
Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites
d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel (VLEP)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2009-SA-0339**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

**10 octobre 2013
modifié le 8 janvier 2014¹**

¹
voir annexe 1

MOTS CLES

Méthodologie, document de référence, VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, indicateurs biologiques d'exposition

Présentation des intervenants

Préambule : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GRUPE DE TRAVAIL « EFFETS SANITAIRES »

Président

M. Stéphane BINET - Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (Institut National de Recherche et de Sécurité INRS) - Compétences : toxicologie

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Irina CANU -Epidémiologiste à l'INVS - Compétences : Epidémiologie

Mme Carole DUPLAINE- IPRP à Sud Loire santé au travail - Compétences : toxicologie

M. Christian LAURENT- Consultant indépendant - Compétences : toxicologie génétique, biosurveillance

M. Paolo LAURIOLA- Médecin-épidémiologiste ARPA Emilia-Romagna - Compétences : épidémiologie, médecine, toxicologie

Mme Caroline MAISONNEUVE –Toxicologue - DGA Compétences : toxicologie, évaluation des risques, élaboration de valeurs de références.

Mme Mireille MATRAT - Médecin du travail Université Paris XII - Compétences : médecine du travail, toxicologie, épidémiologie

M. Fabrizio PARISELLI –Toxicologue CNRS - Compétences : toxicologie

M. Jean-Paul PAYAN - Chercheur INRS - Compétences : toxicologie, pharmacocinétique

GROUPE DE TRAVAIL « METROLOGIE »

Président

M. Raymond VINCENT : Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)) – Compétences : hygiène industrielle, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

Membres

Mme Ingrid ALLIO – Responsable du département air et du laboratoire de microbiologie au sein du laboratoire d'analyses de surveillance et d'expertise de la marine (LASEM) à Brest– Compétences : Analyse, Chimie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail

M. Olivier BARBE - Responsable adjoint du laboratoire de chimie (CARSAT Normandie) – Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

M. Eddie FAURE – Responsable technique dans le domaine de la qualité de l'air au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP) – Compétences : Analyse, Chimie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail

M. Roger GROSJEAN – Chef du laboratoire de toxicologie industrielle du Ministère du travail Belge – Compétences : Hygiène industrielle, Chimie, Expologie, Métrologie atmosphérique air des lieux de travail

M. Pierre Louis LAMBERT - Responsable du laboratoire de chimie (CARSAT Aquitaine) : Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail

M. Benoît OURY - Responsable d'études (laboratoire de chimie analytique organique, INRS) – Compétences : chimiste, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie organique

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique

M. Michel SLOIM - Ingénieur chimiste (Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP)) – Compétences : analyse chimique, métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail.

GRUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION »

Président

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

Mme Michèle BERODE - Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013.

M. Dominique BICOUT - Chercheur (Université Joseph Fourier, Grenoble) - Compétences : modélisation PBPK, expositions polluants chimiques.

Mme Mireille CANAL-RAFFIN - Enseignant-chercheur, praticien attaché (Université Bordeaux 2) - Compétences : Praticien hospitalo-universitaire, toxicologie.

M. Christian LAURENT - Consultant indépendant (agences sanitaires publiques) – Compétences : Toxicologie génétique, biosurveillance.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Assistante hospitalo-universitaire (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL - Conseillère scientifique (Agence de santé et services sociaux, Canada) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

M Alain ROBERT - Chimiste analyste (INRS) - Compétences : Surveillance biologique des expositions aux substances organiques.

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

Président

M. François PAQUET – Coordinateur de recherches (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

Membres

M. Billy AMZAL – Vice-président du groupe LASER – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation.

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie.

Mme Michèle Berode – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a a démissionné le 25/02/2013.

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division « Risques » / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHASSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogénèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département « Etudes et assistance médicale et responsable du pôle toxicologie » (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Professeur des universités et directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Praticien hospitalier (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur et directeur de l'institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT

Contribution scientifique

Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME

Mme Amandine PAILLAT

Mme Fatoumata SISSOKO

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Marie-Laure COINTOT

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

Mme Sophia SADDOKI

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	12
Glossaire	14
Préambule	16
Contexte et modalités de traitement de la saisine	18
Partie A – Critères pour la construction du rapport d'évaluation des effets sur la santé	19
1. Informations générales.....	20
1.1. Les VLEP existantes	20
1.2. Tableau des maladies professionnelles	21
2. Résumé du document SCOEL.....	22
3. Généralités sur le profil toxicologique.....	23
4. Choix des données.....	24
5. Toxicocinétique et métabolisme.....	25
6. Toxicité générale.....	27
6.1. Toxicité chez l'Homme/ les études épidémiologiques.....	27
6.1.1 Les types d'études chez l'homme	27
6.1.2 Prise en compte des biais en épidémiologie	28
6.2. Toxicité chez l'animal	28
6.2.1 Toxicité aiguë	29
6.2.2 Toxicité subchronique	29
6.2.3 Toxicité chronique	29
6.3. Génotoxicité et mutagénicité.....	30
6.4. Cancérogénicité	31
6.5. Reprotoxicité	32
6.6. Cohérence homme-animal et détermination du mode d'action.....	32
7. Construction des VLEP	34

7.1.	Effet critique	34
7.2.	Choix de la meilleure étude en fonction de l'effet critique retenu.....	34
7.2.1	Données humaines	35
7.2.2	Données animales.....	35
7.2.3	Benchmark-dose (BMD).....	35
7.3.	Effets à seuil de concentration	36
7.3.1	Choix d'une dose repère	36
7.3.2	Les facteurs d'ajustement	37
7.4.	Effets sans seuil de concentration.....	42
7.4.1	Calcul d'un excès de risque	42
7.4.2	Limites de la méthode	44
7.5.	Extrapolation et ajustements de la dose critique.....	46
7.5.1	Prise en compte du volume respiratoire (activité vs repos).....	46
7.5.2	Ajustements dosimétriques ou allométriques animal/homme pour les gaz.....	46
7.6.	Prise en compte de l'échelle de temps dans la construction des VLCT-15min.....	48
8.	Fixation des VLEP.....	50
8.1.	VLEP-8h.....	50
8.2.	VLCT-15min	50
8.3.	Valeur plafond	51
9.	Attribution de la mention « peau ».....	53
9.1.	Généralités sur la structure de la peau	53
9.2.	Les paramètres de perméation cutanée.....	53
9.3.	Place de la mention « peau » dans la construction des VLEP.....	54
10.	Attribution de la mention « ototoxique »	58
10.1.	Généralités sur le bruit et les pertes auditives	58
10.2.	Généralités sur l'ototoxicité	58
10.3.	Place de la mention « ototoxique » dans la construction de la VLEP	59
11.	Références bibliographiques.....	62
Annexe A1	: Grille de lecture des études toxicologiques in vivo (Afsset, 2010)	66
Annexe A2	: Grille de lecture des études épidémiologiques	68
Annexe A3	: Evaluation des études de toxicité selon Klimisch	70
Annexe A4	: Grille d'analyse des tests in vitro de génotoxicité / mutagénicité	72

Annexe A5 : Lignes directrices pour juger de la pertinence des articles traitant de l'absorption cutanée.....	73
Annexe A6 : Exemples de quelques substances connues pour leur ototoxicité (Johnson et Morata, 2010)	75
Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail	76
1. Objectifs et principe général.....	77
1.1. Définitions préalables.....	77
1.2. Objectifs	77
1.3. Principe général	78
2. Méthodologie détaillée	79
2.1. Recensement des protocoles.....	79
2.2. Identification des méthodes disponibles.....	79
2.3. Recherche des critères d'exclusion.....	80
2.4. Inventaire des différents paramètres nécessaires à l'évaluation.....	80
2.5. Exigences de performance pour l'évaluation de chaque méthode.....	83
2.5.1 Origine de la méthode	84
2.5.2 Description de la procédure de mesure	84
2.5.3 Conditions d'échantillonnage	84
2.5.4 Transport et conservation.....	85
2.5.5 Conditions d'analyse	85
2.5.6 Données de validation.....	85
2.5.7 Autres caractéristiques de la méthode	87
2.6. Critères de décision et classement des méthodes.....	87
2.6.1 Critères de décision.....	87
2.6.2 Classement des méthodes (hiérarchisation des critères)	91
2.7. Elaboration des recommandations.....	91
3. Rapport de synthèse métrologie	92
3.1. Elaboration	92
3.2. Contenu.....	92
3.2.1 Informations générales.....	92
3.2.2 VLEP	92
3.2.3 Utilisations professionnelles	92
3.2.4 Présentation et discussion des méthodes de mesure de la substance X dans l'air des lieux de travail.....	92
3.2.5 Conclusions et recommandations	93
4. Références bibliographiques.....	94

Annexe B1 : Synthèse des exigences générales de l'EN 45544 (parties 1 et 2)	95
Partie C – Critères pour le choix des indicateurs biologiques et la construction des valeurs limites biologiques.....	99
1. Préambule	100
2. Définitions	101
2.1. Définition générale d'un indicateur biologique d'exposition.....	101
2.2. Définition des valeurs limites biologiques (VLB)	101
2.3. Définition des valeurs biologiques de référence (VBR).....	102
3. Méthodologie pour l'élaboration des recommandations du CES VLEP relatives à la surveillance biologique d'un ou plusieurs indicateurs biologiques pour les professionnels exposés	103
3.1. Elaboration d'un rapport de synthèse bibliographique	103
3.2. Expertise collective.....	104
4. Critères de pertinence pour la recommandation de la surveillance d'un ou plusieurs indicateurs biologiques pour des professionnels exposés .	105
4.1. Elaboration des valeurs limites biologiques pour les substances à seuil d'effet	105
4.1.1 Une relation concentration interne – effet sanitaire existe	105
4.1.2 Aucune relation concentration interne – effet sanitaire n'est disponible	105
4.2. Elaboration des valeurs limites biologiques pour les substances considérées comme cancérigènes sans seuil d'effet.....	106
4.2.1 Elaboration de VLB basées sur des niveaux de risque.....	106
4.2.2 VLB pragmatiques.....	107
4.3. Arbre décisionnel pour l'élaboration d'une VLB	107
5. Calcul des valeurs limites biologiques	108
5.1. Calcul d'une VLB sur la base d'un effet sanitaire.....	108
5.2. Calcul d'une VLB sur la base de données d'exposition	108
5.3. Valeur de créatininurie utilisée par défaut pour l'ajustement des concentrations urinaires d'IBE	109
Annexe C1 : Description des données.....	113
Annexe I : Suivi des mises à jour du rapport.....	115
Annexe II : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	117

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADN : acide désoxyribonucléique
AIHA : American Industrial Hygiene Association
ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD : benchmark dose
CES : comité d'experts spécialisés
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CL₅₀ : concentration létale 50
CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (European Parliament, 2008)
COCT : conseil d'orientation sur les conditions de travail (COCT)
CPG : chromatographie en phase gazeuse
DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety
DL₅₀ : dose létale 50
EC : European Community
ECETOC : European Chemical industry Ecology and Toxicology Centre
FA : facteur d'ajustement
FDA : Food and Drug Administration
GC/FID : chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (gas chromatography with flame ionization detector, en anglais)
GESTIS : GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)
HPLC : chromatographie liquide à haute performance (high pressure liquid chromatography, en anglais)
HSE : Health and Safety Executive
IBE : indicateur biologique d'exposition
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)
IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
ISO : International Standard Organisation
LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)
LOD : limite de détection (limit of detection en anglais)
LOQ : limite de quantification (limit of quantification en anglais)
MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)
NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)
NMAM : NIOSH Manual of Analytical Methods
NOAEL : dose maximale sans effet néfaste observé (no observed adverse effect level en anglais)
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OEHHA : Office of Environmental Health Hazards Assessments
OMS : Organisation Mondiale de la Santé (ou WHO en anglais)
OSHA : Occupational Safety and Health Administration
Pa : pascal (unité)
PC : poids corporel
PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA)
PM : poids moléculaire
ppm : parties par millions
PST : Plan Santé au Travail
REACH : registration, evaluation and authorisation of chemicals
REL : recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)

SCOEL : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelles à des agents chimique (Scientific Committee for Occupational Exposure Limits, en anglais)

STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)

TGD : Technical Guidance Document

TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)

UE : Union Européenne

US-EPA : United-States Environmental Protection Agency

UV : detection ultra-violet

VBR : valeur biologique de référence

VLB : valeur limite biologique

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

Glossaire

Ajustement allométrique

Il s'agit d'ajuster les doses d'exposition retrouvées chez l'animal pour déterminer une concentration équivalente humaine. L'ajustement allométrique repose sur le rapport des surfaces corporelles entre l'espèce testée et l'homme, la surface corporelle d'une espèce étant considérée comme proportionnelle à son poids moyen porté à la puissance deux tiers.

Etude cas-témoins

Le principe est de comparer la fréquence de l'exposition antérieure chez des sujets atteints par une pathologie (les cas) et chez des sujets non atteints pris comme témoin. Les sujets sont inclus dans l'étude au moment de la survenue de la maladie.

Etude de cohorte

Le principe est de comparer des individus exposés à un agent particulier et des individus non exposés (ou des groupes de personnes exposées à différents niveaux d'exposition) en suivant dans le temps l'apparition des pathologies pour chaque groupe.

Cohorte prospective

Des personnes exposées ou non à un facteur de risque sont suivies pendant une longue période de temps. Au début de la période, la population étudiée ne doit pas présenter le critère de jugement qui va être examiné pour que l'on puisse calculer les incidences de ce critère dans le groupe exposé et le groupe non exposé.

Cohorte rétrospective ou cohorte historique

Enquête démarrant après le début de l'exposition. Celle-ci est reconstituée de façon rétrospective. Ces enquêtes sont réalisées lorsqu'il est possible de retrouver la majorité de la population ciblée par l'étude et lorsque l'on dispose de suffisamment d'informations pour reconstituer les niveaux d'exposition

Evaluation du risque

Estimation quantitative de la probabilité que des effets négatifs puissent résulter de l'exposition aux polluants. L'évaluation doit tenir compte de preuves scientifiques mais doit aussi prendre en considération les facteurs sociaux, politiques, économiques et techniques en évaluant toutes les alternatives possibles. Le processus passe par quatre étapes :

- identification du danger ;
- évaluation de la réponse (en fonction de la dose) ;
- évaluation de l'exposition ;
- caractérisation du risque.

Incidence

Valeur correspondant au nombre de nouveaux cas d'une pathologie donnée survenus dans une période donnée.

Indicateurs épidémiologiques

Les indicateurs de risques les plus utilisés en épidémiologie sont :

- risque relatif (RR) : rapport entre la probabilité d'être atteint d'une pathologie pour les individus exposés et la probabilité d'être atteint pour les non exposés ;

- odds ratio (OR) (« rapport des cotes ») : équivalent au risque relatif dans le cas des pathologies rares. Il permet d'estimer ce dernier lorsque les probabilités ci-dessus ne sont pas estimables, notamment dans le cas des études cas-témoins ;
- rapport de mortalité ou d'incidence standardisé (SMR : *Standardised Mortality Ratio* ou SIR : *Standardised Incidence Ratio*) : rapporte le nombre de décès (ou de nouveaux cas pour le SIR) observés au nombre attendu si la mortalité de la population étudiée était la même que celle de la population de référence.

Pour ces trois indicateurs, la valeur 1 correspond à un risque égal entre les populations comparées, les valeurs supérieures (respectivement inférieures) correspondant à un risque supérieur (respectivement inférieur) dans la population exposée.

LOAEL

Dose minimale entraînant un effet biologique ou sanitaire, considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

Modèle PBPK

Les modèles physiologiques toxicocinétiques (PBPK pour Physiologically-Based Pharmacokinetic) permettent de décrire la biodistribution d'une substance (c'est-à-dire, son absorption, distribution, métabolisme, et excrétion) au sein d'un organisme. Le corps est modélisé comme un ensemble de compartiments qui sont regroupés pour des raisons physiologiques. Les interconnexions entre ces différents compartiments représentent les échanges sanguins entre les différents organes. Le flux des substances peut être modélisé par un système d'équations différentielles liant principalement la quantité ou la concentration de substance dans les différents organes, le flux sanguin, le volume des organes, les coefficients de partage ou encore le taux de ventilation.

NOAEL

Dose maximale n'entraînant pas d'effet biologique ou sanitaire néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Numéro CAS

Numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Méta-analyse

Technique statistique qui résume les estimations issues de plusieurs études en une seule, en accordant plus de poids aux estimations issues de grandes études.

Prévalence

Valeur incluant tous les cas dénombrés d'une pathologie sur une période donnée, indépendamment du moment de leur apparition.

Revue systématique

Rassemblement, évaluation et synthèse des résultats des investigations initiales soulevant un problème ou un sujet particulier et utilisant un protocole structuré et rigoureux.

QSAR (Quantitative structure-activity relationship)

Relation quantitative structure à activité est le procédé par lequel une structure chimique est corrélée avec un effet bien déterminé comme l'activité biologique ou la réactivité chimique

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « ototoxicité » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale)².

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante ; la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative ; il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

² Anses. (2013). Document repère pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 69 p.

Contexte et modalités de traitement de la saisine

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle.

L'agence a décidé de conduire de front les évaluations pour fixer les valeurs limites des substances inscrites à son programme de travail et la mise en place d'une méthodologie de travail claire, fiable et reproductible d'une substance à une autre.

Ainsi, l'objet du présent rapport est de proposer une manière de rassembler et d'organiser les données, de considérer les critères de sélection nécessaires au choix des hypothèses avant de construire des valeurs limites d'exposition professionnelle, des valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles ou de recommander des méthodes de mesures atmosphériques adéquates en milieu professionnel.

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté les groupes de travail (GT) « effets sanitaires », « métrologie » et « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise des groupes de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

1 **Partie A – Critères pour la construction du rapport d'évaluation**
2 **des effets sur la santé**

1. INFORMATIONS GENERALES

Les substances chimiques traitées par le CES VLEP peuvent être aussi bien de nature minérale qu'organique, se présenter sous forme de gaz, de vapeurs ou d'aérosols constitués de particules solides ou liquides.

La première partie du rapport explicite les conditions et les propriétés physico-chimiques de la substance et recense les valeurs limites proposées par d'autres organismes d'expertise ou de réglementation. Ce paragraphe générique permet d'identifier la substance via son numéro CAS.

Quand l'objectif est de fixer des VLEP pour une substance et ses dérivés (cas des métaux par exemple) tous les numéros CAS concernés doivent être mentionnés.

Le nom chimique de la substance selon la nomenclature internationale ainsi que les synonymes couramment utilisés sont cités.

La substance devra être qualifiée de la façon la plus précise, en particulier s'il existe des impuretés qui lui sont communément associées.

Les propriétés physicochimiques devraient mentionner un certain nombre d'éléments notamment, le point de fusion, le point d'ébullition, la densité, la pression de vapeur et le facteur de conversion entre ppm et mg.m^{-3}

La classification réglementaire européenne³ est citée ainsi que les mentions de danger telles que définies à l'annexe I du règlement européen 689/2008.

Par ailleurs, pour l'effet cancérigène, la classification du CIRC est citée.

Choix du CES VLEP

Tout le long du document la substance sera toujours nommée selon sa dénomination officielle établie par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC). Des noms particuliers, consacrés par l'usage, mais non conformes à la nomenclature systématique sont parfois tolérés.

Le facteur de conversion entre ppm et mg.m^{-3} devra être donné à 20°C sous une pression de 101,3kPa.

Les dispositions relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des préparations et substances dangereuses ayant été modifiées de façon importante par la réglementation européenne (réglementation CLP) sur les produits dangereux sont indiquées (Parlement européen, 2008). Le CES VLEP prend en compte le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (GHS). La base de données European chemical substances information system (ESIS) de l'Institute for Health and Consumer Protection (IHCP), permet de retrouver ces mentions de danger.

1.1. Les VLEP existantes

Les VLEP citées peuvent être aussi bien réglementaires qu'issues d'organismes d'expertises. Les VLEP européennes et américaines sont recherchées.

Choix du CES VLEP

³ Classification réglementaire des substances : classification harmonisée (CLP) annexe 6 du règlement 1272/2008/CE et ses adaptations. Liste des mentions de danger : annexe III du règlement 1272/2008/CE (équivalent des anciennes phrases R de l'annexe III de la directive 67/548)

Une indication claire aussi bien du type de la valeur citée (réglementaire ou issue d'organisme d'expertise) et de la date à laquelle la valeur a été adoptée doit être fournie dans le rapport.

1.2. Tableau des maladies professionnelles

Conformément à la loi du 25 octobre 1919, une maladie peut être reconnue comme professionnelle si elle figure sur l'un des tableaux annexés au code de la sécurité sociale. Ces tableaux sont créés et modifiés par décret au fur et à mesure de l'évolution des techniques et des progrès des connaissances médicales (INRS, 2013).

2. RESUME DU DOCUMENT SCOEL

Le SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) est le comité scientifique en matière de valeurs limites d'exposition professionnelle créé en 1995 par décision de la Commission européenne.

Il a pour tâche principale d'étudier la documentation scientifique appropriée sur les propriétés toxicologiques des produits chimiques et de recommander à la Commission des valeurs limites d'exposition professionnelle spécifiques d'une substance.

Le SCOEL élabore ainsi pour chaque substance un document de synthèse étayant les critères scientifiques qu'il retient pour recommander des valeurs limites d'exposition professionnelle.

Tout nouveau document scientifique élaboré par le SCOEL est envoyé au CES VLEP de l'Anses qui est le correspondant scientifique français de cet organisme. Le CES VLEP fait une lecture critique des documents en consultation et exprime explicitement sa position sur les valeurs recommandées par le SCOEL. L'Anses transmet les commentaires à cette instance pour qu'elle en prenne connaissance.

Quand le CES VLEP exprime son accord sur les valeurs retenues par le SCOEL, la substance en question n'est pas inscrite à son programme de travail. Cette décision est transmise au ministère du travail qui a ainsi la possibilité de réglementer la VLEP de la substance en proposant de retenir la valeur adoptée par le SCOEL.

Quand une substance est inscrite au programme de travail du CES VLEP et que celle-ci a fait l'objet d'une recommandation de valeurs limites d'exposition professionnelle par le SCOEL, le document est étudié par le CES VLEP et fait l'objet d'un chapitre dans le rapport d'évaluation sur les effets sur la santé.

Choix du CES VLEP

Les rapports SCOEL examinés peuvent être avoir un statut de document « validé » ou être en « draft » c'est-à-dire soumis à la consultation publique pour recueillir des avis et/ou des compléments d'information. Dans ce dernier cas, le document n'a pas un statut définitif, il peut être amené à évoluer. C'est pour cette raison que dans ce paragraphe, le CES VLEP notifie toujours l'état du document SCOEL qu'il résume en expliquant, quand c'est le cas, que le commentaire est relatif à un rapport provisoire.

Dans cette partie, le CES ne fait pas de lecture critique du document SCOEL. Il ne se positionne pas pour juger de la fiabilité ou de la pertinence des choix de cet organisme.

Le CES ne fait que rapporter les études sélectionnées, les effets globaux relevés, l'effet critique choisi, l'étude clé à partir de laquelle la relation dose-réponse a été sélectionnée et les recommandations finales.

3. GENERALITES SUR LE PROFIL TOXICOLOGIQUE

Un profil toxicologique est un processus d'évaluation des données scientifiques actuellement disponibles et utiles pour la construction de valeurs guides dont font partie les VLEP (WHO 1994).

Cette évaluation permet de porter un jugement pour définir les effets toxiques liés à différents types d'expositions à la substance (aiguë, chronique, par inhalation, par voie cutanée, etc.).

Le document élaboré permet de faire un classement (non exhaustif) des différents effets selon :

- la durée : aiguë, chronique, etc. ;
- le type d'action : locale, systémique, etc. ;
- le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur, etc. ;
- la voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive, etc. ;
- le tissu ou l'organe affecté : sang, foie, rein, système nerveux, etc. ;
- la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène, etc.

En général, la nature, le nombre, la gravité, l'incidence ou la prévalence des effets toxiques spécifiques augmentent en fonction de l'exposition, qui peut être déterminée par la dose, la durée et la fréquence. Une relation dose-réponse est toujours recherchée pour chaque effet identifié.

Mise à part la dose, d'autres facteurs peuvent influencer les effets toxicologiques tels que la voie d'exposition à la substance, les espèces testées (et dans le cas des animaux, la souche), la susceptibilité génétique, l'état physiologique, le sexe et l'âge de la population exposée...

Dans ce but, une grille de lecture des études toxicologiques in vivo a été élaborée pour aider à la prise de décision quant aux choix des études les plus pertinentes (cf. annexe de la partie A).

4. CHOIX DES DONNEES

A partir des informations disponibles, il faut déterminer si les données humaines et/ou animales présentées peuvent raisonnablement être utilisées pour prédire des effets à long ou court termes dans des conditions d'exposition professionnelle.

Le CES VLEP se doit d'utiliser au mieux toutes les informations disponibles et prendre en compte explicitement les incertitudes sur les données. Il est difficile de spécifier à l'avance des normes minimales en matière de données pour construire une VLEP. Les bases de données recensant des articles sur les dangers, la relation dose-réponse et l'exposition varient énormément selon la substance, tant en ce qui concerne leur volume que leur portée ou leur qualité. Dans certains cas, les données peuvent être très limitées et dans d'autres, elles sont pléthoriques et un travail délicat de sélection est à effectuer.

Choix du CES VLEP

Le rapport d'évaluation des effets sur la santé n'a pas pour intention de résumer toutes les études publiées. Celles qui sont jugées insuffisantes ou non pertinentes à l'évaluation sont généralement écartées.

Le CES VLEP se base pour la collecte des données sur une analyse approfondie et documentée des données scientifiques pertinentes provenant de bases de données appropriées, et en particulier de la littérature scientifique ayant déjà fait l'objet d'une évaluation par les pairs.

Lorsque des documents de synthèse et des monographies ont déjà été publiés par des organismes internationalement reconnus (CIRC, ATSDR, DECOS, etc.), le CES VLEP peut les utiliser comme point de départ pour l'élaboration du profil toxicologique à condition de mettre à jour la bibliographie. Le retour aux articles sources est réalisé à chaque fois que cela est jugé nécessaire.

Quand elles sont accessibles ou quand elles lui sont fournies, d'autres sources d'études non publiées (provenant par exemple des parties prenantes : syndicats, industries, etc.) peuvent être regardées sous réserve de leur pertinence et de la mention explicite de la provenance des informations.

5. TOXICOCINETIQUE ET METABOLISME

Cette rubrique résume l'ensemble des données de toxicocinétique et du métabolisme déterminé chez l'animal et chez l'homme.

La toxicocinétique a pour objet l'étude du devenir des substances dans l'organisme selon quatre phases : l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'excrétion (Violla et Botta, 2005 ; Greim et Snyder, 2008).

L'absorption est le processus par lequel une substance passe dans l'organisme à partir de la zone de pénétration vers les organes ou les tissus. Son importance varie selon le produit chimique et la voie d'exposition.

La distribution est le processus par lequel la substance atteint divers compartiments et organes de l'organisme en fonction de sa mobilité, de sa solubilité dans l'eau et dans les lipides et, globalement, de son affinité pour certains tissus.

Le métabolisme est le processus, généralement enzymatique, par lequel une substance chimique est transformée en une autre substance (métabolite par exemple dans le cas des substances organiques) à l'intérieur de l'organisme. Dans le cas des métaux, il peut s'agir notamment de changements de l'état d'oxydation.

Si la majorité des transformations métaboliques de substances organiques donne naissance à des composés plus polaires, plus aisément excrétables par les voies urinaire et biliaire et généralement moins toxiques (détoxication), il arrive qu'un des produits de la biotransformation soit plus réactif et capable de se fixer sur les molécules-cibles, donc plus toxique (bioactivation). Dans ce cadre, les métabolites peuvent alors jouer un rôle prépondérant dans la toxicité de la molécule mère. Il existe des différences inter et intra-espèces dans les mécanismes de biotransformation (en partie liées à la diversité biologique et génétique).

Les enzymes de métabolisme sont largement réparties dans le corps, cependant le foie est l'organe de transformation le plus important par sa forte concentration en enzymes ; les reins et les poumons représentent 10 à 30% de la capacité hépatique. D'autres organes tels : peau, intestins, testicules et le placenta ont une faible capacité de métaboliser les xénobiotiques.

Le mode d'élimination d'un composé hors de l'organisme joue un rôle essentiel dans sa toxicité. En effet l'accumulation d'une substance toxique dans un organisme est en général un facteur aggravant en termes de toxicité. Plusieurs voies d'excrétion existent dont les plus importantes sont l'urine, les fèces et l'air expiré. L'excrétion urinaire ou fécale d'une substance est fortement affectée par ses propriétés physiques (poids moléculaire), sa fixation éventuelle aux protéines plasmatiques et sa polarité. Les poumons représentent une voie importante d'excrétion des substances, ou de leurs métabolites, s'ils sont volatils et que leur coefficient de partage entre le sang et l'air permettent l'élimination par cette voie.

