



Méthodes d'évaluation des risques professionnels

Application aux valeurs limites d'exposition

M Falcy, INRS Paris

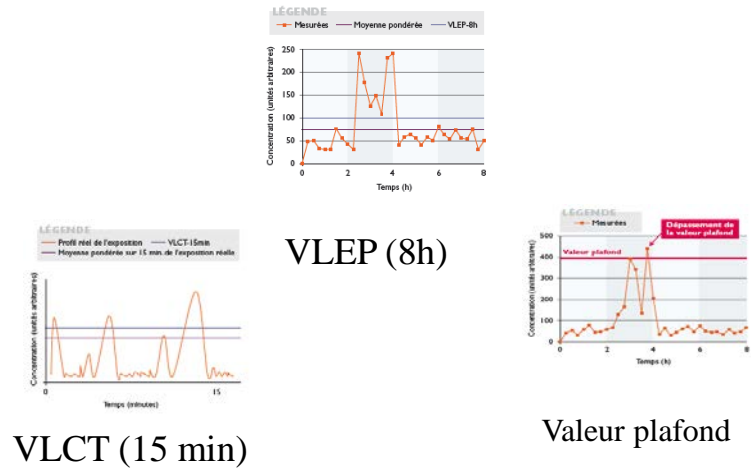
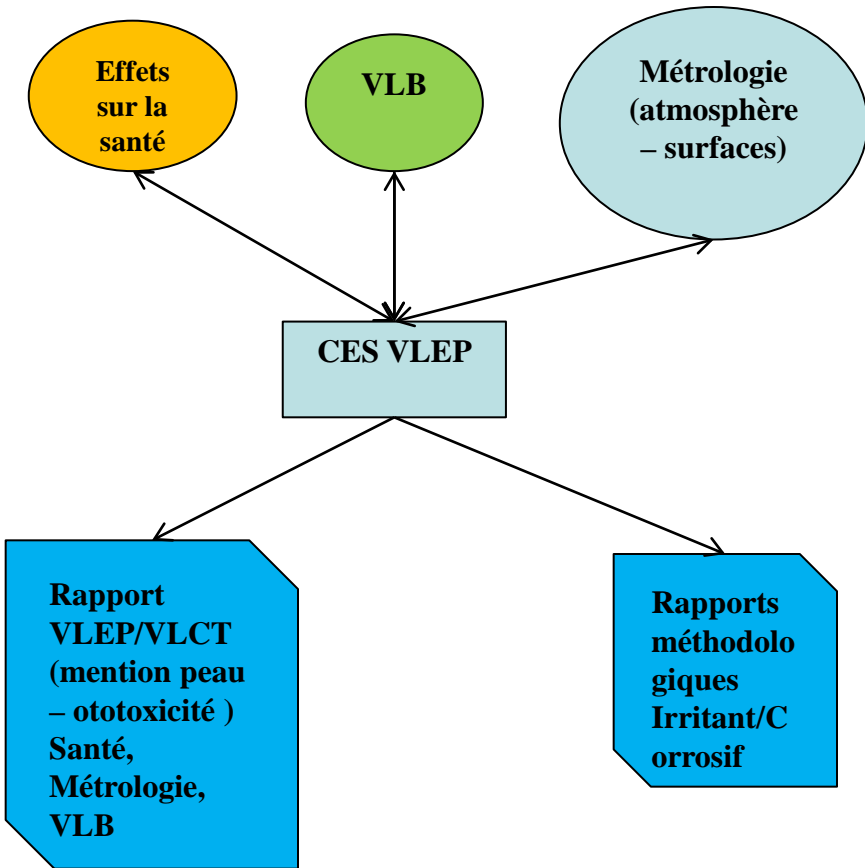
- ▶ VTR, VLEP
 - > Dose critique / Facteurs d'ajustement
 - > En mg/kg/j ou mg/m³
- ▶ Cosmétiques, Evaluation des risques européenne (DNEL)
 - > MoS : (Dose critique /Facteurs d'justement) / dose quotidienne
 - > Reach : exposition basée sur des scénarii d'expositions
- ▶ A priori l'évaluateur de risque chimique connait la multiplication et la division !



