

L'ÉVALUATION TOXICOLOGIQUE: SUPPORT À L'ÉLABORATION DES NORMES

Robert Tardif, M.Sc., Ph.D.

- **Professeur agrégé**
Département de santé environnementale et santé au travail
Université de Montréal
- **Responsable de l'axe de recherche « *Contaminants de l'eau potable et modélisation pharmacocinétique* »**
Réseau de recherche en santé environnementale (**RRSE**) du
FRSQ

PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Introduction: Évaluation toxicologique?
- Évaluation toxicologique et évaluation du risque
- Effets toxiques (à seuil ou sans seuil)
- Caractérisation et estimation de la toxicité
 - Protocoles expérimentaux
 - Relations dose-effet et dose-réponse
- Seuil de toxicité et risque acceptable
- Interprétation des données: **DJA, AQT, DVS**

ÉVALUATION TOXICOLOGIQUE (toxicity testing)

Démarche qui vise à identifier - surtout chez l'animal - le(s) effet(s) néfaste(s) (**toxicité**) associé(s) à des agents chimiques, administrés sous des conditions contrôlées (doses, durées, voies d'administration).

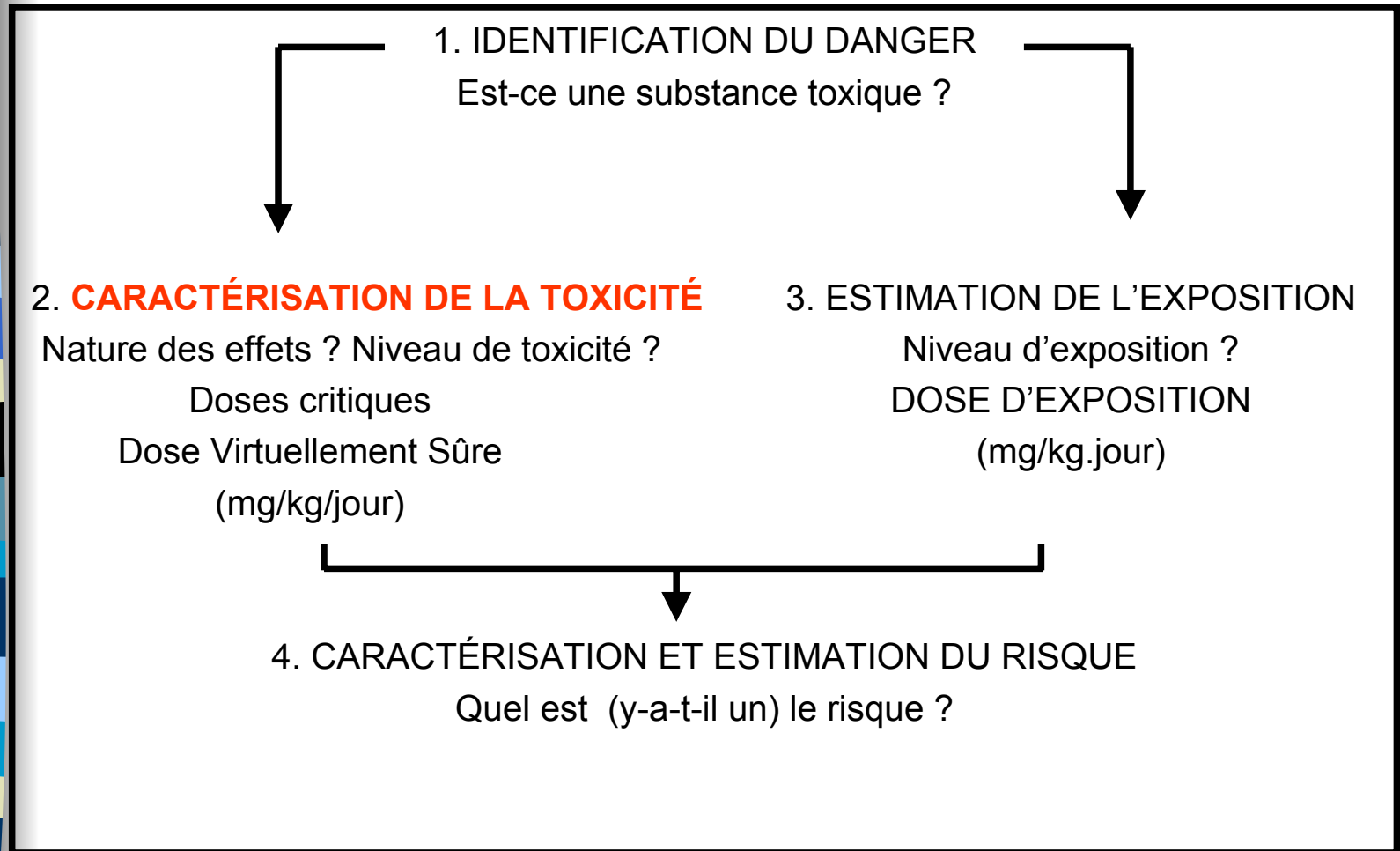
Extrapolations: doses fortes (animal) → faibles (humain)

ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ

ET

ÉVALUATION DU RISQUE

ÉVALUATION DU RISQUE



EFFETS TOXIQUES

- **Cancers**
- **Effets héréditaires**
- **Effets sur le développement ou la reproduction**
- **Effets systémiques (organes)**

Réversibles ou non; immédiats ou retardés

CARACTÉRISATION DE LA TOXICITÉ

Selon la durée d'exposition

- **Aiguë**: après exposition unique ou de courte durée
- **Sub-chronique**: après expositions répétées (ex, plusieurs mois)
- **Chronique**: après expositions de longue durée (ex, plusieurs années)

ÉVALUATION TOXICOLOGIQUE CHEZ L' ANIMAL (rongeurs)

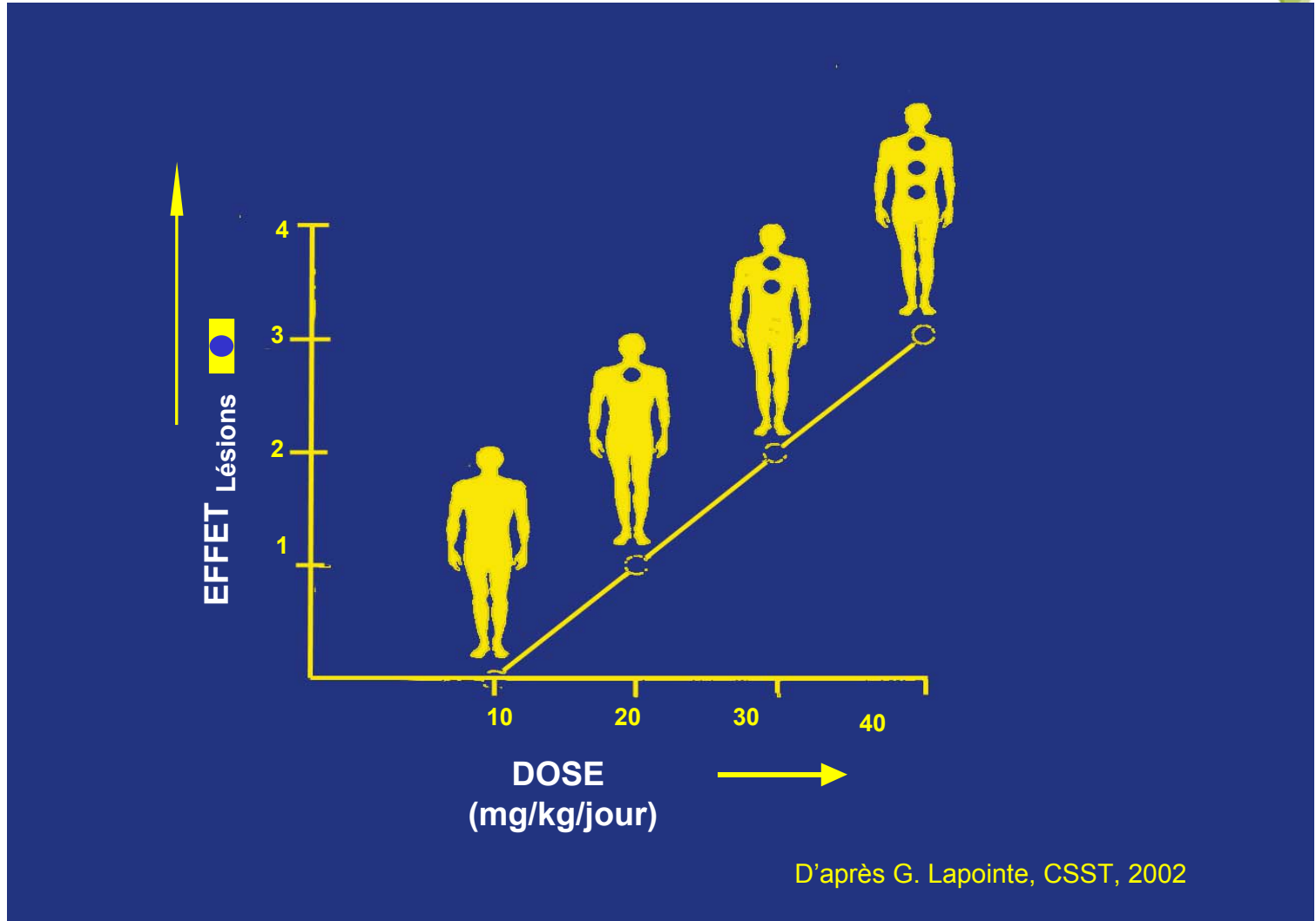
- Exposition aiguë: (ex, DL₅₀)
 - 3-5 doses; ♀ et ♂ (n=5); orale ou INH

