L'ÉVALUATION DES RISQUES DES SUBSTANCES TOXIQUES POUR LE DÉVELOPPEMENT FŒTAL EN MILIEU DE TRAVAIL : LES FICHES DEMETER ET LES VTR

Dominique Lafon
INRS, Paris, Département Etudes et assistance médicale

Institut national de recherche et de sécurité
pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

Pourquoi les fiches Demeter ?

- Demandes souvent urgentes des salariées
- Données toxicologiques sur la reproduction souvent dispersées, d'interprétation délicate
- Manque de conduite-à-tenir en pratique

DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction)

- Synthèse des informations disponibles concernant les dangers pour la reproduction liés à une substance
- Fiches établies à partir des données publiées dans des ouvrages scientifiques, des périodiques ou des bases de données spécialisées
- Destinées à un public médical
- Bibliographie sélectionnée selon une méthodologie publiée
- Comité de lecture externe

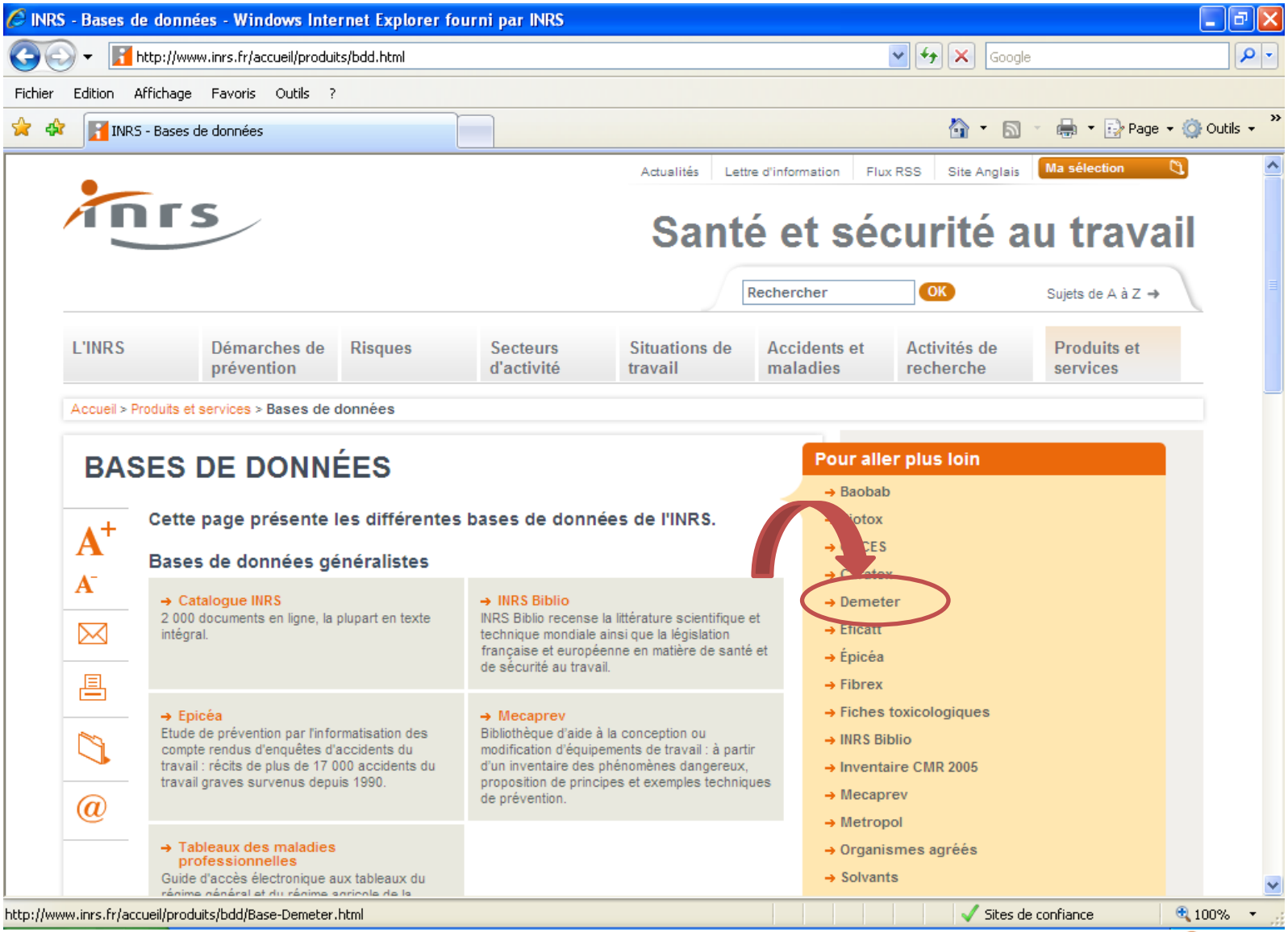
Equipe de rédaction

Rédaction : Dominique Oberson (Toxicologue), Dominique Lafon (Médecin/toxicologue), Aurélie Poivey-Bellagamba (médecin du travail), Philippe Gripon (toxicologue, médecin du travail), Annie Bijaoui (documentaliste), D.Payan, C.Brisbart (assistantes)

► **Comité de lecture :**

- Robert Garnier (CAP Paris),
- Michèle Bisson (INERIS),
- Claire Beausoleil (ANSES),
- Bernard Fontaine (Pôle Santé Travail, Lille),
- Elisabeth Eléfant (CRAT),
- Monique Commenges-Ducos (CHU Bordeaux),
- Jeanne Stadler (Consultante en toxicologie),
- Olivier Foulon (Institut de recherche Pierre Fabre),
- Michel Falcy (INRS).

