

Valeurs Toxicologiques de Référence

Principes, démarche de construction et
spécificités liées aux effets
reprotoxiques

N. Bonvallot

*Rencontres scientifiques Marcel Marchand, Société Française
de Médecine du Travail et Institut de Santé au Travail du
Nord de la France*

9 juin 2007, Lille

- Définitions et lien avec les VLEP
- Construction
 - Etapes de construction
 - Choix méthodologiques
- Particularité liées à l'étude des effets reprotoxiques

Historique des VTR

- 1950 : *US FDA & JECFA* : problème des substances chimiques dans l'industrie alimentaire
- 1954 : **DJA/ ADI** (Lehman et Fitzhugh)
- Fin 50 : Consensus international / Elargissement par le *JMPR* aux résidus de pesticides dans l'alimentation
→ **DJT/ TDI**
- 70's – 80's : Elargissement aux contaminants de l'environnement et naissance de l'EQRS : **RfD/ RfC, MRL, DJA/ CAA...**
- Nombreux acronymes pour la même chose → 90's proposition FR d'utiliser un terme générique : les **valeurs toxicologiques de référence ou VTR**

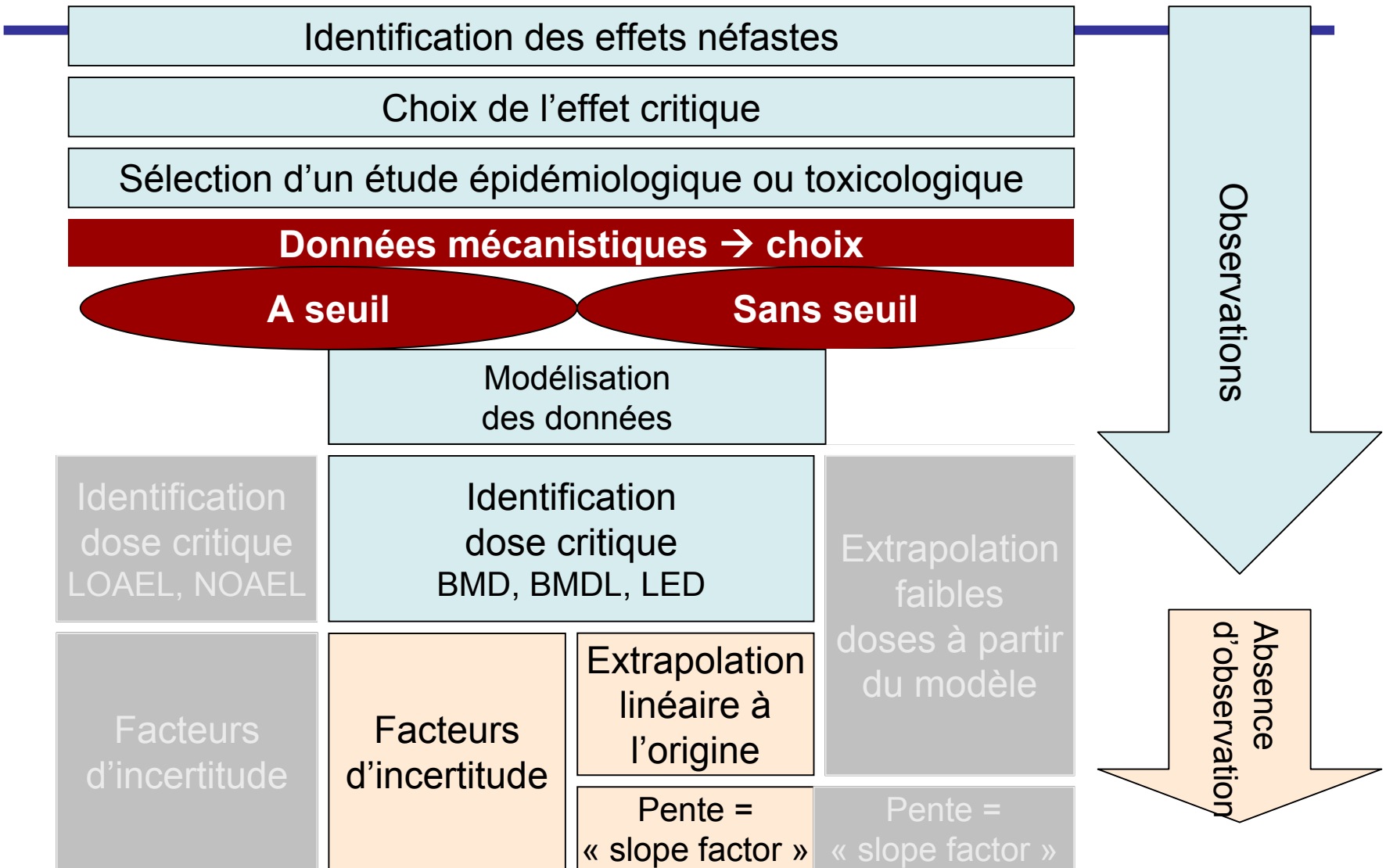
Définition des VTR

- Valeur prédictive
 - De l'absence d'effet (valeur seuil à ne pas dépasser)
 - Ou d'un risque (probabilité d'apparition d'une pathologie pour les sans seuil)
- Chez l'homme
- Valeur prédictive
 - d'un effet sanitaire (si données +++)

Objectif des VTR

- Caractériser/ estimer les risques sanitaires chez l'homme dans la démarche d'EQRS
 - Etudes d'impact ICPE : anticipation
 - Règlement européen 793/93 : base des restrictions de risque