- Exposition sub-chronique: (ex, DSENO, DMENO)
 - 4-13 sem.; 4 doses; ♀ et ♂ (n=5-10); orale ou INH

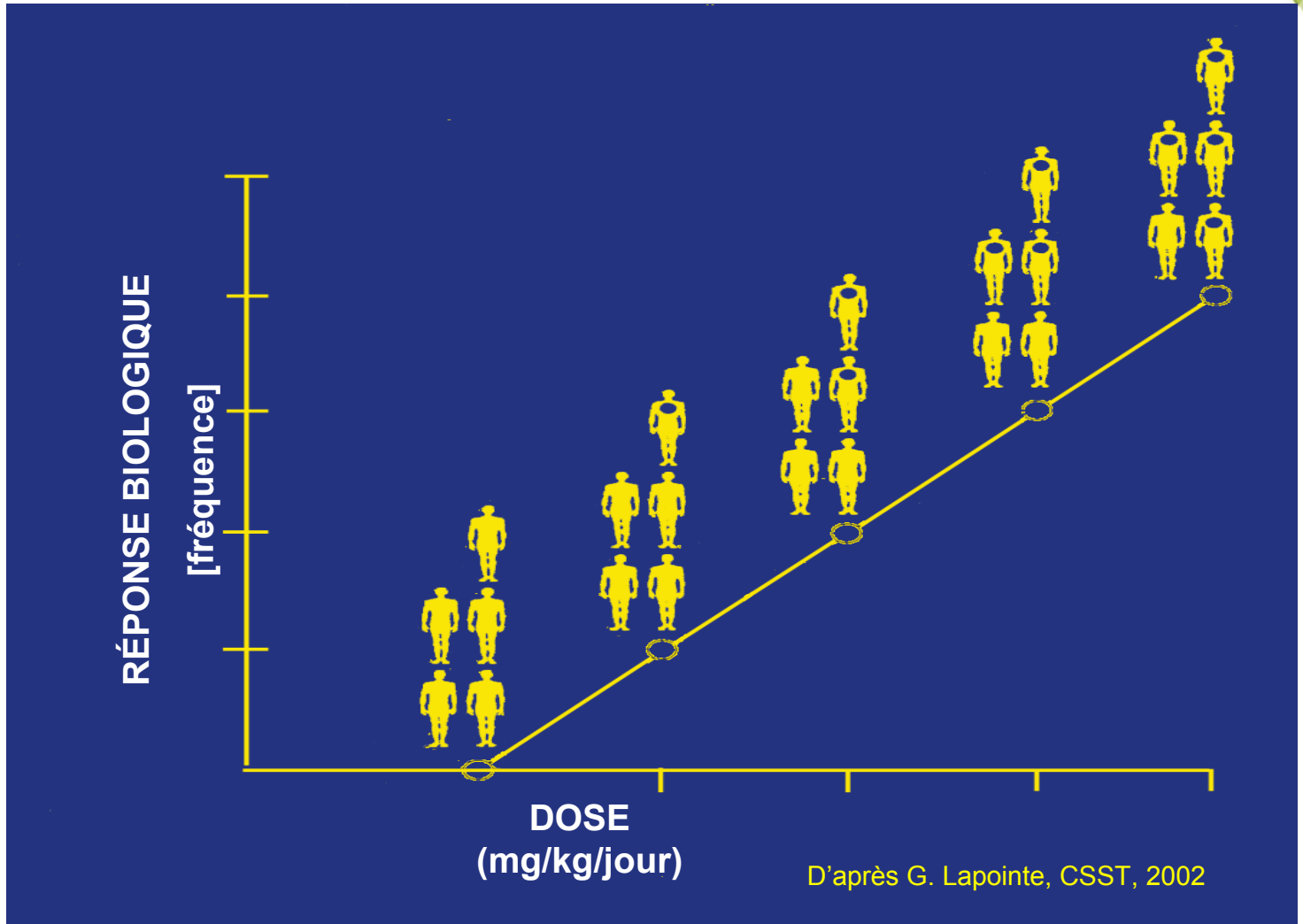
- Exposition chronique: (ex, DSENO; DMENO; CUR)
 - 6-24 mois; 4 doses; ♀ et ♂ (n=20); orale ou INH