Choix du CES VLEP

D'une façon générale, la toxicocinétique est une partie importante dans la construction des VLEP. Elle permet de comprendre, en lien avec la toxicodynamique, le mécanisme d'action du toxique et de fixer une partie des facteurs d'ajustement. Ainsi dans cette partie pourront être discutés tous les éléments utiles de ce point de vue pour la suite de la démarche : ajustement allométrique, disponibilité de modèles PBPK, spécificités d'espèce, etc.

Les données d'absorption par le tractus respiratoire et par voie cutanée sont à examiner en priorité en raison de l'objectif des VLEP. En milieu professionnel, l'inhalation est souvent la principale voie d'exposition. L'absorption d'une substance inhalée doit être analysée en fonction de paramètres tels que la fréquence respiratoire, la solubilité de la substance, les différences de rhéologie entre les espèces en fonction de la conformation de l'arbre respiratoire, de la taille des particules dans le cas d'un aérosol, etc. L'absorption par voie cutanée est importante à renseigner pour la fixation de

la mention peau (voir méthodologie retenue dans la suite du rapport).

L'absorption par le tractus gastro-intestinal est rare et n'est prise en compte que dans certains cas, en particulier quand les données par inhalation sont insuffisantes. Une extrapolation de voie à voie pour la construction des VLEP peut alors être envisagée.

L'étape de distribution est importante en particulier pour mettre en évidence des différences inter-espèces et/ou intra-espèces. Elle apporte des éléments pour l'extrapolation inter-espèces, sur les sites d'action du toxique et sur sa disponibilité dans l'organisme. Le passage transplacentaire est aussi un point à documenter.

L'étape de l'élimination est cruciale surtout pour traiter l'aspect des indicateurs biologiques d'exposition où elle sera détaillée. Les processus de biotransformation et d'élimination étant variables, les différences relatives à l'espèce, à l'âge, au sexe, à la variation génétique, etc. sont à indiquer pour caractériser la variabilité dans la population prise en compte.

6. TOXICITE GENERALE

Dans le cadre de la construction des VLEP, les informations toxicologiques sont déterminantes et doivent donner une vue d'ensemble, sur tous les effets sanitaires connus de la substance.

Choix du CES VLEP

Parfois, la littérature permet de disposer d'un profil toxicologique complet de la substance aussi bien chez l'animal que chez l'homme (cas des documents UE, US-EPA, OMS, OSHA, ATSDR, NIOSH, etc.). Le CES VLEP peut utiliser ces documents et ne reprend dans sa synthèse que les éléments utiles pour la construction des VLEP.

6.1. Toxicité chez l'Homme/ les études épidémiologiques

6.1.1 Les types d'études chez l'homme

Au-delà des études épidémiologiques décrites ci-dessous, l'usage d'études de type expérimental sur les volontaires sains par exemple peut se révéler d'un grand intérêt. L'exposition étant contrôlée la description de la relation dose-réponse est plus aisée. Cependant ces études ne sont effectuées que sur un nombre restreint de personnes, ce qui peut en limiter l'utilisation pour l'extrapolation à des populations moins homogènes que celles retenues.

Il existe plusieurs types d'études épidémiologiques qui contribuent à l'évaluation de la toxicité d'une substance chez l'homme : les études de cohorte, les études cas-témoins, les études transversales, etc. Il est aussi possible que soient examinées des études cliniques et des rapports de cas isolés (IARC, 2006).

Les méta-analyses, qui consistent à rassembler les données issues d'études comparables et de les ré-analyser au moyen d'outils statistiques adéquats, sont très utiles pour répondre à une question précise de manière critique et quantitative et arriver ainsi à des conclusions plus solides que ne le permettent les études isolées. Elles permettent d'améliorer la puissance des résultats obtenus.

Les études de cohorte et les études cas-témoins associent les différentes expositions étudiées à l'apparition d'un effet chez les sujets et permettent de calculer un risque relatif (RR) ou un odd-ratio (OR) (pour les études cas-témoins).

Le risque relatif est le rapport entre la survenue de l'événement dans le groupe exposé et celle dans le groupe non exposé c'est à dire rapport entre la probabilité d'être atteint d'une pathologie pour les individus exposés et la probabilité d'être atteint pour les non exposés. RR et OR mesurent la force de l'association entre la survenue de l'événement et l'exposition au facteur de risque.

Dans les études de corrélation, du fait que l'exposition individuelle n'est pas connue, un rapport de cause à effet est moins facile à prouver.

Les incertitudes entourant l'interprétation des rapports de cas isolés et des études de corrélation les rendent inaptes, sauf exception, à former la seule base permettant de conclure à un rapport causal. En revanche, lorsque ces résultats sont pris avec les études cas-témoins et les études de cohorte, ils peuvent étayer matériellement le jugement qu'un rapport de cause à effet est bien réel. Il existe différents critères pour étayer la causalité. Les plus connus sont ceux de Hill (Hill, 1965).

Choix du CES VLEP

Le CES évalue la pertinence des études épidémiologiques (principalement études de cohorte et

études cas-témoin) pour établir des VLEP.

Quand le calcul des risques relatifs (ou odd-ratio) par unité d'exposition est possible, ces études sont privilégiées dans la construction de la VLEP.

6.1.2 Prise en compte des biais en épidémiologie

Il est nécessaire de prendre en compte l'éventuel rôle de biais, de facteurs de confusion et du hasard dans l'interprétation des études épidémiologiques (IARC, 2006).

Par « biais », on entend l'intervention de facteurs dans le protocole d'une étude ou son déroulement qui mènerait de façon erronée à surestimer ou à sous-estimer l'association entre la maladie et un agent, un mélange ou une circonstance d'exposition (exemple : erreur de classement).

Par « facteur de confusion », on entend une situation dans laquelle la relation avec la maladie apparaît plus forte qu'elle n'est réellement en raison d'une association entre le facteur causal apparent et un autre facteur associé à une augmentation ou à une diminution de l'incidence de la maladie.

Choix du CES VLEP

Les éléments à analyser lors de la construction d'une VLEP, sont issus du document méthodologique du CIRC (IARC, 2006). Par ailleurs, le CES VLEP a rédigé une grille de lecture permettant de juger les études épidémiologiques (cf. annexe A2). Les principaux critères retenus sont les suivants :

- la population étudiée, la maladie et l'exposition doivent avoir été bien définies par les auteurs. Les cas de maladie dans la population étudiée doivent avoir été identifiés d'une façon indépendante de l'exposition en question, et l'exposition doit avoir été établie de façon indépendante de l'état pathologique ;
- les auteurs doivent tenir compte, d'autres variables qui peuvent influencer sur le risque pathologique et peuvent avoir été liées à l'exposition en question. Dans les études de cohorte, les comparaisons avec les taux locaux de maladie peuvent être plus appropriées qu'avec les taux nationaux dans le choix de la population de référence. Des comparaisons internes de fréquence de la maladie entre les individus ayant différents niveaux d'exposition doivent également avoir été faites dans l'étude ;
- les auteurs doivent avoir signalé les données de base sur lesquelles sont fondées les conclusions, même si des analyses statistiques sophistiquées ont été employées : nombre de cas et de témoins exposés et non exposés dans une étude cas-témoins et le nombre de cas observés et attendus dans une étude de cohorte ;
- enfin, les méthodes statistiques employées pour obtenir les estimations du risque relatif, les taux de maladie, les intervalles de confiance et les tests de signification, et pour prendre en compte les éventuels facteurs de confusion doivent avoir été clairement énoncées par les auteurs.

6.2. Toxicité chez l'animal

Cette évaluation permet de définir les effets toxiques liés à différents types d'exposition à la substance (aiguë, chronique, par inhalation, par voie cutanée, etc.).

Les 3 formes habituelles de toxicité sont recherchées : la toxicité aiguë, la toxicité à court terme (subaiguë et subchronique) et la toxicité à long terme (chronique).

Choix du CES VLEP

La plupart des données toxicologiques utilisées pour l'évaluation des risques proviennent d'études menées chez l'animal. Le CES VLEP recommande quand cela est possible, la prise en compte d'études faites selon les lignes directrices (OCDE, EPA, etc.). La qualité des études peut être déterminée par la cotation de Klimish (Klimisch, 1997) (cf. annexe A3).

6.2.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë concerne les effets néfastes qui peuvent résulter d'une exposition unique, ou limitée à 24h. La durée totale d'observation des effets peut s'étendre à deux semaines. Les dommages recherchés peuvent être des signes cliniques ou biologiques de toxicité, des modifications anormales au niveau des organes et des tissus, qui peuvent dans certains cas conduire à la mort.

6.2.2 Toxicité subchronique

La toxicité subchronique représente la manifestation de l'effet d'une l'exposition multiple ou continue d'une substance, pendant une période inférieure à 3 mois.

L'étude doit renseigner sur :

- les effets toxiques potentiels après expositions répétées pendant une durée limitée ;
- les organes atteints ;
- les effets réversibles et irréversibles ;
- les éventuels effets cumulatifs et retardés.

6.2.3 Toxicité chronique

Les données des études à long terme (chroniques) sont d'une importance cruciale puisqu'elles recherchent des effets ou des manifestations toxicologiques graves, notamment le cancer, les effets sur les organes de la reproduction. Les études sur les mammifères doivent porter sur une grande partie de la vie de l'animal.

La toxicité chronique représente la manifestation d'effets dus à l'administration répétée d'une substance, pendant une période déterminée en fonction de l'espèce considérée. L'étude renseigne sur les effets physiologiques, biochimiques, hématologiques et sur les modifications anatomiques.

Elle permet d'évaluer, notamment :

- la latence dans l'apparition des effets ;
- la nature des effets (fonctions et organes atteints) ;
- les effets cancérogènes ou tumorigènes ;
- les effets reprotoxiques ;
- la réversibilité des effets.

6.3. Génotoxicité et mutagénicité

La génotoxicité d'un produit est une caractéristique chimique intrinsèque dérivée du potentiel électrophile de la substance, c'est-à-dire son aptitude à se lier à des sites nucléophiles tels que celui de l'ADN.

La définition de la génotoxicité, telle qu'établie dans un rapport de consensus du CIRC est large et inclut à la fois des effets directs et indirects sur l'ADN (IARC, 1992) :

- induction de mutations (géniques, chromosomiques, génomiques, par recombinaison) qui, à l'échelle moléculaire, sont des événements semblables à ceux qui participent à la cancérogenèse ;
- événements indirectement associés à la mutagenèse (synthèse non programmée de l'ADN ou échange de chromatides sœurs) ;
- lésions de l'ADN (formation d'adduits) pouvant conduire à des mutations.

La mutagénicité est la propriété de certaines substances à conduire à des modifications héréditaires permanentes des lignées cellulaires somatiques ou germinales. Quand ces dernières sont atteintes, une transmission des modifications à la descendance est possible.

La génotoxicité précède ainsi la mutagénicité. Il est admis que les lésions génotoxiques peuvent être réparées et ne sont pas toujours exprimées sous forme de mutations.

Un cancérigène génotoxique est une substance qui peut initier un processus de cancer en induisant une augmentation du taux de mutations ou d'anomalies chromosomiques à l'intérieur d'une cellule ou d'un organisme. Les tests d'étude de toxicité *in vitro* et chez l'animal, sont utilisés pour caractériser ces cancérigènes. Ils peuvent mettre en évidence un effet mutagène, clastogène et/ou aneugène.

Un cancérigène non génotoxique est une substance qui participe au processus de cancérogenèse (stade de promotion ou progression) sans induire d'augmentation du taux de mutations. Le mode d'action non génotoxique inclut des changements épigénétiques, c'est-à-dire des effets qui n'impliquent pas des altérations de l'ADN, mais qui influencent l'expression génique, la communication entre cellules ou d'autres facteurs du processus cancérogène.

Bien que les mécanismes d'action des deux types de composés apparaissent distincts, des travaux récents relativisent la séparation entre composés génotoxiques et non génotoxiques : de nombreux composés qui ne sont pas génotoxiques, provoquent un stress oxydant pouvant altérer l'ADN et provoquer par ce biais une génotoxicité. Pour d'autres composés non génotoxiques, ce sont leurs métabolites qui sont capables de se fixer à l'ADN et initier un processus de cancérogenèse.

Pour les cancérigènes génotoxiques, il est généralement admis qu'ils agissent selon un mode d'action sans seuil. Toute dose d'un cancérigène génotoxique est responsable d'un excès de risque de cancer.

Pour les cancérigènes non génotoxiques, il est admis qu'il existe un seuil de dose, en deçà duquel il n'y a pas d'effet.

Choix du CES VLEP

Pour juger de l'effet génotoxique ou mutagène d'une substance le CES VLEP s'appuie préférentiellement sur l'évaluation d'organismes internationaux tels le CIRC, ou l'union européenne à condition que les données et l'état des connaissances actuelles aient été prises en compte⁴

⁴ Quand le CES-VLEP remet en question une classification, ce fait est signalé explicitement à l'Anses

Sinon, les principaux tests de mutagénicité et de génotoxicité, classés selon 3 catégories, doivent être recherchés :

- les marqueurs de l'activité mutagène des milieux biologiques tels que le test d'Ames ;
- les marqueurs des anomalies cytogéniques : les aberrations chromosomiques, les micronoyaux (indicateurs de rupture du chromosome), les échanges de chromatides sœurs, etc. ;
- les marqueurs de liaisons à l'ADN ou adduits : pour détecter les liaisons entre des substances génotoxiques et des macromolécules (adduits à l'ADN, à l'hémoglobine, à des protéines, etc.)

Les tests *in vitro* sont effectués au début du processus d'évaluation et peuvent être complétés par des tests *in vivo*.

Le mécanisme de génotoxicité doit être discuté pour statuer sur le seuil ou l'absence de seuil de toxicité.

Pour aider au choix éclairé des études les plus pertinentes, une grille de lecture des tests *in vitro* de génotoxicité / mutagénicité est adjointe en annexe A4.

6.4. Cancérogénicité

L'objectif est d'identifier via les études *ad hoc* la majorité des effets cancérogènes dans des espèces mammifères et les relations dose-effets à la suite d'une exposition prolongée et répétée. Ces effets sont généralement mis en évidence lors d'études chroniques ou d'études de cancérogénicité menées sur une ou plusieurs espèces animales.

Typiquement, le rat est employé pour une évaluation combinée de toxicité chronique/cancérogénèse. L'OCDE a émis des lignes directrices pour les essais de produits chimiques de toxicité chronique et de cancérogénèse (OCDE, 1993).

Choix du CES VLEP

Pour juger de l'effet cancérogène d'une substance le CES-VLEP s'appuie préférentiellement sur l'évaluation d'organismes internationaux tels le CIRC, ou l'Union Européenne à condition que les données et l'état des connaissances actuelles aient été pris en compte.

La cancérogenèse est un processus complexe et, aux fins de l'évaluation du potentiel cancérogène, aucune approche prédéterminée ne peut convenir pour toutes les substances chimiques utilisées en milieu professionnel.

La fréquence et les modalités d'exposition dans l'expérimentation animale doivent être choisies en conformité avec l'exposition professionnelle.

Afin d'arrêter la stratégie à suivre pour évaluer le potentiel cancérogène d'une substance chimique, certains éléments d'information sont déterminants : les propriétés génotoxiques du produit, la voie d'administration (sachant que l'inhalation est celle à rechercher prioritairement), les propriétés pharmacodynamiques chez les animaux et chez l'humain (sélectivité, relation dose-réponse) et les résultats des études de toxicologie à doses répétées.

Chez les rongeurs, l'activité cancérogène des produits chimiques non génotoxiques se caractérise par une grande spécificité par rapport à l'espèce, à la souche et aux organes cibles, ainsi que par les seuils qui ponctuent la relation dose-réponse. Les travaux consacrés aux mécanismes d'action permettent de faire la distinction entre les effets spécifiques aux rongeurs et ceux qui sont

susceptibles de se voir également chez l'humain. (Boobis, 2008 et 2006 ; Guyton, 2008).

6.5. Reprotoxicité

De manière générale, les effets reprotoxiques sont structurés de la manière suivante :

- les atteintes portées au développement du fœtus ou de l'embryon au cours de la gestation et après la naissance. Cela comprend notamment les avortements spontanés, la mortinatalité, les retards de développement pondéral à la naissance, les malformations congénitales et les altérations du développement mental et physique, jusqu'à et y compris le développement pubertaire normal ;
- les atteintes de la fertilité. Elles comprennent les effets sur la libido, la spermatogenèse, l'oogenèse, le cycle oestral, la fécondation elle-même, jusqu'à et y compris l'implantation.

Choix du CES VLEP

Pour juger de l'effet reprotoxique d'une substance le CES VLEP s'appuie préférentiellement sur l'évaluation de l'Union Européenne à condition que les données et l'état des connaissances actuelles aient été pris en compte.

Si un effet reprotoxique est objectivé au cours de la revue de littérature de toxicologie, cela impose au CES VLEP de prendre en compte la période d'exposition.

Concernant le développement embryo-fœtal, la fenêtre d'exposition (période de la gestation au cours de laquelle l'exposition à une substance peut entraîner un effet néfaste pour l'embryon ou le fœtus) est à considérer pour valider l'extrapolation des données obtenues chez l'animal aux situations d'expositions possibles chez les travailleuses. Les expositions élevées, survenant lors de périodes critiques de l'organogénèse, peuvent se révéler par exemple, plus pertinents à considérer que les doses moyennes d'exposition sur des jours ou semaines.

Les effets sur la fertilité doivent être recherchés sur l'adulte et sur sa descendance (altérations des organes reproducteurs, effets à plus long terme).

6.6. Cohérence homme-animal et détermination du mode d'action

Cette étape est nécessaire pour envisager une transposition des effets observés chez l'animal à l'Homme et s'assurer de la cohérence des données toxicocinétiques et toxicodynamiques recueillies chez l'animal et chez l'homme.

Choix du CES VLEP

Le CES VLEP utilise à chaque fois que cela est possible les études expérimentales dont l'espèce et la souche ont une sensibilité la plus proche possible de celle de l'Homme. Cette assertion n'étant pas toujours vérifiable, la plausibilité de l'extrapolation d'effets d'une espèce à une autre peut être renforcée par l'utilisation d'espèces différentes. Dans tous les cas, l'hypothèse par défaut est que l'effet mis en évidence chez l'animal peut également se produire chez l'Homme, à moins que l'analyse du mode d'action permette de démontrer le contraire. (US-EPA, 1994a).

Les différences de cinétique et de métabolisme d'une substance dans plusieurs espèces sont parfois corrigées par l'application d'un coefficient d'ajustement tenant compte, pour une exposition par voie respiratoire, du taux d'inhalation (paramètre physiologique) et des coefficients de partage

entre l'air et le sang (paramètres physicochimiques liés à la substance) ou de modèles toxicocinétiques à base physiologique.

Les études in vitro et les modèle de type QSAR sont utilisés en complément pour confirmer un effet toxique ou relier les propriétés physico-chimiques de la substance chimique avec l'activité biologique (toxicité, affinité de liaison, etc.) mais aussi avec d'autres propriétés telles la stabilité, la solubilité ou la biodisponibilité.

Par ailleurs, lorsque les données expérimentales de toxicodynamie ne sont pas disponibles, l'hypothèse posée par défaut est de considérer l'homme plus sensible que l'animal, aux variations allométriques près détaillées ci-dessus.

7. CONSTRUCTION DES VLEP

Le profil toxicologique doit permettre de caractériser le danger et d'établir les rapports qui existent entre la dose de la substance administrée et les réponses qualitative/quantitative provoquées.

Un seuil de réponse, c'est-à-dire le niveau de concentration en dessous duquel il n'y aura pas de réponse, est recherché. Un tel seuil est susceptible d'exister pour chaque réponse provoquée par la substance (toxicité aiguë ou chronique, neurotoxicité, irritation, reprotoxicité, etc.).

Cependant, il existe des effets pour lesquels on juge qu'il n'existe pas de seuil de réponse (par exemple génotoxicité, cancérogénicité) et pour lesquels le risque augmente en fonction de l'exposition. Ils font l'objet de méthodes d'évaluation des risques différentes des effets à seuil.

7.1. Effet critique

Les effets sanitaires considérés lors de la revue de la littérature sont les effets nocifs ou adverses. Il s'agit de tous les changements dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, résultant d'une détérioration de la capacité fonctionnelle ou de la capacité de compenser un stress additionnel ou une augmentation de sensibilité. Ces effets contribuent à la dangerosité de la substance. Certains de ces effets considérés comme physiologiques ou adaptatifs sont exclus dans le choix de l'effet critique. Toutefois, avant de rejeter ces effets lors de l'évaluation de la toxicité, il convient de s'assurer qu'ils ne sont pas la manifestation d'une toxicité (Lu, 1988 ; WHO, 1994).

Cette définition générique est très vaste et il est parfois difficile de distinguer des effets néfastes d'autres effets qui ne correspondraient pas à une manifestation directe de la toxicité.

Choix du CES VLEP

Certaines substances à seuil d'effet ont des effets indésirables sur plusieurs organes. Dans le cadre de la construction d'une VLEP, un effet critique est retenu parmi les effets adverses, jugés pertinents. En règle générale, il s'agit du premier effet adverse qui survient dans la population exposée lorsqu'on accroît la dose, il doit être jugé plausible chez le travailleur pour l'élaboration des VLEP. A priori, ce choix permet d'être protecteur vis-à-vis des autres effets observés à condition que, quand l'étude clé retenue est animale, la nature des relations dose-effet soit conservée de l'animal à l'homme.

Les effets sur la reproduction et le développement embryo-fœtal représentent un cas particulier⁵. Même s'ils ne correspondent pas forcément à un effet critique, le CES VLEP s'intéresse à leur quantification spécifique. Ils sont considérés comme sévères dès lors qu'ils touchent la progéniture. La raison principale est que la période de l'embryogenèse est critique pour le développement du fœtus et qu'une seule exposition, même très courte, est susceptible d'entraîner des conséquences irréversibles (cf. paragraphe sur la reprotoxicité).

7.2. Choix de la meilleure étude en fonction de l'effet critique retenu

La ou les meilleure(s) étude(s) sont choisies en fonction de l'effet critique retenu. L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des études selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à un choix final

⁵ Sauf si la fenêtre d'exposition est compatible avec l'exposition des travailleuses ou si le toxique peut être accumulé dans l'organisme et présenter une cinétique d'élimination compatible avec des effets chez le fœtus, auquel cas ils ne sont pas considérés différemment de tout autre effet critique.

fondé sur un jugement scientifique. Si des informations complémentaires ne sont pas utilisées directement pour construire les VLEP, elles servent à argumenter les choix qui sont faits.

7.2.1 Données humaines

D'une manière générale, les données de bonne qualité sur l'Homme sont à préférer aux données sur l'animal mais celles-ci risquent souvent de ne pas être disponibles ou de ne pas convenir sur le plan méthodologique pour construire des VLEP.

Lorsque l'on dispose de données épidémiologiques positives, il convient de tenir compte des variations de sensibilité chez l'homme, de la prédisposition génétique, de la sensibilité en fonction de l'âge et du sexe, ainsi que de la présence de certains facteurs confondants éventuels. Par ailleurs, des données épidémiologiques négatives peuvent être difficiles à interpréter car elles peuvent être dues à un manque de puissance statistique de l'échantillon étudié ; élément d'autant plus vrai que le risque à mettre en évidence est faible.

A l'exception des expositions sur volontaires, dans les études sur l'homme, l'exposition n'est pas caractérisée de façon aussi précise que dans les études expérimentales et il est rare que l'on puisse démontrer une relation claire entre la dose et l'effet. L'importance accordée aux études chez l'homme pour fixer une VLEP dépendra donc de la nature de l'effet indésirable et de la qualité des études (en particulier l'information sur la relation dose-effet).

7.2.2 Données animales

La plupart des données toxicologiques utilisées pour l'évaluation des risques proviennent d'études menées chez l'animal.

Pour un effet à seuil (cf. définition de ce concept plus bas), les études chez l'animal retenues doivent être conçues de façon à établir une dose sans effet observé (de l'anglais NOAEL, no observed adverse effect level), une dose minimale provoquant un effet indésirable observé (de l'anglais, LOAEL, lowest observed adverse effect level)⁶ ou une benchmark-dose (BMD). Les doses choisies doivent être assez élevées pour réduire autant que possible l'éventualité de résultats faussement négatifs dans des domaines comme la saturation métabolique, la prolifération cellulaire d'origine cytogénique et mitogénique, etc. Des doses intermédiaires doivent être choisies pour fournir des informations sur la forme de la courbe dose-réponse. Dans la mesure du possible, les études chez l'animal doivent fournir des informations sur le mécanisme d'action, la relation entre la dose administrée et la dose effectivement délivrée, ainsi que sur des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

7.2.3 Benchmark-dose (BMD)

Dans certains cas, il pourrait être possible d'utiliser une approche par BMD pour décrire la relation dose-réponse. Cette approche a pour principal avantage de permettre l'utilisation de la totalité des informations fournies par les courbes dose-réponse. Il importe de noter que la méthode par BMD n'est adéquate que lorsque les données peuvent se prêter à la modélisation (c'est-à-dire, données observables disponibles dans la gamme appropriée de concentrations). L'utilisation d'une BMD se substitue alors à l'utilisation d'un NOAEL ou d'un LOAEL.

Par ailleurs, une BMD peut être estimée à partir des mêmes résultats expérimentaux que les NOAEL/LOAEL. L'objectif de cette démarche est d'estimer la dose correspondant à un niveau de

⁶ Parfois les études permettent de statuer non pas sur une dose mais sur une concentration. On utilise dans ce cas les termes de NOAEC : no observed adverse effect concentrations et LOAEC : lowest observed adverse effect concentration sont utilisés.

réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Ce niveau ou ce pourcentage est appelé BMR pour benchmark response level. Il peut être fixé *a priori* à 10, 5 ou 1% en fonction de l'effet considéré ou de la puissance de l'étude (BMD₁₀, BMD₅....).

La BMD est souvent associée à la limite inférieure de son intervalle de confiance (intervalle à 90 ou 95% : BMDL₉₀ ou BMDL₉₅). En résumé, le résultat pour la valeur correspondant à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% d'une BMD calculée pour un niveau de réponse de 10% pour être exprimé par : BMD_{10L95}. Le graphe ci-dessous illustre les concepts définis dans ce paragraphe.

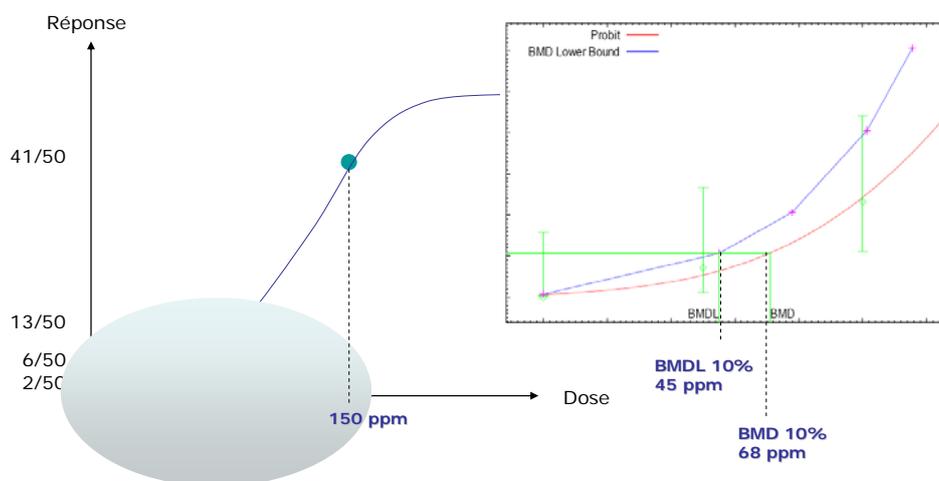


Figure 1 : illustration graphique de l'intérêt du choix de la benchmark dose comme dose-repère

Choix du CES VLEP

Pour faciliter le choix de la « meilleure étude » et le rendre transparent, le raisonnement suivant a été adopté par le CES VLEP :

- privilégier les études épidémiologiques si elles sont de qualité suffisante et si les expositions sont suffisamment bien caractérisées ;
- utiliser en deuxième intention les études expérimentales jugées de bonne qualité.

7.3. Effets à seuil de concentration

7.3.1 Choix d'une dose repère

Les effets à seuil sont ceux qui ne se produisent qu'au-dessus d'un certain niveau d'exposition. Un seuil toxicologique peut être défini comme une dose au-dessous de laquelle aucun effet nocif n'est attendu au regard de la littérature disponible au moment de l'expertise.

L'hypothèse centrale ici est la supposition de l'existence d'un seuil de toxicité de la substance en dessous duquel la quasi-totalité des travailleurs ne présentera aucun effet néfaste sur sa santé. Cependant ce seuil n'est généralement pas observable et ne peut qu'être estimé.