■ **Expérience pratique**

- ▶ Basée sur les travaux du CES VLEP de l'ANSES
- ▶ Basée sur l'élaboration des VTR
- ▶ Basée sur le groupe « Ingrédients » de l'ANSM

■ Exemple : Travaux du CES VLEP de l'Anses



Dossier de construction des VLEP

► Profil toxicologique

> Effets néfastes pouvant découler de l'exposition à la substance

- données par inhalation ;

> Choix de l'effet critique :

- premier effet néfaste, jugé pertinent chez le travailleur

> Détermination du mécanisme

- à seuil ou sans seuil d'effet
- **si doute hypothèse sans seuil retenue**

► Calcul des Valeurs

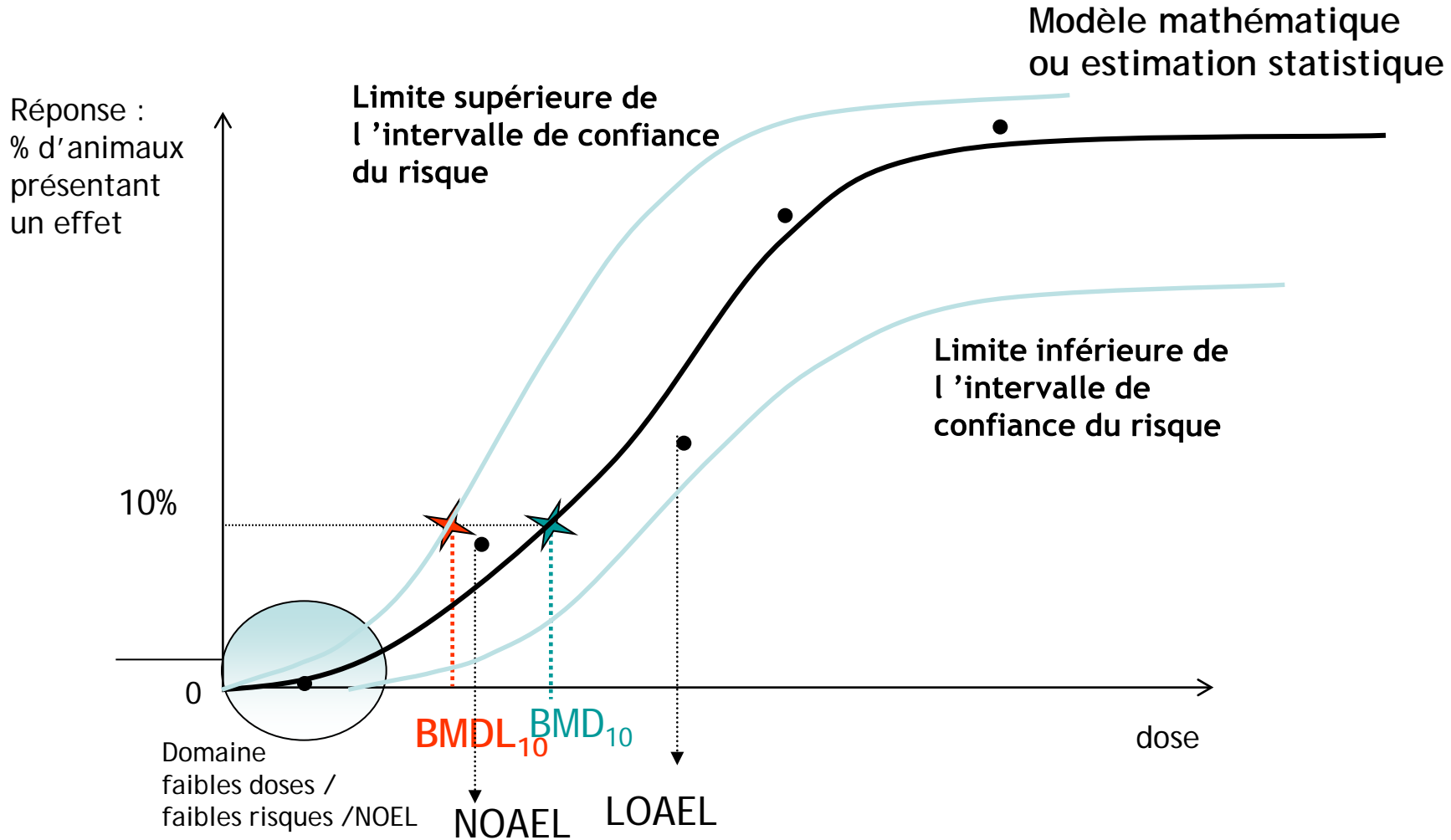
Cas d'un mécanisme à seuil d'effet

- ▶ Pour l'effet critique retenu :
 - > Déterminer une dose critique (BMD, NOAEL, LOAEL)
 - > Etablir la valeur numérique d'une VLEP pondérée sur 8 heures en utilisant des facteurs adaptés

