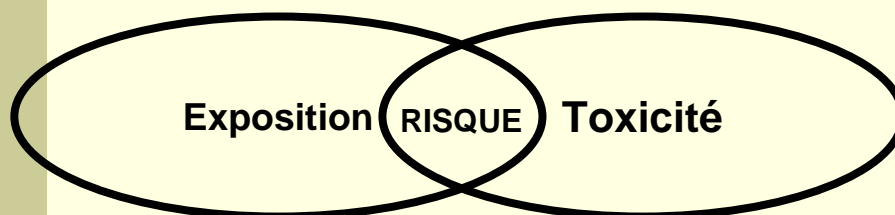


# Les bases toxicologiques et épidémiologiques des valeurs de référence

**Kannan Krishnan**  
**Université de Montréal**

## Analyse de risque



Cette présentation a été effectuée le 1er décembre 2004, au cours de la journée « Les valeurs toxicologiques de référence en santé environnementale et en santé au travail : les comprendre, les appliquer » dans le cadre des Journées annuelles de santé publique (JASP) 2004. L'ensemble des présentations est disponible sur le site Web des JASP, à l'adresse <http://www.inspq.qc.ca/jasp/archives/>.

## Plan de présentation

---

- Introduction
- Effet néfaste
- Relation dose-réponse
  - Cancérogènes
  - Non-cancérogènes
- Valeurs de référence
- À retenir

## Effets néfastes?

---

- Un effet biologique n'est pas nécessairement un effet «toxique»
- Altération d'une fonction normale
- Signification biologique d'un effet particulier
- L'effet induit à la plus petite dose

## Effets néfastes ?

---

- Modifications physiologiques, résultant d'un processus d'adaptation ou effets non-toxiques ne sont pas considérés « néfastes » (par ex., légère augmentation du volume du foie)
- Ralentissement de la croissance (poids corporel)
- Modification du nombre de leucocytes

## Critère de Causalité (Hills)

---

- Relation temporelle
- Puissance d'association
- Relation dose-réponse
- Consistance de l'association
- Plausibilité causale
- Considération d'explications alternatives
- Raisonnement par analogie
- Spécificité
- Cohérence

## Relation temporelle

---

- L'exposition précède toujours l'effet
- Si la substance A est considérée comme cause d'une maladie, alors c'est l'exposition qui devrait précéder l'apparition de la maladie.

## Puissance de l'association

---

- Effets vs substance:
  - Présence
  - Absence
- Forte association
- Signification statistique

## Relation Dose-Réponse

---

- Augmentation de l'exposition accroît le risque
- Si une DR est démontrable, alors plus forte est l'évidence d'une relation causale
- Un seuil peut exister

## Consistance de l'association

---

- Les effets sont démontrés dans plusieurs études
- Des observations dans plusieurs espèces, voies d'exposition, protocoles, ...

## Évidence causale

---

- Évidence claire DR
- Observations répétées (sexe, espèces, voies d'exposition et plusieurs expériences)
- Similarité (substances chimiques avec des structures semblables)
- Étude négative - fausse sécurité

## Sélection de l'étude critique

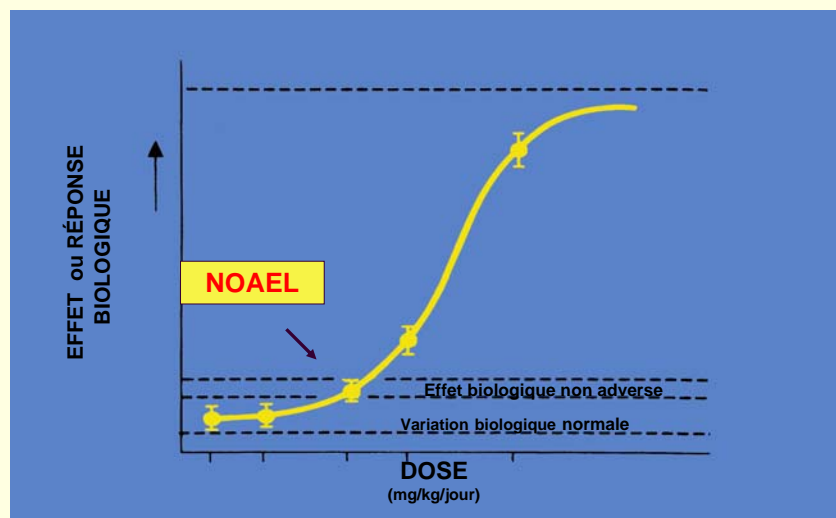
---

- Données humaines
  - Épidémiologiques
  - Volontaires
- Données animales
  - Modèle animal pertinent à l'humain
  - L'espèce le plus sensible

## Effets non-cancérogènes

- L'interprétation implique l'identification de dose correspondant au seuil de toxicité
- **DSENO (NOAEL): dose maximale sans effet nocif observé (NOAEL: no observable adverse effect level)**
- Correspondant à une exposition chronique (à vie) chez l'humain

## NOAEL



## NOAEL

---

- Ne correspond pas à aucun effet mais effet non-observable
- Aucune signification statistique ou biologique indiquant l'effet toxique
- Dose déterminée expérimentalement
- La plus grande valeur de NOAEL est utilisée (humain ou l'espèce la plus sensible)
- Si incapable d'identifier.....?