Pour un effet à seuil, il est postulé que de petites doses d'une substance nocive peuvent être tolérées en raison de la présence des systèmes de détoxification métabolique, d'homéostasie physiologique d'adaptation et de réparation cellulaires. Au-dessous d'une certaine dose minimale, ces mécanismes compensatoires peuvent atténuer les effets nocifs d'une substance, même au cours d'une exposition chronique. Toutefois, à des doses plus élevées, la capacité de l'organisme à compenser ou à s'adapter est dépassée, ce qui entraîne une insuffisance de la fonction de l'organe ou l'évolution vers un état morbide. Cela peut aussi se produire à la suite d'expositions répétées, fréquentes ou continues à de faibles concentrations d'une substance qui peut s'accumuler dans l'organisme (Bonvallot et Dor, 2002).

L'évaluation des substances pour lesquelles la réaction toxique présente un seuil nécessite la détermination de la relation dose-réponse dans le but d'identifier la dose la plus forte de la substance qui ne révèle aucun effet nocif. Cette dose est définie comme la dose sans effet nocif observé. Ce terme comprend deux qualificatifs spécifiques : « observé », qui indique qu'il pourrait y avoir d'autres effets qui n'ont pas été détectés (par ex. des effets biochimiques subtils ou des effets hormonaux spécifiques) et « nocif », qui indique que les effets observés ne sont pas tous nocifs.

Si les données expérimentales ne permettent pas de faire l'identification d'un NOAEL, il convient d'identifier un LOAEL, la dose minimale provoquant l'effet indésirable retenu comme effet critique.

En règle générale, il est admis que les effets toxiques d'une substance chez les animaux de laboratoire sont supposés se produire aussi chez l'homme dans des conditions appropriées. En conséquence et du fait de la difficulté de disposer d'études épidémiologiques pertinentes, les études animales sont la source principale de données toxicologiques. Au cours de ces expérimentations, le recours à des doses élevées permet d'observer des signes manifestes de toxicité, assurant une meilleure appréciation de l'organe cible et d'un effet spécifique.

La variété et la sévérité des effets toxiques observés dans les populations augmentent généralement avec le niveau d'exposition : c'est la relation dose-effet. Elle est à distinguer de la relation dose-réponse définie comme décrivant la relation entre la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population et le niveau d'exposition à un toxique (Holsapple et Wallace, 2008).

Choix du CES VLEP

Le CES VLEP fait le choix de retenir par ordre de préférence :

- l'utilisation de l'approche BMD dans les situations où les données se prêtent à ce type de modélisation : la dose repère utilisée est alors la BMDL (la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD) avec une BMR généralement fixée à 10% ;
- les études qui donnent le maximum d'informations, notamment sur le couple NOAEL / LOAEL pour l'effet critique retenu ;
- enfin quand les études ne permettent d'appréhender qu'une dose repère (LOAEL ou NOAEL), il est pertinent de favoriser les études qui donnent le NOAEL plutôt qu'un LOAEL.

7.3.2 Les facteurs d'ajustement

Des facteurs d'ajustement (également retrouvés sous le terme facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, en fonction des organismes) sont appliqués aux données sur la toxicité pour faire en

sorte de ménager une marge protectrice entre la dose repère observée et la dose qui ne devrait pas produire d'effet chez les travailleurs, y compris les plus susceptibles. Cette marge a pour but de fournir une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine ne résultera de l'exposition au produit. La certitude absolue de l'innocuité est impossible à atteindre étant donné l'extrapolation nécessaire des résultats des études à une population de travailleurs (Dourson et Stara, 1983 ; Lewis et al., 1990 ; OEHHA, 2000).

Malgré les efforts déployés pour utiliser les meilleures données scientifiques disponibles, l'utilisation des facteurs d'ajustement permet de prendre en compte le caractère incertain des données et fournit des assurances que la valeur de la VLEP choisie garantisse avec une certitude raisonnable l'absence de danger pour la santé humaine.

Les différents facteurs d'ajustement (de sécurité ou d'incertitude) proposés dans la littérature pour la construction de valeurs de références peuvent être retrouvés dans les documents suivants : WHO, 1994 ; ECETOC, 1995 ; Mohamed, 1995 ; US-EPA, 1996 ; WHO, 2001.

On retrouve classiquement cinq facteurs d'ajustement que le tableau ci-dessous détaille, ils ne sont pas spécifiques des VLEP.

Tableau 1 : facteurs d'ajustement proposés dans la littérature pour la construction de valeurs de référence

Acronyme	Interprétation des FA
FA _A	Variabilité inter-espèce cinétique/dynamie
FA _H	Variabilité inter-individuelle cinétique/dynamie
FA _L	Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL
FA _S	Transposition d'une exposition subchronique à chronique
FA _D	Insuffisance des données (en qualité et en quantité)
	Sévérité de l'effet

Le nombre de facteurs d'ajustement et leur valeur numérique, sont variables d'un groupe d'experts à l'autre, si bien que les résultats d'une même étude toxicologique peuvent aboutir à des valeurs de référence différentes (Kalberlah, 1998).

Les VLEP pour les substances chimiques exerçant des effets à seuil sont établies selon la méthode dite « Dose repère /Facteurs d'ajustement (de sécurité ou d'incertitude) » (US-EPA, 1989 ; WHO, 1987). La dose repère identifiée dans l'étude source est divisée par le produit de plusieurs facteurs d'ajustement :

- la variabilité inter-espèces (FA_A) (transposition animal-homme de données expérimentales) ;
- la variabilité intra-espèce ou interindividuelle (FA_H) (sensibilité particulière de certains individus) ;
- l'inadéquation de la durée de l'étude (FA_S) (si la période d'observation est insuffisante) ;
- l'usage d'un LOAEL plutôt qu'un NOAEL (FA_L) ;
- d'autres éventuelles insuffisances méthodologiques de l'étude (FA_D).

La littérature évoque souvent (surtout pour les évaluations de risques en milieu environnemental) que lors de l'élaboration de valeurs de référence, lorsqu'aucun élément d'information n'est disponible, une valeur haute fixée par défaut à 10 est utilisée pour chaque facteur d'ajustement (FA). L'application d'une valeur plus basse doit être argumentée par des éléments scientifiques pertinents (Stevenson, 1995).

Il n'existe pas d'approche universellement admise pour l'application de FA dans le cadre d'une construction de VLEP et le recours au jugement d'expert est utilisé à chaque fois que cela est nécessaire pour compléter ou suppléer des données objectives.

Il faut tenir compte dans la construction de valeurs limites et l'application de FA de l'homogénéité de la population d'intérêt. Ainsi, certains facteurs liés à la variabilité au sein de la population d'intérêt peuvent être inférieurs à ceux proposés pour la construction de valeurs de référence applicables à la population générale laquelle prend en compte notamment des populations particulièrement sensibles.

Pour la construction de valeurs limites d'exposition à court terme (généralement sur la base d'un effet de type irritation locale ou corrosion), le document du National Research Council (1993) a recommandé que deux facteurs soient appliqués pour la prise en compte des variabilités inter- et intra-espèce. Ces facteurs doivent tenir compte des différences de sensibilité inter-espèces, de la sensibilité individuelle, de la variabilité de la population, des mécanismes d'action toxicologiques et de l'évaluation de la qualité des bases de données.

Facteur d'ajustement lié à la variabilité inter-espèces : FA_A

Le facteur d'ajustement inter-espèces, est appliqué lorsqu'une étude animale est utilisée pour construire la VLEP. Il est destiné à prendre en compte les différences de toxicocinétique et de toxicodynamie entre l'espèce testée et l'homme. La valeur maximale utilisée internationalement par défaut est de 10, postulant ainsi que l'homme est plus sensible que l'animal.

Cette valeur de 10 correspond à l'application de 2 composantes respectivement pour les différences de toxicocinétique et de toxicodynamie. Le choix de ces composantes a fait l'objet d'un document publié par l'OMS (WHO, 2001).

Des ajustements dosimétriques ou allométriques fondés sur des paramètres physico-chimiques et biologiques (flux sanguins, coefficient de partage, etc.) peuvent être réalisés si les connaissances sont suffisantes, permettant également de réduire au maximum la part toxicocinétique de ce facteur d'ajustement (US-EPA, 1994a). En pratique, l'US-EPA propose un FA_A de 3 lorsqu'un ajustement est réalisé.

Comme dans le cas de l'application d'ajustements allométriques ou dosimétriques, les modèles PBPK prennent en compte les différences toxico-cinétiques entre l'animal et l'homme. Ainsi, il peut être justifié de ne tenir compte que de la composante toxico-dynamique du facteur d'ajustement et de ne pas utiliser la valeur de 10 par défaut mais de réduire cette valeur.

Facteur d'ajustement lié à la variabilité interindividuelle : FA_H

Le facteur d'ajustement de variabilité intra-espèce tient compte de la variabilité potentielle de la réponse dans la population humaine. Cette variabilité peut être le résultat de différences dans des critères d'effet comme la constitution génétique, l'âge, le sexe, le mode de vie ou l'état de santé. En conséquence, ce facteur tient compte des différences de réponse entre la personne moyenne et une personne sensible dans la population des travailleurs. Pour la fixation des VLEP, une valeur maximale de ce facteur a été retenue à 5 en considérant qu'une population de travailleurs est plus homogène que la population générale (facteur de 10 communément retenu).

Facteur d'ajustement lié à l'usage d'un LOAEL : FA_L

Ce facteur d'ajustement est appliqué lorsque la VLEP est construite à partir d'un LOAEL. Certains auteurs ou organismes peuvent aussi utiliser ce facteur lorsque la dose repère est une BMDL, considérant qu'à la BMDL (à la différence d'un NOAEL), un effet est attendu. La discussion doit, dans ce cas, porter sur le niveau de réponse retenu pour la construction de la BMDL.

Ce facteur est historiquement issu de l'étude de ratios LOAEL/NOAEL déterminés pour différentes substances sur différents modèles animaux. L'ECETOC recommande d'utiliser dans la majorité des cas un facteur 3, valeur correspondant à une moyenne approximative des données existantes (ECETOC, 1995). Néanmoins, cette valeur ne peut être considérée comme protectrice, puisque dans 50 % des cas environ, un ratio LOAEL / NOAEL supérieur peut être observé. Le CES VLEP considère donc que dans certains cas, d'autres valeurs peuvent être assignées à ce facteur d'ajustement.

Facteur d'ajustement lié à une transposition subchronique à chronique : FA_s

Ce facteur d'ajustement est appliqué s'il est nécessaire de faire une extrapolation d'études de courte durée à un scénario d'exposition de longue durée à cause d'un manque de données pertinentes. Les études de toxicité chronique pourraient révéler l'existence d'effets sur la santé non décelés dans des études à court terme. De plus, les effets critiques observés dans les études à court terme peuvent évoluer lors d'une exposition chronique, ce qui aurait pour effet de faire baisser le NOAEL.

Autres facteurs d'ajustement : FA_D

D'autres facteurs d'ajustement peuvent être liés à l'insuffisance de données, à la sévérité de l'effet critique ou à une transposition voie à voie.

Insuffisance des données

Dans le premier cas diverses sources d'incertitude dues aux lacunes de la base de données peuvent justifier l'utilisation de ce facteur d'ajustement. Les cas d'extrapolation d'un LOAEL à un NOAEL et de l'exposition subchronique à l'exposition chronique décrits ci-dessus peuvent être assimilés à des lacunes de la base de données, mais le CES VLEP a choisi de les traiter séparément.

Transposition voie à voie

Pour certaines substances chimiques, la littérature ne permet pas d'appréhender de relation dose réponse utilisable pour construire une VLEP. Pour ne pas éluder le risque lié à la voie d'exposition par inhalation, le CES VLEP peut avoir recours au procédé de dérivation voie à voie des relations doses effets observés.

Choix du CES VLEP

Les termes « facteur de sécurité », « facteur d'évaluation », « facteur d'extrapolation », « facteur de protection », « facteur d'ajustement » sont également utilisés dans des contextes similaires. Les raisons de l'emploi de termes différents ne sont pas toujours évidentes. Le CES VLEP a choisi d'utiliser le terme « facteur d'ajustement » car c'est celui qui, selon lui, décrit le mieux la situation.

L'application de ces facteurs suit des règles qui ne sont pas immuables ; elles sont susceptibles d'être modifiées au cas par cas. Il est donc important d'avoir recours à un jugement d'expert qualitatif, en fonction du type d'effet étudié, du mécanisme de la substance et du type d'exposition. En outre, ces considérations sont utilisées dans une démarche fondée sur le poids de la preuve pour conduire un jugement scientifique du niveau préoccupant. Cette méthode intégrée permet l'utilisation de toutes les informations disponibles plutôt que de se baser sur des constatations isolées.

Acronyme	Interprétation des FA	Valeurs des FA
----------	-----------------------	----------------

FA _A	Différences inter-espèces pharmacocinétique/pharmacodynamique	1 à 10
FA _H	Variabilité interindividuelle cinétique/dynamique	1 à 5
FA _L	LOAEL à NOAEL	1 à 10
FA _S	Différences de durée d'exposition	1 à 10
FA _D	Qualité de la base de données Différence dans les voies d'exposition	1 à 10
	Sévérité de l'effet	1 à 10

FA_A - différences inter-espèces :

- ce facteur est généralement fixé à 10 pour tenir compte des différences de sensibilité des espèces et extrapoler les résultats de laboratoire aux conditions d'exposition professionnelle et lorsqu'il n'est pas possible ou pertinent de réaliser un ajustement allométrique ou dosimétrique ;
- ce facteur prenant en compte les composantes toxico-cinétique et toxico-dynamique, il prend généralement la valeur de 3 lorsqu'un ajustement allométrique ou dosimétrique a été réalisé (si pertinent) sur la dose critique ;
- **pour les substances ayant des effets irritants ou corrosifs** deux valeurs sont adoptées sur la base du jugement d'expert : 3 ou 1 (Anses, 2014).

FA_H - différences interindividuelles :

- des différences de réponses toxicocinétiques (polymorphismes génétiques dans les enzymes du métabolisme par exemple) ou toxicodynamiques (sensibilités différentes au niveau de la cible, maladie héréditaire entraînant une déficience des réparations de l'ADN) peuvent être examinées ;
- le CES VLEP prend en considération les informations disponibles concernant les groupes de personnes particulièrement vulnérables. Cependant, la variabilité des réponses entre individus à un même niveau d'exposition et l'existence de groupes à risque particuliers peut impliquer que la VLEP recommandée puisse ne pas apporter une protection pour tous ;
- l'application de facteurs d'ajustement à des valeurs issues d'études humaines dépend largement de la robustesse de l'étude. Si l'étude sur laquelle l'effet critique a été basé est robuste et de bonne qualité, le CES VLEP peut n'appliquer aucun facteur d'ajustement ;
- **pour les substances ayant un effet irritant ou corrosif** le CES VLEP applique un FA intra-espèces de 1 (Anses, 2014). Cependant, un FA de 3, voire 5, peut être utilisé si des informations crédibles ou des données sont disponibles pour le justifier.

FA_L - passage d'un LOAEL à NOAEL :

- il n'y a pas de règle spécifique pour le choix de la valeur numérique de ce facteur ;
- l'utilisation d'une BMDL n'empêche pas d'envisager l'application d'un facteur d'ajustement dans la mesure où cette démarche permet d'estimer la dose correspondant à un niveau de réponse défini. Il ne s'agit donc pas d'une dose sans effet. Le CES VLEP appliquera un FA de 1 à 3 en le justifiant lors de l'utilisation d'une BMDL.

FA_S - transposition subchronique à chronique : l'appréciation scientifique pour déterminer la valeur de ce facteur tient compte du potentiel de bioaccumulation, de la nature de la réponse (par exemple s'il y a un risque d'aggravation ou d'augmentation de la fréquence). Il n'y a pas de

justification concrète à l'application d'une valeur fixe de ce facteur. Cette application est donc laissée au jugement d'expert.

FA_D :

- transposition voie à voie : ce type d'extrapolation demande une analyse des données de toxicocinétique. Il n'est pas nécessaire d'intégrer un facteur de sécurité lorsque les données de toxico-cinétique sont disponibles (absorption pour les deux voies considérées). Lorsque celles-ci ne sont pas disponibles, il faut alors intégrer ce facteur de sécurité en considérant que l'absorption pour la voie d'exposition de l'étude clé est inférieure à l'inhalation. A titre d'exemple un FA de 2 correspondrait à une absorption pour la voie d'exposition de l'étude 2 fois inférieure à l'inhalation (exemple 50% pour la voie orale contre 100% pour l'inhalation) ;
- sévérité de l'effet : il faut disposer d'une définition pratique d'un effet grave. Par conséquent, concernant une réponse à seuil, un effet toxicologique grave pour une substance chimique est un effet qui cause des malformations congénitales, est à l'origine d'une invalidité ou d'une incapacité permanente ou importante, menace la vie ou cause la mort d'animaux exposés.

La valeur numérique finale de FA est considérée par le CES VLEP comme un indicateur de confiance accordé à l'étude source à partir de laquelle la VLEP a été construite. Si l'ensemble des facteurs appliqué dépasse 1000 ou si au total plus de 3 facteurs d'ajustement sont appliqués, l'étude source est considérée par le CES VLEP comme inadéquate pour construire une VLEP.

7.4. Effets sans seuil de concentration

Choix du CES VLEP

Pour les substances sans seuil de concentration, le CES VLEP considère que la méthode consistant à appliquer un facteur d'ajustement à une dose repère ne convient pas pour établir une VLEP.

En l'absence de mécanisme d'action à seuil démontré, les effets mutagènes et cancérigènes génotoxiques sont considérés comme des effets sans seuil de concentration.

7.4.1 Calcul d'un excès de risque

Pour construire une VLEP basée sur un effet sanitaire sans seuil de toxicité, on admet l'hypothèse qu'il existe une relation (souvent linéaire) entre l'exposition et la probabilité d'apparition de l'effet nocif aux faibles doses (généralement le cancer) et on détermine la pente de la droite obtenue (US-EPA, 1996).

L'indicateur d'intérêt est l'excès de risque unitaire (ERU), défini par la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, qu'un individu développe une pathologie (souvent cancéreuse) s'il est exposé pendant une longue durée (cela correspond souvent chez le travailleur à une durée de 40 ans) à une unité de dose de la substance considérée.

Les excès de risque unitaire sont généralement établis à partir des relations dose-effet observées chez l'animal de laboratoire ou plus rarement à partir des études épidémiologiques. Dans la plupart des cas, les études portent sur de fortes doses de la substance chimique et des extrapolations sont effectuées aux faibles niveaux de doses. En effet, les études expérimentales ne sont en général pas assez puissantes pour mettre en évidence un effet statistiquement

significatif aux faibles niveaux d'exposition, à moins de disposer d'un très grand nombre d'animaux (Williams, 2009).

Le point de départ (POD) pour le calcul de la pente (*slope factor* : pente de la droite reliant le POD à l'origine), représente l'excès de risque unitaire lors d'une extrapolation sans seuil aux faibles doses. Il correspond d'après l'US-EPA à une estimation haute de l'excès de risque par unité de dose. Le graphe ci-dessous illustre ce concept.

Pour les effets cancérogènes, l'évaluation est véritablement quantitative. La probabilité d'occurrence du cancer pour la vie entière des sujets exposés, qui vient s'ajouter au risque de base non lié à cette exposition, est appelée excès de risque individuel (Calabrese, 2009).

Pour calculer l'excès de risque individuel ou ERI (effets sans seuil), il faut connaître l'ERU qui correspond au nombre de cas supplémentaires pour une dose donnée et une exposition vie entière et la dose reçue par l'individu (concentration et durée d'exposition) extrapolée vie entière. Le graphe ci-dessous illustre la manière dont s'effectue une telle construction lorsque c'est une BMDL à 10% qui est retenue comme dose repère.

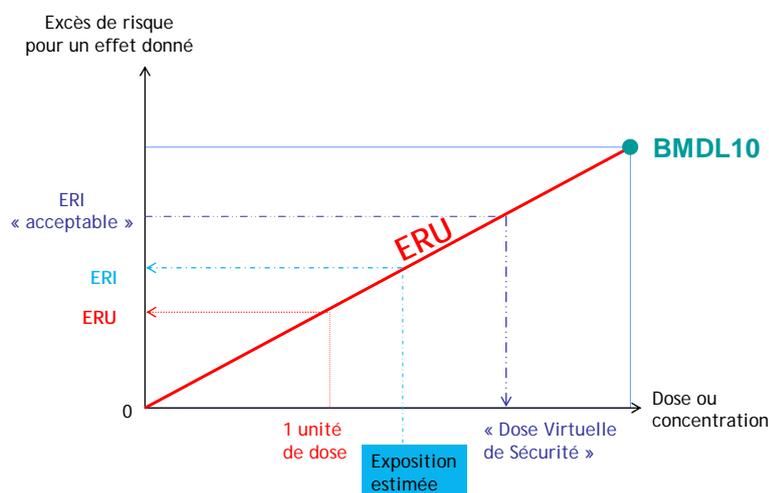


Figure 2 : illustration graphique de la détermination des excès de risque individuels à partir d'une benchmark-dose à 10%

La formule générique communément retenue en évaluation de risque est la suivante :

$$\text{ERI} = [\text{dose d'exposition}]^7 \times \text{ERU} \times [T/T_m]$$

Où :

- T est la durée de l'exposition (années)
- T_m est la durée de la vie entière (généralement 70 ans)

Dans le cadre de l'exploitation des données épidémiologiques, le calcul des excès de risque vie entière (ELR : Excess lifetime risk) peut être plus complexe que l'extrapolation linéaire aux faibles doses à partir d'une dose de départ, exposée ci-dessus.

⁷ Dans le cas des toxiques inhalés, la dose est parfois remplacée par la concentration inhalée

Lorsque l'évaluation de risque est conduite à partir de données épidémiologiques, l'excès de risque peut être calculé en utilisant des indicateurs épidémiologiques (risque relatif RR, odds ratio OR...), et la concentration d'exposition (en moyenne ou cumulée sur la durée d'exposition) reliée à l'indicateur de risque. La valeur calculée correspond à un excès de risque unitaire, c'est-à-dire l'excès de risque (RR - 1) rapporté à une unité de dose. Seules les relations dose réponse publiées par les auteurs peuvent être utilisées car leurs calculs nécessitent de disposer de l'ensemble de la base de données individuelles.

La modélisation des risques relatifs (RR) est rarement une fonction linéaire. De plus, le calcul des excès de risque en fonction d'un scénario d'exposition prédéfini peut être fait de 2 façons pour tenir compte de la fréquence de la pathologie dans la population étudiée ou d'autres pathologies survenant « naturellement » dans une population humaine :

- approche simplifiée, linéaire, en prenant en compte la probabilité (p) de survenue de la pathologie dans une population de référence et en calculant l'ELR pour une exposition donnée tel que : $ELR = RR * p - p$
- approche par la technique des tables de survie qui consiste à additionner les excès de risque en fonction des tables de survie de la population de référence

Pour appréhender la durée de l'exposition, les scénarios pris en compte pour calculer les excès de risques doivent être clairement décrits. Un des scénarios souvent retenu pour l'exposition professionnelle est le suivant : 40 années d'exposition 8heures par jour, 5 jours par semaine et 48 semaines par an.

Ainsi, le choix de retenir tel ou tel calcul d'excès de risque doit être argumenté en prenant en compte les différentes étapes de la construction des excès de risque et en acceptant les limites inhérentes à ces extrapolations (Goldbohm, 2006).

7.4.2 Limites de la méthode

Dans la méthodologie décrite par l'US-EPA, la relation fait l'hypothèse que les risques sont proportionnels aux doses reçues. Une « proportionnalité » est mathématiquement représentée par une ligne droite (une relation linéaire) passant par l'origine. La vertu d'une « relation linéaire » est sa simplicité. Si la relation est linéaire, la proportionnalité veut qu'un risque résiduel demeure même si la dose est très faible.

Au problème de la transposition animal-homme, qui est souvent pris en compte par un ajustement sur le poids corporel, s'ajoute celui de l'extrapolation haute dose/basse dose des données observées. Divers modèles d'extrapolation (droite de régression, mécaniste, etc.) permettent d'estimer les risques encourus aux faibles et très faibles doses. Ces modèles ajustent correctement les résultats enregistrés à fortes doses et, pour certains, intègrent sous forme mathématique les connaissances portant sur les mécanismes de la cancérogenèse.

Il est important de comprendre que du fait des nombreuses hypothèses et approximations faites pour établir une telle VLEP, les valeurs numériques produites ne sont, que des ordres de grandeur, et non des valeurs exactes et précises.

Aucune correction n'est faite pour la toxicité à haute dose, l'intensification de la prolifération cellulaire ou la réparation de l'ADN, de sorte que l'on considère que les modèles linéaires actuels surestiment quelque peu le risque, d'autant que le point de départ est la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la relation dose-réponse. C'est ce que l'on exprime en déclarant que les risques déterminés par ces modèles constituent une "limite supérieure plausible" ou qu'ils ont été calculés dans l'hypothèse la plus défavorable.

Etant une estimation haute de la probabilité d'apparition d'un cancer par unité de dose, cet indice est applicable à tous les individus d'une population, qu'ils appartiennent ou non à un groupe sensible (Nielsen et Ovrebo, 2008).

Parfois, pour réduire la surestimation des risques inhérents à l'extrapolation linéaire, un modèle non linéaire satisfaisant mieux aux critères statistiques de la qualité de l'ajustement des données peut être proposé.

Ce modèle d'extrapolation sans seuil conduit au calcul de concentrations associées à des excès de risques individuels.

Choix du CES VLEP

Pour chaque substance considérée agissant selon un mécanisme sans seuil d'effet, le CES VLEP étudie les différentes quantifications de risque publiées dans la littérature. Les données peuvent provenir d'études épidémiologiques ou d'études toxicologiques chez l'animal. Dans le cas où plusieurs études coexistent la recherche d'une BMD est fortement encouragée.

Les différents modèles d'extrapolation utilisés sont discutés et le CES se positionne sur le modèle qui lui semble le plus cohérent et le plus robuste à adopter pour faire une évaluation quantitative de risques.

Quand les données le permettent et qu'aucune évaluation de risque publiée n'est jugée satisfaisante pour construire la VLEP d'une substance, le CES VLEP peut décider de conduire sa propre évaluation de risque en appliquant sa méthodologie.

A partir de ces différentes données, la VLEP est exprimée sous forme d'une échelle fournissant 3 excès de risque individuel (respectivement 10^{-4} , (i.e un excès de risque de développer un cancer supplémentaire pour 10 000 personnes exposées), 10^{-5} et 10^{-6}) et les niveaux de concentration en polluant leur correspondant. Il faut garder à l'esprit que l'ERI est une augmentation de probabilité de développer l'effet sanitaire considéré (le cancer) pour un individu suite à son exposition au facteur de risque.

En adoptant cette approche, le CES VLEP a souhaité que la détermination d'un niveau de risque acceptable soit une décision qui incombe au gestionnaire de risques. Parallèlement, dans le document métrologie (cf ci-dessous), les limites de détection des techniques de mesurage de la substance dans les lieux de travail sont clairement décrites.

Concept de VLEP pragmatique

Pour certains effets nocifs (en particulier la génotoxicité, la cancérogénicité et la sensibilisation des voies respiratoires) il peut s'avérer impossible, dans l'état actuel des connaissances et des données disponibles, non seulement de définir un seuil de toxicité mais également de quantifier le risque sanitaire aux faibles doses.

Dans ce cas, le CES VLEP considère que tout niveau d'exposition, même faible, peut comporter un risque de provoquer l'effet sanitaire retenu. Cependant, il recommandera une VLEP dite « pragmatique » qui aura pour objectif non pas de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas de risque sanitaire mais de mettre à disposition des préventeurs un outil de gestion des risques afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

La fixation d'une telle VLEP se fera à partir d'un effet critique à seuil et suivra les mêmes étapes que celles décrites plus haut dans le chapitre « Méthodes fondées sur un effet à seuil ».

7.5. Extrapolation et ajustements de la dose critique

7.5.1 Prise en compte du volume respiratoire (activité vs repos)

La question concerne la prise en compte du rapport des ventilations minutes au repos versus en activité comme facteur d'ajustement sur la valeur POD.

Position du CES

S'agissant de la construction d'une VLCT-15min (valeur moyenne sur 15 minutes) ou d'une valeur plafond (qui concerne un temps inférieur à 15 min), le CES VLEP estime que la différence de fréquences respiratoires entre des volontaires sains au repos et des travailleurs doit être prise en compte.

En l'absence de données spécifiques permettant de quantifier la différence du débit respiratoire au repos versus en activité pour un aérosol le CES VLEP applique le facteur de proportionnalité au POD.

Si c'est un gaz irritant, le CES VLEP considère que le POD est le même quelle que soit l'activité physique.

Ainsi quand les données sur volontaires au repos seront prises comme étude clé pour construire une VLCT-15min ou une valeur plafond, le CES VLEP examinera la nécessité de recalculer la valeur du point de départ (NOAEL, LOAEL) en tenant compte du volume respiratoire du travailleur.

7.5.2 Ajustements dosimétriques animal/homme pour les gaz

L'objectif de ces ajustements dosimétriques est de recalculer une valeur du POD (point of departure) humain (NOAEL/LOAEL) à partir de celle identifiée chez l'animal.