INRS - Page d'accueil - Windows Internet Explorer fourni par INRS
http://www.inrs.fr/accueil.html
Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?
INRS - Page d'accueil
Actualités Lettre d'information Flux RSS Site Anglais Ma sélection
Santé et sécurité au travail
Rechercher OK
Sujets de A à Z
L'INRS
Démarches de prévention
Risques
Secteurs d'activité
Situations de travail
Accidents et maladies
Activités de recherche
Produits et services
Médiathèque
Bases de données
Revues
Formations et stages
Services aux entreprises
Accueil
Catherine, chef d'entreprise
Grâce à www.inrs.fr j'ai pu former et informer mes salariés sur le nouvel étiquetage des produits chimiques.
© INRS
ÊTRE ACTEUR EN SANTÉ ET SÉCURITÉ AU TRAVAIL
10 portraits pour découvrir les ressources de l'INRS
La prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles est l'affaire de tous. Grâce aux informations et aux outils de l'INRS, devenez acteur en santé et sécurité au travail.
Actualités
Les TMS en questions
Réforme de la médecine du travail
ProtecPo, un logiciel pour mieux protéger sa peau
Santé et sécurité au travail dans les écoles de management
Aide à la conception des machines avec la bibliothèque Mecaprev
Catalogue des formations 2012
Un DVD pour améliorer la circulation en entreprise
Napo dans... Attention maintenance !
Mise à jour du réglement CLP pour l'étiquetage des produits
Pratiques de prévention du risque
Campagne
© INRS
10 portraits pour découvrir les ressources de l'INRS
En un seul clic
Formations et stages
Fiches toxicologiques
Service Questions réponses
Conférence scientifique
Revues en ligne
http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd.html
Sites de confiance
100%


INRS - Bases de données - Windows Internet Explorer fourni par INRS
http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd.html
Google
Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?
INRS - Bases de données
Page Outils
Actualités Lettre d'information Flux RSS Site Anglais Ma sélection
Santé et sécurité au travail
Rechercher OK Sujets de A à Z
L'INRS Démarches de prévention Risques Secteurs d'activité Situations de travail Accidents et maladies Activités de recherche Produits et services
Accueil > Produits et services > Bases de données
BASES DE DONNÉES
Cette page présente les différentes bases de données de l'INRS.
Bases de données généralistes
Catalogue INRS
2 000 documents en ligne, la plupart en texte intégral.
INRS Biblio
INRS Biblio recense la littérature scientifique et technique mondiale ainsi que la législation française et européenne en matière de santé et de sécurité au travail.
Epicéa
Etude de prévention par l'informatisation des compte rendus d'enquêtes d'accidents du travail : récits de plus de 17 000 accidents du travail graves survenus depuis 1990.
Mecaprev
Bibliothèque d'aide à la conception ou modification d'équipements de travail : à partir d'un inventaire des phénomènes dangereux, proposition de principes et exemples techniques de prévention.
Tableaux des maladies professionnelles
Guide d'accès électronique aux tableaux du
Pour aller plus loin
Baobab
Demeter
Epicéa
Fibrex
Fiches toxicologiques
INRS Biblio
Inventaire CMR 2005
Mecaprev
Metropol
Organismes agréés
Solvants
http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/Base-Demeter.html
Sites de confiance
100%

INRS - DEMETER - Windows Internet Explorer fourni par INRS
http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/Base-Demeter.html
Google
Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?
INRS - DEMETER
Page Outils
DEMETER
Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction
Le guide DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction) est constitué de fiches rédigées par un groupe d'experts toxicologues, à l'initiative du département Etudes et Assistance Médicales de l'INRS.
Ce guide, destiné en particulier aux médecins du travail, a pour but de fournir une aide à l'évaluation du risque pour la reproduction lors d'exposition d'hommes ou de femmes en milieu professionnel à des produits chimiques. Les fiches Demeter contiennent des informations sur les dangers vis-à-vis de la reproduction de plus d'une centaine de produits et permettent au médecin d'évaluer le risque dû à l'exposition en fonction de sa période de survenue (avant la conception, pendant la grossesse ou l'allaitement) et fournissent des propositions de conduites à tenir.
En savoir plus :
Guide de lecture
Glossaire
Aide à l'évaluation
Contact :
Docteur Dominique LAFON
INRS
Département Etudes et Assistance Médicales
30 rue Olivier Noyer
75680 Paris Cedex 14
E-mail : demeter@inrs.fr
Recherche par Substances / n ° CAS
Substances
N° CAS
Acétate d'amyle 628-63-7
Acétate d'éther monobutylique de l'éthylène-glycol 112-07-2
Acétate d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol 111-15-9
Acétate d'éthyle 141-78-6
Acétate d'éthylglycol 111-15-9
Acétate d'isoamyle 123-92-2
Acétate d'isobutyle 110-19-0
Recherche par n ° CAS / Substances
N° CAS
Substances
50-00-0 Aldéhyde formique
Propylène glycol
60-29-7 Oxyde de diéthyle
64-17-5 Ethanol
67-56-1 Méthanol
67-63-0 2-Propanol
67-64-1 Acétone
Terminé
Sites de confiance
100%