TOXICITÉS SPÉCIALES

- Reprotoxicité (♀ et ♂)
- Toxicité du développement
- Génotoxicité
- Toxicité oculaire
-



D'après G. Lapointe, CSST, 2002



D'après G. Lapointe, CSST, 2002

SUBSTANCES AVEC EFFETS TOXIQUES À SEUIL

EFFETS DÉTERMINISTES



INTENSITÉ EST FONCTION
DE L'EXPOSITION (DOSE)
(ex, hépatotoxicité)

EFFETS À SEUIL

L'interprétation des données toxicologiques implique l'identification de **seuils** correspondant à **un effet critique**, et la détermination d'un **niveau d'exposition sécuritaire pour l'humain**:

«**DOSES CRITIQUES**» OU «**DOSES REPRÈRES** »

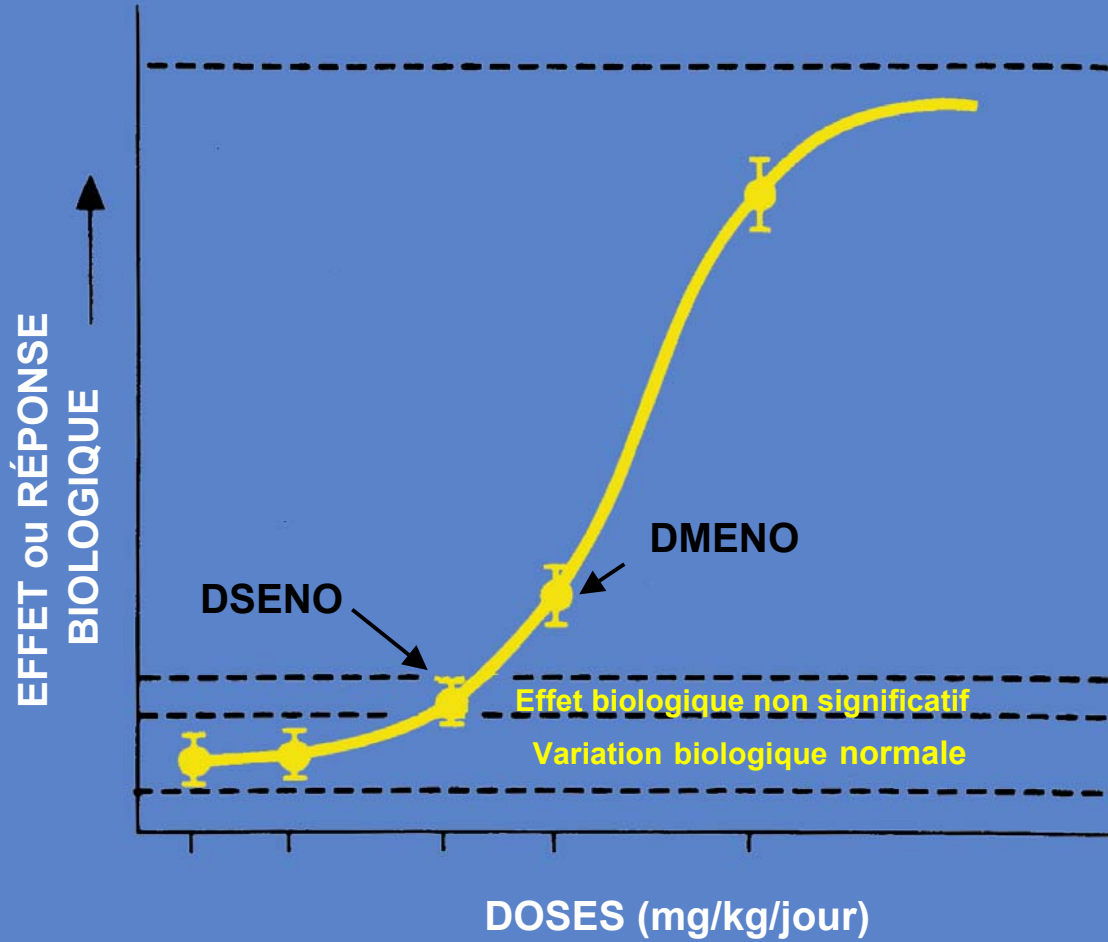
DSENO ou **DMENO**
(NOAEL) (LOAEL)