L'US-EPA (1994b) présente une méthode permettant de déterminer, à partir d'une exposition animale, une dose humaine équivalente. En pratique, cette méthode a été appliquée surtout à trois types de contaminants. Soit des gaz provoquant des effets respiratoires, soit des gaz provoquant des effets systémiques, soit des particules ayant des effets respiratoires.

Les gaz ont été classés par l'US-EPA dans une des trois catégories suivantes :

- Catégorie 1 : gaz très hydrosolubles ($> 1000 \text{ mg.L}^{-1}$) et/ou qui peuvent réagir rapidement et de façon irréversible avec les tissus des voies respiratoires ;
- Catégorie 2 : gaz modérément solubles (10 à 1000 mg.L^{-1}) qui peuvent réagir rapidement, avec un effet réversible, ou agir de façon plus ou moins lente mais entraîner un effet irréversible ;
- Catégorie 3 : gaz relativement insolubles dans l'eau ($< 10 \text{ mg.L}^{-1}$) et non réactifs dans les régions extrathoraciques et trachéo-bronchiques.

Les gaz des catégories 1 et 2 sont ceux qui présentent le plus grand potentiel d'effet sur le système respiratoire parce qu'ils sont solubles dans l'eau et réagissent avec les voies respiratoires. Les gaz de ces catégories se déposent rapidement sur les surfaces des voies respiratoires supérieures (partie extrathoracique et trachéo-bronchique) et la fraction atteignant les alvéoles pulmonaires est beaucoup plus faible. A faible concentration, les effets ne s'observent que dans la partie extrathoracique. Les gaz de catégorie 1 ne s'accumulent pas dans le sang, en raison de leur grande réactivité avec les voies respiratoires. Dans cette catégorie on retrouve par exemple le chlore, le fluorure d'hydrogène et le formaldéhyde (Walsh et Bouchard, 2002).

Les gaz de catégorie 2 sont modérément solubles et réagissent avec les voies respiratoires. Le dioxyde de soufre, l'ozone et le propanol appartiennent à ce groupe. Les gaz de cette catégorie

peuvent s'accumuler dans le sang et donc engendrer une toxicité systémique autre que sur la voie d'entrée.

Les gaz de catégorie 3 sont peu solubles et ne réagissent donc pas dans les voies respiratoires ; ils provoquent surtout des effets extra-respiratoires.

Les équations suivantes sont issues du rapport de l'US-EPA (1994b).

Pour un gaz de catégorie 1, c'est-à-dire ayant une action locale au niveau du tractus respiratoire, l'équation suivante peut être appliquée :

$$\text{Concentration équivalente humaine} = \text{concentration animale} \times \text{FAD}$$

Avec FAD : Facteur d'Ajustement Dosimétrique. La valeur de ce facteur sera fonction de la localisation au niveau du tractus respiratoire.

Pour la région extra-thoracique

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

Avec :

- Ve : volume minute (cm³/minute)
- S_{ET} : surface de la région extra thoracique (cm²)

Pour la région trachéo-bronchique

$$\text{FAD} = [(\text{Ve} / \text{S}_{\text{TB}}) \times \text{fp}_{\text{ET}}]_{\text{animal}} / [(\text{Ve} / \text{S}_{\text{TB}}) \times \text{fp}_{\text{ET}}]_{\text{homme}}$$

Avec :

- Ve : volume minute (cm³/minute),
- S_{TB} : surface trachéo-bronchique (cm²),
- fp_{ET} : correspond à la fraction de la concentration inhalée de la substance dans la région extra-thoracique, et qui peut être ainsi déposée dans la région trachéo-bronchique. Cette fraction se calcule comme suit :

$\text{fp}_{\text{ET}} = \exp^{[-(\text{Kg}_{\text{ET}} \times \text{S}_{\text{ET}}/\text{Ve})]}$ où Kg_{ET} correspond au coefficient de transfert de masse de la substance dans la région extrathoracique. Si sa valeur n'est pas connue, l'US-EPA propose de retenir une valeur de 1.

Pour la région pulmonaire

$$\text{FAD} = [(Q_{\text{alv}}/\text{S}_{\text{PU}})_{\text{animal}} / (Q_{\text{alv}}/\text{S}_{\text{PU}})_{\text{homme}}] \times [\exp^{(-\text{S}_{\text{TB}}/\text{Ve})_{\text{animal}}} / \exp^{(-\text{S}_{\text{TB}}/\text{Ve})_{\text{homme}}}]^{\text{K}}$$

Avec :

- Q_{alv} : ventilation alvéolaire (cm³.minute),
- S_{PU} : surface pulmonaire (cm²),
- Ve : volume minute (cm³.minute),
- S_{TB} : surface trachéo-bronchique (cm²),
- K correspond à Kg_{ET} = Kg_{TB} (chez l'animal et l'homme)

Ces ajustements dosimétriques, quelle que soit la voie concernée, permettent de réduire la valeur des facteurs d'ajustement inter espèces qui seront ensuite appliqués.

La plupart des substances ne présentant qu'un effet court terme, quand elles sont à l'état gazeux, appartiennent à des gaz de catégorie 1.

Position du CES

Dans le cas des gaz de catégorie 1, lorsque les données chez l'animal sont adéquates, le CES VLEP effectuera un ajustement dosimétrique tel que décrit dans le document US-EPA (1994b) dans le processus de construction de valeurs limites professionnelles.

7.6. Prise en compte de l'échelle de temps dans la construction des VLCT-15min

La relation entre la concentration et la durée de l'exposition liée à la létalité a été examinée par ten Berge et al. (1986) pour environ 20 substances sous forme de vapeurs et gaz irritantes ou ayant un effet systémique. Les auteurs ont montré que la valeur de l'exposant (n) dans l'équation $C^n \times t = k$ définit quantitativement la relation entre la concentration d'exposition et la durée d'exposition pour une substance chimique donnée et pour un effet sanitaire donné.

Lorsque n est égal à 1 la toxicité de la substance chimique est également dépendante de la concentration et de la durée de l'exposition; lorsque n est inférieur à 1, la durée d'exposition est le facteur déterminant de la toxicité de la substance, beaucoup plus que la concentration et enfin, lorsque n est supérieur à 1, la toxicité d'une substance chimique est déterminée dans une grande mesure par la concentration d'exposition plus que par la durée.

Idéalement, la valeur de n devrait être déterminée pour tous les produits chimiques en évaluant la concentration en fonction de la réponse à plusieurs durées d'exposition. Toutefois, cette information n'est disponible que pour un nombre limité de substances.

Position du CES

Quand des données suffisantes sont disponibles, le CES procède à une analyse spécifique de la toxicité du produit chimique et une évaluation des données d'exposition pour identifier la valeur de n utilisée dans l'équation de ten Berge avant de l'appliquer pour dériver une valeur de VLCT-15min.

Si les données ne sont pas disponibles, le CES identifie la valeur la plus appropriée de n en appliquant les règles communément admises par la communauté scientifique.

Le CES VLEP utilise un ajustement temporel (type équation de ten Berge) lorsque la durée de l'exposition de l'étude diffère de celle pour laquelle la valeur limite court terme est calculée.

Cependant, il est important de souligner que les valeurs calculées par cette équation doivent toujours être comparées à des données de terrain pour juger de leur plausibilité et que le jugement d'expert doit être utilisé pour déterminer la validité des dérivations.

Tableau 2 : Valeurs de n issues de ten Berge et al. (1986)

	Value of n (average)
Systemic Chemicals	2.7
Hydrogen Sulfide	2.2
Methyl t-butyl ether	2

Methylenechlorobromide	1.6
Ethylenedibromide	1.2
Tetrachloroethylene	2
Trichloroethylene	0.8
Carbon tetrachloride	2.8
Acrylonitrile	1.1
Irritants	
Ammonia	2
Hydrogen Chloride	1
Chlorine pentafluoride	2
Nitrogen dioxide	3.5
Chlorine	3.5
Perfluoroisobutylene	1.2
Crotonaldehyde	1.2
Hydrogen Fluoride	2
Ethylene imine	1.1
Bromine	2.2
Dibutylhexamethylenediamine	1

8. FIXATION DES VLEP

L'objectif du CES VLEP est d'émettre des recommandations, fondées uniquement sur les connaissances scientifiques les plus récentes pour déterminer des VLEP lors d'expositions par inhalation, de manière à ce qu'une exposition répétée 8 heures par jour, 5 jours par semaine pendant toute la durée de la vie professionnelle n'entraîne pas d'effets néfastes sur la santé des travailleurs.

Pour l'établissement des VLEP, le CES considère les effets nocifs aussi bien à court terme qu'à long terme.

8.1. VLEP-8h

La méthode utilisée pour aboutir à une recommandation en vue d'une VLEP pondérée sur 8 heures suit les principes énoncés au chapitre *toxicité générale*. En particulier, une analyse de toutes les données disponibles sur chaque substance est effectuée afin de déterminer :

- l'effet critique qui doit expliciter clairement de quoi est supposée préserver l'application d'un tel niveau de VLEP sur les lieux de travail ;
- l'étude/ les études clés décrivant l'effet critique et la dose repère retenue (NOAEL, LOAEL ou BMD).

Après avoir fixé une dose repère, le CES VLEP établit une valeur numérique pour une VLEP-8h en appliquant si nécessaire des facteurs d'ajustement tels que décrits plus haut.

Choix du CES VLEP

La valeur est fixée en prenant en compte le contexte réglementaire. A savoir, la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail (soit 8h) ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT-15min si elle existe (cf. plus bas).

La justification de la recommandation de chaque VLEP-8h fera l'objet d'un document de synthèse suffisamment détaillé pour que les autres professionnels du domaine en comprennent la logique. L'effet critique choisi, l'étude retenue et les facteurs d'ajustement appliqués seront en particulier clairement justifiés.

Dans le cas où il n'est pas possible de calculer de VLEP-8h mais que le CES considère que des effets critiques peuvent survenir à long terme, il pourra recommander de ne pas dépasser 1/5^{ème} de la VLCT-15min sur une période de travail de 8 heures.

8.2. VLCT-15min

Dans certains cas, une VLEP-8h n'est pas suffisante pour protéger la santé des travailleurs contre les effets induits par l'inhalation de la substance étudiée. Par exemple, des concentrations élevées survenant pendant de courtes périodes au cours d'une journée de travail ne peuvent pas être contrôlées par l'utilisation d'une VLEP pondérée sur 8 heures.

Le CES VLEP recommande alors une VLCT-15min. il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de

respiration d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée.

Choix du CES VLEP

Les VLCT-15min sont destinées à protéger la santé des travailleurs des effets toxiques à court terme en limitant l'intensité des pics d'exposition ou certains effets à long terme dus à la répétition d'expositions aiguës. Pour les substances agissant selon un mécanisme sans seuil d'effet notamment, le postulat de base étant que l'exposition à toute dose pendant une durée de temps même très brève conduit à une probabilité non nulle que l'effet critique retenu (le cancer dans la plupart des cas) se manifeste.

Un examen de la totalité des données relevées dans le profil toxicologique (cf. chapitre « toxicité générale ») pour identifier les effets dus à des expositions de courte durée (niveau, fréquence, durée) est effectué. Le CES VLEP recommande que la fixation des VLCT-15min soit basée sur une analyse de l'ensemble des données scientifiques disponibles.

Comme pour la VLEP-8h, un effet critique, une étude source et une dose repère sont identifiés. Des facteurs d'ajustement peuvent être appliqués pour le calcul de la VLCT-15min selon les mêmes critères que ceux énoncés plus haut.

Parfois les données disponibles ne permettent cependant pas de calculer une VLCT-15min. Le CES VLEP recommandera alors de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 minutes (VLCT-15min pragmatique). Le CES VLEP a choisi de retenir le facteur 5 car il correspond au percentile 90 des valeurs françaises possédant un couple VLCT/VLEP-8h et qu'elle est jugée suffisamment protectrice (Anses, 2009). Ainsi, en l'absence de recommandation de VLCT-15min, les travailleurs ne doivent pas être exposés sur une journée de travail à plus de 6 périodes d'exposition maximale d'intensité au plus égal à 5 fois la valeur de la VLEP-8h sur une durée de 15 minutes.

A noter que pour certaines substances, la répétition d'un effet aigu tel que **l'irritation ou la corrosion** peut conduire à l'apparition d'effets chroniques néfastes pour la santé des travailleurs, tels que l'inflammation chronique. Si le CES VLEP considère que l'effet critique retenu peut être prévenu en limitant l'intensité des pics d'expositions **il pourra décider de ne fixer qu'une VLCT-15min**. La VLCT-15min ainsi recommandée aura pour objectif de protéger d'un effet aigu qui pourrait, à long terme conduire à l'apparition d'effets chroniques.

Si le CES VLEP considère que l'effet critique retenu peut être prévenu par l'application d'une valeur limite court terme il ne recommandera pas, dans ce cas, de VLEP-8h.

Le CES VLEP pourra recommander, dans un objectif de prévention, de ne pas dépasser 1/5^{ème} de la VLCT-15min au cours du poste de travail de 8 heures (Anses, 2010).

8.3. Valeur plafond

Le CES VLEP a étudié la question des mesures à recommander dans des cas où il serait pertinent de limiter le nombre de pics d'exposition sur une journée de travail ou de fixer une valeur d'exposition à ne jamais dépasser (Afsset, 2009 ; Anses, 2010 ; Anses, 2013b).

Dans ce cas le CES VLEP recommandera une valeur plafond, définie comme une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.

La valeur plafond s'applique aux substances pour lesquelles le profil toxicologique montre qu'une exposition peut entraîner, de façon instantanée, **un effet grave et potentiellement irréversible et qui ne peut pas être contrôlé par l'application d'une VLEP-8 h ou d'une VLCT-15 min.**

Position du CES

Le CES VLEP estime que seules les substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme doivent faire l'objet d'une recommandation de valeur plafond. Les experts estiment que la valeur plafond n'est pas antagoniste avec une VLEP 8h. Selon les substances, le CES VLEP peut donc être amené à recommander :

- uniquement une valeur plafond
- une valeur plafond et une VLEP-8h
- une valeur plafond et une VLCT-15 min

Il est important de noter que seules les méthodes de mesure en continu et spécifiques sont adaptées pour le suivi de la valeur plafond.

En l'absence de méthode de mesure adaptée pour le suivi d'une telle valeur, le CES VLEP l'indiquera et recommandera de favoriser la recherche pour pouvoir effectuer des mesures en continu. Par ailleurs il mentionnera à titre indicatif les méthodes actuellement disponibles pour suivre la valeur proposée en mettant bien en avant leurs limites et leurs inadéquations avec les recommandations du CES VLEP.

9. ATTRIBUTION DE LA MENTION « PEAU »

9.1. Généralités sur la structure de la peau

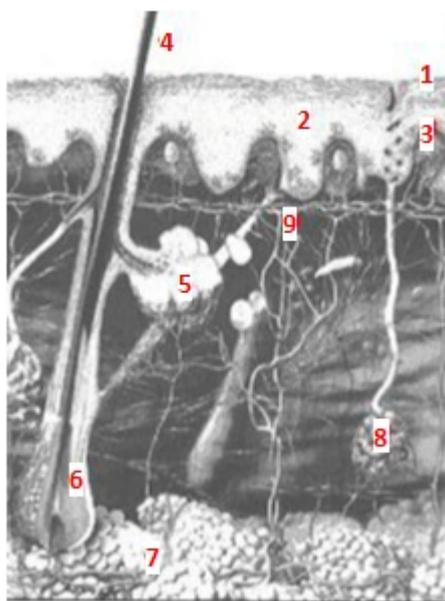
La peau représente l'interface entre le milieu extérieur et l'environnement. C'est non seulement un organe de protection mécanique, physique et biologique vis-à-vis des agressions extérieures mais également un organe récepteur doté d'une capacité de métabolisation. La peau, par sa fonction barrière épidermique, s'oppose à la perte des liquides biologiques internes et à l'entrée de xénobiotiques dans l'organisme.

Par sa surface chez l'adulte (environ 2 m²) et par son poids (pratiquement 13% du poids du corps chez l'adulte), la peau représente l'organe naturellement le plus étalé et le plus lourd (si l'on fait exception de la surface des alvéoles pulmonaires).

La peau est composée de trois compartiments principaux, l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme, pluricellulaire, pluristratifié et différencié est en renouvellement constant. C'est le tissu le plus exposé aux atteintes extérieures, il comprend deux régions principales : la couche cornée, ou *stratum corneum* (SC) et l'épiderme vivant.

Le derme est un tissu conjonctif fibreux responsable de la tonicité de la peau. Il est séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique qui est un filtre de diffusion vis-à-vis des éléments nutritifs et métaboliques circulant. Dans le derme circulent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, il est également traversé par de nombreux nerfs.

A ces structures sont associées les annexes cutanées : glandes sudorales, follicules pileux, glandes sébacées comme le montre le schéma ci-dessous.



- 1 : stratum corneum
- 2 : épiderme vivant
- 3 : jonction dermo-épidermique
- 4 : poil
- 5 : glande sébacée
- 6 : follicule pileux
- 7 : panicule adipeux
- 8 : glande sudorale
- 9 : capillaires sanguins

Figure 3 : représentation schématique de la peau (Falson-Rieg, 2004)

9.2. Les paramètres de perméation cutanée

L'absorption percutanée, assimilée à un processus de diffusion passive à travers une membrane, est quantifiée à l'aide des paramètres décrits ci-après.

La quantité de matière traversant la peau Q (g) par unité de surface S (cm²).

Le flux J (g.cm⁻².h⁻¹) ou vitesse de transfert de matière par unité de surface. Le flux dépend du coefficient de diffusion D (cm².h⁻¹) du produit transféré, du chemin de diffusion δ (cm) et de la différence de concentration ΔC_m (g.cm⁻³) en matière diffusante entre l'entrée et la sortie dans le milieu de diffusion comme signalé dans l'équation suivante :

$$[(dQ/dt)]/S = J = D \cdot \Delta C_m / \delta$$

Le chemin de diffusion, δ , est souvent assimilé à l'épaisseur de la peau ou à celle du *stratum corneum* (10 à 20 μ m).

Le coefficient de partage

Le transfert vers la peau est d'autant plus aisé que l'affinité du produit pour la peau est grande. Cette affinité cutanée est appréciée *via* le coefficient de partage K de la substance, qui est le rapport des concentrations à l'équilibre entre le milieu extérieur (concentration C_o à la surface externe de la peau) et la peau (concentration C_m dans la peau) :

$$K = C_m / C_o$$

Ce coefficient de partage est primordial car il est l'élément inducteur du processus de transfert vers la peau. Il est souvent modélisé par le coefficient de partage octanol/eau avec une distinction approximative d'affinité soit pour le domaine lipidique ($\log K > 3$)⁸ soit pour le domaine protéique hydrophile ($\log K < 3$).

Le coefficient de perméabilité

L'aptitude d'une membrane à laisser passer une substance s'exprime par le coefficient de perméabilité P (cm.h⁻¹) tel que :

$$P = D \cdot K / \delta$$

Avec $K = C_m / C_o$

Ce paramètre, qui globalise la diffusion et le partage, est très utilisé pour comparer :

- l'absorption de diverses substances par une même membrane (sous réserve que les conditions expérimentales soient identiques)
- la résistance de diverses membranes au passage d'un perméant. Ce peut être la comparaison de pénétration d'une substance dans la peau saine et dans la peau altérée ; cette dernière étant soit dépourvue de *stratum corneum*, soit dépourvue de lipides par action de solvants ou détergents, soit modifiée par imprégnation de substances exogènes.

Les paramètres de perméation dépendent des modalités expérimentales utilisées.

9.3. Place de la mention « peau » dans la construction des VLEP

L'évaluation du risque des substances chimiques en milieu de travail a historiquement été basée sur l'estimation des concentrations atmosphériques présentes dans la zone respiratoire du travailleur. La voie pulmonaire a donc été la principale voie d'exposition (et souvent la seule)

⁸ Approche traditionnelle. A noter que les lignes directrices du règlement GHS considèrent $\log K > 4$

considérée et un cadre méthodologique précis décrit par de nombreux organismes fixant les VLEP, explique la manière dont celles-ci sont construites (Boeniger, 2003).

Il n'existe en revanche pas de principes partagés par le plus grand nombre pour l'évaluation du risque suite à l'exposition par voie cutanée. Pourtant, étant donnée la diminution importante des niveaux d'exposition, ou encore la substitution de nombreux agents volatils par des substances non ou peu volatiles (Boeniger, 2003), cette voie d'exposition prend une place de plus en plus importante (Fenske, 2000 ; Semple, 2004). La publication sur le sujet spécifique de la pénétration cutanée d'une monographie de la série Environmental Health Criteria du Programme international sur la sécurité des substances chimiques témoigne de cette évolution (WHO, 2006). Lorsqu'une substance peut provoquer un effet adverse systémique, il est nécessaire de tenir compte non seulement de l'exposition par la voie inhalée, mais aussi de l'exposition cutanée qui peut augmenter la charge corporelle totale de la substance.

Les mentions de pénétration cutanée accompagnant les listes de valeur limites pour l'inhalation [Skin pour le SCOEL, la MAK et l'ACGIH, R en Suisse, et récemment différentes mentions pour le NIOSH : SYS, Fatal, DIR, IRR, COR et SEN (NIOSH, 2009)] constituent actuellement le seul outil pour identifier un potentiel de risque accru posé par la voie cutanée.

Ces mentions ont été pour la plupart attribuées sur la base d'une compilation d'informations diverses, en fonction de la disponibilité des données (Nielsen et Grandjean, 2004). Les informations utilisées comprennent l'observation d'effets chez l'humain suite à une exposition cutanée, des mesures de pénétration cutanée *in vivo* ou *in vitro*, des mesures de toxicité cutanée aiguë chez l'animal ou l'utilisation de modélisation. Nielsen et Grandjean de même que Drexler ont montré des divergences importantes dans la signification et les implications des mentions « peau », et dans les substances possédant une telle mention en fonction de l'institution responsable (Nielsen et Grandjean, 2004 ; Drexler, 1998). Les auteurs soulignent le fait qu'environ un tiers des substances des différentes listes de VLEP portent la mention « peau », ce qui réduit à leurs yeux la portée de cette notation en tant que signal d'alarme. La décision d'attribuer la « mention peau » est largement basée sur la capacité de la substance à pénétrer à travers la peau. Quelquefois, l'expérience issue de procédés de travail est également prise en compte. Ainsi les substances pour lesquelles des effets ont été observés en milieu de travail suite à une exposition cutanée se voient également assigner la mention « peau ».

Finalement, ainsi que souligné par Bos et al., (1998), l'absence de mention 'peau' n'indique pas forcément l'absence de risque par exposition cutanée mais peut simplement refléter le manque de données pertinentes pour une substance.

Malgré ce qui est mentionné plus haut un consensus peut être dégagé sur les éléments à retenir *a minima* pour attribuer la mention « peau ». Ainsi dans la plupart des cas (US-EPA, 1992) :

- l'absorption cutanée de gaz et de vapeurs est de peu d'importance par rapport à l'absorption pulmonaire au niveau de la VLEP.
- le contact direct de la peau avec des liquides hautement volatils, à bas point d'ébullition n'entraîne pas une absorption cutanée notable, du fait de l'évaporation rapide du liquide.
- les solides et les liquides ayant un point d'ébullition supérieur à la température ambiante et une faible pression de vapeur peuvent entraîner une exposition de la peau non seulement par contact direct, mais aussi par le dépôt d'aérosols sur la peau.
- la peau des mains, des avant-bras, du visage et du cou entre en contact avec un volume d'air beaucoup plus important que le volume inhalé au cours d'une journée de travail. C'est pourquoi, dans certaines circonstances, un dépôt même faible peut entraîner une augmentation significative de la charge corporelle.

Quelques critères admis pour retenir les publications adéquates pour retenir la mention peau sont indiqués en annexes A5.

Position du CES

Il existe des prérequis à prendre en compte avant d'attribuer la mention « peau » :

- la mention « peau » concerne l'absorption cutanée de la substance (qu'il s'agisse d'un solide, d'un liquide ou d'un gaz) ;
- l'absorption cutanée ne doit être prise en compte que par comparaison avec l'inhalation, à un niveau d'exposition équivalent à la VLEP ;
- la mention « peau » n'est attribuée que si l'absorption cutanée conduit à une augmentation significative de l'exposition et qu'elle entraîne un effet systémique.
- la mention « peau » ne concerne pas, et n'est pas prévue pour mettre en garde contre les effets directs sur la peau des substances ayant un pouvoir irritant, causant des dermatites ou qui sont des sensibilisants.

Le CES VLEP a estimé nécessaire de mettre en place une démarche en plusieurs étapes permettant le recensement systématique des informations à rechercher et la fixation de critères qualitatifs et quantitatifs pour déterminer la pertinence d'attribuer ou pas la mention « peau ».

Etape 1 : Recherche de données pour appréhender de façon qualitative une possible absorption cutanée

- les propriétés physico-chimiques de la substance (état physique, lipophilie, poids moléculaire, volatilité) ;
- les mentions de danger en particulier celles relatives à une toxicité par absorption cutanée ;
- les effets observés lors d'un contact cutané avec la substance ;
- la durée de l'exposition etc.

Etape 2 : Recherche de données quantitatives

- la mesure directe de l'absorption cutanée chez l'homme ou chez l'animal à l'aide de modèles *in vivo* ou *in vitro*, le flux à travers la peau (J en $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$). A ce propos un travail suédois conséquent de compilation de données quantitative a été effectué sur cette thématique. Le CES VLEP se réfère à ce travail à chaque fois que cela est possible pour avoir des données de flux cutanés (Johanson et Rauma, 2008), les données récentes de la littérature doivent également être attentivement regardées ;
- la recherche de la dose absorbée par la peau qui peut être appréhendée par la quantité de substance en contact direct avec la peau par unité de surface ;
- l'application des critères ECETOC : la quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm^2) pendant 1h doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur une journée de travail de 8h à la VLEP-8h, en considérant une absorption pulmonaire de 50% et un volume d'air inspiré de 10 m^3 (ECETOC, 1993) ;
- quand l'effet critique choisi agit selon un mécanisme sans seuil d'effet (cas du cancer), la VLEP-8h prise en compte pour effectuer les calculs ECETOC est celle correspondant à la concentration de la substance induisant un excès de risque de 10^{-4} .

Etape 3 : Choix des données quantitatives

1. les données sur peau humaine sont préférables à celles sur peau animale
2. les études *in vivo* sont préférables aux données *in vitro*
3. les doses considérées doivent être infinies ou importantes plutôt que des doses faibles
4. en dernier recours et si aucune donnée n'est disponible, il est possible de prendre en compte les données physicochimiques ou celles de modélisation relation structure/ activité (QSAR)

Le CES VLEP s'appuie sur toutes les informations disponibles pour évaluer si le critère d'application d'une mention « peau » est respecté ou non. Le jugement d'expert prévaut surtout pour certains sensibilisants

10. ATTRIBUTION DE LA MENTION « OTOTOXIQUE »

Cette partie fait également l'objet d'un rapport méthodologique de l'Anses qui traite de façon détaillée les points suivants (Anses, 2013a).

10.1. Généralités sur le bruit et les pertes auditives

L'univers sonore peut perturber le travail, le sommeil et la communication et même endommager la santé physique. Lorsque le bruit est mesuré dans les lieux de travail, c'est toujours dans l'objectif d'évaluer son intensité, sa composition en fréquence et de voir s'il ne porte pas atteinte à la santé et au bien être des salariés. Les effets physiopathologiques relatifs au bruit les mieux documentés sont les dommages auditifs irréversibles entraînant une perte auditive et des effets extra-auditifs comme l'hypertension artérielle, le stress, des performances moindres, les acouphènes (WHO, 2003).

Les effets d'une exposition au bruit sur l'audition dépendent en partie des caractéristiques du bruit et de son aptitude à atteindre les structures sensorielles de l'oreille interne. Cependant, une grande variation dans la sensibilité individuelle existe.

En milieu de travail, une exposition quotidienne à des niveaux de bruit élevés constitue un facteur de risque qui peut entraîner une surdité d'origine professionnelle consécutive à des atteintes de l'oreille interne. Les risques d'atteintes auditives et leur gravité augmentent en fonction du niveau de bruit et de la durée de l'exposition, et de la nature du bruit (continu, intermittent et/ou impulsionnel).

Le bruit est souvent présent en milieu professionnel en même temps que les expositions chimiques. En conséquence, les troubles auditifs observés dans plusieurs catégories professionnelles sont en grande majorité attribués à l'exposition au bruit seul et ne prennent pas en compte une possible implication d'autres agents. Le concept de surdité professionnelle a été souvent utilisé comme un synonyme de perte d'audition due au bruit, ce qui peut ne pas être exact au regard des études s'intéressant seulement récemment aux effets de certaines substances chimiques sur le système auditif.