Un plan type

Identification

Mars 2010

FICHE DEMETER
(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

N° DEM 060

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse du nombre des spermatozoïdes, de leur mobilité et de la qualité du sperme uniquement à forte dose sans atteinte de la capacité de fertilité
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas d'effet
Période équivalente au 1er trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : non tératogène, variations mineures

Synth

Classification Mutagène	**UE :** non classé (considéré comme non mutagène par l'UE, évaluation des risques, 2003).
Classification Cancérogène	**UE :** non classé (2003). **IARC :** groupe 3, l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (1999). **EPA :** groupe D, l'agent est non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (1994).
Classification Reproduction	**UE :** Cat. 3 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement (phrase de risque R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) (29e ATP Avril 2004) (Cat. 2, phrase de risque H 361 CLP).
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP (8h) = 50 ppm (192mg/m^3) (valeur française).

CARACTÉRISTIQUES

Propriétés physicochimiques	**Forme :** liquide incolore, stable en conditions normales de température et pression.
	Solubilité : quasiment insoluble dans l'eau, miscible à de nombreux solvants organiques (acétone, oxyde de diéthyle, chloroforme, éthanol...).
	Volatilité : volatil (tension de vapeur de 3 kPa à 20 °C).
	Autre : odeur aromatique.
	Facteur de conversion : 1 ppm = 3,83 mg/m^3
Toxicocinétique	**Voies d'expositions :** respiratoire, cutanée, digestive.
	Métabolisme : absorption principale et rapide par voie pulmonaire (50 à 70 %), plus lente mais totale par voie digestive. À l'état liquide, l'absorption par voie cutanée est lente chez l'homme, mais non négligeable. Il se distribue dans le cerveau, la moelle, le foie, les reins et les graisses où il s'accumule. Chez l'homme, le toluène est oxydé dans le foie par les monooxygénases à cytochrome P450 en alcool benzylique, benzaldéhyde pour former à 99 % de l'acide benzoïque. Une faible partie (1 %) est oxydée en ortho-, méta- et para-crésol. L'acide benzoïque se conjugue avec la glycine ou l'acide glucuronique pour former de l'acide hippurique (83-94 % des métabolites urinaires) ou du benzylglucuronide (3 à 9 % des métabolites urinaires). L'élimination se fait principalement par voie urinaire (80 %), alors qu'environ 20 % du toluène est éliminé dans l'air expiré sous forme inchangée. Le toluène passe facilement la barrière placentaire du rat (concentration dans le fœtus est environ 75 % de celle du sang maternel). Le toluène est secrété dans le lait maternel chez la femme.
Indices biologiques d'exposition	Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox accessible par le lien positionné en 1ère page. Dans le cas contraire, les Indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.

Principales données humaines	En conclusion, les données limitées chez l'homme indiquent qu'il existe un risque accru d'avortement tardif à des niveaux de doses voisins de 88 ppm. Les données humaines, de même que les études réalisées chez le rat, ou encore les données plus partielles chez la souris, mettent en évidence des effets similaires sur le développement, à savoir, faible poids de naissance, retard du développement post-natal et neurotoxicité. Seules de très fortes doses d'exposition ont été examinées chez l'homme. La caractérisation du risque devra tenir compte des valeurs de DMENO de 88 ppm (330 mg/m³) chez l'homme et de DSENO de 600 ppm (2 250 mg/m³) chez le rat.
Principales données	**Etudes non incluses dans l'évaluation des risques de l'Union Européenne**
Références bibliographiques European Chemicals Bureau – European Unio Risk Assessment Report Toluene. EUR 20539 EN Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2003 : 320 p.	**Références bibliographiques** Roberts LG, Bevans AC, Schreiner CA - Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reprod Toxicol*. 2003 ; 17 (6) : 649-58.
	Protocole *Etude :* reproduction sur 2 générations *Voie d'exposition :* inhalation (corps entier) *Animal :* rat *Sexe :* femelle, mâle *Substance :* toluène *Doses :* 0, 100, 500 et 2 000 ppm (soit 0, 375, 1 875 et 7 500 mg/m³) *Modalité de traitement :* 6 h/j ; 7 j/sem. ; 80 jours avant et pendant l'accouplement (générations F0 et F1) *Traitement pendant la période de gestation :* J1 à J20 pendant la gestation, puis J5 à J21 pendant la lactation (F1 et F2) *BPL :* oui *Méthode OCDE :* 416 *Cotation Klimisch :* 1
	Description des principaux effets observés Au cours de cette étude, les générations parentales ont été exposées soit à 100, 500 ou 2 000 ppm dans le cas où les deux sexes ont été traités, soit uniquement à 2 000 ppm lorsque seulement les mâles ou les femelles ont été traités (croisement avec des animaux non exposés au toluène). Le traitement n'a eu aucune incidence sur la fertilité, la capacité de reproduction, ou sur le comportement des mères avec leurs petits pendant la période de lactation chez les animaux de génération parentale ou de première génération (F1). Cependant un retard de croissance chez les petits F1 et F2 (seconde génération) a été observé dans les groupes d'animaux exposés à 2 000 ppm (deux sexes traités) et les groupes où seules les femelles ont été exposées à 2 000 ppm (mâles non exposés).