 - Etudes locales d'investigation : aide à la décision si situations dégradées (à un temps donné, rétrospectif)
- Construire des valeurs guides de qualité des milieux
- Proposer des normes

Construction des VTR



- Deux étapes majeures
 - Déterminer une dose critique
 - Extrapoler cette dose dans le domaine des « faibles risques »
 - Facteurs d'incertitude
 - Modélisation de la pente

Choix des hypothèses

- A seuil vs sans seuil : hypothèse méthodologique fondamentale (dépend des données mécanistiques / conditionne la méthode de construction) :

| Existence d'un seuil | Absence de seuil |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Théoriquement aucun effet néfaste au dessous d'un certain niveau d'exposition | Hypothèse : obtenir une relation linéaire entre la dose et la réponse pour les faibles niveaux de doses, donc de risques |
| VTR = <u>Dose critique</u> / facteurs d'incertitude | Exploitation des données par utilisation de modèles mathématiques → <u>calcul d'une pente</u> |

Différences avec VLEP

- Objectif identique aux VTR : protéger une population
- Concentration dans l'air d'une substance que peut respirer un travailleur sans risque d'altération de sa santé (même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées) → principe identique aux VTR à seuil, pas de VLEP sans seuil
- Populations différentes → hypothèses de construction et calculs varient sensiblement
- Possibilité pour les VLEP d'inclure des critères socio-économiques, selon les pays et les périodes