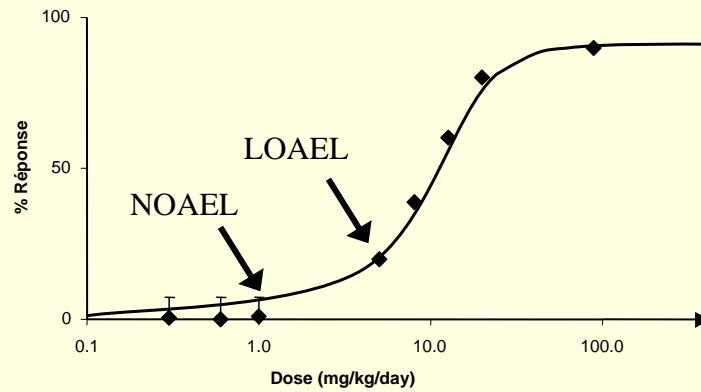
## Dose Critique - LOAEL

---

- **Dose minimale entraînant un effet nocif observé (LOAEL: lowest observable adverse effect level)**



## NOAEL vs LOAEL



## Selection de la NOAEL

■ Dose 1	0 mg/kg	aucun effet
■ Dose 2	10 mg/kg	aucun effet
■ Dose 3	25 mg/kg	effet faible
■ Dose 4	50 mg/kg	effet sévère

Doses 1 et 2 ne sont pas statistiquement différentes  
Dose 2 est la NOAEL et Dose 3 est la LOAEL

## Selection de la NOAEL/LOAEL

	Chien	Rat	Souris
■ Observation			
■ Effet sévère	280	150	400
■ Effet faible	140	120	200
■ Aucun effet	70	60	100
■ Aucun effet	35	30	50
■ Aucun effet	0	0	0

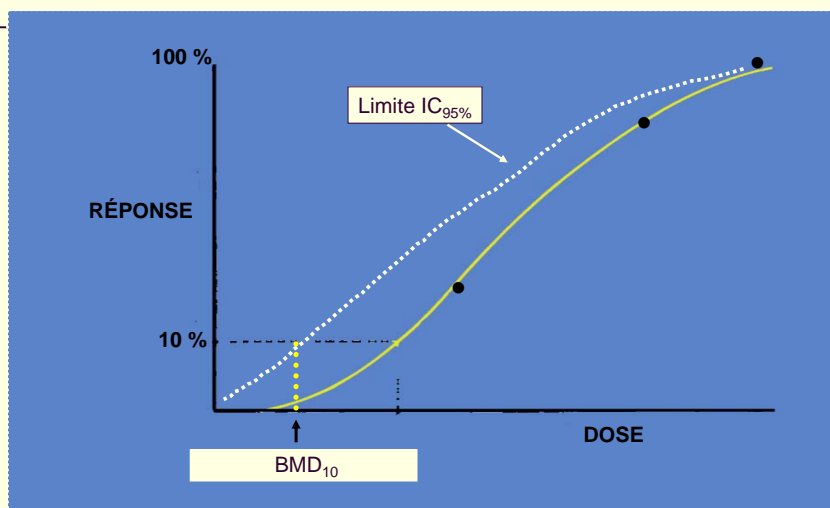
## Approche NOAEL/LOAEL: Problèmes

- Étude expérimentale ?
- Dépend de l'écart de dose
- Nombre d'animaux
- Variabilité des réponses
- Pente de la relation dose-réponse