Dangers pour la reproduction

d'éthique. Par conséquent, les résultats de l'étude de Ng constituent l'élément de base dans la caractérisation du risque de la toxicité sur le développement chez l'homme.

tardif à des niveaux de doses voisins de 88 ppm. Les données humaines, de même que les études

- Des anomalies de taux h
testostérone) ont été constaté
études suédoises menées
Néanmoins, les biais méthodo
études (pas de groupe t
contradictoires observés dans
permettent pas d'apporter
relatives aux éventuels effets
hormonaux plasmatiques.
- Chez le rat, les effets du
spermatique (baisse maxima
conséquence sur la fertilité, e
grande capacité de réserve
disposant pas d'une telle réserv
paramètre puisse avoir des c
masculine. Il n'existe pas d
l'homme.

CONDU

Fertilité
Le toluène a été testé selon des ét
qualité chez le rongeur. L'une d'er
une baisse de la numération des s
l'exposition des hommes au tolu
d'évaluer précisément les risq
l'organisme. Si une pénétration es
le niveau d'exposition selon les r
devront être inférieurs à la VTR
reproduction, ajustée sur la durée
(5 x 4,2 = 21 mg/m^3, 5,5 ppm
recherche de substitution de cette s
contacts cutanés seront également
Des difficultés de conception
recherchées à l'interrogatoire durar
travail. Si de telles difficultés
d'orienter la personne vers une
fournissant au spécialiste toutes l
l'exposition et les produits.
Aucun effet n'a été mis en évider
même dans l'étude de bonne qualit
ainsi considérer qu'en cas de dif
femme, il n'y a pas d'élément pe
produit.

Exposition durant la grossesse
Le toluène a été testé selon des ét
qualité chez l'animal, et
épidémiologiques chez l'homm
d'études, des signaux d'alerte ont
des avortements tardifs, retard de c
développement post-natal avec neu
Il est donc nécessaire d'évaluer
pénétration dans l'organisme ju
pénétration est possible, il fa
d'exposition selon les règles de l'a
inférieurs à la VTR déterminée
développement par l'OEHHA,

Fertilité

Le toluène a été testé selon des études adéquates et de bonne qualité chez le rongeur. L'une d'entre elles a mise en évidence une baisse de la numération des spermatozoïdes. Concernant l'exposition des hommes au toluène, il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il faudra évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. Les résultats devront être inférieurs à la VTR fixée par l'Afsset pour la reproduction, ajustée sur la durée d'exposition professionnelle (5 x 4,2 = 21 mg/m^3, 5,5 ppm). Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Aucun effet n'a été mis en évidence sur la fertilité féminine, même dans l'étude de bonne qualité sur 2 générations. On peut ainsi considérer qu'en cas de difficultés à procréer chez la femme, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

Fertilité

- On considèrera que le produit a été testé selon les conditions adéquates si une étude de toxicité pour la reproduction sur 2 générations (OCDE 416) a été réalisée.

8 grades de signes d'alerte

- A : signaux forts « données chez l'homme » ou « données chez l'animal dans des études adéquates de bonne qualité, dans plusieurs espèces, avec des effets similaires » ou « produit classé Cat 1 ou 2 par l'Union européenne»
- B : signaux notables « un résultat positif dans au moins une étude adéquate de qualité »
- C : signaux douteux : données positives mais dans des études qui ne sont pas adéquate ou pas de qualité
- D : pas de signaux d'alerte mais « études insuffisantes : pas d'études adéquates de qualité »
- E : pas d'études expérimentales et pas de données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet sur la fertilité
- F : pas d'études expérimentales mais données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet sur la fertilité.
- G : pas de signaux d'alerte : pas d'effets dans 1 étude sur 2 générations de bonne qualité.
- W : substances génotoxiques avec effets sur les cellules germinales

Conduite à tenir en fonction du grade

A : signaux forts « données chez l'homme » ou « données chez l'animal dans des études adéquates de bonne qualité, dans plusieurs espèces, avec des effets similaires » ou « produit classé Cat 1 ou 2 par l'Union européenne»

B : signaux notables « un résultat positif dans au moins une étude adéquate de qualité »

- Substitution
- En cas d'impossibilité de substitution : exposition doit être inférieure
  - à la VTR fertilité
  - Si absence VLEP
  - Si absence DSENO (NOAEL) /100
  - Si absence DMENO (LOAEL) /1000.

- Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées durant les visites de médecine du travail par l'interrogatoire.
- Si de telles difficultés existent, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée, en fournissant au spécialiste toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

C : signaux douteux : données positives mais dans des études qui ne sont pas adéquate ou pas de qualité

D : pas de signaux d'alerte mais « études insuffisantes : pas d'études adéquates de qualité »

E : pas d'études expérimentales et pas de données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet sur la fertilité

- Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail.
- En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué.
- Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

G : pas de signaux d'alerte : pas d'effets dans 1 étude sur 2 générations de bonne qualité.

- Produit testé d'une manière considérée comme adéquate afin de détecter des signaux d'atteinte à la fertilité.
- Aucun signal d'alerte n'a été détecté.
- En cas de difficultés à procréer, il n'y a pas d'élément permettant de soupçonner ce produit.

W : Produits génotoxiques

- Dans le cadre des fiches Demeter on retiendra comme substance génotoxique potentiellement toxique pour la fertilité:
  - Les substances classées mutagènes cat 1 ou 2
  - Les substances présentant des résultats positifs à au moins un test de génotoxicité sur des cellules germinales in vivo ou à moins deux tests de génotoxicité sur des cellules germinales in vitro, dont un au moins, sur des cellules de mammifères.

- A l’exclusion de celles qui n’ont pas d’absorption systémique notable dans des conditions d’exposition raisonnablement prévisibles
- En cas de produit génotoxique potentiellement toxique pour la fertilité, la substitution sera recherchée en priorité.
- Dans tous les cas, il sera conseillé de ne pas commencer de grossesse avant 3 mois de non exposition chez l’homme ou la femme.

Grossesse

- On considère que le produit a été testé conformément aux stratégies proposées actuellement et ne présente pas de signal d'alerte si au moins deux ou trois études de qualité ont été réalisées : *une étude sur deux générations* et une *étude de toxicité sur le développement prénatal* (tératogénicité) dans une autre espèce.
- L'objectif étant de tester deux espèces : une rongeur et une non rongeur vis-à-vis du développement.

9 grades de signes d'alerte

- A :
  - A1 : signaux forts « études épidémiologiques positives chez l'homme »
  - A2 : signaux forts « données positives chez l'animal dans des études de bonne qualité, chez plusieurs espèces, avec des effets similaires»
- B : signaux notables « un résultat positif dans au moins une étude de qualité »
- C : signaux douteux : données positives mais dans des études qui ne sont pas de qualité
- D : pas de signaux d'alerte mais « études insuffisantes : pas d'études de qualité »
- E : pas d'études expérimentales et pas de données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet malformatif ou de décès
- F: pas de signaux d'alerte mais « études légèrement insuffisantes : pas d'effet mais étude(s) sur le développement de bonne qualité que dans une espèce » ou pas d'étude sur 2 génération
- G : pas d'études expérimentales mais données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet malformatif ou de décès
- H : pas de signaux d'alerte : pas d'effets dans 2 études, chez 2 espèces, de bonne qualité ni dans une étude de 2 générations de bonne qualité
- W : substances génotoxiques

A et B : Signaux d'alerte forts ou notables

- Évaluer si une pénétration dans l'organisme est possible (dans l'idéal jusqu'au conceptus).
- Si c'est le cas, une mesure précise de l'exposition est indispensable avant toute exposition d'une femme enceinte. Cette mesure devra être réalisée selon les règles de l'art. Métrologie d'atmosphère ou biométrologie pourront être utilisées.
- Si des mesures sont réalisées, le résultat devra être inférieur à la *VTR développement* déterminée.
- En absence de VTR, NOAEL ou à défaut, LOAEL pourront être utilisées ; en cas de valeurs multiples, la plus basse sera retenue ; un facteur de 100 sera appliqué pour les NOAEL issues d'études de qualité, de 1000 pour les études de qualité insuffisante ou en cas d'utilisation d'une LOAEL.

- Les conditions de travail devront être suffisamment sûres pour éviter tout risque accidentel susceptible de dépasser la valeur seuil même sur un temps court (quelques heures).
- En absence de mesures précises d'exposition, il est conseillé de ne pas exposer une femme enceinte à ce produit et ce durant toute la grossesse.
- Dans tous les cas, une recherche de substitution est nécessaire.
- Les contacts cutanés seront également évités.
- Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.
-

Cas particulier : substance toxique pour le développement catégorie 1 ou 2 (Cat. 1A ou B CLP) par l'Union européenne.