10.2. Généralités sur l'ototoxicité

Un agent ototoxique est défini comme une substance chimique qui provoque, une altération fonctionnelle, une déficience auditive ou des dommages cellulaires dans l'oreille interne, en particulier sur les cellules ciliées, les neurones de l'audition ou ceux de l'équilibre, ou le nerf vestibulo-cochléaire.

Les substances qui altèrent l'audition et l'équilibre en agissant principalement au niveau du tronc au long des voies centrales auditives, sont considérées comme neurotoxiques. L'ototoxicité est une toxicité systémique portant sur des cellules ciblées de la fonction auditive.

Les agents chimiques responsables de pathologies de l'oreille peuvent être sous forme gazeuse (gaz, vapeurs), de particules ou d'aérosols (poussières, fumées, brouillards). Le dommage auditif survient si l'exposition à ces substances se produit à des concentrations suffisamment élevées, (qui peuvent cependant être inférieures à celles auxquelles la substance est considérée comme toxique sous d'autres aspects).

L'action ototoxique de certains produits chimiques est amplifiée par la présence de bruit (même à des niveaux, par exemple, inférieurs à ceux fixés par la législation comme seuil déclenchant des actions préventives (80 dBA) ou /et par l'exposition concomitante à d'autres substances ototoxiques.

On sait depuis longtemps que les effets de l'exposition simultanée aux nombreux agents chimiques ne peuvent pas être prédits sur la base de leurs effets individuels (Johnson et Morata, 2010). Souvent les effets d'exposition à plusieurs agents dépassent la simple addition des effets produits par la monoexposition à chaque agent (Humes, 1984). Puisque le bruit est l'exposition la plus répandue qui provoque une perte auditive chez les humains, le CES VLEP a souhaité accorder une attention spéciale à l'exposition combinée au bruit et aux agents ototoxiques.

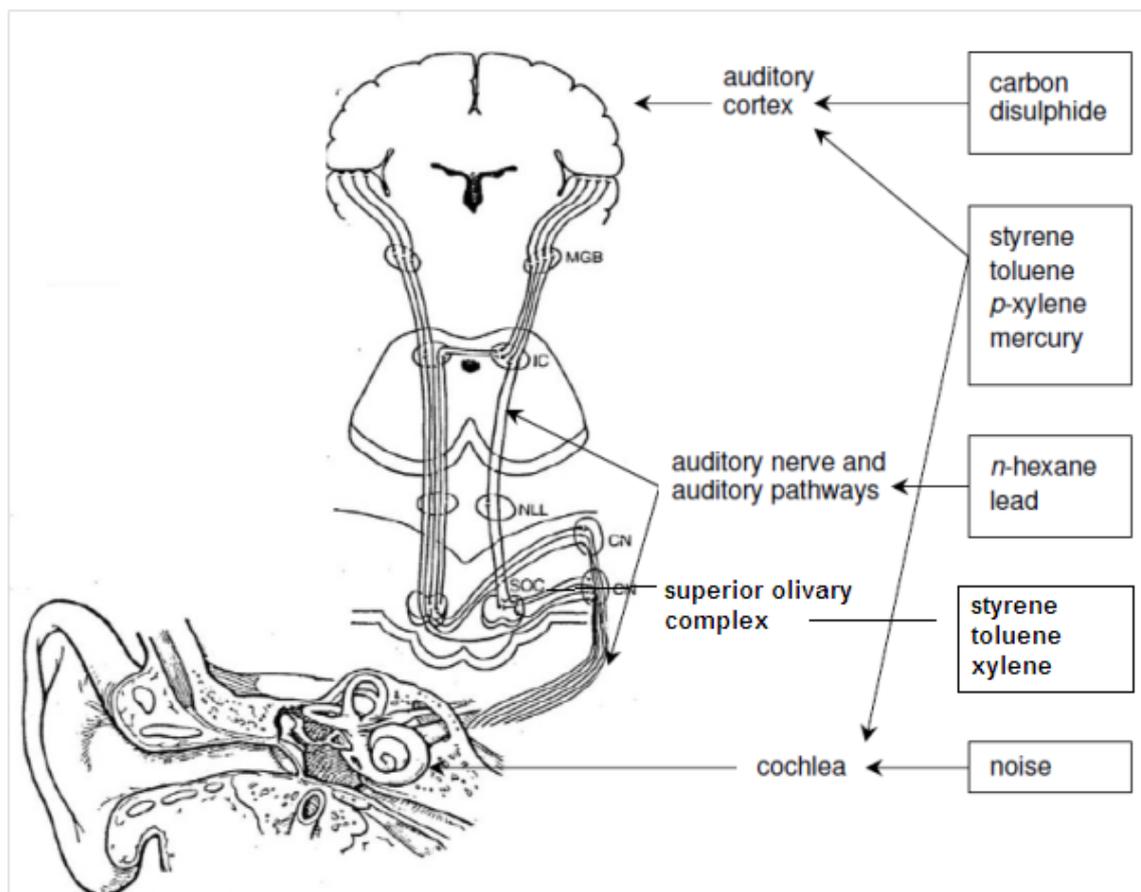


Figure 4 : Schéma du système auditif indiquant les sites d'action de certains produits chimiques (adapté depuis Johnson et Morata, 2010)

10.3. Place de la mention « ototoxique » dans la construction de la VLEP

L'attribution de la mention « ototoxique » par le CES VLEP a pour objectif de signaler un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance afin que les préventeurs puissent mettre en place des mesures appropriées (collective, individuelle et/ou médicale).

Elle constitue ainsi un outil qui permet d'identifier clairement pour ces substances la nécessité de prendre en compte lors de l'évaluation des risques les éventuels effets sur la santé des travailleurs qui pourraient résulter d'interactions entre le bruit et les substances ototoxiques conformément aux prescriptions minimales et aux exigences de sécurité prévues dans la directive européenne 2003/10/CE relatives à l'exposition des travailleurs au bruit et à ce qui figure à l'article R4433-5 du code du travail.

Position du CES

Le CES recommande :

- d'introduire une mention « ototoxique », signalant un risque d'atteinte auditive en cas de coexposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) ;
- d'attribuer cette mention aux substances chimiques pour lesquelles il existe un certain niveau de preuve sur leur éventuel effet ototoxique en cas de coexposition au bruit ;
- de conduire des recherches afin de mieux caractériser les risques associés à la coexposition au bruit et aux agents ototoxiques ;
- de mener des études complémentaires afin de déterminer clairement les limites d'exposition, les effets de pics de concentration, le type de surveillance médicale à proposer et les intervalles entre les tests auditifs nécessaires pour toute substance identifiée comme ototoxique.

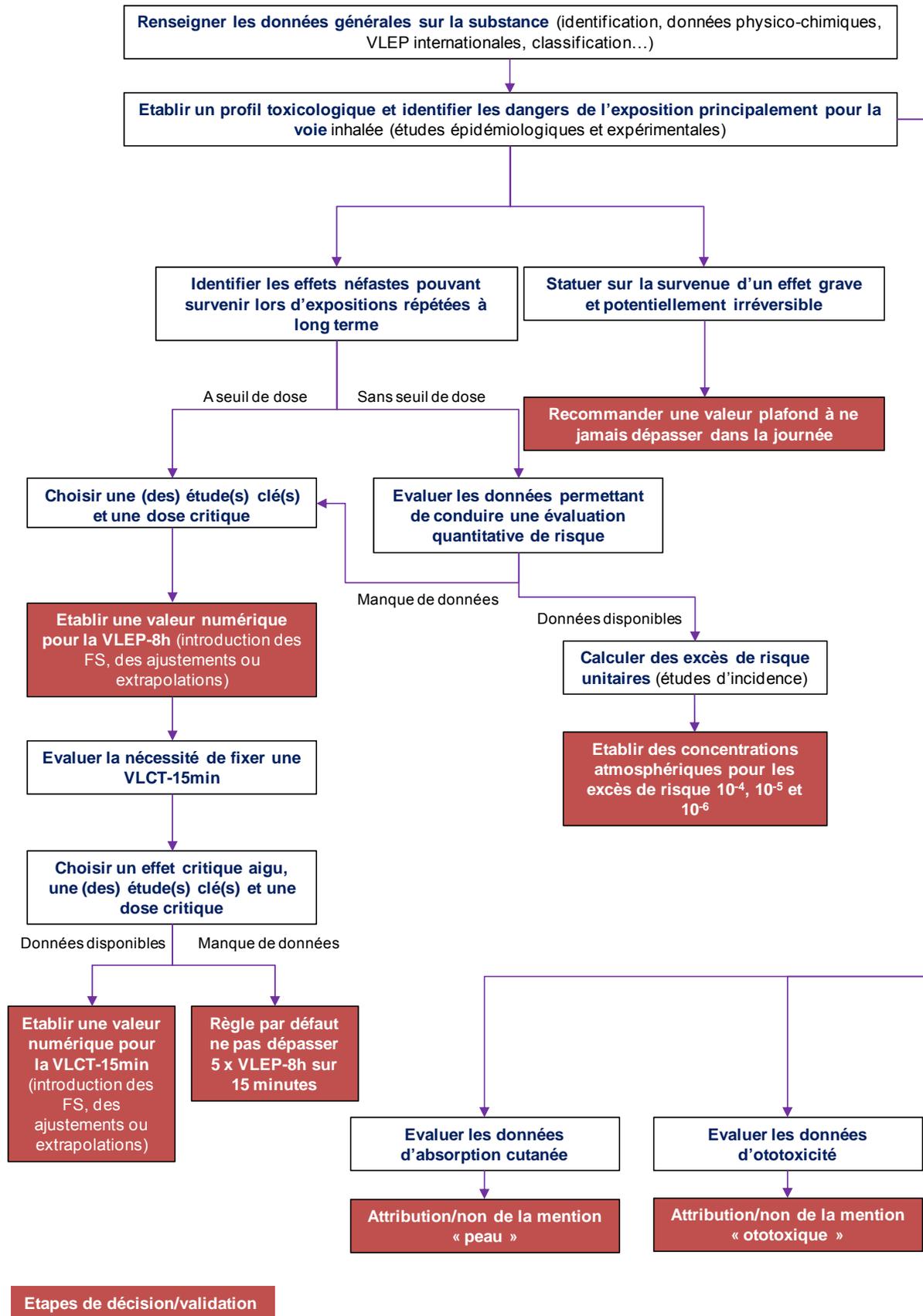


Figure 5 : arbre décisionnel pour la construction des VLEP

11. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Afsset. (2010). Méthode de construction d'une valeur toxicologique de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 23 p.
- Afsset. (2009). Recommandations en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1). Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 107 p.
- Anses. (2013a). Document repère pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 69 p.
- Anses. (2013b). Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant ou corrosif. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 44 p.
- Anses. (2014). Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant ou corrosif. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 50 p.
- Anses. (2010). Recommandation en vue de limiter l'importance et du nombre de pics d'exposition dans une journée (partie 2). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail: Maisons-Alfort, Fr. 36 p.
- Boeniger MF. (2003). Occupational dermatotoxicology: Significance of skin exposure in the workplace. In 'Modern industrial hygiene, volume 2'. American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 771: 47-134.
- Bonvallet N and Dor F. (2002). Analyse des méthodes d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) : une aide à la sélection ? Environnement Risques et Santé; 1(3): 178-183.
- Boobis AR, Cohen SM, Dellarco V, McGregor D, Meek ME, Vickers C, et al. (2006). IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. Crit Rev Toxicol; 36(10): 781-792.
- Boobis AR, Doe JE, Heinrich-Hirsch B, Meek ME, Munn S, Ruchirawat M, et al. (2008). IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans. Crit Rev Toxicol; 38(2): 87-96.
- Bos PM, Brouwer D, Stevenson H, Boogaard PJ, de Kort WL, Van Hemmen J. (1998). Proposal for the assessment of quantitative dermal exposure limits in occupational environments: Part 1. Development of a concept to derive a quantitative dermal occupational exposure limit. Occup Environ Med; 55(12): 795-804.
- Calabrese EJ. (2009). The road to linearity: why linearity at low doses became the basis for carcinogen risk assessment. Arch Toxicol; 83(3): 203-25.
- Dourson ML and Stara JL. (1983). Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regul Toxicol. Pharmacol; 3(3): 224-238.
- Drexler H. (1998). Assignment of skin notation for MAK values and its legal consequences in Germany. Int Arch Occup Environ Health; 71: 503-505.
- ECETOC. (1993). Strategy for assigning a 'skin notation. ECETOC document n°31. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels. 12 p.
- ECETOC. (1995). Assessment factors in human health risk assessment. Technical report n°86. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels. 90 p.

- European Parliament. (2008). Regulation (EC) no 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 december 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1994/45EC, and amending Regulation (EC) no 1907/2006. Official Journal of the European Union L 353/1 (dec. 16th, 2008).
- Falson-Rieg F, Faivre F, Pirot F. (2004). Nouvelles formes médicamenteuses. Editions Médicales Internationales, Cachan. 320 p.
- Fenske RA. (2000). Dermal exposure - a decade of real progress. *Ann Occup Hyg*; 44(7): 489-491.
- Goldbohm RA, Tielemans EL, Heederik D, et al. (2006). Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an example on chromium. *Regul Toxicol Pharmacol*; 44(3): 294-310.
- Greim H and Snyder R. (2008). Toxicology and risk assessment, A Comprehensive Introduction. John Wiley & Sons Ltd. editors, Chichester. 698 p.
- Guyton KZ, Barone S Jr, Brown RC, Euling SY, Jinot J, Makris S. (2008). Mode of action frameworks: a critical analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*; 11(1): 16-31.
- Hill BA. (1965). The environment and disease: Association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*; 58: 295-300.
- Holsapple MP, Wallace KB. (2008). Dose response considerations in risk assessment - an overview of recent ILSI activities. *Toxicol Lett*; 180(2): 85-92.
- Humes LE. (1984). Noise-induced hearing loss as influenced by other agents and by some physical characteristics of the individual. *J Acoust Soc Am*; 76: 1318-1329.
- IARC. (2006). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans – Preamble. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 27 p.
- IARC. (1992). IARC Scientific Publications n°116 - Mechanisms of carcinogenesis in risk identification. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 608 p.
- IHCP. European chemical substances information system (ESIS). Institute for Health and Consumer Protection. Available on website <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>.
- INRS. (2013). Base de données Tableaux des maladies professionnelles. Institut National de Recherche et de Sécurité, Paris. Available on website <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/mp.html> consulted oct. 29th 2013.
- Johanson G, Rauma. (2008). Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list. Goteborg University, Goteborg. 235 p.
- Johnson AC and Morata T. (2010) The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. Goteborg University, Goteborg. 190 p.
- Kalberlah F and Schneider K. (1998). Quantification of extrapolation factors: Final Report Research Project N°116 06 113 of the Federal Agency. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven. 200 p.
- Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. (1997). A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol*;25(1):1-5.
- Lewandowski TA and Rhomberg LR. (2005). A proposed methodology for selecting inhalation unit risk value for use in risk assessment. *Reg Toxicol Pharmacol*; 41(1): 39-54.
- Lewis SC, Lynch JR and Nikiforov AI. (1990). A new approach to deriving community exposure guidelines from 'no-observed-adverse-effect levels.' *Regul Toxicol Pharmacol*; 11(3): 314-330.
- Lu FC. (1988). Inception, evolution and application. *Regul Toxicol Pharmacol*; 8: 45-60.

- Mohamed S. (1995). EPA uncertainty factor workshop. *Hum Ecol Risk Assess*; 1(5): 459–662.
- National Research Council. (1993). Guidelines for developing community emergency exposure levels for hazardous substances. National Academy Press, Washington. 130 p.
- Nielsen GD and Ovrebo. (2008). Background, approaches and recent trends for setting health-based occupational exposure limits: a mini-review. *Regul Toxicol Pharmacol*; 51(3): 253-269.
- Nielsen JB and Grandjean P. (2004). Criteria for skin notation in different countries. *Am J Ind Med*; 45(3): 275-280.
- NIOSH. (2009). Current intelligence bulletin 61: A strategy for assigning new NIOSH skin notations. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati. 80 p.
- OCDE. (1993). Essai n°453: Etudes combinées de toxicité chronique et de cancérogénèse in 'Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Section 4: effets sur la santé'. Organisation de coopération et de développement économique, Paris. p. 21.
- OEHHA. (2000). Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part III: Technical support document for the determination of noncancer chronic reference exposure levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Oakland. 41 p.
- Semple S. (2004). Dermal exposure to chemicals in the workplace: just how important is skin absorption. *Occup Environ Med*; 61: 376-382.
- Stevenson H, Bos PMJ, de Raat WK. (1995). Review of applied factors to derive health based recommended exposure levels. TNO Report No V95.092. TNO Nutrition and Food Research, Zeist.
- ten Berge WF, Zwart A, Appelman LM. (1986). Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *J Hazard Mater*; 13(3):301-309.
- US-EPA. (1996). Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. United-States Environmental Protection Agency, Washington. 172 p.
- US-EPA. (1994a). Health effects assessment summary tables. United-States Environmental Protection Agency, Washington. 316 p.
- US-EPA. (1994b). Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. Environmental Protection Agency, Washington. 409 p.
- US-EPA. (1992). Dermal exposure assessment: principles and applications. United-States Environmental Protection Agency, Washington. 334 p.
- US-EPA. (1989). Risk Assessment Guidance for Superfund (RAGS), Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part A). United-States Environmental Protection Agency, Washington. 291 p.
- Viala A and Botta A. (2005). Toxicologie (2° Ed.). Edition Lavoisier, Paris. 1096 p.
- Walsh P and Bouchard M. (2002). Critères de qualité de l'air - Méthode de détermination. Gouvernement du Québec, Ministère de l'environnement. 46 p. Available on website <http://www.mddep.gouv.qc.ca/air/criteres/methodes.pdf> consulted oct. 29th, 2013.
- WHO. (1994). IPCS Environmental Health Criteria 170: Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health based exposure limits. World Health Organization: Geneva. Available on website <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm> consulted oct. 29th, 2013.
- WHO. (2001). Integrated risk assessment: Report for the WHO/UNEP/ILO international programme on chemical safety. World Health Organisation, Geneva. Available on website <http://apps.who.int/iris/handle/10665/67358> consulted oct 29th, 2013.
- WHO. (1987). European Series n° 23 - Air quality guidelines for Europe. World Health Organisation Regional Publications, Copenhagen. 426 p.

WHO. (2003). Technical meeting on exposure-response relationships of noise on health indicators. World Health Organization Regional Office for Europe, Bonn Office. 35 p. Available on website http://www.osman.es/contenido/profesionales/guia_WHO_technical_meeting.pdf consulted oct. 29th, 2013.

WHO. (2006). Environmental Health Criteria 235 : Dermal absorption. World Health Organization, Geneva. 217 p.

Williams DE, Orner G, Willard KD, et al. (2009). Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and ultra-low dose cancer studies. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*; 149(2): 175-181.

Annexe A1 : Grille de lecture des études toxicologiques in vivo (Afsset, 2010)

Pour la description des études toxicologiques, il est proposé de se référer à une grille de lecture des études toxicologiques inspirée de la démarche proposée par Lewandowski et Rhomberg (2004). L'objectif est de présenter de manière structurée et systématique les informations devant être rapportées dans les tableaux de recueil de données.

Conception de l'étude

- Conception de l'étude toxicologique : répond-elle à un cadre méthodologique reconnu ou à une méthode standardisée (guidelines de l'OCDE, protocole réglementaire...) ?
- L'étude a-t-elle été conduite selon les recommandations émises par les BPL ?
- Des informations précises sont-elles données concernant l'espèce, la race, la souche, le sexe et l'âge des animaux utilisés ?
- Quel est le nombre d'animaux testés ?
- Quelles sont les gammes et le nombre de doses testées ? Quelle est la durée et la fréquence d'administration ?
- La DMT (Dose Maximale Tolérée) est-elle dépassée dans le cadre de cette étude ?
- Quelle est la pureté de la substance testée ? son caractère volatil ? sa stabilité dans le milieu d'exposition choisi ? sa composition et son origine ?
- La voie d'administration est-elle définie ? Le véhicule utilisé est-il précisé ? Dans le cas d'une exposition par voie orale, s'agit-il d'une administration via la nourriture ou d'un gavage ? Quelle est la composition du régime alimentaire des animaux ?
- Quelles sont les maladies ou infections recensées dans la population animale soumise à expérimentation ?
- Le schéma de conduite de l'étude est-il défini et décrit ?
- L'exposition à la substance testée est-elle mesurée (précision de la dose administrée) ?

Données collectées chez l'animal : mesure des effets toxicologiques

- Quelles sont les données collectées (analyses hématologiques, biochimiques, poids des organes, observations et caractérisations anatomopathologiques...) ?
- Le domaine d'observation est-il défini *a priori* ? Quel est le degré de précision et de définition des effets mesurés ?
- L'adéquation des moyens mis en œuvre pour les mesures sont-ils précisés (détection certaine, incertitudes assorties...) ? Les méthodes d'analyse sont-elles décrites ?
- Quel est le degré de précision dans l'enregistrement des effets toxicologiques et des observations cliniques observés ? Quel est le degré de description des effets observés ?

Durée de l'étude

- Dans le cas d'une étude de cancérogenèse, quelle est la durée exacte de l'expérimentation ?
- Des informations sont-elles données sur des évènements imprévus intercurrents chez

l'animal (épidémie, mort prématurée...) ? Si oui, comment ces données influencent-elles l'évaluation globale des résultats obtenus ?

- Des informations sont-elles données sur des évènements imprévus intercurrents relatifs à la conduite de l'étude (manquement dans l'administration régulière de la substance, contrôle de la température non maintenu...) ? Si oui, comment ces données influencent-elles l'évaluation globale des résultats obtenus ?

Interprétation des résultats

- Les résultats observés correspondent-ils à tous les domaines d'observation initialement définis ? Sinon, quelles en sont les raisons ?
- Des données témoins concurrentes à l'étude sont-elles disponibles ?
- Les données historiques du laboratoire sont-elles disponibles ?
- Des informations sont-elles disponibles sur les doses administrées (avec si possible les résultats du contrôle d'analyse chimique) ?
- Existe-t-il une relation dose-effet ou dose-réponse ?

Annexe A2 : Grille de lecture des études épidémiologiques

Auteur, date, nom de l'étude et autres paramètres d'identification	<i>Tous éléments permettant l'identification de l'étude afin de pouvoir s'y référer au besoin et de pouvoir la citer</i>
Objectifs de l'étude	<i>Etude analytique, étude descriptive ; Contexte, objectifs de l'étude et/ou les hypothèses testées Toxicité aiguë (sensibilité, irritation, sensibilisation) ou chronique (cancérogénicité, reprotoxicité –fertilité ou développement-)</i>
Type d'étude	<i>Choix du type d'étude (cohorte, cas-témoins, étude transversale, méta-analyses, rapport de cas...)</i>
Paramètres de santé étudiés ou pathologie étudiée	<i>Définition de l'/les effet(s) sanitaire(s) étudié(s) Description de la mesure de l'effet sanitaire</i>
Population	<i>Critères de sélection de la population étudiée : <u>Cohorte</u> inclusion/ exclusion Industrie Pays Mode de recrutement : volontariat, ... Description sociodémographique, sex-ratio, âge <u>Cas-témoins</u> choix des cas et des témoins : description précise, taille des groupes, origine des sujets...</i>
Substance étudiée	<i>Caractérisation de la substance ou du groupe de substance : définition, type d'indicateur (biomarqueur, métabolite ...)</i>
Description des groupes d'exposition (exposé, non exposé en fonction des niveaux d'exposition)	<i>Effectifs, âge, sexe, dose...</i>
Voie d'exposition (et modalités si essais cliniques)	<i>Voie respiratoire, cutanée, digestive...</i>
Méthodes d'évaluations des expositions	<i>Matrice emploi-exposition, Expertise individuelle des dossiers, Déclarations des sujets ou des proches, évaluation quantitative des expositions (méthodes de prélèvements)</i>

Séquence dans le temps	<i>Exposition précédent les effets observés ?</i>
Indicateurs d'exposition (ou paramètres)	<i>Probabilité d'exposition Fréquence d'exposition Niveau d'exposition : Données semi-quantitatives, quantitatives (moyenne géométrique ou arithmétique, intervalle de confiance, étendue – maximum, minimum -)... Durée d'exposition Exposition cumulée</i>
Puissance de l'étude à posteriori	<i>Calcul a posteriori de la puissance Autres éléments de discussion : variabilité de l'exposition dans la population source, surappariement ou surajustement...</i>
Informations complémentaires	<i>Méthodes de traitement des données, pour retrouver les données manquantes Mention de biais de sélection, de classement ... Modalités de l'essai clinique (randomisation, double aveugle...) Discussion des incertitudes liées aux mesures d'exposition</i>
Facteurs de confusion	<i>Notifié ceux qui ont été pris en compte Moyens de contrôle : stratification ou autre moyen statistique</i>
Force de l'association observée	<i>Risques relatifs, Odds ratio...</i>
Relation dose réponse	<i>Toute information en rapport à la relation dose réponse</i>
Qualité de l'étude	<i>Biais de sélection, erreurs de classement, prise en compte des facteurs de confusion...</i>
Méthode d'analyse statistique	<i>Type de test, uni ou bilatéral</i>

Annexe A3 : Evaluation des études de toxicité selon Klimisch

Les études toxicologiques doivent permettre d'identifier les effets résultant de l'exposition à la substance, les caractéristiques histologiques, et d'établir des relations dose-effet. L'OCDE a développé depuis 1981 des lignes directrices pour les essais des produits chimiques. Une des thématiques du programme concerne les effets sur la santé. Des protocoles expérimentaux standardisés sont ainsi proposés par l'OCDE afin d'évaluer correctement les différents effets concernés et les relations dose-effet quand elles existent. L'utilisation de ces protocoles standardisés permet de s'assurer de la qualité scientifique d'une étude et de sa reproductibilité.

En comparant les études à ces lignes directrices, il est possible d'évaluer leur qualité et de comparer plusieurs études entre elles afin de sélectionner celles considérées comme de meilleure qualité scientifique ou tout du moins de donner plus de poids à celle jugée la plus fiable et la plus pertinente. Dans le cadre de la construction d'une VLEP, il est souhaitable que les études expérimentales retenues suivent les lignes directrices de l'OCDE ou en soient proches. Elles peuvent également suivre d'autres lignes directrices proposées par des organismes reconnus dans le domaine de la toxicologie (par exemple, le National Toxicology Program).

Toutefois, les études disponibles dans la littérature peuvent être anciennes et ne pas forcément respecter les lignes directrices de l'OCDE. Devant cet état de fait, il convient alors de considérer la qualité des études sur la base d'autres critères pertinents, comme la pureté de la substance testée, l'espèce des animaux étudiés, les conditions du test ou la durée de l'exposition. C'est ce que propose l'évaluation selon Klimisch et al., (1997). De nombreuses autres méthodes ont été proposées dans la littérature scientifique pour évaluer la qualité des études, mais elles ne seront pas détaillées ici. En effet, le choix de retenir l'évaluation de Klimisch est fondé sur le fait que ce système de cotation est assez récent, reconnu et validé au niveau européen et international et est le plus utilisé en pratique dans le domaine de l'évaluation réglementaire des substances chimiques (TGD, OCDE, US-EPA, REACH).

Dans l'approche de Klimisch et al., lorsque l'étude ne répond pas aux protocoles standardisés de l'OCDE, sa fiabilité est déterminée selon les critères suivants :

- Type d'animaux testés (espèces, souches, sexe, âge) ;
- Composition, pureté et origine de la substance ;
- But des investigations (observations histopathologiques, cliniques, etc.) ;
- Précision de la description des lésions observées ;
- Présence d'un groupe contrôle ou contrôle historique ;
- Description des conditions du test ;
- Description des voies et doses administrées ;
- Identification d'une relation dose-réponse si possible ;
- Description et pertinence des méthodes statistiques utilisées ;
- Informations sur la période d'investigation pendant la vie de l'animal ;
- Informations sur les conditions de vie des animaux (notamment alimentation).

Klimisch et al. (1997) ont alors établi une cotation des études expérimentales en prenant en compte la fiabilité des études (méthodes standardisées, B.P.L. (Bonnes Pratiques de Laboratoire)), le détail de description de la publication ainsi que la pertinence et l'utilité des données dans le cadre de l'évaluation du risque. Cette cotation est comprise entre 1 et 4. Le détail

de ces cotations est rappelé ci-après et le tableau 1 présente les critères permettant cette cotation :

- Cotation 1 : Valide sans restriction
- Cotation 2 : Valide avec restrictions
- Cotation 3 : Non valide
- Cotation 4 : Non évaluable

Les études les plus pertinentes décrivent avec précision la nature de l'effet toxique, le nombre et le pourcentage d'animaux concernés par les effets observés ainsi que les conditions de l'exposition (durée - concentration).

Lors de la construction des VLEP, les études expérimentales retenues, mais ne suivant pas les lignes directrices de l'OCDE, doivent être examinées et cotées selon la méthode de Klimisch. Il est alors conseillé de prendre en compte uniquement les études expérimentales cotées 1 et 2.