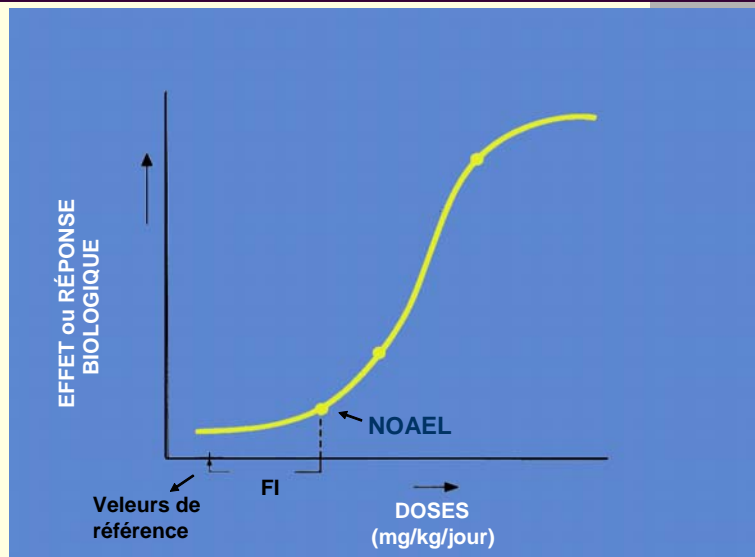
## BMD (“Benchmark dose”)

- la dose repère (BMD) est la dose causant une réponse prédéterminée (e.g., 5%)
- la BMD est indépendante des intervalles entre chaque dose et de la disponibilité de la NOAEL
- la BMD est déterminée par plusieurs modèles
  - modèle linéaire
  - modèle “power mean”
  - modèle Weibull
  - modèle log-logistique

## BENCHMARK DOSE (BMD)



## Valeurs de référence

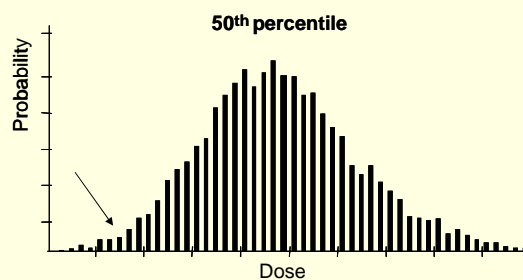


## Facteurs d'incertitude

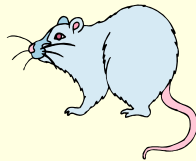
Facteur d'incertitude	L'incertitude reliée à...
Interindividuel ( $FI_H$ )	La susceptibilité d'une sous-population vs la population générale
Interespèce ( $FI_A$ )	La susceptibilité de l'humain vs l'animal
Subchronique ( $FI_S$ )	La changement potentiel d'une NOAEL en fonction de la durée d'exposition
LOAEL ( $FI_L$ )	L'importance de la NOAEL par rapport à la LOAEL
Données ( $FI_D$ )	Possibilité que d'autres effets toxiques que puissent se produire

## FI interindividuel

- FI = 10
- Pharmacocinétique et dynamique
- Age, Sexe, Acitivité Physique, Santé, polymorphisme, etc.



## FI interespèce



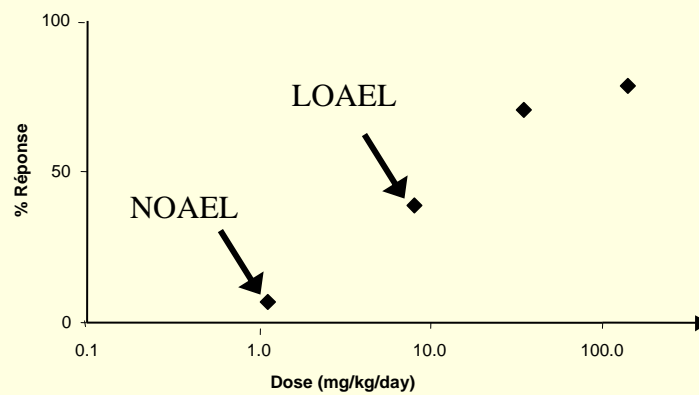
- Effet entre espèce similaire – (dose/aire surface)
- Surface =  $PC^{0.7}$
- FI interespèce = 10

## FI Subchronique-Chronique

- Dose x durée = constante
- Animal:
  - 100 mg/kg/jour (90 jours) = 1 mg/kg/jour (à vie)
- Humain:
  - 70 ans / 7 ans
- FI = 10

## LOAEL - NOAEL

- FI = 10



## FI-manque de données

---

- 2 études chroniques
- 2 études sur le développement
- 1 étude de multi-génération
  
- FI = 1 à 10

## Dose Journalière Tolérable

---

- Dose journalière acceptable (DJA), dose de référence (RfD), dose journalière tolérable (TDI, DJT), concentration de référence (RfC), apport quotidien tolérable (AQT)
  
- Quantité de substance qui peut être absorbée quotidiennement à partir de diverses sources par un individu, durant toute sa vie, qui ne représente pas un risque à la santé

## Établissement de la DJT

- Dose quotidienne (mg/kg/jour) pour une exposition la vie durant sans effet néfaste
  
- Données humaines/animales
  - Étude critique
  - Effet critique
  - Seuil (NOAEL)
  - Facteurs d'incertitude

## Valeurs de reference: Non-Cancérogène

$$DJT = \frac{NOAEL}{FI}$$

intra-espèces, inter-espèces, subchronique à chronique,  
LOAEL to NOAEL, manque de données (10000; 3000)



## Estimation de la dose journalière tolérable

---

- NOAEL = 0.01 mg/kg/j
- LOAEL = 0.05 mg/kg/j
  
- DJT = ?