- L'exposition pendant la grossesse est réglementairement interdite.
- Il est de plus conseillé de ne pas exposer les salariées manifestant un désir de grossesse, afin d'éviter également une exposition à un stade où la grossesse est encore méconnue.
- Il est donc nécessaire de substituer ce produit, ou en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

- Les risques d'exposition accidentelle doivent être pris en compte. Les contacts cutanés seront également évités.
- Si malgré tout, une salariée enceinte se trouvait exposée
  - **Informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse.**
  - **Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques.**
  - **Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés.**
  - **La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.**
  - **Des signes d'intoxication chez la mère seront recherchés**

C : signaux douteux : données positives mais dans des études qui ne sont pas de qualité
D : pas de signaux d'alerte mais « études insuffisantes : pas d'études de qualité »
E : pas d'études expérimentales et pas de données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet malformatif ou de décès
F: pas de signaux d'alerte mais « études légèrement insuffisantes : pas d'effet mais étude(s) sur le développement de bonne qualité que dans une espèce » ou pas d'étude sur 2 génération

- prendre une marge de sécurité supplémentaire et considérer que la valeur moyenne d'exposition atmosphérique ou l'indice biologique d'exposition à ne pas dépasser est égale au dixième de la valeur officielle (VLEP et/ou VLB).

G : pas d'études expérimentales mais données indiquant une absence de pénétration ou un métabolisme rapide en substance connue comme n'entraînant pas d'effet malformatif ou de décès

H : pas de signaux d'alerte : pas d'effets dans 2 études, chez 2 espèces, de bonne qualité ni dans une étude de 2 générations de bonne qualité

- Le produit a été testé selon des études sur le développement de bonne qualité dans plusieurs espèces animales.
- Aucun signal d'alerte n'a été signalé.
- D'après ces études, on peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon ou le fœtus est peu probable.
- Il n'y a donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit.

Les solvants

- L'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des petits poids à la naissance.
- Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes.
- La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*. Cette valeur correspond à celle précédemment citée.
- En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée C = C1/VME1 + C2/VME2 +…+ Cx/VMEX devra être inférieur à 0,1. Si une exposition par voie cutanée est possible, cette voie d'exposition sera également prise en compte et la mesure des marqueurs biologiques d'exposition sera privilégiée.

W : Effet génotoxique

- Considéré sans seuil.
- L'exposition doit être interdite durant la grossesse.
- Dans le cadre des fiches Demeter, on retiendra comme substance génotoxique :
  - Les substances classées mutagènes cat 1 ou 2 ou 3, les substances cancérogènes 1, 2 ou 3 par un mécanisme génotoxique
  - Les substances présentant des résultats positifs à au moins un test de génotoxicité in vivo ou à moins deux tests de génotoxicité in vitro, dont un au moins, sur des cellules de mammifères
- A l'exclusion de celles qui n'ont pas d'absorption systémique notable dans des conditions d'exposition raisonnablement prévisibles

Allaitement

- Si aucune étude publiée chez l'homme sur les risques pour l'enfant en cas d'exposition de la mère pendant l'allaitement ou l'animal ou si il s'agit d'un solvant, produit susceptible de passer dans le lait.
  - Dans le doute, on évitera d'exposer une femme allaitant à des niveaux supérieurs à ceux autorisés durant la grossesse
  - En cas de signes cliniques chez l'enfant (somnolence, troubles digestifs…), une consultation pédiatrique est conseillée.

Dans tous les cas, pour les substances dangereuses

- Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autre « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».
- L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail).
- En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

afsset

Document de Référence

pour

La construction d'une valeur toxicologique de référence fondée sur des effets reprotoxiques

RAPPORT

Du Groupe d'Experts « VTR reprotoxiques »

Décembre 2008

inrs

- Dans le cadre de ses missions et du Plan National Santé Environnement (2004-2008), l'AFSSE (AFSSET puis ANSES) a engagé à partir de 2004 un programme national sur les VTR visant à la constitution d'une expertise française solide et partagée par les différentes instances compétentes dans ce domaine.

afsset

Document de Référence

pour

La construction d'une valeur toxicologique de référence fondée sur des effets reprotoxiques

RAPPORT

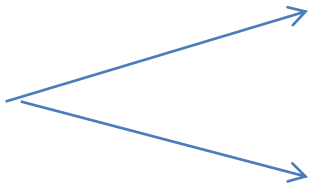
Du Groupe d'Experts « VTR reprotoxiques »

Décembre 2006

Tableau de synthèse des VTR répertoriées par type d'effet, voie d'exposition et organisme (d'après Furetox)

	Effets à seuil		Effets sans seuil	
	Inhalation	**ingestion**	**Inhalation**	**ingestion**
Bases non spécialisées				
ATSDR	MRL inh.	MRL oral.	-	-
OEHHA	CREL	Oral REL	Unit risk factor	CSF
OMS (CICADs)	GV ou TCA	GV	Inhalation unit risk ou TC0,05	Oral slope factor
RIVM	TCA	TDI	CR inhal.	CR oral
Santé Canada	CA	DJA	$CT_{0,05}$	$DT_{0,05}$
US-EPA	RfC	RfD	Air unit risk	Oral slope factor
JECFA	-	ADI ou PTWI ou PMTDI	-	-