■ Utilisation des BMD

- ▶ Benchmark dose
- ▶ Dose de substance provoquant un niveau d'effet prédéterminé
- ▶ Niveau choisi de l'effet peut varier
 - > Généralement 1, 5 ou 10%
- ▶ Permet une prise en compte de l'ensemble des résultats des études
- ▶ Mais en pratique peu de différence avec une NOAEL

Elaboration d'une BMD



■ Facteur d'ajustement dosimétrique (inhalation)

▶ Pour la région extra-thoracique

$$> FAD = (Ve / S_{ET})_{\text{homme}} / (Ve / S_{ET})_{\text{animal}}$$

▶ Pour la région trachéo-bronchique

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

▶ Pour la région pulmonaire

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

▶ Ve : volume minute ($\text{cm}^3/\text{minute}$)

▶ S_{ET} : surface de la région extra thoracique (cm^2)

▶ S_{TB} : surface trachéo-bronchique (cm^2),

▶ f_{pET} : correspond à la fraction de la concentration inhalée de la substance dans la région extra-thoracique. Si sa valeur n'est pas connue, l'US EPA propose de retenir une valeur de 1.

▶ Q_{alv} : ventilation alvéolaire ($\text{cm}^3/\text{minute}$),

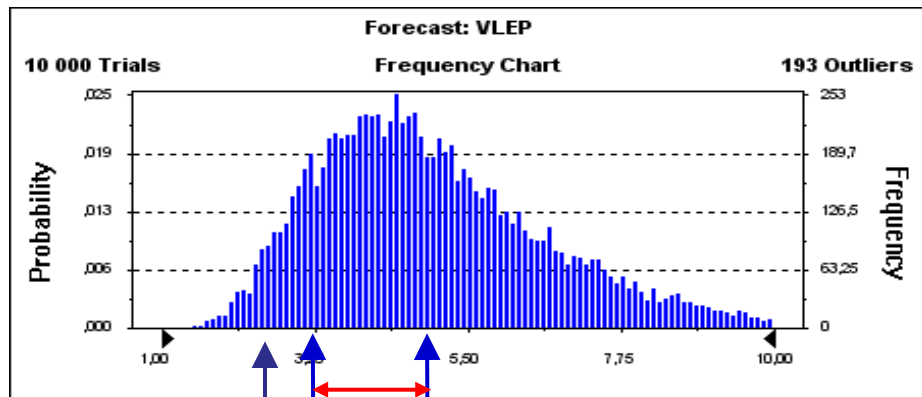
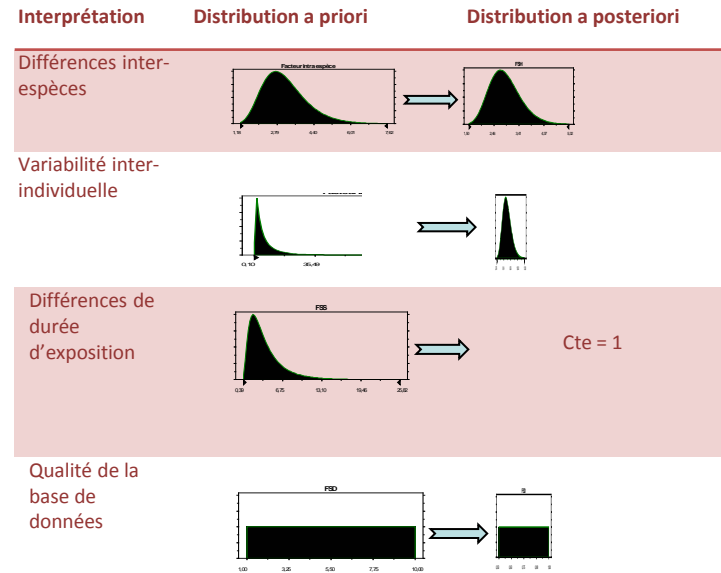
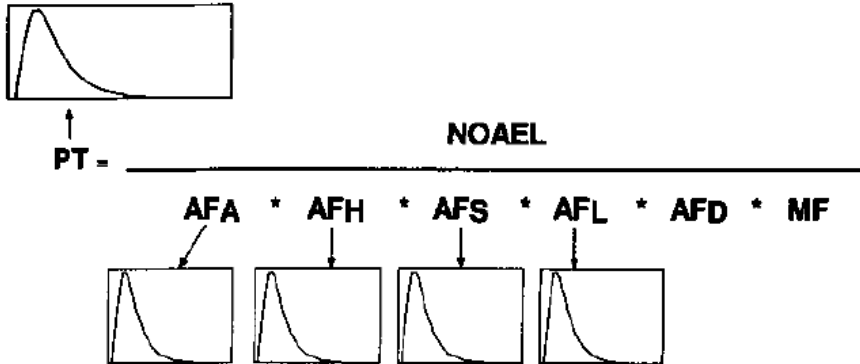
▶ $S_{PU, \text{ surface}}$: surface pulmonaire (cm^2),

