (2006) Pratique INERIS de choix des valeurs toxicologiques de référence dans les évaluations de risques sanitaires. Rapport d'étude N°INERIS-DRC-05-41113-ETSC/R01a (Verneuil en Halatte, INERIS)

Klimisch H.-J., Andreae M., Tillmann U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol*; 25:1-5.

Organisation mondiale de la santé (OMS) (2010) WHO human health risk assessment toolkit: chemical hazards (Geneva, World Health Organization,) <http://www.who.int/entity/ipcs/publications/methods/harmonization/toolkit.pdf>

Organisation mondiale de la santé (OMS) (2011) Guidelines for drinking-water quality, fourth edition (Geneva, Switzerland, World Health Organization) http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwg_chapters/en/index.html

6.2 Législation et réglementation

Circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. NOR : SOCT0610503C

Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. JOCE du 5 décembre 1998

Règlement (CE) N° 1331/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant une procédure d'autorisation uniforme pour les additifs, enzymes et arômes alimentaires. JO L 354 du 31 décembre 2008

ANNEXES

Annexe 1 : Normes réglementaires, seuils toxicologiques des valeurs à ne pas confondre... (1^{er} séminaire scientifique « valeurs de référence, valeurs limites »)

Un grand nombre de notions propres à la sécurité sanitaire sont utilisées. Certaines ont un sens du point de vue toxicologique et écotoxicologique et servent de référence pour évaluer les risques auxquels les populations humaines, animales et végétales se trouvent confrontées, d'autres sont des valeurs réglementaires fixées par les pouvoirs publics pour gérer ces risques sur la base des évaluations de risque réalisées par des agences telles que l'Anses. Tour d'horizon de ces différentes grandeurs...

1. Des valeurs de référence non réglementaires servant de base à l'évaluation des risques.

Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont des niveaux d'exposition considérés comme acceptables vis-à-vis d'une substance chimique.

Ces indices toxicologiques permettent d'établir une relation entre une dose et un effet néfaste (effet à seuil de dose) pour la santé humaine ou l'environnement ou une dose et une probabilité de survenue d'un effet néfaste (effet sans seuil de dose). Elle est spécifique d'une voie et d'une durée d'exposition, d'un effet, voire d'une population. Elle est établie à partir d'une étude clé (étude animale et lorsque cela est possible, à partir d'une étude épidémiologique).

Elles sont établies à partir d'études sur animaux et végétaux et lorsque cela est possible à partir d'études épidémiologiques (plomb, arsenic, aflatoxine). Elles sont fixées par des instances internationales comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ou par des agences d'expertise européenne (EFSA), ou nationales, comme l'Anses et reflètent l'aboutissement de la caractérisation d'un danger. Elles sont nécessaires à l'évaluation quantitative des risques sanitaires des substances chimiques et peuvent être utilisées pour l'élaboration de valeurs guides ou réglementaires.

Les valeurs de référence les plus communément utilisées sont listées ci-dessous :

■ **La DJA** : dose journalière admissible (ou acceptable) qui concerne les substances pouvant être retrouvées dans les denrées, telles que les additifs (ajoutés pour des raisons technologiques telles que la préservation des denrées), les pesticides/biocides ou leurs résidus (contamination directe ou indirecte des denrées) ou des médicaments vétérinaires (ajoutés pour des raisons de santé animale). Leur présence dans les aliments est ainsi potentiellement attendue. La DJA a été définie par l'OMS comme la dose qui peut être ingérée tous les jours pendant toute la vie, sans risque appréciable pour la santé du consommateur.

■ **L'ARfD** : dose de référence aiguë qui concerne les pesticides, biocides ou leurs résidus. Elle est définie comme la quantité maximale d'une substance qui peut être ingérée par le consommateur pendant une courte période (au cours d'un repas ou d'un jour, dans la nourriture ou l'eau de boisson), sans effet pour sa santé.

■ **L'A(O)EL** : niveau acceptable d'exposition (pour l'opérateur) qui concerne les pesticides et les biocides. Elle est définie comme la Quantité maximum de substance à laquelle une personne, peut être exposée quotidiennement, sans nuire à sa santé. C'est une dose interne prenant en compte toutes les voies d'expositions. Plusieurs valeurs peuvent être déterminées en fonction de la durée d'exposition attendue (aiguë, sub-chronique, chronique).

■ **L'AEC** : concentration acceptable d'exposition qui concerne uniquement les biocides. Elle est définie pour caractériser les effets locaux pour chaque vie d'exposition potentielle (cutanée, respiratoire ou orale).