Tableau 3 : critères pour la cotation de Klimisch et al. (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
1a	Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
1b	Comparable to guideline study
1c	Protocole en accord avec une méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
1d	Protocole en accord avec les méthodes standards scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé
2	Valide avec restriction
2a	Etude standardisée sans documentation détaillée
2b	Etude standardisée avec restrictions acceptables
2c	Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
2d	Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
2e	Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
2f	Méthode de calcul acceptée
2g	Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
3	Non valide
3a	Document insuffisant pour l'évaluation
3b	Déficiences méthodologiques significatives
3c	Protocole inconcevable
4	Non évaluable
4a	Résumé
4b	Littérature secondaire
4c	Référence originale non disponible
4d	Référence originale dans un autre langage que le langage international (anglais)
4e	Documentation insuffisante pour l'évaluation

Annexe A4 : Grille d'analyse des tests in vitro de génotoxicité / mutagénicité

Afin d'évaluer la qualité et la pertinence des tests de génotoxicité, des informations et des données sont nécessaires dans le cadre des études menées *in vitro* (hors méthodes standard de reconnaissance nationale ou internationale). Ces critères sont proposés notamment par le système de cotation de Klimisch, un TGD (Technical Guidance Document) et par d'autres organismes internationaux.

Quel est le degré de pureté de la substance testée ? Sa composition et son origine ?

Les propriétés physico-chimiques de la substance sont-ils précisés (pH, solubilité de la substance, stabilité, volatilité...) ?

Les propriétés physico-chimiques, l'osmolarité du mélange ou de l'excipient utilisé sont-ils précisés ?

Le choix de l'espèce animale ou de la souche cellulaire testée est-il précisé et justifié ? Les conditions de bioactivation sont-elles précisées ? Si un OGM est utilisé, des informations qualitatives ou mécanistes sont-elles disponibles pour interpréter un autre test ?

Le choix du matériel et de la méthode est-il défini précisément ?

Doses testées : les mécanismes sont-ils identiques à toutes les doses (présence d'une cytotoxicité à des doses trop élevées non spécifique à la génotoxicité de la substance) ?

Y a-t-il des données sur le rapport dose-concentration dans le système test ?

Dans le cas de mise en évidence d'effets prolifératifs, s'agit-il d'une action sur la régulation de la mitose (effets mitogènes) ou d'une régénération suite à une cytotoxicité ?

Des données sur les effets indésirables pouvant avoir un effet sur les résultats de l'étude (solubilité, impuretés, variation de pH, impact sur l'osmolarité...) sont-elles disponibles ?

Quel est le taux de validation de la méthode du test ? Respecte-t-il les BPL, les guidelines validés par la communauté scientifique internationale ?

Des références prouvant l'adéquation de la méthode employée sont-elles disponibles ?

Des contrôles positifs et négatifs sont-ils utilisés ? Quel est le degré de description de ces contrôles ?

Peut-on définir une relation dose-réponse ? Quelle est la force des associations ?

Annexe A5 : Lignes directrices pour juger de la pertinence des articles traitant de l'absorption cutanée

Evaluation *in vivo* :

- homme
- animal (cochon, rat Hairless...)
- état de la peau
- surface d'application connue
- quantité de substance appliquée par unité de surface de peau (*finite dose*, *infinite dose*)
- état physique de la substance lors de l'étude (solide, liquide, gaz)
- excipient donneur: eau, autre (surfactif, solvant)
- concentration en substance dans l'excipient par unité de surface de peau
- conditions occlusives ou non sur la peau
- durée de l'étude : 24h
- paramètres mesurés :
 - o quantité restante en surface de la peau au temps t d'application ;
 - o distribution dans les différentes structures de la peau (*stratum corneum*, épiderme, derme) au temps t si expérimentation sur animal ;
 - o cinétique de concentration plasmatique pendant la durée de l'expérimentation ;
 - o identification et dosage des métabolites.

Evaluation *ex vivo* :

- cellules de diffusion bicompartimentales (type cellule de Franz) de géométrie connue (volumes, surface de contact) statique ou dynamique.
- peau entière: homme, animal (cochon, rat Hairless)
- surface d'application
- quantité de substance appliquée par unité de surface de peau (*finite dose*, *infinite dose*)
- état physique de la substance lors de l'étude (solide, liquide, gaz)
- excipient donneur: eau, autre (surfactif, solvant)
- concentration en substance dans l'excipient par unité de surface de peau
- donneur en conditions occlusives ou non
- compartiment receveur : solution aqueuse de chlorure de sodium (0.9%) et albumine si produit très lipophile, maintien des conditions *sink* pendant l'expérimentation, température 35-37°C, agitation suffisante
- durée de l'étude : 8h à 24h
- paramètres mesurés :

- quantité restante en surface de la peau au temps t d'application
- distribution dans les différentes structures de la peau (*stratum corneum*, épiderme, derme) au temps t
- cinétique de concentration dans le receveur pendant la durée de l'expérimentation
- flux de transfert à travers la peau
- coefficients de partage peau/excipient, peau/receveur
- métabolites dans le derme et receveur aux temps courts (< 6h)

Travaux et résultats inutiles dans l'objectif d'attribution de la mention Peau-Absorption cutanée :

- études *ex vivo* avec membranes synthétiques, peaux reconstruites, *stratum corneum* seul, peau strippée, mue de serpent
- études *ex vivo* avec receveur contenant éthanol, surfactif
- temps d'étude très courts occultant effet réservoir cutané
- résultats relatifs :
 - % d'absorption se référant à une autre voie d'absorption (orale, pulmonaire) ;
 - % d'absorption se référant à une dose déposée non précisée ;
 - coefficient de perméabilité cutanée (Flux transcutané/concentration dans le donneur) ;
 - rapport d'effet enhancer avec les coefficients de perméabilité.

Listes de recommandations actuelles concernant l'absorption cutanée (références méthodologiques) :

OEC/OCDE 427 (2004) : Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques ; absorption cutanée : méthode *in vivo*

OEC/OCDE 428 (2004) : Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques ; absorption cutanée : méthode *in vitro*

OECD Series on testing and assessment Number 28: Guidance document for the conduction of skin absorption studies

European Commission/ Health & Consumer protection Directorate-General Scientific Committee on Consumer Products /0970/06 : Opinion on Basic criteria for the *in vitro* assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients (28 March 2006).

Annexe A6 : Exemples de quelques substances connues pour leur ototoxicité (Johnson et Morata, 2010)

Les produits chimiques ayant des propriétés ototoxiques confirmées, et qui sont couramment utilisés en milieu professionnel, sont énumérés dans le tableau ci dessous.

Classe de substances chimiques	Exemples
Solvants organiques	Styrène, toluène, p-xylène, éthylbenzène, chlorobenzène, trichloroéthylène, n-hexane, n-heptane, disulfure de carbone, mélanges de solvants
Métaux	Plomb, mercure, organoétains
Asphyxiants	Monoxyde de carbone, cyanure d'hydrogène, acrylonitrile, 3,3'-iminodipropionitrile
Autres substances	Pesticides (organophosphorés, paraquat, pyréthrinoïdes, hexachlorobenzène), polychlorobiphényles

1 **Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des**
2 **niveaux d'exposition sur les lieux de travail**

1. OBJECTIFS ET PRINCIPE GENERAL

1.1. Définitions préalables

Protocole

Ce terme désigne les modes opératoires publiés par des organismes reconnus.

Méthode

Ce terme désigne le principe d'une méthode de mesure d'un polluant dans l'air des lieux de travail. Il englobe la technique de prélèvement et la technique d'analyse.

Par exemple : prélèvement à l'aide d'une pompe sur un tube adsorbant charbon actif, désorption CS₂ et analyse par GC/FID.

Une même méthode peut être décrite dans différents protocoles.

1.2. Objectifs

Les méthodes de mesure de la concentration d'une substance dans l'air des lieux de travail sont évaluées de manière à recommander une ou plusieurs méthodes de référence permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les valeurs limites d'exposition professionnelle recommandées par le CES VLEP.

L'objectif n'est pas de classer l'ensemble des méthodes selon un système de notation chiffrée mais plutôt de présenter de manière structurée et systématique les critères permettant d'arriver à une recommandation de méthodes qui soit fondée sur un jugement scientifique. Les méthodes peuvent être classées en quatre catégories en fonction de leur niveau de validation :

- catégorie 1A : méthodes reconnues et validées ;
- catégorie 1B : méthodes partiellement validées ;
- catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- catégorie 3 : méthode non adaptée, des critères essentiels de validation sont absents ou inappropriés.

L'existence d'une méthode de mesure physique validée ou possibilité de mise au point d'une méthode de mesure validée avec un calendrier relativement précis (entrée en vigueur de la VLEP selon ce calendrier) est un des trois critères retenus par le Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT) pour établir une valeur limite d'exposition professionnelle contraignante. Ce critère implique que :

- les méthodes classées en catégories 1A et 1B sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes ;
- les méthodes de catégorie 2 nécessitent une validation complémentaire pour juger de leur applicabilité pour le contrôle d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence d'étude complémentaire, elles sont recommandées pour le contrôle d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives ;
- Les méthodes de catégorie 3 ne permettent pas de contrôler l'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes ou indicatives.

1.3. Principe général

La méthodologie générale consiste à :

- Recenser les différents protocoles de mesure du polluant dans l'air des lieux de travail ;
- Identifier les différentes méthodes disponibles en regroupant les protocoles similaires ;
- Préévaluer les méthodes en recherchant les critères d'exclusion qui conduisent automatiquement à un classement en catégorie 3 de façon à éviter une analyse plus approfondie alors inutile ;
- Pour les méthodes non préclassées en catégorie 3 :
 - Répertorier différents paramètres visant à évaluer la technique de prélèvement, la technique d'analyse et les performances de la méthode globale ;
 - Evaluer chaque méthode au regard de la conformité aux exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482⁹ et des critères de décision détaillés plus loin dans le document ;
 - Classer chaque méthode en 3 catégories en fonction de l'évaluation précédente :
 - Catégorie 1A : méthodes reconnues et validées
 - Catégorie 1B : méthodes partiellement validées
 - Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités).
- Recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations à des fins de comparaison aux VLEP.

⁹

La norme NF EN 482, stipule les exigences générales de performance pour les procédures servant à déterminer la concentration des agents chimiques dans les atmosphères des lieux de travail.

2. METHODOLOGIE DETAILLEE

2.1. Recensement des protocoles

Les protocoles doivent être publiés dans une source reconnue et doivent permettre l'évaluation de l'exposition professionnelle c'est-à-dire mettant en œuvre des méthodes de mesure individuelle.

Les protocoles spécifiant des mesures à poste fixe uniquement, des mesures environnementales ou des mesures de la qualité de l'air intérieur ne sont pas pris en compte. Néanmoins, ils pourront être recensés et détaillés s'il n'existe pas de protocole de mesure individuelle suffisamment validé.

Les principales sources consultées sont les suivantes (liste non exhaustive) :

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol) <http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/analytical_methods/index.jsp
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo) http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.a82abc159115c8090128ca10060961ca/?vgn_extoid=f6a8908b51593110VgnVCM100000dc0ca8c0RCRD
- UK : HSE (Health and Safety Executive) <http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Allemagne : IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung)
- IFA-Arbeitsmappe Messung von Gefahrstoffen <http://www.ifa-arbeitsmappedigital.de/sg/9/inhalt.html>
- Allemagne : The MAK Collection for Occupational Health and Safety – Air Monitoring Methods <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>
- USA : NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA : OSHA (Occupational Safety and Health Administration) <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>
- Si besoin, la littérature scientifique internationale pertinente.

Organismes de normalisation :

- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>
- ISO : Normes préparées ou examinées par le sous comité TC 146/SC 2 « atmosphères des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.iso.org>

2.2. Identification des méthodes disponibles

Les différentes méthodes sont identifiées au travers des protocoles recensés.

Les protocoles sont dits similaires lorsqu'ils mettent en œuvre une même méthode de mesure, c'est-à-dire que le dispositif de prélèvement, la technique de désorption ou minéralisation et la technique d'analyse sont analogues.

2.3. Recherche des critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les critères qui conduisent au classement de la méthode en catégorie 3, c'est-à-dire que la méthode n'est pas adaptée à l'évaluation des expositions professionnelles au regard des VLEP recommandées par le CES VLEP.

Hormis pour le cas des valeurs plafond (Cf. suivi des valeurs plafond plus bas), ces critères d'exclusion sont les suivants (Cf. aussi tableaux 6 et 7) :

- concernant le prélèvement :
 - prélèvement non individuel
 - support de prélèvement inadapté aux états dans lesquels se trouve l'agent chimique à la pression atmosphérique et à température ambiante (20-25°C) : cas notamment des phases mixtes gaz-vapeur/aérosol solide ou liquide
 - support de prélèvement inadapté à la fraction à prélever
 - absence d'étude de la capacité de piégeage ou de la rétention
 - débit d'échantillonnage pour les supports passifs calculé et non déterminé expérimentalement
 - absence de donnée sur la conservation des échantillons (ou taux de récupération insuffisant) ou durée de conservation des échantillons inférieure à 2 jours.
- concernant l'analyse :
 - technique d'analyse inadaptée au regard de l'agent chimique à doser
 - étendue de mesure et limites de quantification inadaptées
 - rendement d'adsorption/désorption non déterminé ou insuffisant
- concernant la performance de la méthode globale :
 - absence de donnée relative à l'incertitude de la méthode ou incertitude élargie non-conforme aux exigences de la norme NF EN 482.

Dès lors qu'un de ces critères est rencontré, la méthode est classée en catégorie 3 et ne fait pas l'objet d'une évaluation détaillée.

2.4. Inventaire des différents paramètres nécessaires à l'évaluation

Si aucun critère d'exclusion n'a pu être établi, alors la méthode fait l'objet d'une évaluation détaillée.

Pour réaliser cette évaluation, différents paramètres sont répertoriés à partir des protocoles similaires décrivant la méthode.

Ce recensement est effectué à l'aide des 3 tableaux suivants :

Tableau 4 : Paramètres descriptifs

METHODE n°X		Brève description de la méthode	
DESCRIPTION			
Paramètres		Protocole 1	Protocole 2
Gaz/vapeur – Aérosol - Mixte		<i>Préciser s'il s'agit de la forme gazeuse ou particulaire, ou les deux. Dans le cas d'aérosol préciser la fraction conventionnelle prélevée.</i>	-
Prélèvement	Actif / passif	<i>Préciser si le prélèvement est actif (passage d'un flux d'air au moyen d'une pompe) ou d'un prélèvement passif (diffusion de l'air au travers du média)</i>	-
	Système de prélèvement	<i>Préciser le système de prélèvement (cassette fermée, tube, cyclone...), la nature du support de prélèvement (filtre fibre de verre, charbon actif...) et ses caractéristiques (diamètre, quantité d'adsorbant...)</i>	-
	Débit	<i>Préciser le débit recommandé. Dans le cas de prélèvement passif, préciser le débit d'échantillonnage (si le débit d'échantillonnage est donné par le fabricant, noter (F) ; ou si l'on dispose des données de validation expérimentale, noter (Ex))</i>	-
	Volume	<i>Préciser le volume d'air recommandé</i>	-
	Durée	<i>Préciser la durée d'échantillonnage recommandée.</i>	-
Analyse	Préparation échantillon	<i>Préciser les conditions de préparation de l'échantillon : désorption/dissolution (nature du solvant, dissolution du filtre/cassette, désorption thermique...)</i>	-
	Technique d'analyse	<i>Préciser la technique d'analyse utilisée : GC, HPLC, ICP, chromatographie ionique...</i>	-
	Paramètres analytiques	<i>Préciser les principaux paramètres analytiques</i>	-

Tableau 5 : Données de validation

METHODE n°X	Brève description	
DONNES DE VALIDATION		
Paramètres	Protocole 1	Protocole 2
Domaine de validation / étendue de mesure	<i>Préciser l'étendue de mesurage sur laquelle a été validée la méthode</i>	-
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption	<i>Préciser les valeurs des coefficients de partage et d'adsorption-désorption, leurs critères d'acceptation</i>	-
Taux de récupération	<i>Préciser la technique utilisée (atmosphère contrôlée, dopage tube (spiking) ou du support de prélèvement...) Préciser les conditions : masse d'analyte mise en jeu, débit ...</i>	-
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	<i>A remplir dans le cas de support passif</i>	-
Capacité / Volume de claquage	<i>Dans le cas de prélèvement sur tube adsorbant, préciser les conditions de détermination</i>	-
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	<i>Capacité à fournir des réponses proportionnelles à la concentration en analyte à doser</i>	-
Essais de conservation et de stockage avant analyse	<i>Etude de perte d'analyte en fonction du temps, conditions de stockage (et transport) à respecter.</i>	-
Conditions environnementales	<i>Préciser, le cas échéant, l'influence des paramètres environnementaux : température, pression, hygrométrie, vitesse du vent, orientation du dispositif de prélèvement...</i>	-
Sélectivité	<i>Préciser l'influence d'éventuels interférents (interférents sur le prélèvement et interférents sur l'analyse)</i>	-
Spéciation	<i>La méthode permet-elle l'identification de la forme chimique sous laquelle se trouve la substance ?</i>	-

Tableau 6 : Caractéristiques

METHODE n°X		Brève description	
CARACTERISTIQUES			
Paramètres		Protocole 1	Protocole 2
Conditions de détermination de VLEP-8h	Estimation de l'incertitude élargie	<i>Inclure si possible incertitude du prélèvement + incertitude analyse. Détailler dans la mesure du possible les différentes composantes de l'incertitude.</i>	
	Limite de détection	<i>Convertie en concentration dans l'air mg.m⁻³. Préciser le mode de détermination et le volume prélevé</i>	
	Limite de quantification	<i>Convertie en concentration dans l'air mg.m⁻³. Préciser le mode de détermination et le volume prélevé</i>	
Conditions de détermination de VLCT-15min	Estimation de l'incertitude élargie	<i>Inclure si possible incertitude du prélèvement + incertitude analyse. Détailler dans la mesure du possible les différentes composantes de l'incertitude.</i>	
	Limite de détection	<i>Convertie en concentration dans l'air mg.m⁻³. Préciser le mode de détermination et le volume prélevé</i>	
	Limite de quantification	<i>Convertie en concentration dans l'air mg.m⁻³. Préciser le mode de détermination et le volume prélevé</i>	
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES			
Informations complémentaires		-	

2.5. Exigences de performance pour l'évaluation de chaque méthode

L'évaluation des méthodes de mesure se base :

- sur les exigences de performance générales fixées par la norme NF EN 482.
- sur les exigences complémentaires devant être satisfaites pour certains types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage. Ces exigences concernent notamment :
 - les dispositifs de prélèvement par diffusion (NF EN 838),
 - les dispositifs de prélèvement de gaz et de vapeurs par pompage (EN 1076)
 - les tubes détecteurs (NF EN 1231)
 - les pompes de prélèvement (NF EN 1232 et NF EN 12919)
 - les dispositifs de prélèvement de poussières (NF EN 13205)
 - les métaux et métalloïdes (NF EN 13890)
 - les instruments à lecture directe (NF EN 45544 toutes les parties)

Dans le cas où plusieurs protocoles mettent en œuvre une même méthode, celle-ci est étudiée au regard des données de validation décrites dans chaque protocole. Il peut s'avérer que certains protocoles soient peu détaillés et ne présentent pas l'ensemble des données de validation requises. Dans ce cas, le CES VLEP s'assure que la méthode présente bien les données de validation au travers des données disponibles dans chaque protocole.

2.5.1 Origine de la méthode

La méthode doit avoir été publiée dans une source reconnue (cf. 2.1).

2.5.2 Description de la procédure de mesure

La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'étendue de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesure.

2.5.3 Conditions d'échantillonnage

Sélectivité

La procédure de mesure doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences, ainsi que les divers moyens d'amoindrir leurs effets.

Les procédures de mesurage des agents chimiques présents sous forme de particules atmosphériques doivent stipuler une méthode pour prélever la fraction de taille à laquelle se rapporte la valeur limite fixée pour l'agent chimique. Les fractions de taille sont définies dans la norme NF EN 481.

Si des valeurs limites différentes sont définies pour différentes espèces d'un agent, la procédure de mesurage doit déterminer chaque espèce concernée.

Spéciation

Il doit être précisé si la méthode permet l'identification de la forme chimique sous laquelle se trouve la substance.

Description de l'échantillonneur

Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme NF EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire), et la fraction conventionnelle échantillonnée doit être précisée.

Des exigences supplémentaires spécifiées dans les normes NF EN 838, NF EN 1076, NF EN 1231, NF EN 1232, NF EN 12919, NF EN 13205, NF EN 13890 et NF EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesure.

Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement)

Concernant la durée de prélèvement, celle-ci doit être dans la mesure du possible la plus proche de la période de référence de la valeur limite.

Si certaines méthodes sont validées sur des durées de prélèvement très courtes, le CES vérifiera la possibilité d'allonger les durées de prélèvement en fonction des données de validation et notamment des informations relatives à la capacité du support de prélèvement.

Le volume prélevé recommandé doit être inférieur au deux tiers du volume de claquage mesuré conformément à la norme NF EN 1076 dans le cas de prélèvement de gaz ou de vapeur.

Débit de diffusion

Pour les prélèvements passifs, les débits de diffusion doivent avoir été validés expérimentalement, conformément à la norme NF EN 838 ou procédure équivalente.

Influence des conditions environnementales

L'influence des paramètres environnementaux doit être précisée : température, humidité, pression, vitesse d'air, orientation du dispositif de prélèvement.

2.5.4 Transport et conservation

Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques.

Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.

Les études de stabilité et de conservation de l'échantillon doivent être détaillées. Le taux de récupération après stockage permettra d'apprécier les conditions de stockage optimales.

Les valeurs moyennes de récupération après conservation ne doivent pas présenter de différences supérieures à 10% de la concentration initiale pour les prélèvements de gaz et vapeurs conformément à la norme NF EN 1076.

2.5.5 Conditions d'analyse

Préparation de l'échantillon

Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites : désorption, minéralisation, etc.

Dans le cas des aérosols, la méthode doit préciser si les dépôts sur les parois du dispositif de prélèvement sont pris en compte.

Technique analytique

La technique et les conditions analytiques doivent être précisées.

La linéarité du détecteur doit être vérifiée sur l'étendue minimale de mesure.

2.5.6 Données de validation

Etendue minimale de mesure

L'étendue de mesure doit couvrir au minimum l'intervalle 0,1 à 2*VLEP-8h et 0,5 à 2*VLCT-15min.

Dans le cas d'un protocole qui n'est pas validé sur ces intervalles de concentration, le CES prend en compte les limites de quantification, ainsi que les données sur la capacité de l'échantillonneur pour évaluer dans quelle mesure le protocole peut être utilisé sur la plage de concentration requise.

Efficacité de désorption

L'efficacité de désorption doit être mentionnée et la méthode de détermination précisée.

Selon les normes NF EN 1076 et NF EN 838, le taux de récupération analytique doit être :

- ≥ 75 % (avec coefficient de variation $\leq 10\%$) pour les dispositifs de prélèvement de type A¹⁰
- ≥ 95 % (avec coefficient de variation $\leq 10\%$) pour dispositifs de prélèvement de type B¹¹

Selon la norme NF EN 13890, le taux de récupération analytique doit être $\geq 90\%$ (avec coefficient de variation $\leq 5\%$)

Volume de claquage / capacité

Pour les prélèvements actifs sur tube adsorbant, le volume de claquage ou la capacité doit avoir été déterminé.

Les conditions de détermination doivent être précisées.

Limite de détection

La limite de détection et les conditions de détermination doivent être précisées.

Limite de quantification

La limite de quantification doit être précisée et doit permettre de mesurer le dixième de la VLEP-8h et la moitié de la VLCT-15min. Les conditions de détermination doivent être précisées.

Dans le cas où elle n'est pas mentionnée, elle est estimée égale à environ 3,33 fois la limite de détection si cette dernière a été déterminée comme étant 3 fois l'écart-type sur les mesures du blanc.

Incertitudes

Les données permettant d'apprécier l'incertitude de la procédure de mesure (prélèvement et analyse) doivent être mentionnées.

La norme NF EN 482 précise que l'incertitude élargie relative doit être :

- ≤ 50 % sur l'intervalle 0,5 à 2 VLCT,
- ≤ 50 % sur l'intervalle 0,1 à 0,5 VLEP-8h
- ≤ 30 % sur l'intervalle 0,5 à 2 VLEP-8h

Pour les mélanges de particules en suspension et de vapeurs, l'incertitude élargie relative doit être

¹⁰ Dispositif de prélèvement de type A : dispositif basé sur l'adsorption sur un solide ou support imprégné de réactif, la désorption avec un solvant, puis l'analyse du produit de la désorption

¹¹ Dispositif de prélèvement de type B : dispositif basé sur l'adsorption sur un solide ou support imprégné de réactif, la désorption thermique puis l'analyse du produit de la désorption

- ≤ 50 % sur l'intervalle 0,5 à 2 VLCT,
- ≤ 50 % sur l'intervalle 0,1 à 0,5 VLEP-8h
- ≤ 50 % sur l'intervalle 0,5 à 2 VLEP-8h

Dans le cas où l'incertitude élargie n'est pas précisée, le CES analyse les données d'incertitude disponibles (fidélité, biais, etc.).

2.5.7 Autres caractéristiques de la méthode

Adaptabilité de la méthode en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h

Les conditions de prélèvement et d'analyse sont examinées également afin de vérifier si elles peuvent être adaptées en cas d'une baisse significative de la VLEP-8h notamment au regard des limites de quantification, conditions de prélèvement, etc.

Capacité de la méthode pour le suivi d'une VLCT-15min

Dans le cas où les protocoles de mise en œuvre d'une méthode ne précisent pas clairement qu'ils sont applicables pour le suivi d'une VLCT-15min, les données relatives au prélèvement, les limites de quantification, la capacité de l'échantillonneur, l'efficacité de désorption et le taux de récupération sont examinées, afin de vérifier si la méthode est applicable ou non pour le suivi des VLCT-15min.

En l'absence de VLCT-15min, la même démarche s'applique pour déterminer si la méthode est utilisable pour la mesure d'un seuil de 5*VLEP-8h avec un prélèvement effectué sur 15 min.

Facilité de mise en œuvre (coût, matériel nécessaire...)

Le cas échéant, si la méthode nécessite un matériel spécifique ou des conditions particulières pour être mise en œuvre, ces conditions sont explicitement mentionnées.

Sécurité de mise en œuvre

La mise en œuvre de la méthode (prélèvement et analyse) ne doit pas constituer une source de risque potentiel pour la santé et la sécurité du travailleur.

2.6. Critères de décision et classement des méthodes

2.6.1 Critères de décision

Les méthodes doivent satisfaire les critères et exigences détaillés dans le chapitre précédemment.

Néanmoins, de manière à affiner l'évaluation des méthodes et pouvoir les classer suivant les 4 catégories précédemment définies, différents critères de décision ont été établis.

Ces critères varient légèrement suivant l'objectif de la méthode, à savoir le contrôle des VLEP-8h ou des VLCT-15min ou valeur plafond. Ils sont précisés dans les paragraphes suivants.

Suivi des VLEP-8h

Pour effectuer la classification des méthodes, le CES VLEP se base sur l'évaluation précédente (cf. 2.5) et les critères de décisions précisés dans le Tableau 6 et le Tableau 7.

