

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Document de référence pour
l'élaboration de valeurs limites
d'exposition à des agents
chimiques en milieu professionnel

Rapport d'expertise collective

Juillet 2017

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Document de référence pour
l'élaboration de valeurs limites
d'exposition à des agents
chimiques en milieu professionnel

Rapport d'expertise collective

Juillet 2017

Édition scientifique

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

**Document de référence pour l'élaboration de valeurs limites d'exposition à des
agents chimiques en milieu professionnel (VLEP)**

**Mission permanente VLEP
Saisine n° 2016-SA-0248**

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé

**« Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en
milieu professionnel »**

Juillet 2017

Mots clés

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

Key words

Methodology, OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemicals, health effects, metrology, measurement methods, workplace, reference value, biological indicators of exposure, biomarkers of exposure.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts 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.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- CES Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel – 2014-2017

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal. Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

M. Stéphane BINET – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS). Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Professeur associé à l'université de Lausanne, Institut universitaire romand de santé au travail (IST). Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie ; a démissionné le 13/09/2016

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (Santé publique France, anciennement InVS). Compétences : épidémiologie des risques professionnels.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue CNRS. Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

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

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

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. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST) ; Professeur associé à l'Université de Lausanne – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Retraité. (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal - Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

GRUPE DE TRAVAIL METROLOGIE (2014-2017)

Président

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : chimiste, métrologie des polluants - santé travail

Vice-Présidente

Mme Caroline MARCHAND – Ingénieur à l'institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) – Compétences : métrologie - qualité de l'air intérieur - santé environnement

Membres

Mme Ghislaine GOUPIL – responsable de la section air et mesures LCPP – Compétences : métrologie - qualité de l'air

M. Roger GROSJEAN – retraité (anciennement Chimiste – Chef de laboratoire du Service Public Fédéral SPF Emploi, Travail et Concertation Sociale (Belgique)) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air, hygiène industrielle, chimie

M. Horacio HERRERA - Chef de département (Institut universitaire romand de santé au travail) – Spécialités : santé travail (hygiéniste), surveillance des ambiances de travail (métrologie, chimie analytique).

M. Jérôme NICOLLE - Chef de projet à l'Université de la Rochelle – Compétences : Chimie analytique - métrologie - air intérieur - santé environnement

Mme Nathalie LECLERC – responsable projet air intérieur à l'ASPA – Compétences : métrologie - qualité de l'air intérieur - santé environnement

Mme Nadine LOCOGE – Professeur à l'École des Mines de Douai – Compétences : Chimie - métrologie des COV - air intérieur - santé environnement

Mme Virginie MATERA – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique inorganique de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie inorganique - santé travail

M. Benoît OURY – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique organique de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : mise au point de méthode de mesure, chimie organique - santé travail

M. Olivier RAMALHO – Chef de projet multi-expositions au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) et responsable métrologie à l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)

– Compétences : qualité de l'air intérieur, métrologie, odeurs, chimie analytique - santé environnement

Mme Caroline RIO – Responsable Laboratoire Interrégional de Chimie (LIC) – Compétences : Chimie physique - aérosol organique - métrologie - air intérieur - Santé environnement

M. Michel SLOIM – Ingénieur chimiste au Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCP) – Compétences : métrologie, chimie analytique - santé travail

GRUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2014 - 2017)

Président

M. Claude Viau – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

Mme Caroline MARIE DESVERGNE – Ingénieur chercheur (CEA Grenoble) – Compétences : Santé travail, surveillance biologique, IBE, biométrie, toxicocinétique

Mme Nancy HOPF – Cheffe du Group Sciences d'Exposition, PhD en hygiène industrielle et environnementale (IST) – Compétences : Biométrie, hygiène du travail, toxicocinétique, IBE, biomarqueurs d'effets

Mme Bénédicte LELIEVRE - Praticien hospitalier (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique

Mme Nolwenn NOISEL – Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) - Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie

M. Jean-Paul PAYAN – Responsable du laboratoire de Toxicocinétique Expérimentale et d'Exposition Dermique – Compétences : Toxicocinétique, toxicologie, modélisation

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M. Alain ROBERT – Responsable du laboratoire « Surveillance Biologique de l'exposition aux Substances Organiques (INRS) – Compétences : chimie, biométrie, IBE

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

Remerciements

Les experts souhaitent remercier ici l'ensemble des personnes ayant contribué au fil des années à l'élaboration dynamique de ce document méthodologique, à savoir :

Les experts du CES VLEP mandat 2010-2013 :

M. Billy AMZAL ; M. Marc BARIL ; Mme Michèle Berode ; M. Stéphane BINET ; M. Patrick BRETON ; Mme Fatiha ELGHISSASI ; M. Michel FALCY ; M. Luc FONTANA ; Mme Yuriko IWATSUBO ; M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN ; M. François PAQUET (président) ; M. Renaud PERSOONS ; Mme Florence PILLIERE ; M. David VERNEZ ; M. Claude VIAU ; M. Raymond VINCENT ; M. Adolf VYSKOCIL.

Les experts du groupe de travail « Effets sanitaires » (mandat 2010-2013) :

M. Marc BARIL ; M. Stéphane BINET (président) ; Mme Irina CANU ; Mme Carole DUPLAINE ; M. Christian LAURENT ; M. Paolo LAURIOLA ; Mme Caroline MAISONNNEUVE ; Mme Mireille MATRAT ; M. Fabrizio PARISELLI ; M. Jean-Paul PAYAN.

Les experts du groupe de travail « métrologie » (mandat 2010-2013) :

Mme Ingrid ALLIO ; M. Olivier BARBE ; M. Eddie FAURE ; M. Roger GROSJEAN ; M. Pierre Louis LAMBERT ; M. Benoît OURY ; M. Davy ROUSSET ; M. Michel SLOIM ; M. Raymond VINCENT (président).

Les experts du groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (mandat 2010-2013) :

Mme Michèle BERODE ; M. Dominique BICOUT ; Mme Mireille CANAL-RAFFIN ; M. Christian LAURENT ; Mme Bénédicte LELIEVRE ; Mme Nolwenn NOISEL ; M. Alain ROBERT ; Mme Irène SARI-MINODIER ; M. Claude VIAU (président).

Les experts du CES VLEP mandat 2007-2010 :

M. Stéphane BINET ; Mme Michèle BISSON ; Mme Brigitte DIERS ; Mme Marie DONNADIEU-CLARAZ ; Mme Blandine DOORNAERT ; M. Pierre-Olivier DROZ ; M. Michel FALCY ; Mme Françoise FALSON ; M. Antony FASTIER ; Mme Sonia GRIMBUHLER ; M. Benoit HERVEBAZIN ; M. Jean-Marie HAGUENOER ; Mme Yuriko IWATSUBO ; Mme Saadia Kerdine-ROEMER ; M. Christian LECARPENTIER ; Mme Tatiana MACE ; Mme Mireille MATRAT ; Mme Catherine NISSE ; M. François Paquet (président) ; Mme Florence PILLIERE ; Mme Marie-Odile RAMBOURG ; M. Jean-Paul SANDINO ; M. Michel SLOIM ; M. Alain SOYEZ ; Mme Muriel STOKLOV ; Mme Maylis TELLE-LAMBERTON ; M. Claude Viau ; M. Raymond VINCENT.

et également les personnes suivantes pour leur contribution :

Mme Mounia EL YAMANI ; Mme Marie-Laure COINTOT ; Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME, M. Hugues MODELON ; Mme Eléna NERRIERE-CATELINOIS.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fatoumata SISSOKO – Anses