DOSES CRITIQUES

(Expositions sub-chroniques ou chroniques)

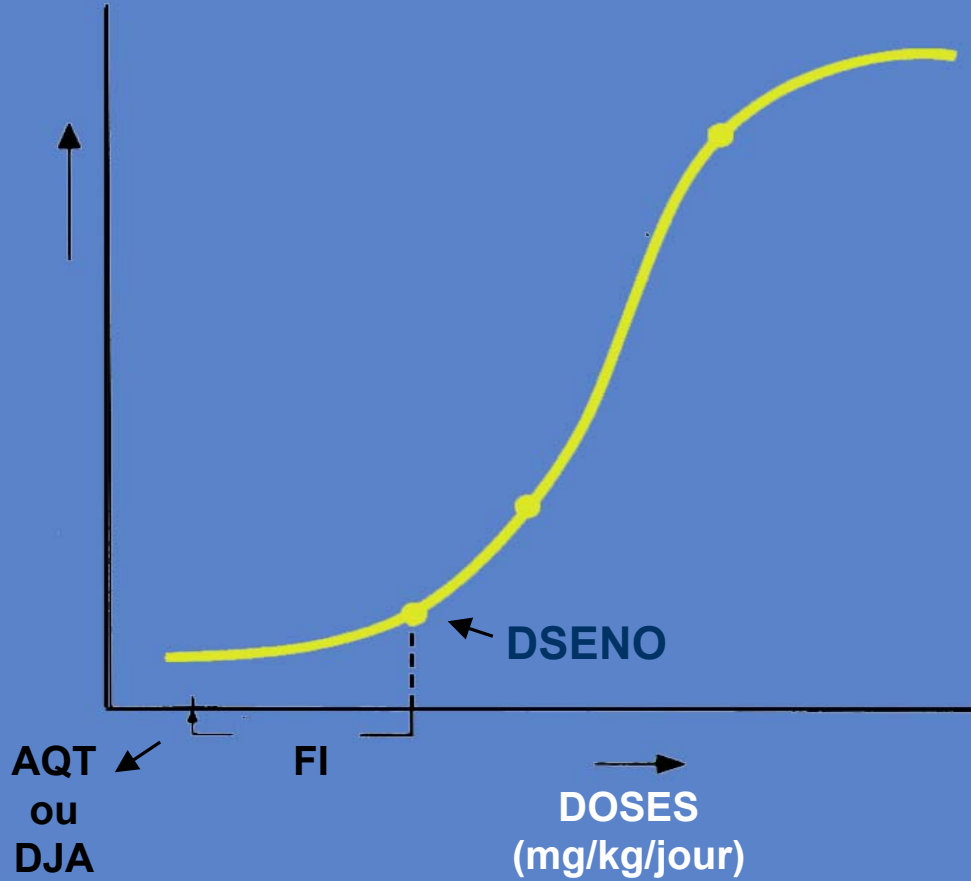
DSENO (mg/kg/jour): dose sans effet nocif observé
(NOAEL: no observed adverse effect level)