- Une valeur toxicologique de référence (VTR) est un indice toxicologique qui permet, par comparaison avec l'exposition, de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine.
- Le mode d'élaboration des VTR dépend des données disponibles sur les mécanismes d'action toxicologique des substances et d'hypothèses communément admises



« VTR sans seuil de dose »

« VTR à seuil de dose »

- La VTR est un indice toxicologique, prédictif
  - **de l'absence d'un effet chez l'Homme (VTR à seuil)**
  - **d'un risque sanitaire chez l'Homme (VTR sans seuil)**

- Fondé principalement sur
  - **des données toxicologiques animales nécessitant des hypothèses de transposition responsables d'une incertitude importante → majoration des hypothèses pour protéger la santé**
  - **la définition d'un effet critique « néfaste » dans des conditions d'exposition précises : voie, durée**

- Idéalement, la VTR représente le lien entre une exposition et une réponse ou un effet

Utilisation :

- Dans la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires
  - **réglementation ICPE,**
  - **prévention,**
  - **gestion locale d'une situation dégradée.**
- Valeurs guides de qualité des milieux (VGAI)
- Valeurs limites ou normes (eau potable, VLEP)

- L'élaboration des VTR suit une approche structurée :
  - **Recenser et analyser les données de toxicité disponibles (études épidémiologiques et/ou expérimentales),**
  - **Identifier le ou les organes cibles et l'effet critique,**
  - **Identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,**
  - **Choisir une (ou plusieurs) étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose-réponse (ou dose-effet),**
  - **Définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme,**
    - VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population,
    - VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

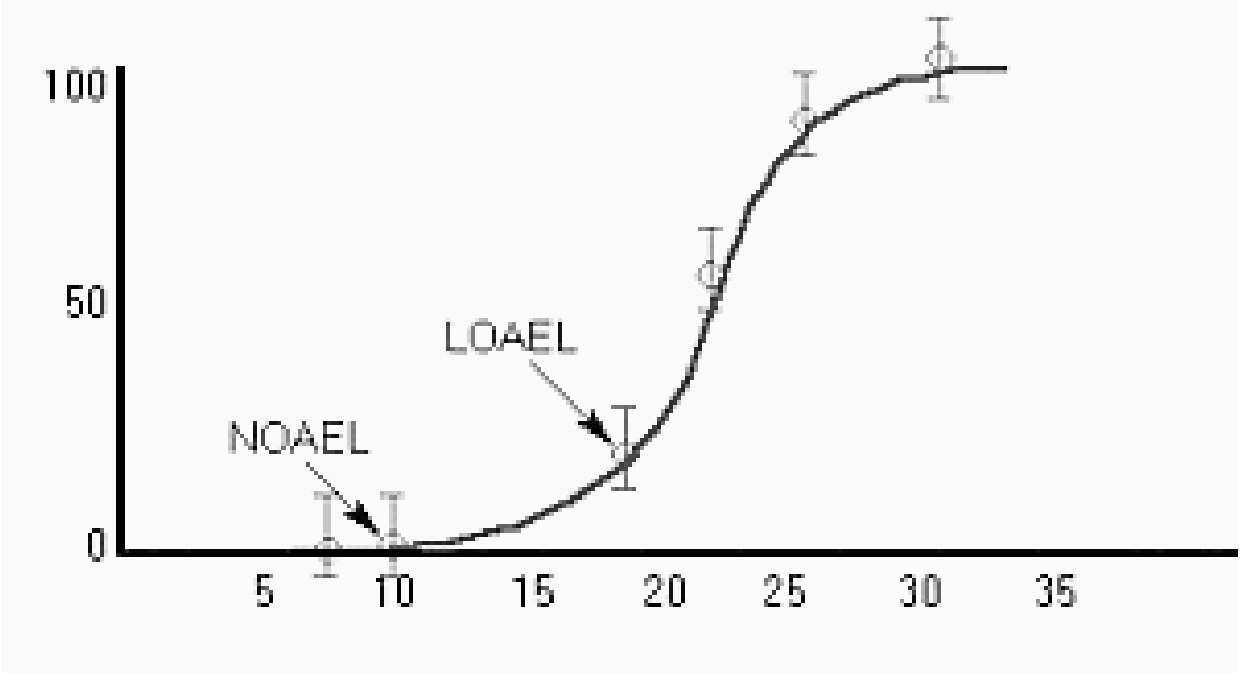
Méthode de construction de VTR reprotoxiques

- VTR à seuil
- Hypothèse fondamentale : l'effet ne survient que si une certaine dose est atteinte et dépasse les capacités de détoxication de l'organisme (la gravité dépend ensuite de la dose)
- La VTR est une estimation de la quantité à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans constat d'effet néfaste