Mme Dominique BRUNET – Anses

Contribution scientifique

M. Laurent BODIN – Anses

Mme Farida LAMKARKACH – Anses

Mme Marion KEIRSBULCK – Anses

Mme Amandine PAILLAT – Anses

Mme Fatoumata SISSOKO – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PÉTRÉ – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	12
Liste des tableaux.....	14
Liste des figures	15
Glossaire	16
Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	21
Partie A – Elaboration du rapport d'évaluation des effets sur la santé.....	23
1 Informations générales.....	24
2 Présentation des recommandations scientifiques en matière de VLEP existantes	25
2.1 Résumé du document du SCOEL	25
2.2 Autres recommandations scientifiques de VLEP	26
3 Etablissement du profil toxicologique.....	27
3.1 Généralités sur le profil toxicologique	27
3.2 Choix des données	27
3.3 Toxicocinétique et métabolisme	28
3.4 Toxicité générale	29
3.4.1 Toxicité chez l'Homme : études expérimentales chez des volontaires et études épidémiologiques ...	29
3.4.1.1 Les types d'études chez l'Homme.....	29
3.4.1.2 Prise en compte des biais en épidémiologie	31
3.4.2 Toxicité chez l'animal.....	31
3.4.2.1 Toxicité aiguë	31
3.4.2.2 Toxicité subchronique	32
3.4.2.3 Toxicité chronique	32
3.4.3 Génotoxicité et mutagénicité.....	32
3.4.4 Cancérogénicité	34
3.5 Reprotoxicité	34
3.6 Cohérence Homme-animal et détermination du mode d'action.....	35
4 Construction des VLEP	36
4.1 Choix de l'effet critique.....	36
4.2 Choix de la(les) meilleure(s) étude(s) en fonction de l'effet critique retenu	37
4.2.1 Données humaines	37
4.2.2 Données animales	37
4.2.3 Benchmark-dose/concentration	38
4.3 Effets à seuil de concentration.....	42
4.3.1 Choix d'une dose repère.....	42
4.3.2 Les facteurs d'ajustement.....	44

4.4 Effets sans seuil de concentration.....	49
4.4.1 Calcul d'un excès de risque.....	49
4.4.2 Limite de la méthode.....	51
4.5 Extrapolation et ajustements de la dose critique.....	53
4.5.1 Prise en compte du volume respiratoire (activité versus repos).....	53
4.5.2 Ajustements dosimétriques animal/Homme pour les gaz.....	53
4.6 Prise en compte de l'échelle de temps dans la construction des VLCT-15 min	55
5 Recommandation des VLEP	57
5.1 VLEP-8h	57
5.2 VLCT-15 min	58
5.3 Valeur plafond	59
5.4 Présentation des VLEP	60
6 Attribution de la mention « peau ».....	63
6.1 Généralités sur la structure de la peau.....	63
6.2 Les paramètres de perméation cutanée	64
6.3 Place de la mention « peau » dans la construction des VLEP	65
7 Attribution de la mention « bruit »	68
7.1 Généralités sur le bruit et les pertes auditives	68
7.2 Généralités sur l'ototoxicité	68
7.3 Place de la mention « bruit » dans la construction de la VLEP	70
8 Bibliographie.....	73
Annexe A1 : Grille de lecture des études toxicologiques in vivo (Afsset, 2010)	77
Annexe A2 : Grille d'évaluation des études épidémiologiques aux fins de l'élaboration de VLEP	79
Annexe A3 : Evaluation des études de toxicité selon Klimisch	84
Annexe A4 : Grille d'analyse des tests in vitro de génotoxicité / mutagénicité	86
Annexe A5 : Lignes directrices pour juger de la pertinence des articles traitant de l'absorption cutanée	87
Annexe A6 : Exemples de quelques substances connues pour leur ototoxicité (Johnson et Morata, 2010)	89
Partie B : Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail	90
1 Objectifs et principe général.....	91
1.1 Définitions	91
1.2 Objectif.....	91
1.3 Principe général	92

2	Exigences de performance pour l'évaluation de chaque méthode	94
2.1	Origine de la méthode.....	94
2.2	Description de la méthode.....	94
2.3	Conditions d'échantillonnage	95
2.4	Transport et conservation	95
2.5	Conditions d'analyse	96
2.6	Données de validation	96
3	Critères de décision.....	99
3.1	Grilles de critère de décision.....	99
3.2	Exceptions.....	102
3.2.1	Suivi des VLCT-15min	102
3.2.2	Suivi des valeurs plafond	102
4	Eléments complémentaires.....	104
5	Démarche d'évaluation des méthodes	105
5.1	Recensement des protocoles.....	105
5.2	Identification des différentes méthodes disponibles	106
5.3	Recherche des critères d'exclusion.....	106
5.4	Recueil des données nécessaires à l'évaluation	107
5.5	Classement des méthodes	109
5.6	Elaboration des recommandations.....	109
6	Bibliographie.....	110
	Annexe B1 : Synthèse des exigences générales de l'EN 45544 (parties 1 et 2)	112
	Partie C – Critères pour le choix des indicateurs biologiques et la construction des valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles.....	116
1.	Définitions et généralités	118
1.1.	Définitions générales des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet.....	118
1.2.	Définition des valeurs limites biologiques (VLB).....	118
1.3.	Définition des valeurs biologiques de référence (VBR)	119
2.	Méthodologie pour l'élaboration des recommandations relatives à la surveillance biologique d'un ou plusieurs indicateurs biologiques pour les professionnels exposés	120
2.1.	Elaboration d'un rapport de synthèse bibliographique	120
2.2.	Expertise collective	121

3. Critères de pertinence à considérer pour la recommandation de la surveillance d'un ou plusieurs indicateurs biologiques pour des professionnels exposés	122
3.1. Elaboration des valeurs limites biologiques pour les substances à seuil d'effet	122
3.1.1 Une relation concentration interne – effet sanitaire existe	122
3.1.2 Aucune relation concentration interne – effet sanitaire n'est disponible	122
3.2. Elaboration des valeurs limites biologiques pour les substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet	123
3.2.1 Elaboration de VLB basées sur des niveaux de risque	124
3.2.2 Elaboration de VLB pragmatiques.....	124
3.3. Arbre décisionnel pour l'élaboration d'une VLB.....	124
4. Calcul des valeurs limites biologiques et proposition de valeurs biologiques de référence	125
4.1. VLB sur la base d'un effet sanitaire	125
4.2. VLB sur la base de données d'exposition.....	125
4.3. VBR.....	126
5. Valeur de créatininurie utilisée par défaut pour l'ajustement des concentrations urinaires d'IBE.....	127
6. Modalités de prelevement	130
6.1. Détermination du moment de prélèvement.....	130
6.2. Méthodes d'analyse des IBE	130
7. Références bibliographiques	132
Annexe C1 : Description des données	133
Annexe 1 : Suivi des actualisations du rapport	135

Sigles et abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFNOR	Association française de normalisation
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BGIA :	Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz
BMD/C:	Benchmark dose/concentration
BMDxLy à x%	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à y% de la benchmark dose associée à x%
BMDxUy à x%	Limite supérieure de l'intervalle de confiance à y% de la benchmark dose associée à x%
CAS	Chemical Abstract Service
CEN	Comité européen de normalisation
CES	Comité d'experts spécialisé
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CL ₅₀	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 (Parlement Européen 2008)
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance (=HPLC en anglais High performance liquid chromatography)
CMR	Cancérogène, mutagène et toxique pour la reproduction
COCT	Conseil d'orientation sur les conditions de travail
COFRAC	Comité français d'accréditation
DECOS	Dutch Expert Committee on Occupational Safety
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DL ₅₀	Dose létale 50
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals European Inventory of Existing Commercial chemical Substances
ERI	Excès de risque individuel
ERU	Excès de risque unitaire
EPA	Environmental protection agency
FA	Facteur d'ajustement
FDA	Food and Drug Administration
GESTIS	GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)

GT	Groupe de travail
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)
INSHT	Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
ISO	International Standard Organisation
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée en français)
LOAEL	Dose minimale entraînant un effet néfaste observé (lowest observed adverse effect level en anglais)
LQ	Limite de quantification
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MDHS HSE)	Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le
NEG	Nordic Expert Group
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)
NTP	National Toxicology Program
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)
OR	Odds ratio (rapport des cotes)
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
QSAR	Quantitative structure-activity relationship
Pa	Pascal (unité)
PBPK	Physiologically-Based Pharmacokinetic
PC	Poids corporel
PM	Poids moléculaire
POD	Point de départ (point of departure)
ppm	parties par million
PST	Plan Santé au Travail

REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
SCOEL	Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelles à des agents chimiques (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
VBR	Valuer Biologique de Référence
VLB	Valeur Limite Biologique
VLCT	Valeur Limite Court Terme
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VP	Valeur Plafond