Tableau 7 : grille de décision pour le classement des méthodes – paramètres relatifs au prélèvement

Paramètres relatifs à la méthode de prélèvement	Critère de décision	Classement de la méthode			
		1A	1B	2	3
La méthode est applicable aux contrôles des VLEP par prélèvement individuel	Oui	X			
	Non				X
Support de prélèvement adapté aux états dans lesquels se trouve l'agent chimique à la pression atmosphérique et à température ambiante (20-25°C) : cas notamment des phases mixtes gaz-vapeur/aérosol solide ou liquide	Oui	X			
	Partiellement (1 phase)		X		
	Non				X
Dispositif de prélèvement adapté à la fraction conventionnelle à prélever	Oui	X			
	Non				X
Capacité de piégeage (volume de claquage) étudiée en atmosphère contrôlée dans un intervalle de concentration compris entre 0,1 et 2 VLEP-8h sur une durée de :	>4h	X			
	>1h et < 4h		X		
	<1h			X	
	Si étude sur intervalle de concentration supérieur à 2*VLEP-8h ?			X	
	Non étudié	voir si étude de rétention			
Capacité de piégeage (rétention) étudiée par injection d'un aliquote directement sur le support ou dans un flux d'air dans un intervalle de concentration compris entre 0,1 et 2 VLEP-8h sur une durée de :	>4h		X		
	>1h et < 4h			X	
	Si étude sur intervalle de concentration supérieur à 2*VLEP ?			X	
	Non étudié				X
Identification et étude de l'influence des conditions environnementales sur la capacité de piégeage : humidité relative (80%) à température ambiante (20-25°C), stabilité du support à la lumière dans le cas de support réactifs (dérivation) Passif : vitesse de l'air	Identification et étude	X			
	Identification		X		
	Pas d'information			X	
Détermination du débit d'échantillonnage pour les supports passifs	Expérimental sur la gamme 0,1 – 2VLEP-8h	X			
	Expérimental sur une gamme de concentration différente			X	
	Calculé				X
Identification et étude des interférences (influence sur la capacité de piégeage notamment)	Identification et étude	X			
	Identification		X		
	Pas d'information			X	
Conservation des échantillons	≥ 8 jours	X			
	4- 8 jours		X		
	2-4 jours				
	< 2 ou aucun essai				X

Tableau 8 : grille de décision pour le classement des méthodes – paramètres relatifs à l'analyse

Paramètres relatifs à la méthode d'analyse	Critère de décision	Classement de la méthode			
		1A	1B	2	3
Technique d'analyse adaptée au regard de l'agent chimique à doser (par exemple dosage d'un COV en colorimétrie versus CPG)	Adaptée	X			
	Non adaptée				X
Limites de quantification, étendue de mesure adaptée à des concentrations correspondant aux VLEP (Cf. figure 1)	Adaptées	X			
	Partiellement adaptées		X		
	Adaptables			X	
	Non adaptées				X
Rendement d'adsorption/désorption	Plusieurs concentrations sur gamme 0,1 – 2 VLEP-8h	X			
	1 point ou gamme de concentration >		X		
	Non déterminé ou insuffisant				X
Identification et étude des interférences	Identification et étude	X			
	Identification		X		
	Pas d'information			X	
Données d'incertitudes (prélèvement + analyse) ?	Incertitudes élargies conformes à la norme NF EN 482	X			
	Autres données d'incertitudes		X		
	Aucune donnée ou incertitude élargie non-conforme à la norme NF EN 482				X

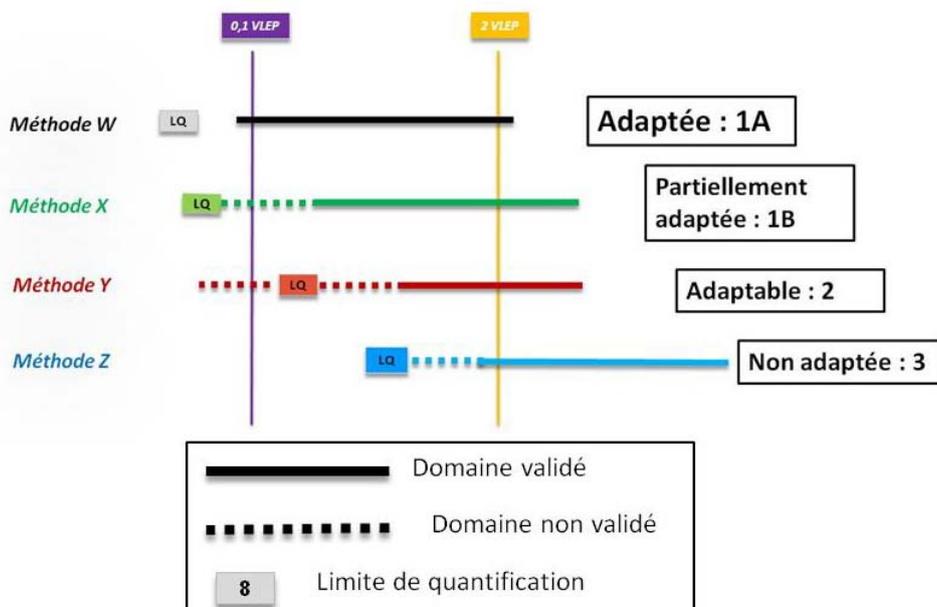


Figure 6 : Représentation graphique des limites de quantification et étendue de mesure

Suivi VLCT-15min

Pour l'évaluation des méthodes au regard d'une VLCT, les critères définis précédemment s'appliquent également. L'exception est l'intervalle d'applicabilité de la méthode qui doit couvrir 0,5 à 2*VLCT-15min. Ainsi, les critères de décision pour le classement des méthodes concernant la capacité de piégeage, le débit d'échantillonnage pour les supports passifs, les limites de quantification, les rendements d'adsorption/désorption et les données d'incertitudes doivent s'appliquer sur la gamme 0,5 – 2*VLCT-15min.

La réglementation française¹² impose que, dans le cas de contrôle technique de la valeur limite, la méthode de mesure permette de mesurer le dixième de la VLCT-15min. En effet, « lors de l'évaluation initiale, le diagnostic de respect de la VLEP peut être fait dès la première campagne de mesures si tous les résultats du GEH sont inférieurs au dixième de la VLEP contrôlée ».

De ce fait, lorsque la méthode ne permet pas de mesurer le dixième de la VLCT-15min, celle-ci ne peut pas être classée en catégorie 1A ni 1B à des fins de contrôle réglementaire de la VLCT-15min. Par contre, elle pourrait être classée en catégorie 1A ou 1B uniquement à des fins d'évaluation de l'exposition professionnelle.

Suivi des valeurs plafond

Compte tenu de la définition et de la finalité de la valeur plafond, les méthodes de mesure consistant à effectuer un prélèvement d'air puis une analyse en différé ne conviennent pas pour le suivi et le contrôle de ce type de valeur limite.

Pour le suivi des valeurs plafond, il doit donc être recherché en priorité l'existence de systèmes de mesure individuels et spécifiques de la concentration en continu avec résultats en temps réel.

Ces dispositifs doivent satisfaire aux exigences générales de la norme NF EN 482 et aux exigences particulières de la norme NF EN 45544 relative uniquement aux gaz et vapeurs. Il faudra porter particulièrement attention aux caractéristiques suivantes (cf. annexe B1) :

- Problème d'échelle de concentration mesurable ;
- Sensibilité ;
- Temps de réponse ;
- Sélectivité (notamment avec l'utilisation d'une cellule électrochimique)...

Dans le cas où il n'existe pas de système de mesure de la concentration en continu portable individuel, alors le CES évaluera également les systèmes de mesure de la concentration en continu portables, transportables ou à poste fixe. Dans le cas où il n'existe aucun système de mesure de la concentration en continu, alors le CES peut mentionner l'existence d'autres méthodes de mesure de la concentration, tout en précisant clairement que ces méthodes ne sont pas adaptées pour le contrôle d'une valeur plafond. Par conséquent ces méthodes seront classées en catégorie 3.

Le tableau ci-dessous présente les différents types de méthode et leur classement possible en fonction de leur performance pour le suivi et le contrôle des valeurs plafond :

Type de méthode	Classement maximal	Exigences
Mesure en continu de l'exposition à l'aide d'un analyseur individuel	1A	Conformité à la norme NF EN 45554
Mesure en continu de l'exposition ou de la concentration dans l'air des lieux de travail à l'aide d'un analyseur portable	1B	Conformité à la norme NF EN 45554

¹² Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles, publié au JO du 17 décembre 2009

Mesure en continu de la concentration dans l'air des lieux de travail à l'aide d'un appareil fixe ou transportable	2	Conformité à la norme NF EN 45554
Mesure ponctuelle à l'aide d'un appareil ou dispositif à réponse immédiate (tubes détecteurs par exemple)	3	Conformité à la norme NF EN 1231
Mesure ponctuelle à l'aide d'un appareil ou dispositif à réponse différée nécessitant une analyse en laboratoire	3	-

2.6.2 Classement des méthodes (hiérarchisation des critères)

La méthode sera classée en fonction de la notation la plus basse attribuée à un des critères d'évaluation.

Néanmoins, en fonction du critère concerné, et sur la base du jugement d'expert, il n'est pas exclu que la méthode puisse être classée à un niveau supérieur sous réserve que cela puisse être clairement justifié.

2.7. Elaboration des recommandations

Une étude comparative et détaillée des méthodes est ensuite réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations à des fins de comparaison aux différentes valeurs limites recommandées (VLEP-8h, VLCT-15min, valeur plafond).

Le CES VLEP peut recommander une ou plusieurs méthodes. Dans tous les cas, il précise clairement les conditions d'applicabilité de chaque méthode et notamment pour quel type de valeur (VLEP-8h, VLCT-15min, valeur plafond) les méthodes sont recommandées.

Lorsqu'il s'avère qu'aucune méthode n'est suffisamment validée, le CES VLEP peut recommander l'usage ou le développement d'une méthode de mesure en soulignant les limites de celle-ci et en précisant notamment les paramètres nécessitant une validation complémentaire.

Lorsqu'une méthode comporte un danger particulier, que ce soit pendant la phase de prélèvement ou la phase d'analyse, le CES VLEP le souligne dans son rapport et peut émettre des recommandations pour la mise en œuvre de cette méthode ou pour des améliorations éventuelles à apporter.

Dans le cas où aucune méthode n'est décrite pour la substance étudiée, le CES VLEP peut émettre des recommandations basées sur des informations tirées de la littérature.

3. RAPPORT DE SYNTHÈSE MÉTROLOGIE

3.1. Elaboration

Un rapport de synthèse métrologie est rédigé par le GT métrologie et soumis à validation au CES VLEP.

3.2. Contenu

3.2.1 Informations générales

La première partie du rapport consiste à présenter des informations générales relatives à la substance à étudier, à savoir notamment les éléments d'identification de la substance ainsi que les propriétés physico-chimiques.

3.2.2 VLEP

VLEP existantes

Il s'agit dans cette partie de présenter non pas l'ensemble des valeurs limites existantes mais de rappeler, le cas échéant, les valeurs limite françaises, les valeurs européennes et internationales, notamment si elles sont très différentes des valeurs françaises.

Ces valeurs sont à mettre en regard des méthodes recensées car généralement les méthodes ont été établies et validées pour des niveaux de concentration correspondant à ces VLEP.

VLEP recommandées par le CES VLEP

Les VLEP recommandées par le CES VLEP sont rapportées.

Les méthodes sont évaluées au regard du niveau de concentration recommandé et de la nature de la valeur (VLEP-8h, VLCT-15min, valeur plafond).

3.2.3 Utilisations professionnelles

Les usages de la substance les plus fréquemment rencontrés sont mentionnés sans qu'ils soient exhaustifs.

3.2.4 Présentation et discussion des méthodes de mesure de la substance X dans l'air des lieux de travail

Recensement et classement des méthodes de mesure

Les méthodes et protocoles associés sont présentés. Le classement des méthodes est précisé.

Par exemple à l'aide du tableau suivant :

N°	Méthode	Protocoles similaires	Catégorie

Discussion des méthodes de mesure

- Méthodes classées en catégorie 1 :

L'évaluation ayant conduit au classement des méthodes en catégorie 1A ou 1B est détaillée.

- Méthodes classées en catégorie 2 :

L'évaluation ayant conduit au classement des méthodes en catégorie 2 est détaillée.

- Méthodes classées en catégorie 3 :

L'évaluation ayant conduit au classement des méthodes en catégorie 3 est détaillée.

3.2.5 Conclusions et recommandations

La conclusion du rapport d'expertise doit faire ressortir clairement la méthode recommandée par le CES VLEP, ainsi que les critères qui ont conduit au choix de cette méthode.

Les recommandations du CES VLEP concernant la ou les méthodes recommandées ou à développer sont écrites. De même, les types de valeurs (VLEP-8h, VLCT-15min, valeur plafond) pour lesquels les méthodes sont recommandées seront clairement précisés, par exemple à l'aide du tableau ci-dessous.

méthode	Type de VLEP	classement
Prélèvement actif sur tube de chardon actif – désorption CS ₂ – analyse par GC/FID	VLEP-8h VLCT-15min	1B
	VLEP-8h	1B
Prélèvement passif sur badge – désorption CS ₂ – analyse par GC/FID	VLCT-15min	3 (non applicable pour le contrôle de la VLCT-15min)
	VLEP-8h	1A
Prélèvement actif sur tube de tenax – désorption thermique – analyse par GC/FID	VLEP-8h	1A
	VLCT-15min	2

Les différents tableaux permettant le recueil de données pour les méthodes 1A, 1B et 2 sont placés en annexes du rapport de synthèse.

4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

NF EN 482 : 2006 - Atmosphères des lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques

Pr NF EN 482 : 2011 - Atmosphères des lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques

NF EN 838 : 2010 Atmosphères des lieux de travail - Échantillonneurs par diffusion pour la détermination des gaz et vapeurs - Prescriptions et méthodes d'essai

NF EN 1076 : 2010 - Exposition sur les lieux de travail - Procédures pour le mesurage des gaz et vapeurs à l'aide de dispositifs de prélèvement par pompage - Exigences et méthodes d'essai

NF EN 1231 : 1997 - Air des lieux de travail - Systèmes de mesurage par tube détecteur à court terme - Exigences et méthodes d'essai.

NF EN 1232 : 1997 - Air des lieux de travail - Pompes pour l'échantillonnage individuel des agents chimiques - Exigences et méthodes d'essai.

NF EN 12919 : 1999 - Atmosphères des lieux de travail - Pompes pour l'échantillonnage individuel des agents chimiques d'un débit volumique supérieur à 5 l/min - Exigences et méthodes d'essai

NF EN 13205 : 2002 - Atmosphères des lieux de travail - Évaluation des performances des instruments de mesurage des concentrations d'aérosols

PR NF EN 13205 : 2010 - Atmosphères des lieux de travail - Évaluation des performances des instruments de mesurage des concentrations d'aérosols

NF EN 13890 : 2009 - Exposition sur les lieux de travail - Procédures pour le mesurage des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air - Exigences et méthodes d'essai

NF EN 45544 : 2000 - Atmosphères des lieux de travail - Appareillage électrique utilisé pour la détection directe des vapeurs et gaz toxiques et le mesurage direct de leur concentration

- Partie 1 : exigences générales et méthodes d'essai
- Partie 2 : exigences de performance pour les appareillages utilisés pour le mesurage des concentrations de l'ordre des valeurs limites
- Partie 3 : exigences de performance pour les appareillages utilisés pour le mesurage des concentrations très supérieures aux valeurs limites
- Partie 4 : guide de sélection, d'installation, d'utilisation et d'entretien

Annexe B1 : Synthèse des exigences générales de l'EN 45544 (parties 1 et 2)

Tableau 9 : Exigences générales portant sur la construction mécanique, les indications données par le dispositif, les signaux de défaut, les réglages, les batteries, le marquage et les gaz à détecter (Norme NF EN 45544 parties 1 et 2)

Construction mécanique	dispositifs adaptés pour la mise en œuvre des gaz d'essai
	résistances aux substances
Indication	Indication de valeurs inférieures à la limite inf de l'échelle
	Indication si lim sup étendue de mesurage dépassée
	Fidélité requise pour mesurer les exigences de performances de la norme
	Doivent fonctionner pour des concentrations sup alarme
Signaux de défaut	défaillance alim électrique
	coupure électrique système de détection
	alarme défaut débit pour appareil avec aspiration
	Déconnexion du capteur
Réglages	réglage de gain n'affecte pas le point 0
Batteries	Indication faible charge de la batterie
Marquage	
Gaz à détecter	Etiquette

Tableau 10 : Exigences générales portant sur le manuel d'instruction (Norme NF EN 45544 parties 1 et 2)

Manuel d'instruction	informations sur les essais (gaz, étendue de mesurage, accessoires, laboratoire d'essais)		
	Installation (orientation)		
	Instruction de fonctionnement et réglage		
	Description principe de mesure		
	Instruction de vérifications et étalonnage		
	Informations sur gaz d'étalonnage, méthode, fréquence d'étalonnage, FDS		
	Facteurs de réponse des gaz		
	Informations sur dérive de l'instrument		
	Conditions de fonctionnement	gaz et étendue de mesurage	
		domaine de T°_{amb}	
		domaine de HR_{amb}	
		Tension alim	
		Caractéristique et type de câble avec capteurs déportés	
		Blindage des câbles?	
		Données batterie	
		Gamme de T° entreposage	
		Limites de P et correction	
	Variation du 0 ($\Delta 0$)		
	Interférences autres gaz		
	Débit min/max, temps de réponse		
	Vérification débit		
	Indications natures alarmes et signaux		
	Dysfonctionnement et actions correctives		
	Autonomie batterie		
	Pièces de rechange recommandées		
	Durée et conditions d'entreposage		
	Accessoires optionnels		
Limites d'utilisation d'une sonde			
Temps de préchauffage, temps de réponse, temps de récupération, temps de pondération pour VLEP			
Dispositions si soumis à une concentration de gaz sup lim. Sup			

Tableau 11 : Exigences générales portant sur les conditions d'essai (Norme NF EN 45544 parties 1 et 2)

Conditions d'essai	Séquence d'essai
	Préparation appareil avant essai
	Conditions environnement : T, HR, P
	Gaz d'essai
	Tension alimentation
	Temps de stabilisation
	Orientation
	Etalonnage

Tableau 12 : Exigences générales portant sur la méthode d'essai (Norme NF EN 45544 parties 1 et 2)

Méthode d'essai Incertitude globale $[(X_{moy}-X_{ref})+2s]*100 / X_{ref}$ Variation du 0 $X_{moy}+2s$ X_{moy} = moyenne des résultats de n mesures répétées s = écartype des mesurages Exigences de performances de base (45544-2) $(m_b-m_a)/m_b * 100 < (30-2s_{GER}/m_b*100)$ (s_{GER} = écart-type mes. concentration gaz essai de ref) $m_b-m_a < \text{variation } 0$ (mesures avant et après essai)	Entreposage hors tension	Après essai entreposage, tester tous les essais décrits ci-dessous	
	Mesurage des écarts	Incertitude globale par rapport à un gaz d'essai sur gamme de 5 concentrations	Ug < 50% pour $0.1*[GER] < [gaz] < 0.5*[GER]$ Ug < 30% pour $0.5*[GER] < [gaz] < 10*[GER]$
		Variation du 0 ($\Delta 0$)	limite inf étendue de mesure (L_{infEM}) < étendue constructeur $L_{infEM} = 0.5*\Delta 0$ si $\Delta 0 < 0.25*[GER]$ $L_{infEM} = 0.8*\Delta 0$ si $\Delta 0 > 0.25*[GER]$
	Essais mécaniques	Vibrations	cf. Exigences de base
		Chute	cf. Exigences de base
	Essais d'environnement dans l'air et dans le gaz de ref	T°	Air de 0 $(m_{20°C}-m_{5°C})$ et $(m_{20°C}-m_{40°C}) < \Delta 0$ ou 5% de [GER] $(m_{20°C}-m_{-10°C}) < 2*\Delta 0$ ou 5% de [GER] GER cf. exigences de base (modifiées pour $(m_{20°C}-m_{-10°C})$)
		P	cf. Exigences de base
		HR	cf. Exigences de base
		Vitesse air	cf. Exigences de base
	Essais de performance	Alarme sonore	> 70 dB à 0.3m
		Points de consigne de l'alarme	Mise en marche à chaque consigne
		Temps de réponse de l'alarme	$T_{alarme} < 20s$
		Avertisseur de défaut de débit	cf. Exigences de base
		Temps de préchauffage	cf. Exigences de base pour GER
		Temps de réponse : mesure de T_{90} (90% [GER])	$T_{90} < 2.5min$ (ou $T_{50} < 1 min$ pour certains gaz)
Temps de récupération : mesure de T_{10} (10% [GER])		$T_{10} < 5min$ (ou $T_{50} < 1 min$ pour certains gaz)	
Concentrations sup à étendue de mesurage	< 20% [GER] ou $\Delta 0$		
Utilisation prolongée sous gaz d'essai	cf. Exigences de base		
Essais d'orientation		cf. Exigences de base	
Essais électriques	Fonction VLEP-8h pour $[gaz]_{moy} = 50%$ (3 paliers sur 8h : 100%, 50%, 0%)	45% - 55% cf. Exigences de base pour le reste	
Essais de dérive		cf. Exigences de base	
Rapport d'essai			

GER = gaz d'essai de référence ; [gaz], [GER] = concentration en gaz et en gaz d'essai de référence resp. ; $\Delta 0$ = Variation de 0 ; m = mesure

Partie C – Critères pour le choix des indicateurs biologiques et la construction des valeurs limites biologiques

1. PREAMBULE

La surveillance biologique et la métrologie atmosphérique sont deux approches complémentaires pour évaluer les niveaux d'exposition des professionnels à des substances. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur à un agent donné en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement intéressante lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- et/ou lorsque les conditions de travail (port de protections respiratoires, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne entre individus non prises en compte par la métrologie atmosphérique.

Le GT IBE détermine donc son programme de travail en fonction de ces considérations.

2. DEFINITIONS

2.1. Définition générale d'un indicateur biologique d'exposition

C'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'indicateur biologique d'exposition.

Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

La Figure 7 précise la définition en présentant le continuum qui existe entre l'exposition et l'apparition d'effets sanitaires.

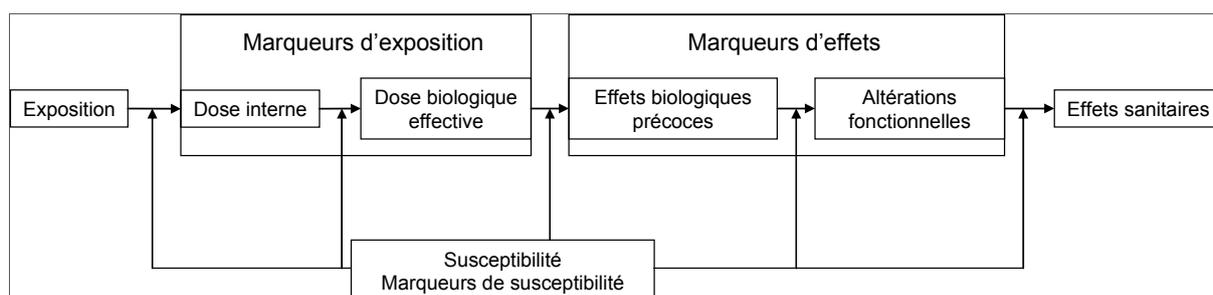


Figure 7 : continuum exposition – effets sanitaires

2.2. Définition des valeurs limites biologiques (VLB)

C'est la valeur limite des indicateurs biologiques pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Pour les substances à seuil d'effet, la valeur sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la concentration de l'indicateur biologique et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h).

Dans le cas des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque individuel (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} (VLB basées sur des niveaux de risque). Lorsque les informations ne permettent pas de dériver des concentrations d'indicateurs biologiques correspondant à ces ERI, des VLB pragmatiques s'appuyant sur un effet autre que le cancer pourront être proposées. Elles n'auront pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire, mais permettront aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Il peut exister un ou plusieurs indicateurs biologiques sans qu'il ne leur soit nécessairement associé de VLB en milieu professionnel.

2.3. Définition des valeurs biologiques de référence (VBR)

Les valeurs biologiques de référence peuvent être définies sur la base de valeurs retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée.

Si les VBR doivent être construites prioritairement en population générale pour les indicateurs biologiques d'exposition c'est principalement pour mettre en évidence une imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré. Il faut donc pouvoir s'assurer de l'absence d'exposition, ce qui dans des études de terrain, même si les professionnels considérés comme non-exposés, ne peut pas être certain et/ou vérifié. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'exposition seront construites préférentiellement à partir de données de population générale¹³. En revanche, concernant les marqueurs biologiques d'effet il est plus important de s'assurer que la population dans laquelle est mesurée le biomarqueur présente des caractéristiques physiologiques similaires à la population cible ce qui n'est pas le cas des études en population générale. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet seront construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré.

Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés.

Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

¹³ A titre d'exemple de grandes enquêtes nationales peuvent être citées dans la mesure où des nombreux indicateurs biologiques d'exposition ENNS (France), GerES (Allemagne), NHANES (Etats-Unis)...

3. METHODOLOGIE POUR L'ELABORATION DES RECOMMANDATIONS DU CES VLEP RELATIVES A LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UN OU PLUSIEURS INDICATEURS BIOLOGIQUES POUR LES PROFESSIONNELS EXPOSES

3.1. Elaboration d'un rapport de synthèse bibliographique

La revue de la bibliographie est analysée et les éléments pertinents sont synthétisés. Ces éléments sont relatifs :

- aux données toxicocinétiques et toxicodynamiques de la substance mère ;
- à la spécificité (autres substances pouvant former le même indicateur biologique, expositions extra-professionnelles), aux données pouvant affecter l'interprétation des résultats, du ou des indicateurs identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des professionnels exposés ;
- aux données toxicocinétiques et toxicodynamiques des IBE retenus ;
- à la relation entre les niveaux biologiques et les effets sanitaires ;
- à la relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations d'indicateurs biologiques, issues des données d'exposition provenant d'études de terrains ou d'études chez des volontaires ;
- aux modèles toxicocinétiques permettant de prédire la relation entre l'exposition et la concentration des indicateurs biologiques retenus ;
- aux valeurs retrouvées dans la population générale et/ou chez des témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée en dissociant les valeurs retrouvées chez les fumeurs et chez les non fumeurs lorsque cela est possible ;
- aux conditions de prélèvement (matrice, caractère invasif ou non de la méthode, contamination des prélèvements...) ;
- aux conditions indispensables à la stabilité des échantillons (matériel, transport, stockage) et aux conditions liées aux méthodes d'analyse...

Ces mêmes points seront abordés par l'expert dans une partie « discussion » pour mettre en avant les éléments de justification permettant de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs pertinents associés à des valeurs biologiques. Les moments de prélèvement et les notations éventuelles (bruit de fond et spécificité des indicateurs biologiques d'exposition...) seront également renseignés dans cette partie.

Enfin une partie « conclusion de l'expertise » porte sur les recommandations du CES VLEP relatives à la surveillance biologique pour les professionnels exposés :

- sélection d'un ou plusieurs indicateurs biologiques ;
- milieu et moments des prélèvements ;
- nature et niveaux des valeurs retenues :
 - o pour les substances à seuil d'effet : VLB basées sur un effet sanitaire, VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h, valeur biologique de référence dans la population générale, valeur biologique de référence dans une population de témoins non professionnellement exposés ;
 - o pour les substances sans seuil d'effet : VLB basées sur des niveaux de risque, valeur biologique de référence dans la population générale, valeur biologique de référence dans une population de témoins non professionnellement exposés, VLB pragmatique.

- éléments pouvant interférer dans l'interprétation du résultat (notations éventuelles avec bruit de fond, spécificité...).

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des indicateurs biologiques retenus sont également renseignées dans le rapport de synthèse. Toutes les publications présentant la même technique de séparation et d'analyse sont regroupées. L'objectif de cette partie n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

3.2. Expertise collective

A ce stade, une présentation devant un groupe pluridisciplinaire d'experts est nécessaire. Le rapport est alors examiné puis discuté par les autres experts et, en fonction des remarques, modifié pour produire un rapport de synthèse issu d'une expertise collective.

4. CRITERES DE PERTINENCE POUR LA RECOMMANDATION DE LA SURVEILLANCE D'UN OU PLUSIEURS INDICATEURS BIOLOGIQUES POUR DES PROFESSIONNELS EXPOSES

4.1. Elaboration des valeurs limites biologiques pour les substances à seuil d'effet

4.1.1 Une relation concentration interne – effet sanitaire existe

Si les données sont suffisantes, une VLB pourra être calculée sur la base de la concentration de l'indicateur biologique, associée à l'effet critique retenu par le CES dans l'élaboration de la VLEP-8h, ou à tout autre effet critique jugé pertinent.

Le calcul d'une VLB basée sur un effet sanitaire est détaillé en chapitre 5 de cette partie.

Les choix des concentrations d'indicateurs biologiques, des données pharmacocinétiques et des facteurs d'ajustement pour obtenir une VLB sont soumis à expertise collective et argumentés.

4.1.2 Aucune relation concentration interne – effet sanitaire n'est disponible

Dans le cas où il n'est pas possible de quantifier la relation entre les concentrations de biomarqueurs et les effets sanitaires, l'approche alternative consiste à essayer de quantifier la relation entre les concentrations de biomarqueurs et les concentrations atmosphériques. Ainsi, une fois la VLEP construite il sera alors possible de recommander des niveaux de biomarqueurs correspondant à une exposition à la VLEP-8h. Dans ce cas il faut cependant veiller à limiter les extrapolations afin de limiter les incertitudes assorties aux valeurs biologiques éventuellement recommandées.

Corrélation concentration atmosphérique – concentration de l'IBE

Lorsqu'une bonne corrélation (linéaire ou logarithmique) peut être retrouvée entre les concentrations de l'indicateur biologique retenu et les concentrations atmosphériques de la substance étudiée, une VLB pourra être déduite de la VLEP-8h à partir de l'équation de la droite de régression, comme présenté en Figure 8.

La valeur sera donnée par la concentration correspondant à une exposition à la VLEP-8h. Les VLB peuvent être déduites à partir d'études sur volontaires ou d'études de terrains. Il est à noter que des ajustements peuvent être nécessaires dans les études sur volontaires pour tenir compte des scénarios d'exposition en milieu professionnel.

Une brève description des avantages et des limites de ces types d'études se trouve en annexe C1.