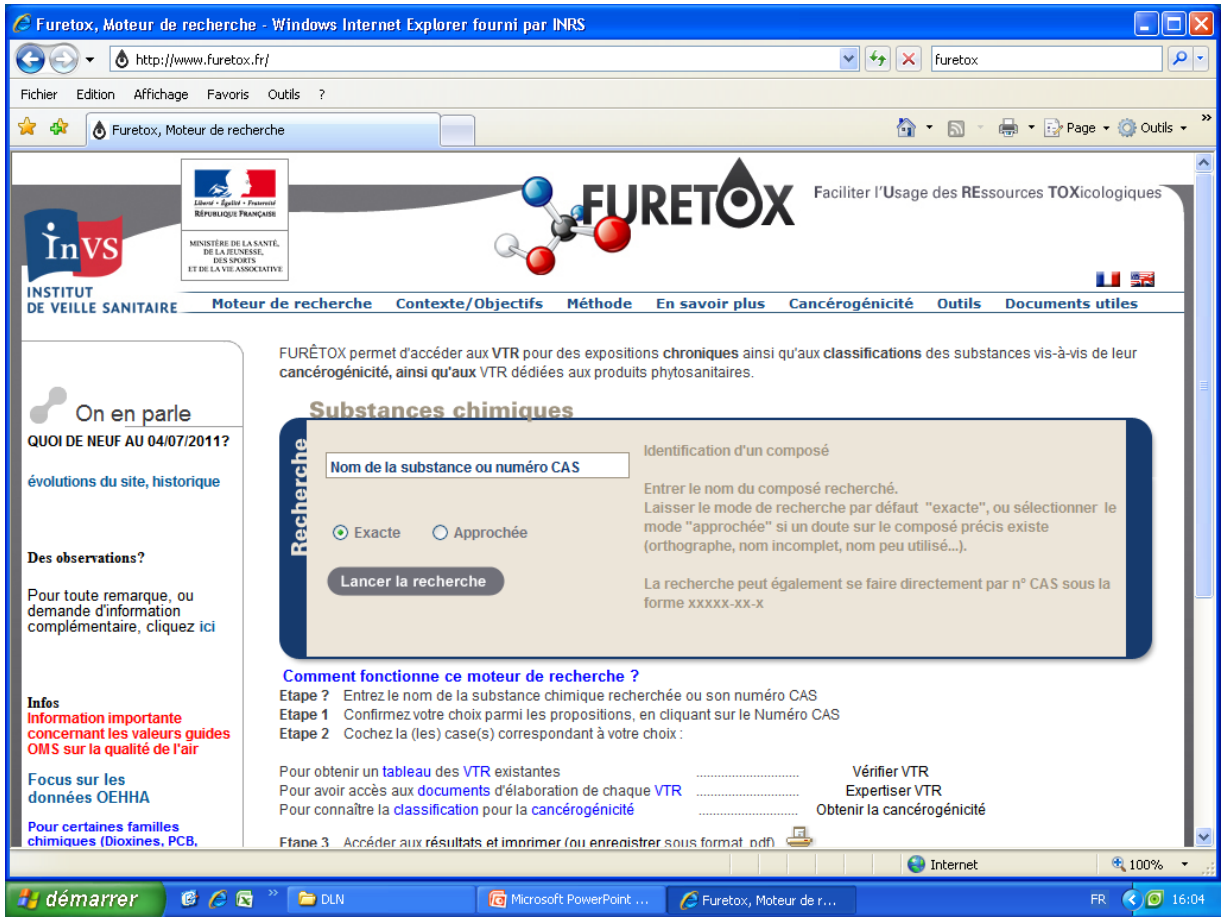
$$\text{VTR} > \frac{\text{Dose critique}}{\text{Facteurs d'incertitude}}$$

Dose critique = NOAEL, LOAEL ou BMDL
UF = facteur d'incertitude global appliqué

- le LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level) est la dose minimale entraînant un effet* néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin ;
- le NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level) est la dose maximale n'entraînant pas d'effet* néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, située directement sous le LOAEL dans les doses du protocole ou dans les expositions identifiées ;
- la BMD (*Benchmark Dose) est une dose produisant un niveau ou un pourcentage défini de* réponse


100
50
0
LOAEL
NOAEL
5
10
15
20
25
30
35

Facteurs d'incertitude proposés dans la littérature pour la construction de VTR (source Anses)

Acronyme	Interprétation des UF	Valeurs des UF
UFA	Variabilité inter-espèce cinétique/dynamie	1- 4/ 2,5 ou 1-3,16/3,16 (10)
UFH	Variabilité inter-individuelle cinétique/dynamie	1- 3,16/ 3,16 (10)
UFL	Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL	1, 3 ou 10
UFS	Transposition d'une exposition subchronique à chronique	1, 3 ou 10
UFD	Insuffisance des données (en qualité et en quantité	1, 3 ou 10
	Sévérité de l'effet	1, 3 ou 10

VTR disponibles sur le moteur de recherche Furetox (Faciliter l'usage des Ressources toxicologiques) de l'InVS et sur le site de l'ANSES