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs d'ajustement proposés dans la littérature pour la construction de valeurs de référence	44
Tableau 2 : Valeurs de n issues de ten Berge et al. (1986)	56
Tableau 3 : VLEP basée sur un effet à seuil	60
Tableau 4 : VLEP basée sur un effet sans seuil	60
Tableau 5 : correspondance entre la valeur de départ et la valeur arrondie.	61
Tableau 6 : critères pour la cotation de Klimisch et al. (1997)	85
Tableau 7 : grille de décision pour le classement des méthodes – paramètres relatifs au prélèvement	99
Tableau 8 : grille de décision pour le classement des méthodes – paramètres relatifs à l'analyse	101
Tableau 9 : Exigences pour les différents types de méthodes à recenser pour le suivi des valeurs plafonds	103
Tableau 10 : Paramètre descriptifs	107
Tableau 11: Données de validation	108
Tableau 12 : 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)	112
Tableau 13 : Exigences générales portant sur le manuel d'instruction (Norme NF EN 45544 parties 1 et 2)	113
Tableau 14 : Exigences générales portant sur les conditions d'essai (Norme NF EN 45544 parties 1 et 2)	114
Tableau 15 : Exigences générales portant sur la méthode d'essai (Norme NF EN 45544 parties 1 et 2)	115

Liste des figures

Figure 1 : Relation dose-réponse et définition de la BMD et de la BMDL (EFSA, 2009)	39
Figure 2 : Relation dose-réponse et recherche du LOAEL	43
Figure 3 : Illustration graphique de la détermination des excès de risque individuels à partir d'une benchmark-dose à 10%	50
Figure 4 : Représentation schématique de la peau (Falson-Rieg, 2004)	63
Figure 5 : Schéma du système auditif indiquant les sites d'action de certains produits chimiques (adapté depuis Johnson et Morata, 2010)	69
Figure 6 : Arbre décisionnel pour la construction des VLEP	71
Figure 7 : Principe général	93
Figure 8 : Représentation graphique du critère de décision relatif aux limites de quantification et étendue de mesure	102
Figure 9 : continuum exposition – effets sanitaires	118
Figure 10 : élaboration d'une VLB à partir de la VLEP-8h	123
Figure 11 : arbre décisionnel pour l'élaboration d'une VLB	124

Glossaire

Absorption

Passage (transfert) d'une substance à travers une membrane (biologique).

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.

Biais

Ecart systématique des résultats ou des inférences par rapport à la réalité ou processus menant à un tel écart. Toute tendance dans la collecte, l'analyse, l'interprétation, la publication ou l'examen des données qui peut mener à des conclusions systématiquement différentes de la réalité.

Coefficient de corrélation

Indice exprimant dans quelle mesure deux variables ont une relation linéaire. Ce coefficient, représenté par la lettre r , peut varier entre -1 et 1 ; lorsque la valeur absolue de r est de 1, il existe une relation linéaire parfaite dans laquelle une variable évolue directement en fonction de l'autre.

Concentration

Quantité d'une substance dans un volume donné d'air ou de liquide.

Distribution

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

Effets à seuil

Effets 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.

Effets sans seuil

Effet pouvant apparaître quelle que soit la dose reçue et où la probabilité de survenue augmente avec la dose.

Élimination

L'accumulation d'une substance toxique dans un organisme est en général un facteur aggravant en terme 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.

Etude cas-témoins

Etude épidémiologique observationnelle de sujets atteints d'une maladie ou d'un symptôme d'intérêt (appelés les cas) et de sujets exempts de cette maladie (appelés témoins). Le lien potentiel entre la maladie et le facteur de risque suspecté (exposition à un produit chimique, par exemple) est examiné en comparant la fréquence du facteur de risque chez les cas et chez les témoins ou le niveau d'exposition chez les cas et chez les témoins si celle-ci est estimée quantitativement. Le résultat de cette comparaison s'exprime par un Odds ratio (OR) autrement dit, le rapport des cotes de l'exposition chez les cas et les témoins. Généralement, les études cas-témoins sont rétrospectives, allant de l'apparition de la maladie vers la reconstitution de l'exposition qui pouvait la précéder. L'objectif est analytique : il s'agit de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs qui pourraient être soit facteurs de risque (si $OR > 1$), soit facteurs de protection ($OR < 1$) et de les interpréter en tant que facteurs de causalité ou facteurs étiologiques.

Etude de cohorte

Egalement appelée étude longitudinale, étude de suivi (prospective, retrospective), étude historique, étude de panel, une étude de cohorte est une étude épidémiologique dans laquelle les sous-groupes de population définis comme ayant été, étant ou pouvant être exposés ou non-exposés à différents degrés d'un facteur suspecté comme influençant la survenue d'une ou plusieurs maladies. L'intérêt d'une étude de cohorte est de pouvoir comparer l'incidence de chaque maladie dans des sous-groupes qui diffèrent selon le niveau de l'exposition et calculer le risque relatif. Les dénominateurs utilisés dans l'analyse peuvent être des personnes ou des personnes-temps (personnes-années, par exemple). Les études de cohorte peuvent être rétrospectives, allant de l'apparition de la maladie vers la reconstitution de l'exposition qui la précède ou prospective, lorsque les sous-groupes composant la cohorte sont définis et suivis en amont de l'apparition des maladies. Le terme de « cohorte historique » est le synonyme de « cohorte prospective ». L'objectif est analytique : il s'agit de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs qui pourraient avoir un rôle étiologique.

Etude transversale

Etude descriptive dont le principe est essentiellement de recueillir simultanément des informations sur les expositions et événements de santé sur un échantillon représentatif de la population cible - celle à laquelle on souhaite pouvoir extrapoler les résultats. Les enquêtes de prévalence sont un exemple typique de ces études transversales, dans lesquelles on évalue le nombre de malades présents à un instant t dans la population, et qui identifie les facteurs associés aux variations de prévalence. Ces études transversales sont limitées par l'absence de description temporelle des expositions (et des événements), mais peuvent permettre d'identifier des relations entre événement de santé et exposition lorsque celles-ci sont invariables dans le temps (par exemple, le sexe, le groupe sanguin, ...).

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 relation dose-réponse ou dose-effet
- évaluation de l'exposition ;
- caractérisation du risque.

Exposition par inhalation

Situation dans laquelle un agent chimique ou biologique est présent dans l'air inhalé par une personne

Exposition cutanée

Contact entre un agent chimique ou un agent biologique et la peau humaine.

Facteur de confusion ou variable de confusion

Variable pouvant être utilisée pour réduire le biais de confusion à condition de la prendre en compte dans les analyses statistiques de l'association entre l'exposition et la maladie, notamment via l'ajustement de modèle sur cette variable.

Fraction inhalable

Fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée par le nez et la bouche.

Fraction alvéolaire

Fraction massique des particules inhalées qui pénètre dans les voies aériennes non ciliées.

Incidence

Nombre de nouveaux cas d'une maladie donnée survenus durant une période donnée dans une population spécifique. L'incidence peut être mesurée en termes de fréquence, de ratio ou de proportion.

Indicateur Biologique d'Exposition

Un indicateur biologique d'exposition (IBE) d'un agent chimique peut être la substance mère ou un de ses métabolites dosé(e) dans un milieu biologique, et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent.

Indicateurs de mesure de la force d'association

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 (ou l'incidence) dans 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 à 1 (respectivement inférieures) correspondant à un risque supérieur (respectivement inférieur) dans la population exposée.

LOAEL(C)

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

Méta-analyse

Démarche statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné pour évaluer un indicateur épidémiologique avec une meilleure puissance statistique que des études individuelles.

L'hypothèse sous jacente est que les études sélectionnées à partir d'une revue systématique de la littérature, concernent des échantillons d'une même population cible.

Le terme de « méta-analyse sur données individuelles » désigne une ré-analyse de l'ensemble des données individuelles de plusieurs études dans le cadre d'une étude conjointe ou une étude poolée (en anglais, joint or pooled study).

Métabolisme

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 issus 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 placenta ont une faible capacité de métaboliser les xénobiotiques.

Modèle PBPK

Les modèles physiologiques toxicocinétiques (PBPK pour Physiologically-Based Pharmacokinetic) permettent de décrire la cinétique et 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 sur la base de paramètres 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 variation de la quantité ou de la concentration de substance dans les différents organes, la concentration à l'entrée artérielle et à la sortie veineuse des organes inclus dans le modèle, le flux sanguin, le volume des organes, les coefficients de partage, pour les substances inhalées, le taux de ventilation pulmonaire.

NOAEL(C)

Dose maximale n'entraînant pas d'effet biologique ou sanitaire néfaste statistiquement significatif par rapport au groupe témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, il s'agit de la dose testée qui précède immédiatement 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.

Prévalence

Indicateur de la fréquence des maladies, d'événements de santé, d'exposition ou d'un autre facteur en lien avec la santé (par exemple, prévalence de dépression, prévalence de tabagisme). Il s'agit, du nombre total d'individus ayant cette maladie ou ce facteur à un moment donné (ou durant une période donnée) divisé par la population à risque de cette maladie ou facteur à ce même moment ou au cours de cette période.