▶ K correspond à $K_{gET} = K_{gTB}$ (coefficient de transfert extra thoracique chez l'animal et l'homme)

■ Facteurs d'ajustement pour les effets chroniques (exemples déterministes)

| Type de facteur | Argumentation | Valeur appliquée |
|--|---|--------------------|
| Différences inter-espèces, FS_A | Les valeurs limites proposées sont fondées sur des données d'exposition humaine. Aucun facteur inter-espèces n'est donc à appliquer. | 1 à 10 (3,16/3,16) |
| Variabilité inter-individuelle, FS_H | Il paraît raisonnable de maintenir un facteur de 5 pour tenir compte des différences inter individuelles notées dans plusieurs études (sensibilité génétique notamment) | 1 à 10 |
| Passage d'un LOAEC à un NOAEC, FS_L | Pour cet effet observé chez l'homme il est proposé de retenir un facteur de 5, car le chiffre retenu est la limite inférieure des expositions provoquant une pathologie. | 1 à 10 |
| Différences de modes d'administration, FS_S | Les valeurs limites proposées sont fondées sur des données d'exposition humaine professionnelle (exposition par inhalation). | 1 à 10 |
| Qualité des données ou sévérité de l'effet, FS_D | La qualité des études paraît correcte en particulier l'évaluation des expositions a été réalisée, dans certaines d'entre elles, depuis le début de l'entreprise concernée | 1 à 10 |

■ Une approche probabiliste ?



choix valeur: 2,5
 10%-tile: 3,01

▶ Méthode

- ▶ facile à mettre en œuvre
- ▶ nécessite des hypothèses de distribution (peu de données de littérature)

▶ Résultats

- ▶ Reflet de l'**incertitude** associée aux FS utilisés par défaut
- ▶ Permet de déterminer une marge de **sécurité** (5%-tile, 10%-tile) à partir de laquelle une valeur déterministe peut être proposée
- ▶ Permet de ne pas limiter le nombre de FS en utilisant l'écart type géométrique pour contrôler la variabilité (GSD=3)
- ▶ Moins critiquable qu'une valeur définie à partir de FS déterministes dont les valeurs exactes sont difficiles à justifier