Construction des VTR à seuil

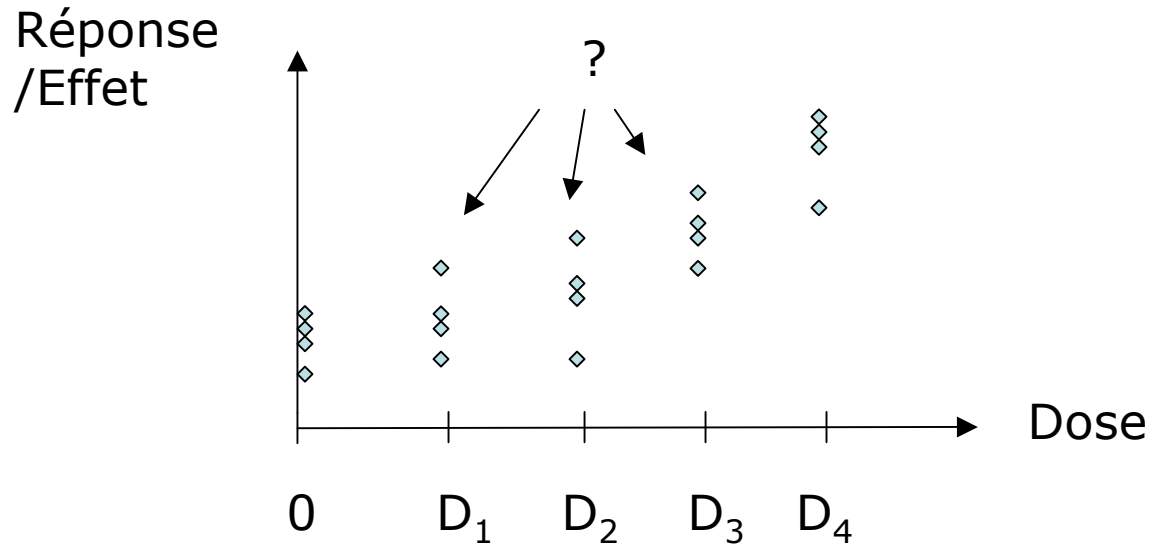
$$VTR = \frac{NOAEL, LOAEL, BMDL}{[(UFs) \times MF]}$$

- avec $UF = UF_H \times UF_A \times UF_{L/B} \times UF_D$:
Facteurs usuels « par défaut » = 10
- MF = jugement d'expert tenant compte de l'intégralité des données et du niveau de confiance qui en découle