**DMENO (mg/kg/jour): dose minimale entraînant un
effet nocif observé**
(LOAEL: lowest observed adverse effect level)



$$DJA = DSENO / FI$$

EFFET ou RÉPONSE
BIOLOGIQUE



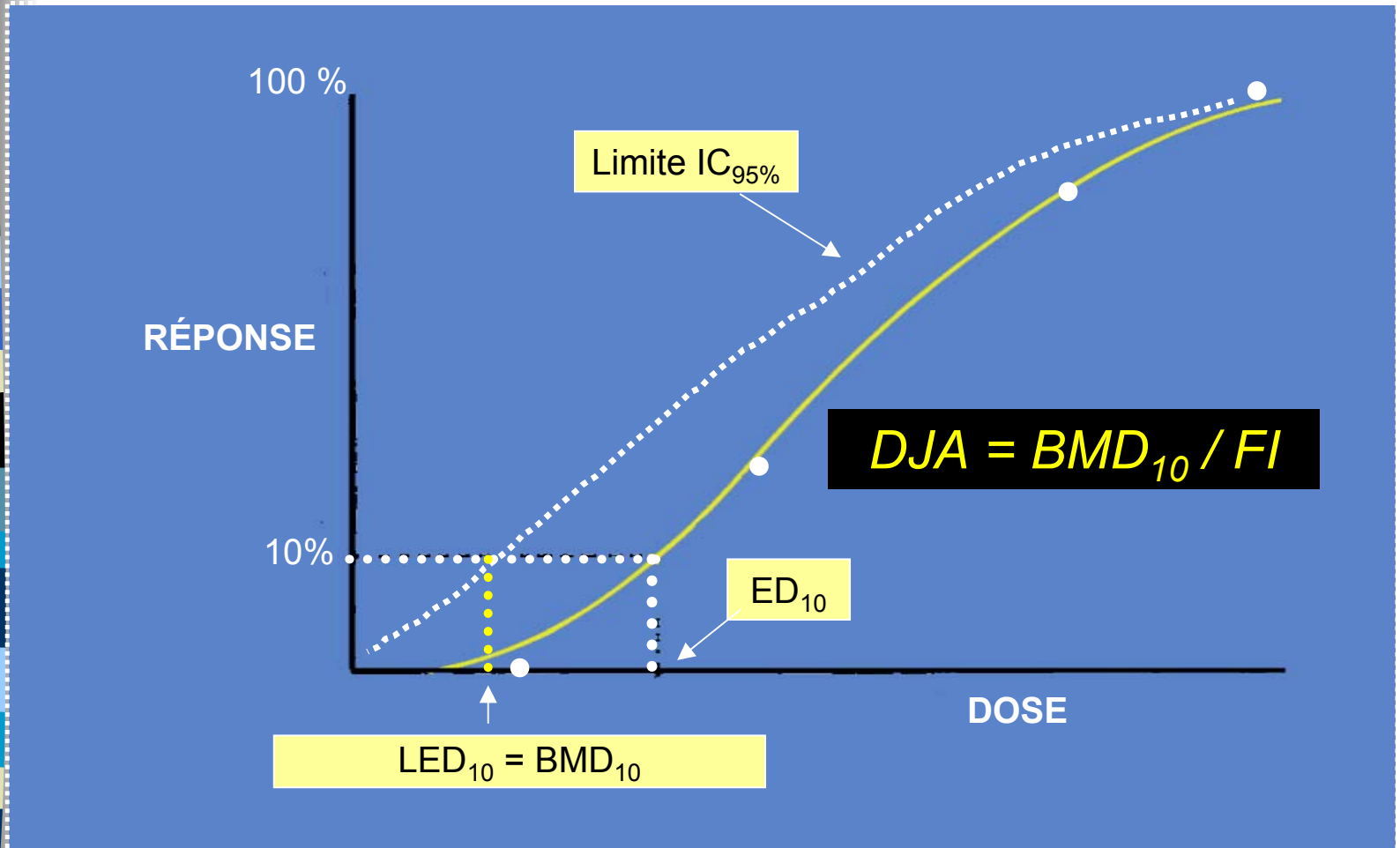
Effets à seuil: Calcul DJA ou AQT ou DRf

$$DJA (mg / kg / jour) = \frac{DOSE - critique}{Fact. - incertude} = \frac{DSENO}{FI}$$

FACTEURS D'INCERTITUDES: (FI)

- FI_H : différences inter-individuelles (1 → 10)
- FI_A : différences inter-espèces (1 → 10)
- FI_{SB-C} : sub-chronique → chronique (1 → 10)
- $FI_{DMENO-DSENO}$: DMENO → DSENO (1 → 10)
- FM: facteur de modification (1 → 10)

BENCHMARK DOSE (BMD)



SUBSTANCES AVEC EFFETS TOXIQUES SANS SEUIL

EFFETS STOCHASTIQUES



FRÉQUENCE EST FONCTION
DE L'EXPOSITION (DOSE)
(ex, cancer)

EFFETS SANS SEUIL

L'interprétation des données toxicologiques implique l'identification d'une **dose** présentant un **excès de risque acceptable** (ERA):