Relation dose-effet

La variabilité et la sévérité des effets toxiques observés dans les populations augmentent avec le niveau d'exposition.

Relation dose-réponse

Relation entre la fréquence de survenue d'évènement biologique ou clinique indésirable dans une population et le niveau d'exposition à un toxique.

Revue systématique

Application de stratégies visant à limiter les biais dans l'assemblage, l'évaluation critique et la synthèse de toutes les études pertinentes portant sur un sujet particulier. Une méta-analyse peut être utilisée dans le cadre de ce processus, mais ne l'est pas toujours nécessairement. Les revues systématiques privilégient les publications dotées d'un comité de lecture qui portent sur une question particulière et utilisent des méthodes normalisées rigoureuses dans la sélection et l'évaluation des articles. Une revue systématique diffère d'une méta-analyse en ce sens qu'elle n'inclut pas un résumé quantitatif des résultats.

QSAR (Quantitative structure-activity relationship)

Les modèles de relation (quantitative) structure-activité (Q)SAR ont pour but de prédire un effet expérimental (activité biologique, toxicité, affinité pour un récepteur) en s'appuyant sur l'analyse des activités de composés chimiques précédemment testées.

Les relations structure-activité (SAR) sont des prédictions qualitatives souvent sous la forme d'alerte de structure chimique. Les alertes structurales sont définies par des sous-structures moléculaires ou des groupements fonctionnels moléculaires qui sont connus pour être associés à des propriétés biologiques ou toxiques.

L'analyse QSAR consiste à établir une relation mathématique à l'aide de méthodes d'analyse de données, reliant les caractéristiques de la structure chimique d'une molécule à un effet expérimental.

Zone respiratoire¹

Espace autour du nez et de la bouche dans lequel la respiration a lieu. Techniquement, la zone respiratoire correspond à un hémisphère (généralement de rayon 30 cm) s'étendant devant la face de la personne, centrée sur le milieu du segment qui joint les deux oreilles. La base de l'hémisphère est un plan passant par ce segment, le sommet de la tête et le larynx. Cette description technique est inapplicable quand un équipement de protection respiratoire est utilisé.

¹ NF EN 1540 (Février 2012) - Exposition des lieux de travail - Terminologie

Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

Contexte

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, en 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.

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 et de recommander les méthodes de mesures atmosphériques les plus appropriées pour la mesure des concentrations dans l'air aux fins de comparaison aux VLEP.

Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) l'instruction de ces travaux. L'Agence a également mandaté les groupes de travail (GT) « métrologie » et « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » pour cette instruction. Le CES VLEP peut également s'appuyer sur le comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et des valeurs toxicologiques de référence » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise des comités et groupes de travail intervenant ont été soumis régulièrement au CES VLEP (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 sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) »

Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

Partie A – Elaboration du rapport d'évaluation des effets sur la santé

1 Informations générales

Les substances chimiques faisant l'objet d'une expertise 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 propriétés physico-chimiques de la substance. Ce paragraphe générique permet d'identifier la substance via son numéro CAS (Chemical Abstract Service) et son numéro CE.

Quand l'objectif est de fixer des VLEP pour une substance et ses dérivés (cas des métaux par exemple) tous les numéros CAS concernés devraient 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, la forme physique, le poids moléculaire, le point de fusion, le point d'ébullition, la densité, la pression de vapeur, la solubilité dans l'eau et les solvants organiques, le coefficient de partage $\log K_{o/w}$ et le facteur de conversion entre ppm et mg.m^{-3} .

La classification réglementaire européenne est citée ainsi que les mentions de danger telles que définies à l'annexe I du règlement européen N°1272/2008². Les autres classifications existantes (DFG, ACGIH, NTP, US EPA etc.) pourront être indiquées. Par ailleurs, pour l'effet cancérogène, 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 seront parfois tolérés.

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

Les dispositions relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des préparations et substances dangereuses qui ont été modifiées de façon importante par la réglementation européenne (réglementation CLP) sur les produits dangereux tel que retrouvées dans la base de données de l'ECHA seront indiquées dans le document (Parlement européen, 2008).

Les informations sur les usages et les utilisations professionnelles sont indiquées lorsqu'elles sont disponibles.

² RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006

2 Présentation des recommandations scientifiques en matière de VLEP existantes

Avant de procéder à la construction de VLEP, il est utile de recenser, pour la substance concernée, les VLEP déjà construites par les organismes ou institutions reconnus au niveau international comme le SCOEL, l'ACGIH, le DECOS, le NEG, la DFG (MAK).

2.1 Résumé du document du 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 transmis 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 envoie ses commentaires à cette instance pour qu'elle en prenne connaissance. Il exprime explicitement sa position sur les valeurs recommandées par le SCOEL.

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 avoir un statut de document « validé » ou soumis pour consultation publique en vue de 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 du rapport, 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.

2.2 Autres recommandations scientifiques de VLEP

Pour les autres organismes ou institutions la construction des VLEP est décrite de manière concise en décrivant les effets globaux relevés, l'effet critique choisi, l'étude clé à partir de laquelle la relation dose-réponse a été sélectionnée, la dose critique, les facteurs d'ajustement appliqués et les recommandations finales.

Choix du CES VLEP

Une indication claire de la date à laquelle la valeur a été adoptée doit être fournie dans le rapport lorsqu'elle est disponible.

3 Etablissement du profil toxicologique

3.1 Généralités 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 toxicologiques 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 (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 A1 de la partie A).

3.2 Choix des données

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. Pour les substances dont les données toxicologiques sont insuffisantes ou trop limitées, le CES VLEP pourra utiliser les données de la littérature grise pour présenter, non seulement des informations générales sur la toxicité d'un produit chimique mais également soutenir le corpus d'informations disponibles pour dériver une VLEP.

Ainsi, si une étude provenant de la littérature grise utilise des méthodes scientifiquement valables, contient des données adéquates, fiables et présente des conclusions défendables, le CES peut l'inclure dans le profil toxicologique pour soutenir les VLEP construites.

Dans l'objectif de protéger les salariés, le CES VLEP assume le choix de construire, si nécessaire, des VLEP à partir d'une base scientifique provenant de la littérature grise.

3.3 Toxicocinétique et métabolisme

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).

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 (cf. partie C). 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.

3.4 Toxicité générale

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 reprendre dans sa synthèse que les éléments utiles pour la construction des VLEP.

3.4.1 Toxicité chez l'Homme : études expérimentales chez des volontaires et études épidémiologiques

3.4.1.1 Les types d'études chez l'Homme

Au-delà des études épidémiologiques décrites ci-dessous, l'usage d'études de type quasi-expérimental, sur les volontaires sains par exemple, peut se révéler d'un grand intérêt. Dans ces études, également appelées études d'exposition 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.

Synthétiquement, les études épidémiologiques peuvent être classées en deux grands groupes : les études analytiques (à visée étiologique) et les études descriptives. Parmi les études analytiques (fournissant les arguments en faveur ou à l'encontre de l'hypothèse d'un rôle étiologique des facteurs de risque étudiés), on distingue les études de cohortes, les études cas-témoins et les études cas-témoins nichées dans une cohorte. Ces études permettent d'étudier la relation dose-réponse et de quantifier le risque (ou la probabilité) de la maladie en fonction des différents niveaux d'exposition. Les études descriptives (études transversales répétées ou non,

études des séries temporelles et études écologiques³) permettent d'estimer des fréquences de maladies, des tendances temporelles ou spatiales à l'échelle individuelle ou populationnelle, respectivement. Il est à noter que les études écologiques ne reposent pas sur des données individuelles, mais sur des données agrégées au niveau des groupes. Par conséquent, elles génèrent des résultats qui doivent être interprétés au niveau des groupes. Souvent ces études sont sujettes à un biais spécifique, appelé biais écologique, et de ce fait, leur utilisation pour établir un lien de causalité entre l'exposition et la maladie est déconseillée.

Les études analytiques ont un niveau de preuve élevé lorsque le design, le protocole et la réalisation de l'étude évitent les principaux biais (de sélection, de confusion, etc.). Les études observationnelles analytiques, lorsqu'elles sont significatives et non biaisées, permettent d'indiquer un lien de causalité ; mais seules les études d'intervention (appelées également études expérimentales, en anglais field studies ou trials) permettent de confirmer l'association causale entre un facteur et un évènement de santé.