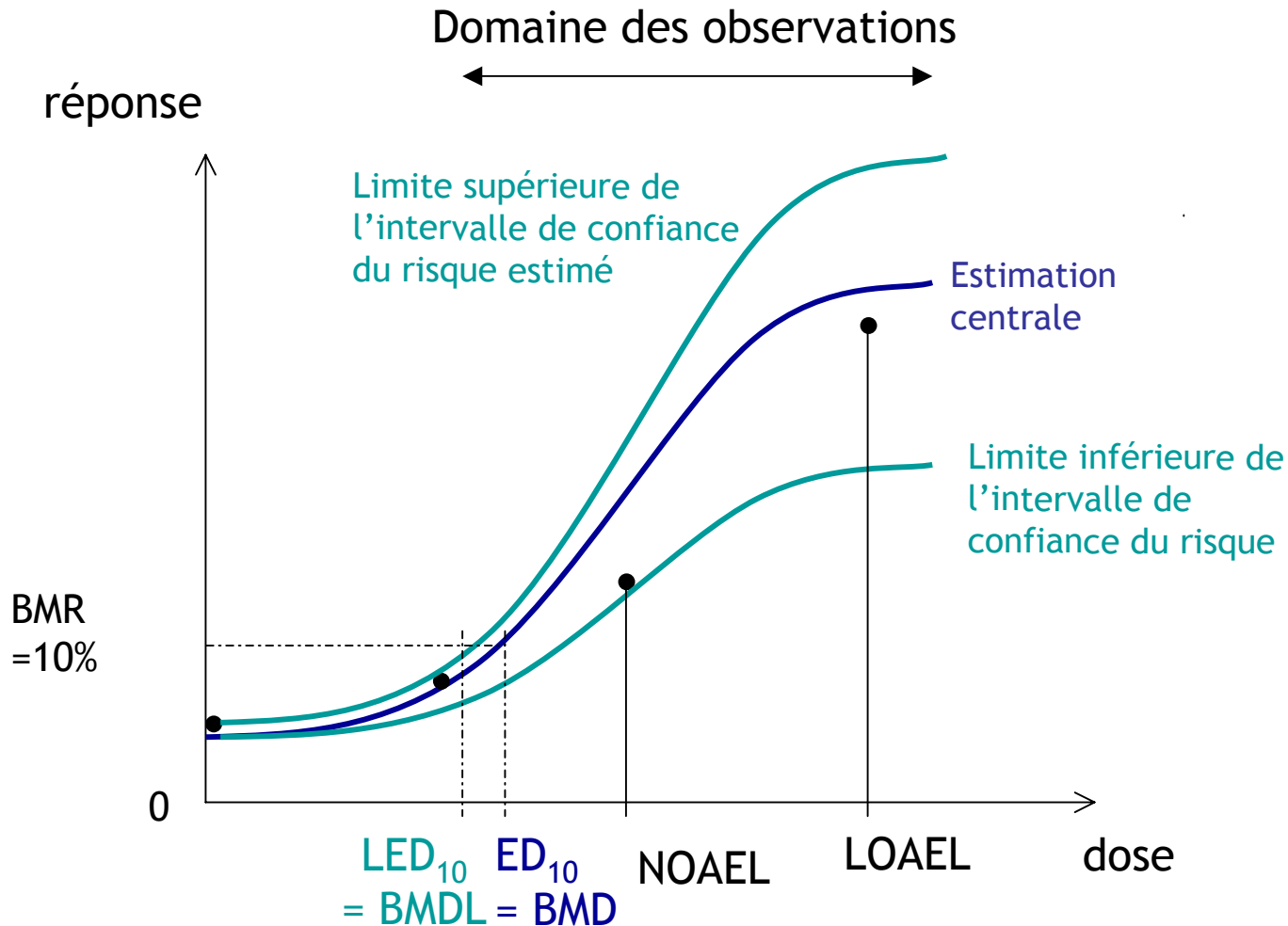
Identification des doses critiques

- **LOAEL** « lowest observed adverse effect level » déterminée à partir d'un test statistique exposés/contrôle
- **NOAEL** « no observed adverse effect level » déterminée à partir du LOAEL
- **BMDL** « benchmark dose limit » déterminée à partir de la modélisation des données

Doses critiques (1)



Doses critiques (2)



Intérêt de la BMDL