■ **La DJT** : dose journalière tolérable qui est utilisée pour des substances dont la présence dans les denrées n'est pas attendue ou est inévitable (contaminants de l'environnement tels que certains métaux, les PCB-NDL, certaines mycotoxines...). Une DJT est établie pour chaque substance ou groupe de substances (PCB-NDL) considéré(s), en utilisant les mêmes principes d'établissement que pour les DJA.

■ **La DHT et DMT** : Dose hebdomadaire tolérable et dose mensuelle tolérable qui sont utilisées pour une substance ou un groupe de substances dont la présence dans les denrées n'est pas attendue ou est inévitable et qui s'accumulent dans l'organisme comme par exemple le mercure, les dioxines et PCB-DL. Ces doses peuvent être qualifiées de provisoire (DHTP et DMTP) lorsque les données toxicologiques disponibles au moment de leur établissement sont considérées incomplètes par les instances.

■ **La PNEC** : Concentration prévisible sans effet pour les organismes vivants. Elle est déterminée sur la base de l'ensemble des essais disponibles pour les organismes vivant dans un même environnement (par ex les organismes aquatiques). C'est une valeur de référence intégrative des effets observés sur des organismes de sensibilité variée, et qui vise à protéger les organismes les plus sensibles d'un écosystème.

■ **La VGAI** : concentration dans l'air associée à un temps d'exposition, en dessous de laquelle aucun effet sanitaire n'est attendu pour la population générale. Elle est dédiée aux environnements clos hors milieux professionnels à pollution spécifique. Elle est établie sur la base de critères sanitaires et métrologiques.

Sur la base des propositions de VGAI de l'Anses, des valeurs de gestion réglementaires peuvent être proposées par le Haut conseil de santé publique. Ces valeurs réglementaires sont alors fixées par décret.

■ **Les DN(M)EL** sont élaborées par les industriels dans un objectif d' «évaluer la sécurité chimique» de leurs substances enregistrées auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (Echa) dans le cadre du Règlement REACH n°1907/2006. L'évaluation des dangers est la première étape de l'évaluation de la sécurité chimique.

Les informations disponibles ou produites doivent permettre d'établir, pour chaque effet sur la santé (« endpoints »), le niveau d'exposition à la substance en dessous duquel aucun effet sur la santé humaine n'est attendu (DNEL). Dans le cas où aucune DNEL ne peut être établie (par exemple effet cancérigène génotoxique sans seuil) une valeur appelée dose dérivée avec effet minimum (DMEL) est utilisée.

Les substances concernées sont les substances produites ou importées à plus de 10 t/an dans l'Union européenne, ou préoccupante (CMR, PBT, vPvB). Au mois de septembre 2011, suite à la première phase d'enregistrement, plus de 5000 substances étaient enregistrées. Une minorité d'entre elles fera l'objet d'une contre-expertise par les Autorités Compétentes.

■ **Limite maximale de sécurité (vitamines et minéraux)**

Au-delà d'une certaine dose, les nutriments peuvent se révéler toxiques, ainsi des limites maximales de sécurité sont définies en utilisant la même méthode que celle servant à fixer les DJA. Ces limites correspondent à la dose maximale pouvant être ingérés tout au long de la vie par un individu sans survenue d'effet néfaste.

2. Des valeurs réglementaires pour contrôler la sécurité sanitaire des denrées commercialisées

Afin de s'assurer que les consommateurs ne soient pas exposés à des quantités de contaminants pouvant entraîner des risques pour leur santé à court ou à long terme, des dispositions réglementaires ont été prises, au niveau européen et/ou national.

Des teneurs maximales ont été établies substance par substance dans certains aliments, y compris dans l'eau de boisson. Elles sont basées sur une évaluation des risques mais intègrent également, le cas échéant, des critères de besoins agronomiques ou technologiques.

■ **La LMR** (limite maximale de résidus) est la teneur maximale autorisée de résidus de pesticides pouvant se trouver dans et sur les produits destinés à l'alimentation humaine ou animale. C'est une norme agronomique qui reflète le respect des bonnes pratiques agricoles, tout en garantissant la sécurité du consommateur. Elle est définie pour chaque substance active (et ses produits de dégradation si nécessaire) et chaque végétal pour lequel il y a un usage autorisé. S'il y a un risque d'accumulation chez les animaux de rente nourris avec des végétaux traités, des LMR sont également fixées dans les produits d'origine animale.

■ **La LMR** (limite maximale de résidus) est la teneur maximale autorisée de résidus résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (en mg/kg ou en µg/kg) légalement autorisée dans ou sur des denrées destinées à la consommation humaine. Elle est définie pour chaque substance pharmacologiquement active par espèce animale et par denrée.