▶ Problème

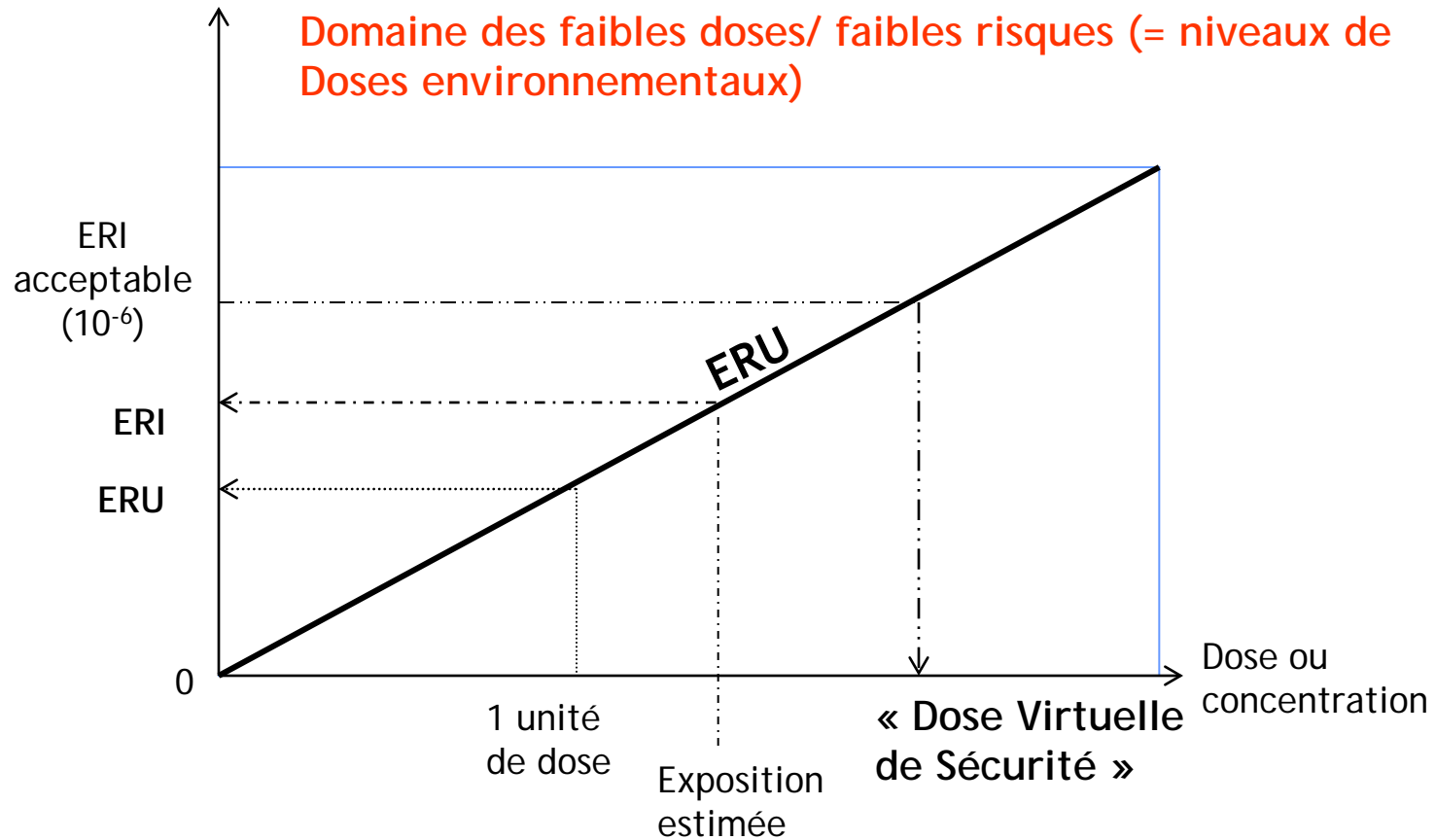
- ▶ Comment fournir le résultat ?

Cas d'un mécanisme sans seuil d'effet

- ▶ Évaluer la robustesse des données pour estimer la possibilité de conduire une évaluation quantitative des risques sanitaires
- ▶ Si les données sont suffisamment solides
 - > Choisir un modèle mathématique pour associer des concentrations en substance toxique à des niveaux d'excès de risques individuels fixés respectivement à 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}
- ▶ Sinon choisir un effet critique sur lequel sera basée une VLEP pragmatique
 - > qui a pour seul but de guider la réduction de l'exposition

Valeur sans seuil (à partir d'un POD)

Excès de risque
pour un effet donné



■ Dérivés du chrome VI

- ▶ Effet critique sans seuil :
 - > génotoxiques et mutagènes conduisant à des effets cancérogènes.
- ▶ Etude épidémiologique retenue :
 - > cohorte de travailleurs dans l'industrie du Chrome
- ▶ Modèle linéaire (excès de risque relatif)
- ▶ **Scénario d'exposition** (8 heures/jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an, pendant 45 ans de 20 à 65 ans, en exposition cumulée) :
 - > 0,1 $\mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$ pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10^{-3}
 - > 0,01 $\mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$ pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10^{-4}



Indice Biologique d'Exposition professionnelle

Critères et méthode de détermination en France



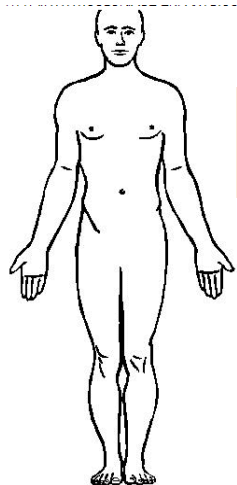
■ Indicateurs biologiques d'exposition

- ▶ Valeurs limites biologiques (VLB)
 - > Déterminées **au mieux** à partir d'une relation avec un effet jugé critique
 - > **A défaut**, à partir de la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h
- ▶ Valeurs biologiques de référence (VBR)
 - > Déterminées en population générale ou témoins non professionnellement exposés
 - > Caractéristiques proches de la population française
 - > Pas considérées comme protectrice de l'apparition d'effets sanitaires