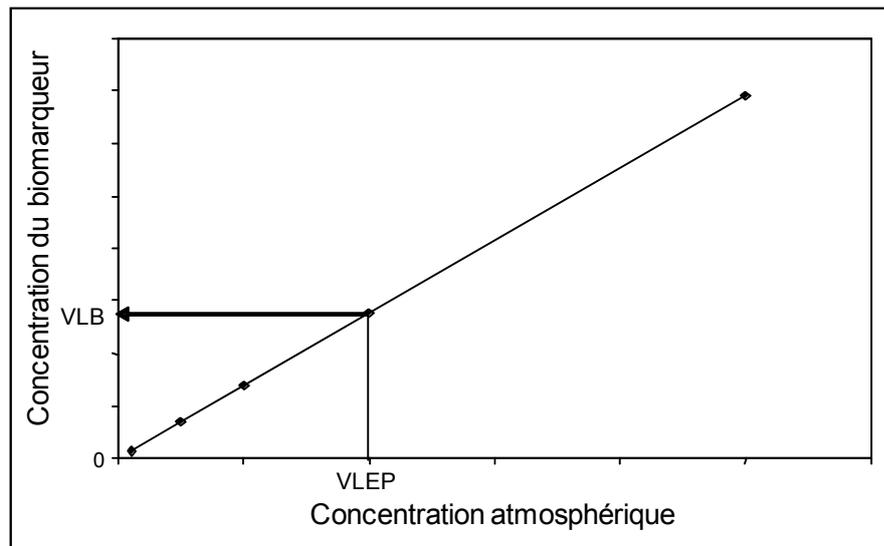


Figure 8 : élaboration d'une VLB à partir de la VLEP-8h

Relation exposition – concentration interne extrapolée à partir de paramètres de pharmacocinétique

Dans certain cas, à condition de disposer des données adéquates, il est possible d'extrapoler des concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition en fonction de l'exposition (concentration atmosphériques, ingestion), donc de la dose critique retenue pour la construction de la VLEP, à partir des données de pharmacocinétique (modèles compartimentaux, modèles pharmacocinétiques à base physiologique, équations de conservation de masse). L'utilisation de ce type d'approche introduit de nombreuses incertitudes dans la construction des VLB, il faut donc veiller à limiter les extrapolations et à n'utiliser que les données de cinétique compatibles avec des scénarios d'expositions professionnelles (voie et durée d'exposition)¹⁴.

Les choix des équations corrélant les données d'exposition aux niveaux biologiques ou des données de pharmacocinétique sont soumis à une expertise collective et argumentés.

4.2. Elaboration des valeurs limites biologiques pour les substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet

Il est reconnu que le recours aux indicateurs biologiques peut contribuer à la prévention des risques professionnels au même titre que les mesures atmosphériques. Des VLB basées sur des niveaux de risque ainsi que des VLB pragmatiques pourront être proposées. Les concentrations d'indicateurs biologiques retrouvées chez des professionnels exposés pourront être comparées à des valeurs biologiques de référence.

4.2.1 Elaboration de VLB basées sur des niveaux de risque

Dans certains cas des VLB pourront être définies en cohérence avec la démarche d'établissement d'une VLEP-8h pour la substance concernée. De même que vu précédemment dans le cas d'une VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h, ces relations pourront provenir de la modélisation pharmacocinétique, des corrélations issues de données d'exposition (études sur volontaires,

¹⁴ passage de l'animal à l'homme, de l'ingestion à l'inhalation, d'une exposition aiguë à chronique (pour la dose critique)

études de terrain). Les VLB correspondront aux concentrations d'indicateurs biologiques ou aux VLEP-8h identifiées pour les excès de risques individuels (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} .

4.2.2 VLB pragmatiques

Lorsqu'il n'est pas possible de déterminer un excès de risque unitaire pour une concentration d'indicateurs biologiques d'exposition l'élaboration d'une VLB pragmatique se fait de la même manière que les VLB pour les substances à seuil d'effet.

4.3. Arbre décisionnel pour l'élaboration d'une VLB

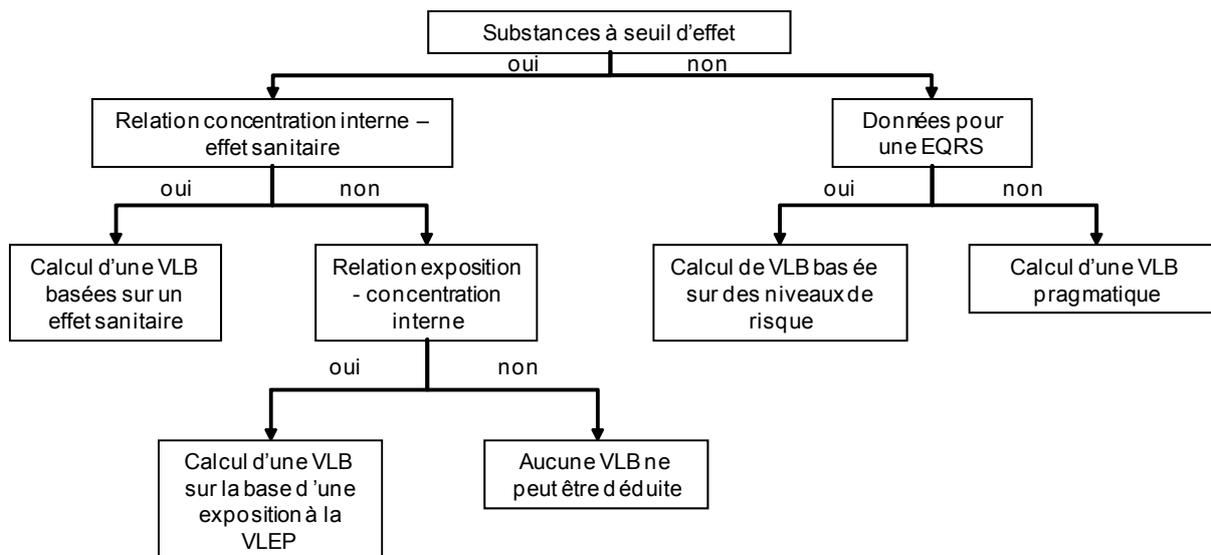


Figure 9 : arbre décisionnel pour l'élaboration d'une VLB

5. CALCUL DES VALEURS LIMITES BIOLOGIQUES

5.1. Calcul d'une VLB sur la base d'un effet sanitaire

Pour les substances avec un seuil d'effet, les données épidémiologiques et expérimentales sont étudiées afin de rechercher une relation entre les concentrations d'IBE et l'apparition de l'effet critique retenu (relation dose-réponse).

L'objectif est d'identifier une concentration maximale pour laquelle l'effet n'est pas observé et/ou une concentration minimale pour laquelle l'effet critique est observé. La concentration retenue devra alors être pondérée par des facteurs d'ajustement. L'identification d'une concentration critique et l'application de facteurs d'ajustement doivent suivre la démarche décrite pour l'élaboration d'une VLEP-8h.

5.2. Calcul d'une VLB sur la base de données d'exposition

Il n'est pas toujours possible de construire une VLB à partir de données chez l'homme et les données chez l'animal associent peu l'apparition d'effets sanitaires à la mesure d'indicateurs biologiques d'exposition. Il peut alors être nécessaire de calculer des concentrations d'IBE à partir d'un point de départ (concentration atmosphérique, dose journalière) retenu pour construire la VLEP-8h. En fonction de l'étude clé retenue pour construire la VLEP-8h, certains paramètres conduisent à de nombreuses incertitudes :

- voie d'exposition différente de l'inhalation
- durée d'observation non compatible avec la temporalité de l'effet et un scénario d'exposition professionnelle (8 heures/jour ; 5 jours/semaine ; 48 semaines/an pendant 40 ans).

Dans ce cas, certains organismes ajoutent parfois des mentions aux VLB ainsi obtenues en fonction de la solidité de la base de données et du type d'effet toxique dominant de la substance concernée.

L'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) dispose de la notation « semi-quantitative » lorsque le BEI est construit sur des données jugées insuffisamment convergentes ou trop peu nombreuses.

La DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) a choisi, pour les substances cancérigènes, de n'extrapoler les concentrations qu'à partir de données par inhalation chez l'homme ; à défaut elle construit une BLW¹⁵, valeur pragmatique, sur la base des niveaux de concentration retrouvés en population générale. Par ailleurs, la DFG a introduit la notion de valeur biologique pour des populations non professionnellement exposées (BAR).

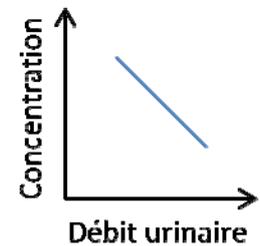
Dans certains cas, en l'absence d'études adéquates permettant de construire une VLB ; seules des VBR pourront éventuellement être recommandées.

¹⁵ Les BLWs sont fixées pour des substances dangereuses pour lesquelles des données disponibles sont insuffisantes pour l'établissement d'une valeur BAT ; elles ont été établies pour des substances dont les effets toxiques apparaissent pour de faibles doses, que la substance soit un cancérigène ou non, avéré ou suspecté ou pour des substances dont les données toxicologiques sont insuffisantes

5.3. Valeur de créatinurie utilisée par défaut pour l'ajustement des concentrations urinaires d'IBE

Il est à rappeler que la pertinence d'ajuster les concentrations urinaires de substances chimiques est conditionnée par la physiologie rénale (d'après Boeninger et al. 1993).

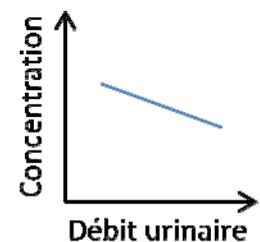
La filtration glomérulaire est le principal mécanisme d'élimination rénale de nombreuses molécules de petite taille comme l'urée et l'excédent de sodium et d'eau libre. Elle joue un rôle de premier plan dans l'homéostasie. Divers mécanismes physiologiques assurent le maintien d'une filtration glomérulaire à un débit à peu près constant quel que soit le débit sanguin cardiaque. De nombreux xénobiotiques et leurs métabolites sont éliminés également par filtration glomérulaire. Lorsque ce mécanisme est prédominant dans l'élimination d'une molécule quelconque, on comprend que la concentration de cette dernière variera en fonction de la diurèse



La sécrétion active est un transport bidirectionnel (contre le gradient électrochimique) de molécules (sous forme ioniques ou non) entre les capillaires péri-tubulaires (sang) et la lumière des tubules proximaux (urine secondaire).

Les concentrations urinaires des molécules excrétées par sécrétion active sont influencées par la diurèse.

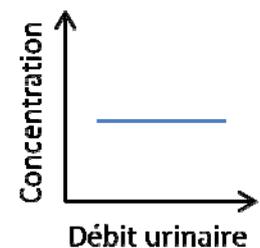
La plupart des bases organiques sont sécrétées dans les urines, y compris les composés organiques conjugués (glucurono-, glyco- et sulfo-conjugués). A titre d'exemple de molécules sécrétées sont cités la pénicilline, l'acide urique, certaines sulfonamides et l'acide *para*-aminohippurique



La diffusion passive (tubules) concerne les substances hydrosolubles. Elles sont diffusées du plasma à l'urine (à travers les tubules) ou vice-versa. Le débit urinaire ne joue pas un rôle essentiel dans ce mécanisme. L'ionisation des molécules et donc le pH urinaire lorsqu'il s'agit d'acides ou de bases faibles, étant le facteur le plus limitant.

Les concentrations urinaires des molécules pouvant aisément diffuser passivement à travers les membranes biologiques ne sont pas influencées par la diurèse.

Certaines molécules sont connues pour diffuser à travers les membranes tubulaires comme le toluène, le méthanol, le méthyle mercure...



Dans le cas des molécules filtrées et sécrétées, l'influence de la diurèse est responsable de difficultés d'interprétation des mesures. Il est évident que lorsque le débit urinaire est important les molécules sont davantage « diluées » dans les urines même pour un niveau d'exposition et des doses internes semblables. Dans ce cas et lorsque les urines sont prélevées pendant 24 heures, il est plus pertinent de rapporter les concentrations urinaires de la molécule d'intérêt à un taux quotidien d'excrétion de créatinine. En effet, la créatinine étant peu réabsorbée, son excrétion est influencée, de manière plus ou moins similaire à la molécule d'intérêt, par la diurèse.

Ce taux quotidien de créatinine a été déterminé, de manière empirique, en fonction de l'âge et du poids d'une personne (Selberg et Sel, 2001 ; Boeninger et al., 1993 ; Harris et al., 2000 ; Fournier et Achard, 2000).

Le cas des mesures réalisées en milieu professionnel est plus complexe dans la mesure où les urines ne sont pas prélevées pendant 24 heures, mais ponctuellement. Il faut alors rapporter les concentrations urinaires de la molécule d'intérêt à la concentration urinaire de créatinine. Ainsi, comme indiqué précédemment pour les concentrations rapportées au taux d'excrétion quotidienne de créatinine, les concentrations rapportées à la concentration de créatinine permettent de s'affranchir de l'état de dilution des urines mais également de la variabilité liée au poids et à l'âge de la personne (Viau et al., 2004).

Les études de terrain publiées dans la littérature ne rapportent pas toujours la concentration urinaire moyenne de créatinine urinaire du groupe de travailleurs concernés. Or, pour pouvoir

comparer les résultats entre plusieurs études, il faudrait pouvoir exprimer les concentrations, rapportées ou non à la créatinine urinaire, à partir d'une valeur par défaut.

Une concentration urinaire moyenne a donc été évaluée à travers des études de grande ampleur en population de travailleurs actifs et en population générale. Cette valeur sera utilisée par défaut lorsque la concentration de créatinine moyenne n'est pas rapportée dans la publication d'intérêt.

Etude en population générale (de 20 à 60 ans)

Une publication des résultats de l'enquête nationale américaine NHANES (1988 à 1994) rapportent les concentrations de créatinine mesurées chez plus de 11 000 personnes âgées de 20 à 60 ans (Barr et al., 2005). Les auteurs rapportent que la moyenne des concentrations de créatinine sans distinction de l'âge et du sexe est égale à $1,30 \text{ g.L}^{-1}$ avec la répartition suivante :

		Créat (g/L)					
		Médiane			Moyenne		
		(intervalle de confiance à 95%)					
n		Tous	Hommes	Femmes	Tous	Hommes	Femmes
22 245	Tous âges	1,18 (1,11 – 1,21)	1,37 (1,34 – 1,41)	0,99 (0,97 – 1,02)	1,30 (1,28 – 1,32)	1,48 (1,45 – 1,51)	1,13 (1,10 – 1,16)
3 438	20 - 29	1,53 (1,47 – 1,61)	1,73 (1,62 – 1,85)	1,33 (1,26 – 1,41)	1,62 (1,57 – 1,67)	1,83 (1,75 – 1,91)	1,41 (1,35 – 1,47)
3 259	30 - 39	1,29 (1,21 – 1,36)	1,50 (1,40 – 1,62)	1,07 (1,01 - 1,14)	1,38 (1,32 – 1,43)	1,58 (1,50 – 1,66)	1,19 (1,13 – 1,25)
2 542	40 - 49	1,19 (1,12 – 1,25)	1,47 (1,40 – 1,54)	0,90 (0,80 – 0,97)	1,25 (1,20 – 1,30)	1,50 (1,43 – 1,56)	1,01 (0,96 – 1,05)
1 823	50 - 59	0,98 (0,93 – 1,03)	1,23 (1,14 – 1,36)	0,73 (0,66 – 0,81)	1,08 (1,04 – 1,12)	1,32 (1,24 – 1,40)	0,86 (0,81 – 0,91)

Ainsi, la moyenne des concentrations de créatinine peut être calculée pour la tranche d'âge 20 – 59 ans à partir des moyennes rapportées pour chaque tranche d'âge. La moyenne des concentrations de créatinine pour les 20 – 59 ans serait de $1,33 \text{ g.L}^{-1}$ (sans distinction du sexe), $1,56$ (chez les hommes) et $1,12$ (chez les femmes).

Etude en milieu professionnel

Deux études rapportent les concentrations de créatinine mesurées lors de prélèvements urinaires réalisés en milieu de travail.

L'étude de Bader et al. (2012) porte sur un échantillon d'environ 6 440 travailleurs (6 148 hommes et 290 femmes). La concentration urinaire moyenne de créatinine était de $1,45 \text{ g.L}^{-1}$ avec la répartition suivante :

		Créat (g/L)					
		Médiane			Moyenne		
n		Tous	Hommes	Femmes	Tous	Hommes	Femmes
1 040	20 - 29	1,60	1,64	1,02	Non renseigné		
1 588	30 - 39	1,45	1,46	1,05			
1 827	40 - 49	1,29	1,30	0,91			
1 755	50 - 59	1,28	1,29	0,73			
6 438	16 - 69	1,36	1,37	1,00	$1,45 \pm 0,80$	$1,46 \pm 0,80$	$1,12 \pm 0,76$

Une étude de Cocker et al. (2011) porte sur 20 433 travailleurs (15 111, 1 558 femmes et 3 764 personnes dont le sexe n'a pas été rapporté) et les mesures de concentrations urinaires de créatinine ont été rapportées à partir de 49 506 échantillons urinaires prélevés entre 1996 et 2007. La moyenne des concentrations urinaires, sans distinction du sexe était égale à 12 mmol.L^{-1} ($1,36 \text{ g.L}^{-1}$) de même que la médiane. La moyenne chez les hommes (39 610 échantillons) était de 13 mmol.L^{-1} ($1,47 \text{ g.L}^{-1}$) et la médiane de 12 mmol.L^{-1} ($1,36 \text{ g.L}^{-1}$). La moyenne chez les femmes était de $9,8 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($1,11 \text{ g.L}^{-1}$) et la médiane de $8,8 \text{ mmol.L}^{-1}$ ($0,99 \text{ g.L}^{-1}$) chez les femmes (3 207 échantillons).

Les deux études réalisées en milieu professionnel et l'étude réalisée en population générale (20 à 60 ans) montrent qu'en moyenne, sans distinction du sexe, la concentration urinaire de créatinine est égale à $1,4 \text{ g.L}^{-1}$.

Ainsi c'est la valeur qui est retenue par défaut pour rapporter les concentrations urinaires des IBE à la concentration de créatinine lorsque celle-ci n'est pas renseignée dans une publication, ou plus simplement pour comparer des valeurs entre-elles issues de plusieurs études afin de disposer des mêmes unités.

6. REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES

Bader M, Messerer P, Will W. (2013). Urinary creatinine concentrations in an industrial workforce and comparison with reference values of the general population. *Int Arch Occup Environ Health*; 86(6):673-680.

Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. (2005). Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect*; 113(2): 192-200.

Boeniger MF and Lushniak BD. (2000). Exposure and absorption of hazardous materials through the skin. *Int J Occup Environ Health*; 6(2): 148-150.

Cocker J, Mason HJ, Warren ND, Cotton RJ. (2011). Creatinine adjustment of biological monitoring results. *Occup Med (Lond)*; 61(5): 349-353.

Fournier A and Achard JM. (2000). Mnemotechnical note on the use of Cockcroft creatinine clearance formula for the validation of a 24-h urine collection. *Nephrol Dial Transplant*; 15(10): 1677-1678.

Harris SA, Purdham JT, Corey PN, Sass-Kortsak AM. (2000). An evaluation of 24-hour urinary creatinine excretion for use in identification of incomplete urine collections and adjustment of absorbed dose of pesticides. *AIHAJ*; 61(5): 649-57.

Selberg O and Sel S. (2001). The adjunctive value of routine biochemistry in nutritional assessment of hospitalized patients. *Clin Nutr*; 20(6): 477-485.

Viau C, Lafontaine M, Payan JP. (2004). Creatinine normalization in biological monitoring revisited: the case of 1-hydroxypyrene. *Int Arch Occup Environ Health*; 77(3): 177-185.

Annexe C1 : Description des données

Etudes sur volontaires

Les études sur volontaires pour lesquelles les expositions sont contrôlées et les concentrations d'IBE mesurées, permettent d'établir le plus simplement des relations entre les expositions et les concentrations d'IBE.

Les plus anciennes de ces études ont été conduites pour des expositions qui, à l'époque, étaient proches des valeurs applicables en milieu professionnel. Généralement seules quelques concentrations atmosphériques étaient étudiées et depuis les valeurs limites d'exposition applicables en milieu professionnel ont été réévaluées et souvent abaissées. L'extrapolation à des concentrations atmosphériques plus faibles entraîne donc des incertitudes. L'hypothèse d'une extrapolation linéaire est la plus souvent retenue mais doit faire l'objet d'un examen critique en fonction des autres connaissances (bruit de fond, linéarité de la relation).

Dans le cas des substances dont les vapeurs présentent un passage cutané non négligeable, il est préférable que les concentrations d'IBE aient été étudiées pour des expositions corps entier.

Etudes de terrain

Les études de terrain menées pour des sujets professionnellement exposés permettent de mieux approcher la réalité des expositions et d'étudier des situations d'exposition très variées (tâches, secteurs d'activité, niveaux atmosphériques, effort physique entraînant une ventilation pulmonaire supérieure à la ventilation de repos...). De plus en plus de publications rapportent des résultats issus de ces études.

Une attention particulière doit cependant être portée sur la relation entre l'exposition et les concentrations internes. Il se peut en effet que des études regroupant des situations d'exposition très variées mettent en évidence de bonnes corrélations. Ces corrélations peuvent cependant s'avérer moins bonnes lorsque les situations d'exposition sont dissociées (par secteur d'activités, par ordre de grandeur pour les concentrations atmosphériques, lorsqu'il y a une autre voie d'exposition associée...). Dans le cas de l'exposition à des métaux, la biodisponibilité associée à la granulométrie et à la spéciation peut aussi entraîner des disparités notamment dans les relations entre l'exposition atmosphérique et les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition.

Description de la modélisation pharmaco/toxicocinétique basée sur la physiologie (physiologically based pharmaco/toxicokinetic PBPK)

Les modèles PBPK sont des modèles pharmacocinétiques multi-compartimentaux dans lesquels chaque tissu ou organe est représenté par un compartiment. Les compartiments sont connectés entre eux par les flux sanguins, décrivant ainsi la circulation de la substance étudiée et éventuellement de ses métabolites. Elle entre dans un compartiment artériel où elle est distribuée vers d'autres compartiments (tissu ou organes) puis elle entre secondairement dans un compartiment veineux.

L'élaboration d'un modèle PBPK s'articule en quatre phases. La première phase correspond à la représentation conceptuelle des organes et des tissus intervenant, par hypothèse, dans la distribution de la substance et/ou de ses métabolites, les compartiments sont également reliés entre eux par des flux. Dans un second temps, des valeurs, issues de données expérimentales obtenues *in vivo* ou *in vitro*, sont assignées à tous les paramètres des équations différentielles (ventilation pulmonaire, débit cardiaque, coefficient de partage de la substance entre l'air et le sang, vitesses de biotransformation et d'élimination...). Ces données expérimentales présentent de nombreuses incertitudes. La troisième phase correspond aux simulations réalisées à l'aide de

logiciels spécifiques. Enfin, la dernière phase correspond à l'évaluation du modèle en comparant, pour la même exposition, les résultats obtenus par modélisation à des résultats expérimentaux.

Cette dernière phase peut amener à reconsidérer la représentation du modèle et/ou les valeurs de paramétrisation car toute la modélisation repose sur de nombreuses hypothèses pouvant être relativement éloignées de la réalité physiologique.

Les modèles PBPK ne seront utilisés pour construire une VLB que si 1) ils ont été publiés dans la littérature scientifique et donc soumis à un comité de relecture et 2) ils sont validés (avec des données indépendantes) pour l'inhalation et pour des scénarios d'exposition compatibles avec une exposition professionnelle et la cinétique de la substance et pour l'indicateur biologique d'exposition considéré (pas d'extrapolation des concentrations d'un IBE à partir d'un autre IBE).

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté le « Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » dans sa totalité le 10 octobre 2013 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

Au nom des experts du CES

François Paquet,

Le président du CES

Annexe I : Suivi des mises à jour du rapport

Date	Version	Description de la modification
10/10/2013	01	Version validée par le CES VLEP
08/01/2014	02	Chapitre 7.5.2 « Ajustements dosimétriques animal/homme pour les gaz » Modification des équations renseignées pour la région extra-thoracique, la région trachéo-bronchique et la région pulmonaire suite à vérification dans le document cité en référence (US-EPA, 1994)

Annexe II : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, <i>etc.</i>
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DU CES « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VLEP A DES AGENTS CHIMIQUES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE (CES VLEP – CONFIGURATION 2010-2013)

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts	de des
Analyse Anses :			
AMZAL	Billy Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	13/07/2010 12/01/2012 04/04/2013	
Analyse Anses :	/		
BARIL	Marc Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 12/01/2012 17/12/2012	
Analyse Anses :	/		
BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	23/02/2010 12/01/2012 02/04/2013	
Analyse Anses :	/		
BRETON	Patrick Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	02/07/2010 12/01/2012 09/11/2012	
Analyse Anses :	/		
ELGHISSASI	Fatiha Aucun lien déclaré	02/03/2010 12/01/2012 03/04/2013	
Analyse Anses :	/		
FALCY	Michel Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18/02/2010 12/01/2012 02/07/2013	
Analyse Anses :	/		
FONTANA	Luc Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18/02/2010 12/01/2012 02/07/2013	
Analyse Anses :	/		
IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	24/02/2010 08/02/2011 12/01/2012	
Analyse Anses :	/		
LEPOITTEVIN	Jean-Pierre Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	31/01/2011 12/01/2012	
Analyse Anses :	/		
PAQUET	François Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 12/01/2012 23/10/2012	
Analyse Anses :	/		
PERSOONS	Renaud IP Aucun lien déclaré	16/02/2010 12/01/2012 07/11/2012	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au		

	champ de la saisine	
PILLIERE	Florence Aucun lien déclaré	21/02/2011 12/01/2012 05/11/2012
Analyse Anses :	/	
VERNEZ	David LD membre du comité scientifique de la Commission MAK (commission VME Suisse) (depuis 2010 – Pas de rémunération)	26/01/2011 12/01/2012 22/02/2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
VIAU	Claude LD Expert ACGIH (depuis 2003 – Pas de rémunération)	29/07/2010 12/01/2012 26/11/2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	23/02/2010 12/01/2012 28/03/2013
Analyse Anses :	/	
VYSKOCIL	Adolf Aucun lien déclaré	05/02/2010 27/10/2012 12/01/2012
Analyse Anses :	/	

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DU GT « METROLOGIE » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration de des intérêts
Analyse Anses :		
ALLIO	Ingrid Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	20/03/2012
Analyse Anses :	/	
BARBE	Olivier Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	13/07/2010 21/06/2011 22/07/2013
Analyse Anses :	/	
FAURE	Eddie Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	10/04/2012 16/07/2013
Analyse Anses	/	
GROSJEAN	Roger Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	30/03/2012 01/08/2013
Analyse Anses	/	
LAMBERT	Pierre-Louis Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	30/07/2010 08/05/2011
Analyse Anses :	/	
OURY	Benoît Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	01/07/2010 10/03/2011 22/08/2013
Analyse Anses :	/	
ROUSSET	Davy Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	02/07/2010 07/03/2011 26/08/2013
Analyse Anses :	/	
SLOIM	Michel Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	07/02/2010 25/03/2011
Analyse Anses :		
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	23/02/2010 26/01/2011 22/08/2013
Analyse Anses :	/	

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DU GT « EFFETS SANITAIRES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM Analyse Anses :	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
BARIL Analyse Anses :	Marc Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	24/02/2010 17/12/2012 16/07/2013
BINET Analyse Anses :	Stéphane Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	23/02/2010 02/04/2013 26/08/2013
CANU Analyse Anses :	Irina Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	01/07/2011 02/08/2013
DUPLAINE Analyse Anses :	Carole Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	05/07/2011
LAURENT Analyse Anses :	Christian Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	02/07/2011 29/08/2013
LAURIOLA Analyse Anses :	Paolo Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	07/02/2011 11/01/2013
MAISONNEUVE Analyse Anses :	Caroline Démission le 12/02/2013 Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	10/01/2011
MATRAT Analyse Anses :	Mireille Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	26/01/2011
PARISELLI Analyse Anses :	Fabrizio Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	10/01/2011 05/02/2013
PAYAN Analyse Anses :	Jean-Paul Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine /	26/01/2011 26/08/2013

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DU GT « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :		
BICOUT	Dominique Aucun lien déclaré	14/06/2011 26/05/2012 20/02/2013
Analyse Anses :	/	
CANAL-RAFFIN	Mireille Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	28/07/2010
Analyse Anses :	/	
LAURENT	Christian LD Activité de consulting pour des agences publiques	10/03/2011 13/04/2012 17/04/2013
Analyse Anses :	Pas de risque de conflits d'intérêt	
LELIEVRE	Bénédicte Aucun lien déclaré	07/03/2011
Analyse Anses :	/	
NOISEL	Nolwenn Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	10/03/2011 06/05/2011
Analyse Anses :	/	
ROBERT	Alain Aucun lien déclaré	07/03/2011
Analyse Anses :	/	
SARI-MINODIER	Irène Aucun lien déclaré	10/03/2011 24/03/2011
Analyse Anses :	/	
VIAU	Claude LD Expert ACGIH (depuis 2003 – Pas de rémunération)	11/10/2010 26/11/2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	