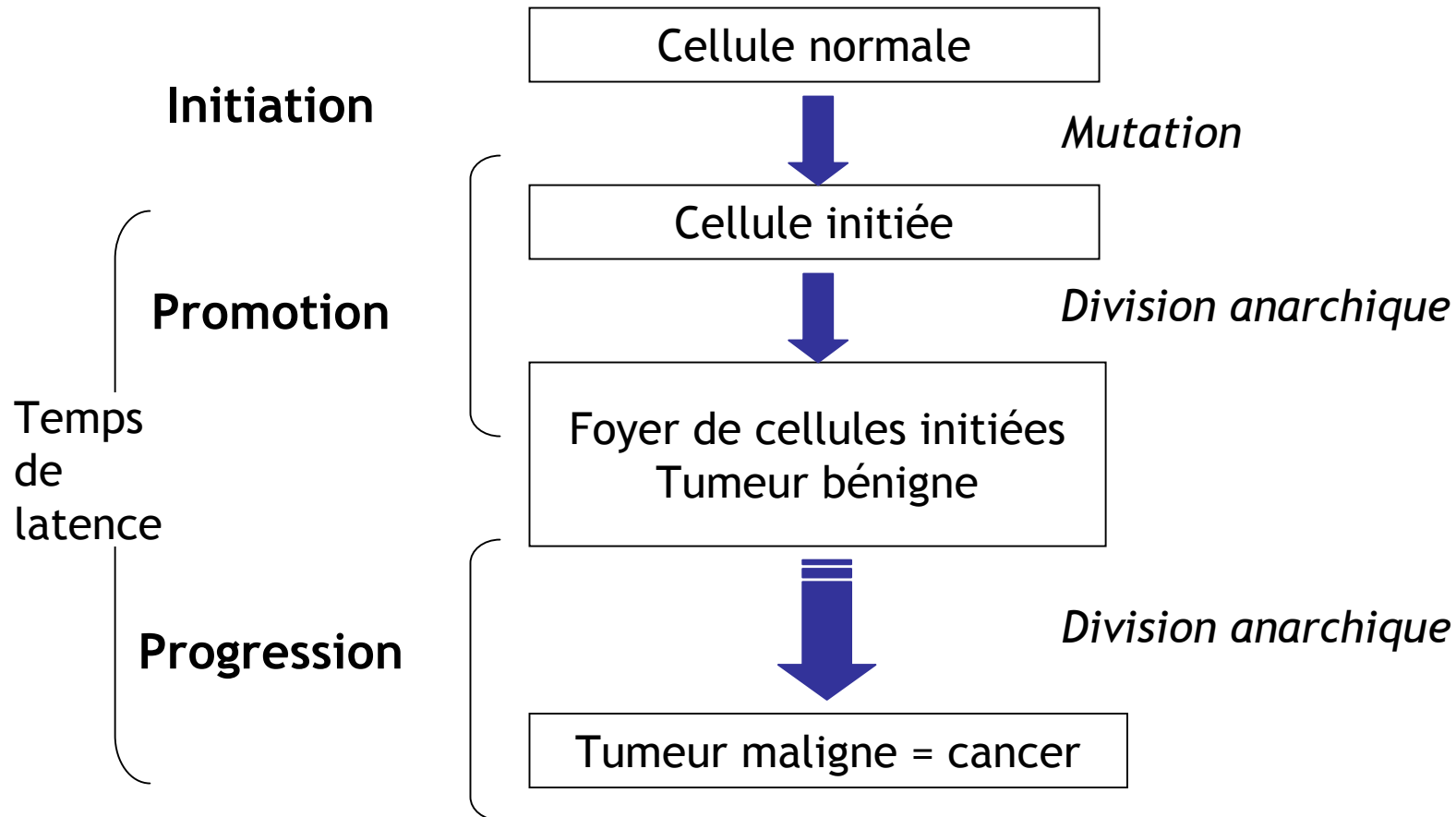
- Pas de perte d'information = utilisation de la relation dose-réponse entière
- Incidence correspondant à la BMDL connue, contrairement au LOAEL donné sans incidence
- Prise en compte de l'incertitude liée à l'expérimentation
- Harmonisation seuil/ sans seuil (dose critique = « *point of departure* »)
- *Mais : difficultés apparentes d'application (choix explicites à faire ...)*