De ce fait, ces études sont le plus souvent utilisées pour la caractérisation de la relation dose-réponse, dans le contexte de construction de VLEP. Il est aussi possible que soient examinés des études expérimentales et des rapports de cas isolés (IARC, 2006).

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 odds-ratio (OR) (pour les études cas-témoins). Les RR et OR mesurent la force de l'association entre la survenue de l'évènement et l'exposition au facteur de risque.

Les incertitudes entourant l'interprétation des rapports de cas isolés 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).

Les méta-analyses 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 améliorent la puissance statistique de l'analyse et la précision des résultats obtenus.

Choix du CES VLEP

Le CES regarde la pertinence des études expérimentales chez des volontaires et des études épidémiologiques analytiques (principalement études de cohorte et études cas-témoin) pour établir des VLEP.

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

³ Etude dont l'unité d'observation et d'analyse est une population ou un groupe d'individus et non des individus. Le plus souvent les données sont agrégées au niveau géographique. Un exemple d'étude écologique est l'étude de la relation entre la distribution de revenu et la mortalité selon les régions. Les conclusions des études écologiques ne s'appliquent pas forcément aux individus, c'est pourquoi leur interprétation nécessite des précautions, notamment pour éviter le biais écologique. Les études écologiques sont pertinentes lors de l'implémentation ou de l'évaluation d'une politique ou d'une action sanitaire, lorsque celles-ci affectent des groupes ou des régions mais pas pour évaluer les effets sanitaires d'une exposition à une substance.

3.4.1.2 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).

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 de l'existence ou non de biais dans les études épidémiologiques (cf. annexe A2 de la partie A). Les principaux critères retenus sont les suivants :

- la population étudiée doit avoir été sélectionnée de façon adéquate pour refléter la population source, la maladie et l'exposition doivent avoir été bien définies et, respectivement bien diagnostiquée et bien mesurée pour chaque sujet entrant dans l'étude. 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 ;
- d'autres variables qui peuvent influencer sur le risque pathologique et peuvent avoir été liées à l'exposition en question, doivent être mesurées et prises en compte dans l'analyse ;
- les données de base doivent être rapportées : méthodes statistiques utilisées, le nombre de cas et de témoins dans une étude cas-témoins, le nombre de sujets entrant dans une étude de cohorte ainsi que le nombre d'exposés par niveaux doivent être indiqués clairement.

3.4.2 **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 de la partie A).

3.4.2.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë concerne les effets néfastes qui peuvent résulter d'une exposition unique, ou répétée sur 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.

3.4.2.2 Toxicité subchronique

La toxicité subchronique représente la manifestation de l'effet de 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.

3.4.2.3 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) ;
- la réversibilité des effets.

3.4.3 **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 cancérrogènes. Ils peuvent mettre en évidence un effet mutagène, clastogène et/ou aneugène.

Un cancérrogène non génotoxique est une substance qui participe au processus de cancérogenèse (stade de promotion ou progression) sans induire de mutations directes. 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 cancérrogènes génotoxiques, il est généralement admis qu'ils agissent selon un mode d'action sans seuil. Toute dose d'un cancérrogène génotoxique est responsable d'un excès de risque de cancer.

Pour les cancérrogènes 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 des 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.

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 de la partie A.

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

3.4.4 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 des organismes internationaux tels le CIRC ou l'Union Européenne à condition que les données et l'état des connaissances actuelles aient été pris en compte³.

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 survenir également chez l'humain (Boobis, 2008 et 2006 ; Guyton, 2008).

3.5 Reprotoxicité

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

- les atteintes portées au développement de l'enfant 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 spermatogénèse, l'oogénèse, 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 périconceptionnelle et 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).

Les effets sur la reproduction et le développement embryo-fœtal 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).

3.6 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 modèles 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 toxicodynamique 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.

4 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.

4.1 Choix de l'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.

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.

4.2 Choix de la(les) meilleure(s) étude(s) 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 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.

4.2.1 Données humaines

D'une manière générale, les données de bonne qualité chez l'Homme sont largement 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.

L'importance accordée aux études chez l'Homme pour fixer une VLEP dépendra de la nature de l'effet indésirable, des données sur la relation dose-effet et de la qualité des études. Généralement, les études expérimentales (interventionnelles) sur les volontaires sains permettent d'établir une relation dose-effet plus précise que les études observationnelles. En effet, le design méthodologique des études expérimentales permet de contrôler l'exposition en accord avec le protocole analytique pré-déterminé, mais aussi de sélectionner les volontaires de manière à réduire les biais potentiels. Cela est plus difficile à faire dans des études observationnelles qui, par définition, se placent dans des conditions réelles d'exposition, avec les écueils liés à l'impossibilité de fixer les niveaux d'exposition dans la population d'étude, d'une part, et aux facteurs pouvant introduire des biais (biais de sélection, de rappel, de confusion, etc) d'autre part. Il est à noter que, pour une substance donnée, les études expérimentales sont plus rares que les études observationnelles.

4.2.2 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 de toxicologie chez l'animal retenues doivent être conçues de façon à établir une dose sans effet néfaste observé (de l'anglais NOAEL(C), no observed adverse effect level), une dose minimale provoquant un effet indésirable observé (de l'anglais, LOAEL(C), lowest observed adverse effect level)⁶ ou une benchmark-dose (BMD/C). 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.

Dans les études où les animaux sont exposés par voie respiratoire, l'exposition peut se faire :

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.

- corps entier : les animaux sont alors exposés dans une chambre d'exposition. Les avantages sont les suivants : une exposition naturelle (animaux vivent dans la chambre), des concentrations relativement stables et un environnement contrôlé. Cependant, il existe des incertitudes sur la dose réellement absorbée. En effet, les animaux peuvent être également exposés à la substance par voie cutanée via le dépôt de la substance sur la fourrure et par voie orale par le léchage de la fourrure. Pour les substances irritantes, les animaux ont tendance à se protéger en cachant leur museau dans leur fourrure et se serrant les uns contre les autres.
- « nose only » ou « head only » : seule la tête ou le museau est alors exposé à la substance d'intérêt. Cela permet une meilleure maîtrise de la dose d'exposition (pas de contamination cutanée, exposition par voie orale minimale). Cependant, ce dispositif peut stresser les animaux et induire des modifications du rythme cardiaque et de la thermorégulation qui peuvent influencer la toxicité de la molécule. Les animaux ne peuvent ni boire ni manger lors de l'exposition. Pour les substances irritantes, ce type d'exposition entraîne également des congestions par augmentation des sécrétions mucosiques. De plus, un écoulement nasal peut favoriser la déglutition et donc l'absorption digestive de la substance (Pauluhn et al., 2003 ; Phalen et al., 1984 ; Wong et al., 2007).

4.2.3 Benchmark-dose/concentration

L'approche qui est privilégiée aujourd'hui est la benchmark dose/concentration (BMD/C) qui, après modélisation des données à partir du domaine, permet de définir un niveau de dose correspondant à un niveau de réponse spécifié (BMR ou benchmark response). Le CES a choisi de considérer la méthode de benchmark dose chaque fois que les données disponibles le permettent.

La benchmark dose est une dose produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse donné par rapport à un groupe témoin. Le plus souvent, la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95% ou 90% (BMDL_{95%} ou BMDL_{90%})⁷ est utilisée. Cette approche repose sur une modélisation des données expérimentales prenant en compte l'ensemble de la courbe dose-réponse. L'analyse de la réponse dans les groupes exposés nécessite de définir plusieurs cas de figure en fonction du type d'effets choisis :

- si les observations concernent le nombre d'animaux atteints (par une altération d'organe, une pathologie, etc.), la réponse obtenue est dite **dichotomique ou quantale** : c'est la proportion d'individus touchés ;
- si les observations concernent un paramètre physiologique ou biologique de l'organisme, la réponse obtenue est dite de nature **continue** (par exemple le poids d'un organe, le nombre de globules rouges ou la concentration sanguine d'une enzyme hépatique).

⁷ L'US EPA utilise la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (two sided), le RIVM la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% (one side), les deux approches conduisent à des résultats identiques.