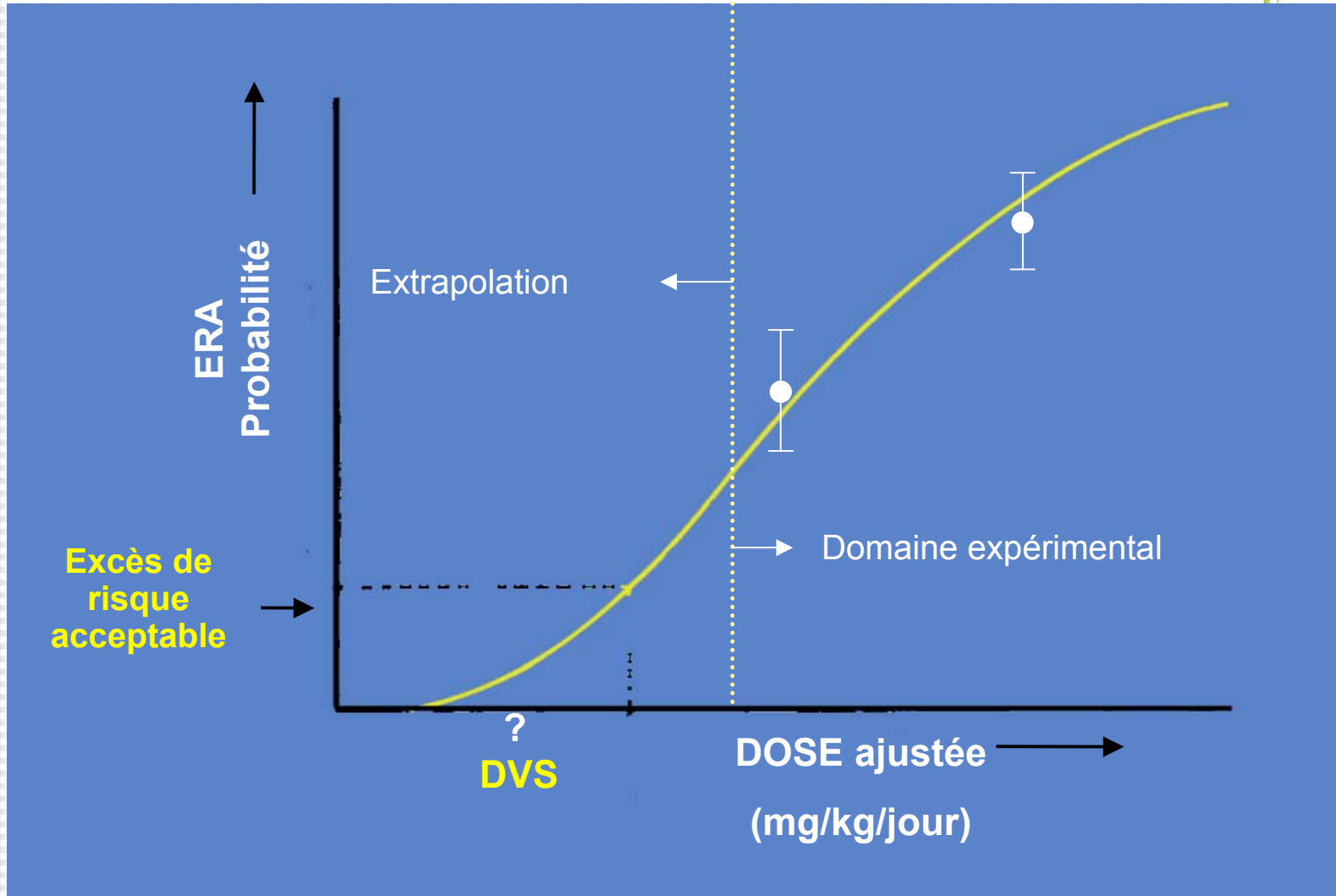
DVS

(Dose virtuellement sûre)