■ Les VLB : substances à seuil

- Au mieux **VLB basée sur un effet sanitaire** (niveau d'un IBE sans effet sanitaire)
- Sinon **VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h** (études de terrain, modélisation)

Etudes de terrain publiées



Mesure d'effet
(marqueur d'effet/diagnostic)



Mesure d'exposition

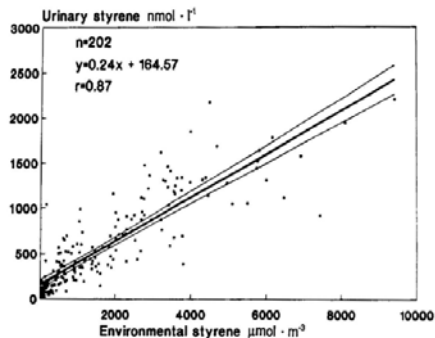
Concentrations atmo

Concentrations IBE

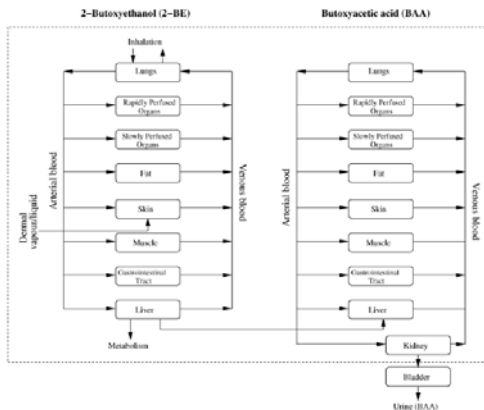


Prélèvements individuels (8 h)

Prélèvements sur matrice bio (ex FP)



Régressions
linéaires ou
logarithmiques



Modèle PBPK

■ Les VLB : substance sans seuil

- ▶ **Etude de la relation concentration interne – effet sanitaire**
 - > **Excès de risque individuel (ERI)**
 - $ERI = \text{concentration (IBE, atmosphérique...)} \times ERU$
 - 3 ERI : 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6}
 - > **3 « VLB basées sur des niveaux de risque »**
 - 1ère concentration : $10^{-4}/ERU$
 - 2ème concentration : $10^{-5}/ERU$
 - 3ème concentration : $10^{-6}/ERU$
- ▶ **En l'absence de ces informations**
 - > **VLB pragmatiques**
 - Basées sur un effet autre que le cancer ou une exposition à la VLEP-8h
 - Pas d'objectif de protection mais de réduction des expositions





■ DNEL / DMEL

Méthode d'élaboration

■ Etablissement d'une DNEL

- ▶ Étape 1 : Sélection de la dose critique
- ▶ Étape 2: Modification si besoin, de la dose critique (dose critique corrigée)
- ▶ Étape 3: Application de facteurs d'incertitudes (AF) si besoin :

$$\text{DNEL} = \text{dose critique corrigée} / \text{AF}$$

AF (Assessment factor) : Incertitudes liées aux effets

Variation inter-espèces
Variation Intra-espèces
Durée d'exposition
Sévérité de l'effet

Incertitudes liées aux données expérimentales
Utilisation de méthodes alternatives
Manque de données

■ Etablissement d'une DMEL

▶ Approche linéarisée

- ▶ - Dose critique: T₂₅*
préférentiellement
- ▶ - Dose critique corrigée
- ▶ - Application des facteurs
d'incertitude
- ▶ $DMEL = T_{25} \text{ corr} / (AF \times HtLF^*)$
- ▶ $DMEL = T_{25} \text{ corr} / (AS \times 25000)$ pour un
risque 10^{-5}

▶* HtLF: High to Low Dose risk Factor Extrapolation Factor

OU

▶ Approche «Large Assessment Factor»

- ▶ - Dose critique: BMDL₁₀*
préférentiellement
- ▶ - Dose critique corrigée
- ▶ - Application des facteurs
d'incertitude
- ▶ $DMEL = BMDL_{10} \text{ corr} / (AF1 \times AF2 \times \dots \times AFn)$
- ▶ $DMEL = BMDL_{10} \text{ corr} / (5000 \text{ ou } 10000)$

■ Conclusion

- ▶ Utilisation de méthodes sophistiquées
- ▶ Résultats apparemment scientifiquement justifiés
- ▶ Ne pas oublier la valeur des données de base
 - > Expérimentales
 - > Épidémiologiques