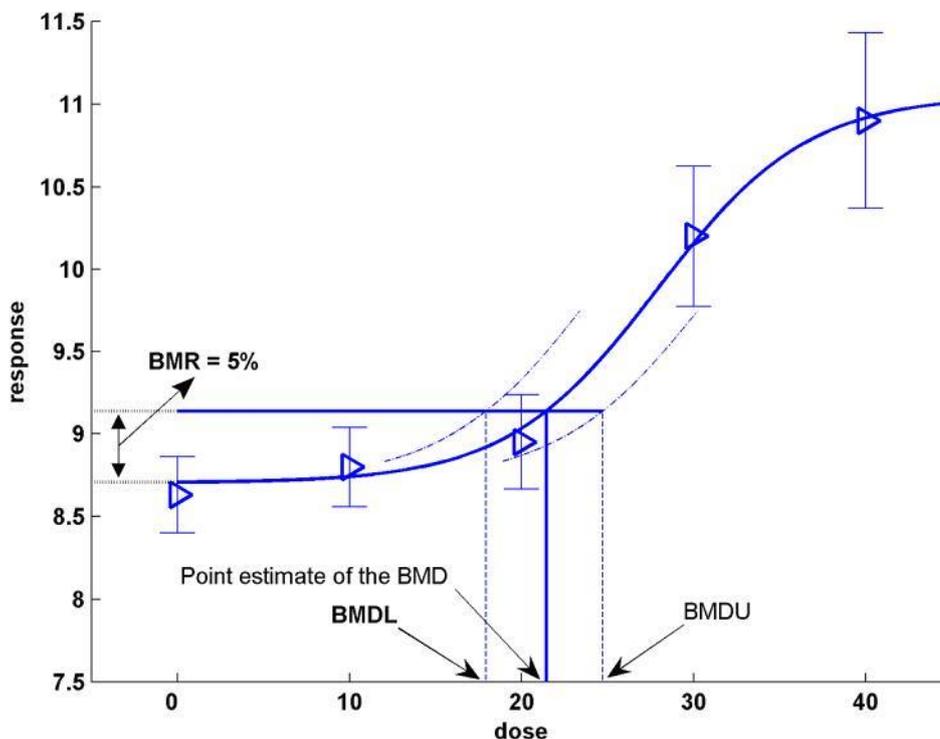


Figure 1 : Relation dose-réponse et définition de la BMD et de la BMDL (EFSA, 2009)

La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% ou 90% de la BMD est notée $BMDU_{95\%}$.

Des outils tels que BMD Software de l'US EPA (<http://www.epa.gov/ncea/bmds/>) et PROAST du RIVM (www.proast.nl) ont été développés spécifiquement pour l'estimation des BMD, ces dernières années. Plusieurs étapes sont nécessaires, en particulier pour les choix :

- d'un modèle théorique de relation dose-réponse,
- d'une méthode d'ajustement,
- du niveau de réponse.

• Réponse dichotomique

Dans le cas de données dichotomiques, la BMD_x est définie comme la dose qui engendre une augmentation de $x\%$ de l'incidence de la réponse observée dans le groupe exposé par rapport au témoin. Cette augmentation de $x\%$ est appelée benchmark response (BMR) : le choix du pourcentage associé à la BMD (proportion d'individus) se fait en fonction de la sensibilité du test expérimental, de la sévérité de l'effet étudié et de l'incidence de base retrouvée chez les témoins. Dans la pratique, des valeurs par défaut de 1, 5 et 10 % sont plus souvent employées et recommandées par l'US EPA.

Ce BMR se définit le plus souvent comme suit :

$$\text{Extra Risk} = \frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 1,5\% \text{ ou } 10\%$$

Avec $P(D)$: la probabilité d'avoir un effet à la dose D ,
 $P(0)$: le bruit de fond, à la dose 0

Cette valeur traduit un excès de risque standardisé (ou « extra risk »). Cette approche est plus souvent utilisée pour des raisons de comparabilité des données.

Selon l'US EPA (US EPA, 2012) :

- un excès de risque de 10 % doit être pris par défaut pour les données quantales. Ces 10 % représentent la plupart du temps la limite de sensibilité des tests toxicologiques de cancérologie ou autres ;
- un excès de risque de 5 % est proposé pour certaines études dont la sensibilité est plus importante comme les études sur la reproduction et le développement ;
- un excès de risque de 1 % peut être proposé pour des résultats d'études épidémiologiques humaines qui ont en général la sensibilité suffisante.

Le CES a choisi pour les données dichotomiques, d'appliquer un BMR de 10% pour des études animales et variable entre 1 et 10% pour les études chez l'Homme. Le choix du pourcentage associé à cette valeur qui correspond à la proportion d'individus concernés par l'effet sanitaire retenu, se fera en fonction de la sensibilité du test expérimental, de la sévérité de l'effet étudié et de l'incidence de base retrouvée chez les témoins. Ces choix seront explicites et les arguments d'experts soutenant ce positionnement clairement décrits dans le rapport.

- **Réponse continue**

La principale difficulté concerne le choix de la modification maximale que l'on tolère comme étant physiologique (ou non néfaste) pour le paramètre étudié. Cela revient à se demander quelle variation biologique peut être considérée comme acceptable d'un point de vue physiologique. Il est nécessaire de définir un niveau de réponse considéré comme néfaste à partir d'arguments descriptifs biologiques et statistiques, et/ou par l'analyse des données sur les témoins historiques. Ce seuil devrait être fondé sur la signification biologique de la réponse étudiée. L'approche par défaut proposée par l'US EPA, lorsque aucune connaissance n'est disponible, est de considérer comme seuil, la valeur de la moyenne du paramètre estimé chez les témoins, plus ou moins une fois l'écart type de cette valeur chez les témoins de l'expérimentation ou chez les témoins historiques (soit 1 écart type).

Ce BMR peut être défini de plusieurs manières selon l'US EPA. Parmi les plus utilisés, on retrouve :

- un pourcentage d'augmentation ou de diminution par rapport au groupe contrôle ;
- la valeur correspondant à la moyenne du groupe contrôle moins une fois l'écart type du groupe contrôle (c'est l'approche par défaut préconisée par l'US EPA) ;
- une valeur seuil (« cut off » ou « point »), cette approche est possible si on dispose de connaissances nécessaires pour définir ce qui devient néfaste comme réponse ou pas (exemple taux d'enzymes circulant chez l'Homme).

Selon l'US EPA, le BMR peut être de nature différente. Cependant, selon l'EFSA, le BMR (ou CES pour critical effect size) correspond à un pourcentage (augmentation ou diminution) de réponse par rapport au groupe contrôle, par défaut 5% (historiquement et par comparaison, ce seuil de 5% aboutit à une BMDL proche du NOAEL).

Au final, il s'agit de choisir un niveau de réponse à partir duquel on considère la réponse observée comme néfaste. Ce choix du BMR doit être clairement expliqué et soumis à un jugement d'experts.

- **Modélisation**

Quel que soit le type de données (continues ou dichotomiques), les données expérimentales sont modélisées au moyen de logiciel d'ajustement de courbe (Proast, BMDS, etc.). Dans la majorité des cas, plusieurs équations (modèles) peuvent décrire de façon adéquate les données (test du goodness of fit), qualité d'ajustement du modèle aux données expérimentales) ce qui peut conduire aux déterminations de plusieurs BMD et BMDL. Bien qu'il existe des critères statistiques pour le choix du meilleur modèle (critère d'Akaike par exemple), l'EFSA estime que l'objectif de la modélisation de la dose réponse n'est pas de trouver la « vraie » BMD, mais de trouver toutes les valeurs plausibles de cette BMD compte tenu des données disponibles, comprenant le modèle qui s'adapte le mieux (meilleur ajustement aux données expérimentales), mais aussi les modèles qui ont pour résultat un ajustement légèrement inférieur.

Ainsi, il y a eu une évolution au cours de ces dernières années quant aux choix de la dose/concentration critique pouvant être utilisées comme point de départ (POD) :

- sélection de la BMD et BMDL issues du modèle qui s'adapte le mieux aux données expérimentales (« best fit » model » selon le critère d'Akaike) ;
- sélection de la plus faible BMDL issue d'un modèle qui décrit les données expérimentales de façon adéquate, mais qui n'est pas forcément celui qui les décrit le mieux selon le critère d'Akaike.

Dans la plus part des cas, il n'y a pas de différences majeures entre les valeurs de BMD et BMDL issues des différents modèles (les valeurs sont relativement très proches et restent dans un intervalle de deux entre les valeurs extrêmes).