ex. ERA ≤ 1 cas/ 10^6 ou 10^5

$$\text{ERA} = P(\text{DVS}) - P(0)$$

DVS : dose extrapolée



Effets sans seuil: Calcul d'une DVS

Utilisation de modèles d'extrapolation → Doses faibles

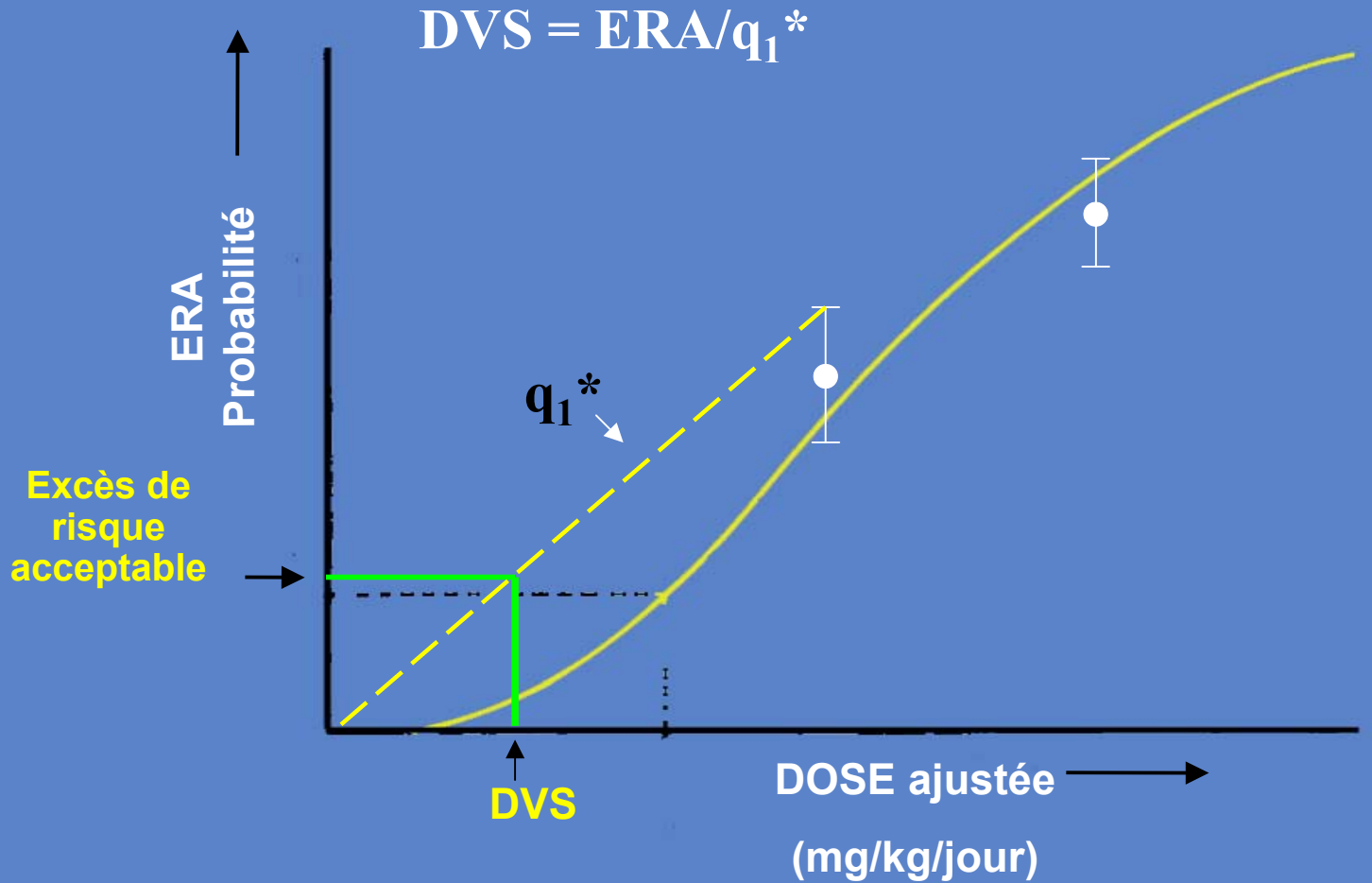
$$\text{ERA} = P(\text{DVS}) - P(0) = q_1^* \bullet \text{DVS}$$

$$\text{DVS} = \text{ERA} / q_1^*$$

q_1^* = Coefficient unitaire de risque (CUR)

- limite supérieure de l'intervalle de confiance (95%) de la pente de la droite (**relation dose-réponse**) établie à partir du Modèle multi-étapes linéarisé (LMS)

DVS : dose extrapolée



DÉTERMINATION DES NORMES D'EXPOSITION

Les normes (CMA, MCL) sont calculées à partir des valeurs de :

- **DJA (AQT) (mg/kg/jour) : effets à seuil**
- **DVS (mg/kg/jour) : effets sans seuil**

Merci de votre attention!