Application des UF

| Acronyme | Interprétation des UF | | Valeurs des UF | |
|-------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| UF _A | Variabilité inter espèces | Si absence de donnée | 3 | |
| | | Si une partie de la toxicocinétique est identique | 1 à 3 | |
| | | Composante toxicocinétique | Si l'ensemble de la toxicocinétique est sensiblement la même ou si utilisation d'un coefficient d'ajustement de doses | 1 à 3 |
| | | | Si modèle PBPK renseigné | 1 |
| | | | Si utilisation d'une étude humaine | — |
| | | | Composante toxicodynamique | Si absence de données |
| | | Si toxicodynamie identique | 1 | |
| | | Si homme moins sensible | 1 | |
| | | Si utilisation d'une étude humaine | — | |
| UF _H | Variabilité inter individuelle | Composante toxicocinétique | 3 | |
| | | Composante toxicodynamique | 3 | |
| UF _{B/L} | Utilisation d'une BMDL / BMDL ou d'un <i>LOAEL</i> | | 1, 3 ou 10 au cas par cas | |
| UF _D | Insuffisance des données (en qualité et en quantité) | | 1, 3 ou 10 | |
| UFS | Transposition subchronique à chronique | | Cas par cas | |

Construction des VTR sans seuil

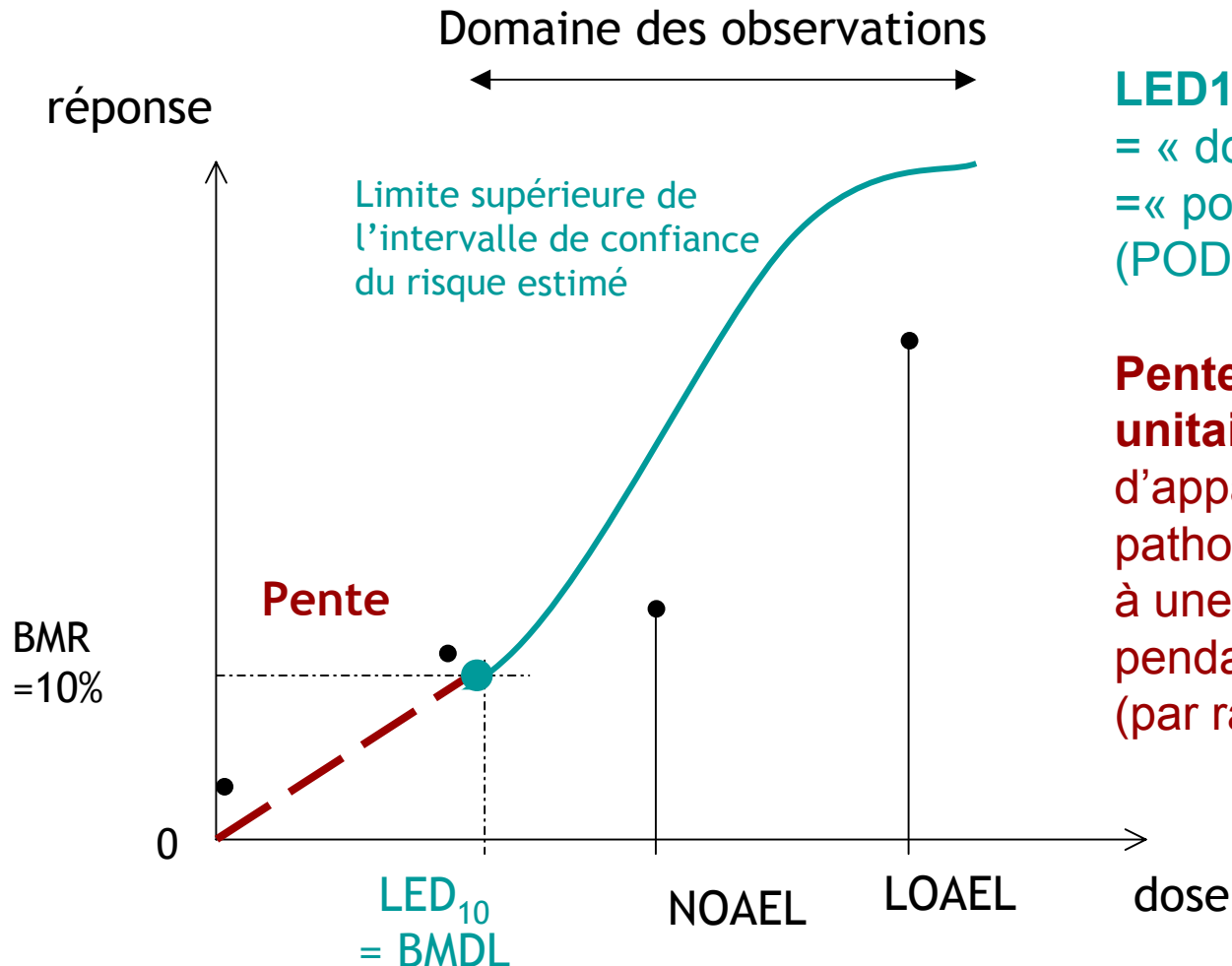
Théorie de la cancérogenèse



Modélisation des données

- Utilisation directe de modèles
 - Statistiques (peu de paramètres)
 - Mécanistes (plus de paramètres, fondé sur théorie de la cancérogenèse. Simplification → modèle LMS)
 - Biologiques (beaucoup + de paramètres, difficulté car nécessité données sur taux de transition cellulaire par ex)
- Extrapolation linéaire à l'origine
 - Détermination préalable d'une « dose critique »

Construction VTR sans seuil



LED10 = BMDL10
= « dose critique »
= « point of departure »
(POD)

Pente = Excès de risque unitaire = probabilité d'apparition de la pathologie si exposition à une unité de dose pendant toute la vie (par rapport à un témoin)

Limites de cette méthode

- Construction mathématique prime sur pertinence biologique
- Pas de modèle meilleur qu'un autre au regard de la vraisemblance biologique des résultats → choix arbitraire à l'origine de la variabilité sur le résultat final : Ne situe pas le « vrai niveau de risque »
- Principes difficiles à exposer
- Information manquante (variabilité humaine?)