■ **L'AME** (autorisation maximum d'emploi) est la quantité maximale d'un additif pouvant être utilisée par les professionnels dans un aliment donné. Elle est définie pour chaque additif et chaque aliment dans lequel il est autorisé de façon à ce qu'in fine les apports de la population en cet additif ne dépassent pas la VTR.

■ **La LM** (limite maximale) est la concentration maximale d'un contaminant donné qui peut être retrouvée dans des produits alimentaires ou des aliments pour animaux. Ces valeurs sont définies pour les denrées brutes, c'est à dire non lavées et non épluchées. Leur dépassement entraîne le retrait du marché de l'aliment.

3. Des valeurs réglementaires pour contrôler les expositions sur les lieux de travail

Les mesures réglementaires de la prévention du risque chimique sur les lieux de travail se fondent prioritairement sur le principe de la substitution (remplacement d'un produit dangereux par un produit non ou moins nocif) ou à défaut, de la réduction des concentrations des polluants aux niveaux les plus faibles possibles. Pour un grand nombre d'agents chimiques dangereux, il est malgré tout nécessaire, de protéger la santé des travailleurs en établissant des niveaux de concentration de polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence. Le ministère du travail fixe réglementairement des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) qui peuvent être contraignantes (fixées par décret) ou indicatives (fixées par arrêté) ; elles représentent un important outil de réduction du risque chimique sur les lieux de travail.

Ce que définit la réglementation

■ Le code du travail définit la VLEP comme la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique dangereux dans l'air de respiration d'un travailleur au cours d'une période de référence déterminée (cf. article R4412-4), sauf indication contraire.

A ce jour, le Code du travail fixe 2 types de VLEP :

- une VLEP 8h, qui est une valeur mesurée ou calculée par rapport à une période de référence de huit heures, moyenne pondérée dans le temps ; Il s'agit de la valeur admise pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures. La valeur limite 8 heures est destinée à protéger les travailleurs des effets d'une exposition prolongée à des agents chimiques.

- une VLEP court terme, qui est une valeur au dessus de laquelle il ne doit pas y avoir d'exposition et qui se rapporte à une période de 15 minutes sauf indication contraire. La valeur limite court terme vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé dus à des pics d'exposition¹

¹ Circulaire DRT no 12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction

A noter que pour l'amiante, le code du travail (article R4412-104) fixe à ce jour une valeur limite sur 1 heure.

■ Dans le code du travail, la valeur limite biologique est définie comme la limite de concentration dans le milieu biologique approprié de l'agent concerné, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet.

Comme les VLEP s'expriment en concentrations dans l'atmosphère des lieux de travail, la seule voie de pénétration envisagée est la voie respiratoire. Cependant, les travailleurs peuvent être aussi exposés à des contacts cutanés, dont il faut tenir compte. Lorsqu'il y a la possibilité, pour un agent chimique, d'une pénétration cutanée importante, la mention « peau » est ajoutée à la valeur limite. Les valeurs limites biologiques (VLB) permettent de prendre en compte l'exposition globale en tenant compte de l'absorption respiratoire, cutanée et orale.

A ce jour, il n'existe qu'une seule valeur limite biologique réglementaire en France (il s'agit de celle du plomb et de ses composés).

Annexe 2 : Grille de lecture des études épidémiologiques

Afin d'évaluer la qualité des études épidémiologiques disponibles, il est proposé d'utiliser une grille de lecture des études épidémiologiques permettant d'identifier leurs faiblesses et limites, faisant appel au jugement d'experts à chacune des étapes décisionnelles. A titre d'exemple, la grille de lecture proposée pour l'évaluation des études épidémiologiques dans le cadre de la saisine « Perturbateurs endocriniens et substances reprotoxiques » est présentée.

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	<u>Substance</u> (n°CAS, pureté, etc.) : <u>Voie</u> : <u>Durée</u> : <u>Méthode d'évaluation</u> (ex : matrice emploi-exposition, etc.) : <u>Indicateurs</u> :
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) : $n = 2 \sqrt{E \cdot (\sqrt{SMR}-1)}$
Informations complémentaires	

Annexe 3 : Grille de lecture des études toxicologiques *in vivo*

Pour la description et l'analyse des études toxicologiques, il est proposé de se référer à une grille de lecture des études toxicologiques. A titre d'exemple, la grille de lecture proposée pour l'évaluation des études toxicologiques dans le cadre de la saisine « Perturbateurs endocriniens et substances reprotoxiques » est présentée.

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'expositions (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	

Notes