## Phenol

---

- NOAEL = 12 mg/kg/j (chronique, rat, données adéquates)
- DJT = ?

## Dose-reponse: cancérogènes

---

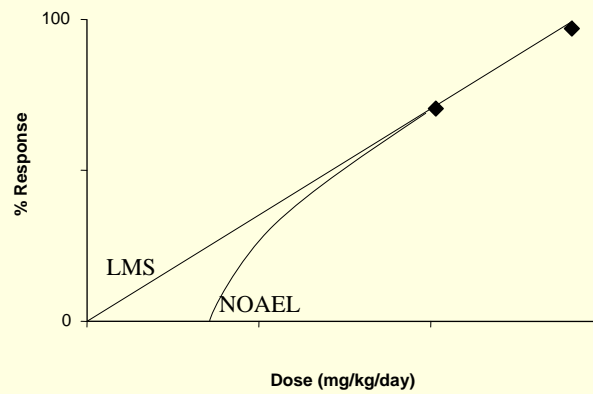
- Approches
  - Génotoxique – (DVS)
  - Non-génotoxique (DJT)
- Dose virtuellement sécuritaire (DVS)
  - Dose associée à un excès de risque spécifique (risk-specific dose)
- Correspondant à un excès de risque de 1 sur 10000 ( $1 \times 10^{-4}$ ); ou 1 sur 100000 ( $1 \times 10^{-6}$ )

## Dose virtuellement sécuritaire

---

- Excès de risque = pente • dose
- Pente de la relation dose-réponse
  - $q_1^*$  (slope factor, unit risk) : la pente (risque /dose) de la droite qui relie la dose à la réponse
- Extrapolation animal-humaine (si applicable)
  - Basée sur la surface corporelle

## Extrapolation haute dose à faible dose

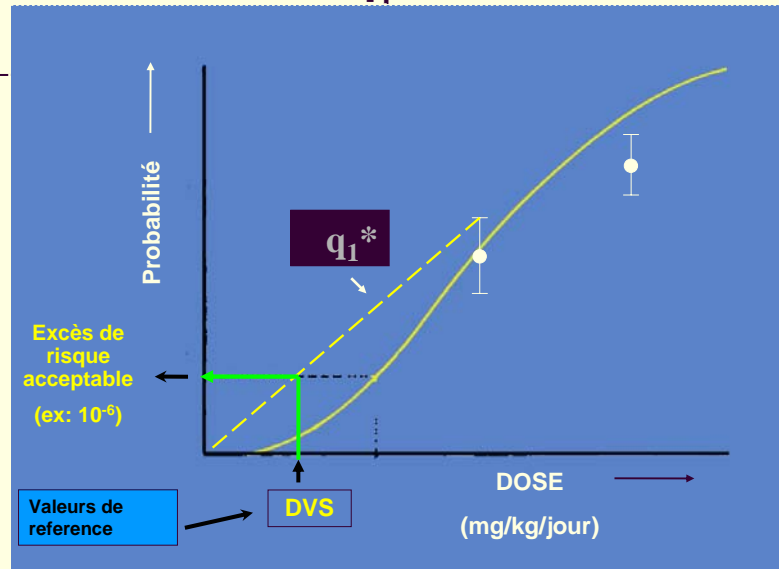


## La pente de la relation dose-réponse

■ Témoïn	0 mg/kg/j	0
■ Exposé	100 mg/kg/j	0.2
■ Exposé	200 mg/kg/j	0.4

■ Quelle est la pente ?

## Estimation de $q_1^*$



## Extrapolation: Animal-humain

- 1 mg/kg/j (animal) = ?? Humain
- Normalisation: Surface corporelle
- 1 mg/kg/j (rongeur) = 0.1 mg/kg/j (humain)
- $q_{\text{humain}}^* = q_{\text{animal}}^* (PC_h/PC_a)^{1/3}$

## À retenir...

---

- Valeurs de référence: approche directe, approche indirecte, par jugement
- Effets néfastes (Critères Hill)
- Humain ou l'espèce la plus sensible
- Cancer ou effet non-cancérogène
- Seuil de toxicité
- Linéarité
- Autres considérations... !