Effets reprotoxiques : quelles spécificités pour les VTR?

- **Postulats généraux (pour toutes les VTR...)**

- Transposition animal – homme : un effet mis en évidence chez l'animal peut également se produire chez l'homme
- L'homme est considéré comme plus sensible que l'animal

- **Postulats spécifiques**

-

On considère des VTR « à seuil »

-

**Durée d'exposition / validité de la VTR
On peut donc avoir des VTR spécifiques,
notamment pour les effets sur le développement
pré-natal liés aux expositions de courte durée**

Reprotoxicité : quels effets prendre en compte?

- **Effets sur la reproduction masculine et féminine**
 - Définitions consensuelles (European Commission) : effets sur les organes reproducteurs, le système hormonal correspondant ou la conception de l'enfant, résultant d'une exposition à n'importe quel moment de la vie de l'individu masculin ou féminin (puberté, maturation sexuelle, transport spz, cycle menstruel, fertilité...)
- **Effets sur le développement**

L'augmentation significative de toute manifestation toxique considérée comme néfaste peut être prise en compte pour évaluer les effets sur le développement chez l'homme

Construire une VTR reprotoxique

Les étapes sont les mêmes qqsoient les effets

- Définir les différents effets se produisant pour différentes expositions, retenir ceux qui semblent être une manifestation directe de toxicité et choisir celui qui est mis en évidence pour les plus faibles doses en fonction de la durée/ fenêtre de l'exposition (effet critique)
- Retenir une étude de bonne qualité scientifique permettant d'établir une relation dose – réponse (ou dose – effet)
- Identifier une dose critique à partir des doses expérimentales (ou des données épidémiologiques si relation dose-réponse disponible)
- Appliquer des facteurs d'incertitude à la dose critique pour obtenir une VTR

Reprotoxicité : spécificité des doses critiques

- NOAEL/ LOAEL : pas de spécificité
- BMDL :
 - développements particuliers pour prendre en compte l'effet « portée » (*à dose équivalente, 2 descendants issus d'une même portée ont plus de chance de produire une même réponse que 2 descendants issus de deux portées différentes*)
 - La valeur de la BMR qui varie de 1, 5 ou 10% est plus souvent de 5% lors des études de reprotoxicité

Reprotoxicité : spécificité des UF

| UF | Spécificité | Commentaires |
|-------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UF _A | NON | - |
| UF _H | NON mais... | <p>Pas possible de connaître les différences de sensibilité au sein de toute la population humaine, notamment en ce qui concerne le fœtus (peu de données)</p> <p>UF construit sur des données <u>chez l'adulte</u> (études cliniques / médicaments)</p> |
| UF _{L/B} | NON mais... | Eviter l'utilisation de LOAEL seul et privilégier la BMDL car choix explicites |
| UF _S | OUI | <i>A priori</i> pas d'utilisation d'UF _S car les études utilisées sont exploitées en fonction des fenêtres d'exposition |
| UF _D | NON | - |

Conclusions

- VTR déterminées sur la base de toutes les connaissances actuelles = **révision possible et nécessaire...**
- Beaucoup d'incertitude = **importance d'avoir des choix explicites, clairs, transparents...**
- Exposition du fœtus = nécessité de développer des VTR spécifiques car **fenêtres d'exposition différentes** (pas de « long terme »)

→ **Programme engagé à l'Afsset depuis 3 ans**
→ **Publication d'une méthode de construction de VTR spécifiques aux effets reprotoxiques proposée par le groupe de travail, prévue en 2007 : www.afsset.fr**
→ **Nécessité de développer des compétences et de créer un réseau de partenaires**