Cependant, dans certains cas particuliers, il peut être observé de plus grandes différences entre les BMD et BMDL des différents modèles. Dans de telles situations, l'EFSA propose d'avoir recours au « model averaging », qui permet de prendre en considération l'ensemble des modèles acceptés (ceux qui décrivent les données expérimentales) et de les pondérer en fonction de leur critère d'Akaike (modèles qui décrivent le mieux les données, bénéficient d'une pondération plus forte).

Choix du niveau de réponse :

Le CES a choisi d'expliquer lors de toute construction de VLEP, la valeur à partir de laquelle la réponse observée a été considérée comme anormale et de retranscrire les arguments d'experts soutenant ce positionnement.

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 animales jugées de bonne qualité ;
- privilégier l'approche BMD

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

1. BMD et BMDL issues du modèle qui s'adapte le mieux aux données expérimentales,
2. « model averaging », lorsque les valeurs de BMD et BMDL issues des différents modèles présentent des différences majeures (intervalle des valeurs extrêmes supérieur à 10 par exemple).

Pour le choix du niveau de réponse (BMR), le CES fait le choix de retenir par ordre de préférence :

1. la valeur d'un BMR à partir de laquelle la réponse observée a été considérée comme anormale sur des considérations biologiques et/ou toxicologiques et de retranscrire les arguments d'experts soutenant ce positionnement,
2. les valeurs de BMR proposées par l'EFSA (5 et 10%, pour les données continues et dichotomiques respectivement).

4.3 Effets à seuil de concentration

4.3.1 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 et 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.

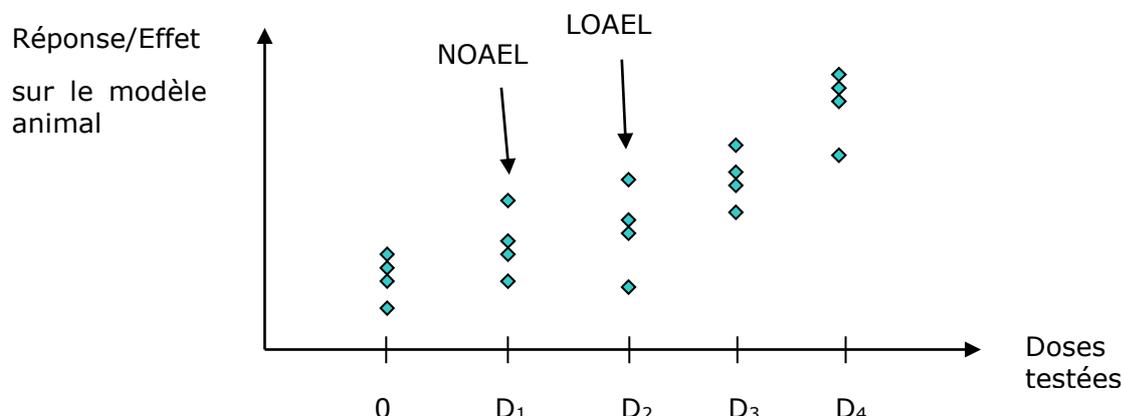


Figure 2 : Relation dose-réponse et recherche du LOAEL

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.

L'utilisation des LOAEL et NOAEL pour la construction des valeurs de référence a été débattue et remise en question ces dernières années par la communauté scientifique toxicologique pour les raisons suivantes (US EPA, 2000) :

- LOAEL et NOAEL font forcément partie des concentrations testées. Leurs valeurs numériques sont donc très dépendantes du protocole expérimental ;
- leurs valeurs dépendent aussi directement de la taille des échantillons. La capacité d'une expérimentation à distinguer un effet entre une dose et le témoin augmente avec la taille des échantillons. Plus les échantillons utilisés sont de faible taille, plus le NOAEL est élevé et, par conséquent, plus le risque que le NOAEL produise un effet est grand ;
- on constate en pratique que plus l'expérience est de faible qualité, plus le NOAEL est élevé, et donc moins cette valeur est protectrice pour la population ;
- on ne dispose en aucun cas d'intervalle de confiance pour ces valeurs. On ne dispose pas non plus d'un niveau de précision ou d'un ordre de grandeur pour son incertitude, puisque bien souvent les valeurs expérimentales qui ont conduit à la détermination du couple LOAEL / NOAEL ne sont plus disponibles ;
- le niveau d'effet produit réellement par le NOAEL n'est pas connu. D'après Allen et al. (1994), pour les effets sur le développement par exemple, le pourcentage de réponse (effet néfaste) associé à un NOAEL serait en moyenne compris entre 5 et 20 %.

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 un BMR généralement fixé 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.

4.3.2 Les facteurs d'ajustement

Des facteurs d'ajustement (FA) (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 donnée 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 référence 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 non spécifiques aux VLEP détaillés dans le tableau ci-dessous.

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). Il s'agit de l'approche déterministe. La dose repère identifiée dans l'étude source est divisée par le produit de plusieurs facteurs d'ajustement :

- la variabilité inter-espèces (transposition animal-Homme de données expérimentales) ;
- la variabilité intra-espèce ou interindividuelle (sensibilité particulière de certains individus) ;
- l'inadéquation de la durée de l'étude (si la période d'observation est insuffisante) ;
- l'usage d'un LOAEL plutôt qu'un NOAEL ;
- l'inadéquation de la voie d'exposition (par exemple transposition à la voie respiratoire des données observées par voie orale) ;
- et d'autres éventuelles insuffisances méthodologiques de l'étude.

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. 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, de la disponibilité interne quand elle existe 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). A titre illustratif, l'US-EPA propose un FA_A de 3 lorsqu'un ajustement est réalisé tandis que l'OMS/IPCS recommande un facteur de 2,5 (OMS, 2005).

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 progresser avec 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 trouvées.

Le CES VLEP a également initié une réflexion sur la mise en place d'une approche probabiliste dans l'établissement des VLEP. L'intérêt potentiel d'une telle démarche mais aussi les limites sont discutés dans un rapport méthodologique de l'Anses qui traite de façon détaillée cette approche (Anses, 2014b). L'intérêt majeur de la mise en place d'une approche probabiliste est qu'en attribuant à chaque FA une distribution de probabilité, elle évite de recourir à la multiplication systématique de situations « maximalistes ».

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 faire un jugement scientifique du niveau préoccupant. Cette méthode intégrée maximise l'utilisation de toutes les informations disponibles plutôt que de se baser sur des constatations isolées.

Approche déterministe

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	1 à 10
	Différence dans les voies d'exposition	
	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.

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 intraspécies de 1. 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 d'ajustement 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 d'ajustement 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.

Approche probabiliste

Comme précisé dans le document Anses, 2014b, le CES VLEP préconise qu'une phase pilote soit mise en place afin d'évaluer les apports de cette approche probabiliste pour les prochaines substances inscrites au programme de travail du CES VLEP. A l'issue de cette phase pilote, le CES VLEP pourra décider d'inclure cette démarche dans le processus de décision finale en complément de l'approche déterministe.

Acronyme	Interprétation des FA	Forme de la distribution	5 ^{ème} percentile	95 ^{ème} percentile
FA _A	Différences inter-espèces pharmacocinétique/pharmacodynamique	log-normal	1	10
FA _H	Variabilité interindividuelle cinétique/dynamique	log-normal	1	5
FA _L	LOAEL à NOAEL	log-normal	1	10
FA _S	Différences de durée d'exposition	log-normal	1	10
FA _D	Qualité de la base de données	uniforme	1	10

Cette approche ne vise pas à se substituer au jugement d'experts, en particulier, lorsque des informations spécifiques existent pour une substance ou une classe de substances donnée.

4.4 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.

4.4.1 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. L'excès de risque individuel ou ERI exprime d'un point de vue théorique la probabilité supplémentaire d'observer l'effet néfaste, en particulier cancérigène, lié à la concentration d'exposition chez un individu (Anses 2015). 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 cancérigènes, 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.

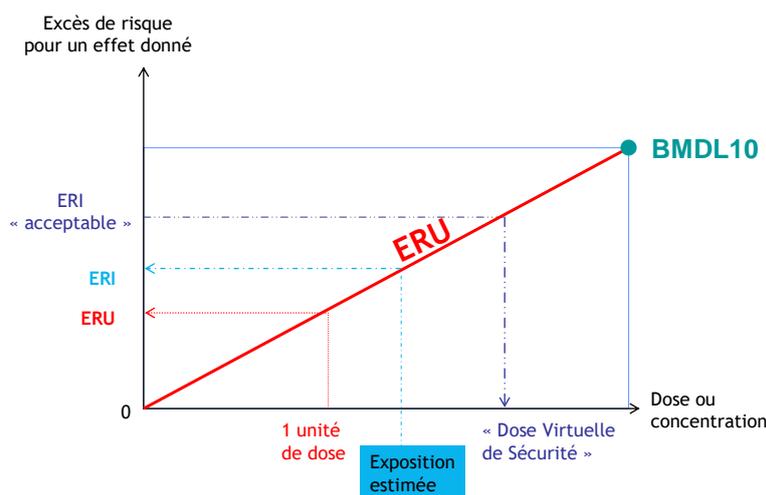


Figure 3 : Illustration graphique de la détermination des excès de risque individuels à partir d'une benchmark-dose à 10%

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

$$\text{ERI} = [\text{dose d'exposition}]^8 \times \text{ERU} \times [T/T_m]$$

Où :

- T est la durée de l'exposition (années)

⁸ Dans le cas des toxiques inhalés, la dose est parfois remplacée par la concentration inhalée

- 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.

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 : $ELR = RR * P - P$
- 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 8 heures 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).

4.4.2 Limite 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 ».

4.5 Extrapolation et ajustements de la dose critique

4.5.1 Prise en compte du volume respiratoire (activité versus 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.

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.

4.5.2 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 ($10 \text{ à } 1000 \text{ mg.L}^{-1}$) 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.

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

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 dépend autant de la concentration que de la durée d'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 <i>t</i> -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

5 Recommandation des VLEP

Les VLEP telles que recommandées par le CES VLEP 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 à partir des connaissances scientifiques les plus récentes pour déterminer des VLEP. 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.

Les valeurs limites sont exprimées :

- 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

5.1 VLEP-8h

La valeur limite d'exposition 8 heures correspond à 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 protéger 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.

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.

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.

5.2 VLCT-15 min

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. 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.

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).

5.3 Valeur plafond

Le CES VLEP a étudié la question des mesures à recommander dans des cas où il serait pertinent d'une part de limiter le nombre de pics d'exposition sur une journée de travail et d'autre part de fixer une valeur d'exposition à ne jamais dépasser (Afsset, 2009 ; Anses, 2010 ; Anses, 2014a).

Dans ce dernier cas, le CES VLEP recommandera une valeur plafond, définie comme une 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.

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 ou une VLCT-15 min.

Concept de Valeur plafond pragmatique

Pour certaines substances devant faire l'objet d'une recommandation de valeur plafond, il peut s'avérer impossible, en l'état actuel des connaissances d'en construire une qui soit scientifiquement fondée. Ainsi lorsque les données disponibles sont suffisantes pour construire une VLCT-15 min, le CES recommandera une valeur plafond dite « pragmatique ».

Cette valeur plafond pragmatique sera établie en appliquant à la VLCT-15 min un facteur multiplicatif compris entre 3 et 10. La valeur du facteur multiplicatif sera déterminée à partir des éléments d'appréciation disponibles dans la littérature scientifique et du jugement d'expert.

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. Il mentionnera également, à titre indicatif, les méthodes actuellement disponibles pour mesurer les concentrations atmosphériques de l'agent chimique concerné en mettant bien en

avant leurs limites et leurs inadéquations avec les recommandations du CES VLEP.

5.4 Présentation des VLEP

Les VLEP recommandées sont présentées sous forme synthétique dans un tableau récapitulatif intégrant les différentes étapes de la construction (cf. Tableau 3 et 4).

Tableau 3 : VLEP basée sur un effet à seuil

Effet critique Etude clé	Dose/Concentration critique	FA	VLEP
Effet critique Référence bibliographique de l'étude clé (en précisant le type d'étude, la durée et l'espèce)	BMD/C, NOAEL/C, LOAEL/C <u>Ajustement allométrique</u> (dose critique _{HED/C} =) <u>Ajustement temporel</u> (dose critique _{HED/C ADJ} =)	Facteur d'ajustement total FA _A = FA _H = FA _L = FA _S = FA _D =	VLEP =

Tableau 4 : VLEP basée sur un effet sans seuil

Effet critique Etude clé	Dose/Concentration critique	
Effet critique Référence bibliographique de l'étude clé (en précisant le type d'étude, la durée et l'espèce)	BMD/C, <u>Ajustement allométrique</u> (dose critique _{HED/C} =) <u>Ajustement temporel</u> (dose critique _{HED/C ADJ} =)	Détail du modèle d'extrapolation aux faibles doses ERU = Correspondance des doses/concentrations associé(e)s aux niveaux de risque de 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁶

Valeurs arrondies

Les valeurs recommandées par le CES VLEP correspondent souvent à des valeurs arrondies dans la mesure où souvent, des facteurs d'ajustement sont appliqués au point de départ (cas des substances à seuil d'effet).

Le CES VLEP a défini la règle systématique suivante pour effectuer ces arrondis : ± 10% de la valeur de départ.

Pour permettre l'application de cette règle, un tableau de correspondance a été élaboré.

Tableau 5 : Correspondance entre la valeur de départ et la valeur arrondie.

Nombre	Arrondi
10	10
11	10
12	12
13	12
14	15
15	15
16	15
17	15
18	20
19	20
20	20
21	20
22	20
23	25
24	25
25	25
26	25
27	25
28	30
29	30
30	30
31	30
32	30
33	35
34	35
35	35
36	35
37	35
38	40
39	40
40	40
41	40
42	40
43	40
44	40
45	50
46	50
47	50
48	50
49	50
50	50
51	50
52	50
53	50
54	50
55	50
56	60
57	60
58	60

59	60
60	60
61	60
62	60
63	60
64	60
65	60
66	70
67	70
68	70
69	70
70	70
71	70
72	70
73	70
74	70
75	70
76	80
77	80
78	80
79	80
80	80
81	80
82	80
83	80
84	80
85	80
86	90
87	90
88	90
89	90
90	90
91	90
92	90
93	90
94	90
95	90
96	100
97	100
98	100
99	100

Position du CES

Lorsqu'il arrondit une valeur, le CES s'appuiera sur le tableau ci-dessus.

6 Attribution de la mention « peau »

6.1 Généralités sur la structure de la peau

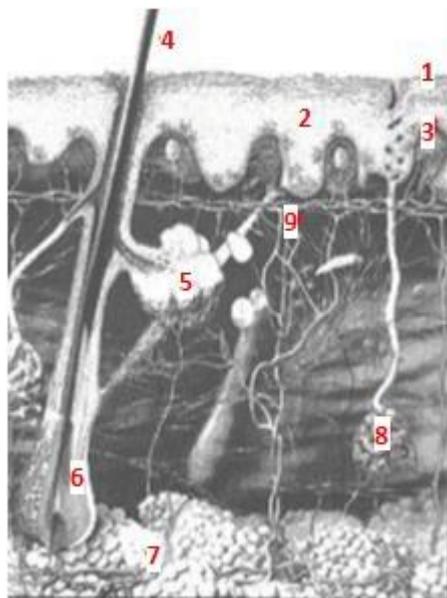
La peau représente l'interface entre le milieu extérieur et l'environnement. C'est non seulement un organe de protection mécanique, physique et biologique vis-à-vis des agressions extérieures mais également un organe récepteur et la source de divers métabolites. La peau, par sa fonction barrière épidermique, 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 (presque 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 dermi-épidermique
- 4 : poil
- 5 : glande sébacée
- 6 : follicule pileux
- 7 : panicle adipeux
- 8 : glande sudorale
- 9 : capillaires sanguins

Figure 4 : Représentation schématique de la peau (Falson-Rieg, 2004)

6.2 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) qui permet d'appréhender la dose administrée.

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 :

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

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 ($\log K > 3$) 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 :

$$P = J / C_o = DK / \delta$$

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.

6.3 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) 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 par inhalation des VLEP depuis les 50 dernières années, 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 d'inhalation, 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.

Quelques critères admis pour retenir les publications adéquates pour retenir la mention peau sont indiqués en annexe A5 de la partie A.

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 quantitatives 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 inhalatoire de 50% en l'absence d'une valeur expérimentalement déterminée 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.

Ainsi 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.

7 Attribution de la mention « bruit⁹ »

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

7.1 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.

7.2 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.

⁹ Depuis la publication du rapport Anses 2013, la mention « ototoxique » a été remplacée par la mention « bruit » dans la mesure où c'est la dénomination mention « bruit » qui a été retenue au niveau du comité scientifique européen et qui a été reprise dans la réglementation française pour le styrène.

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.

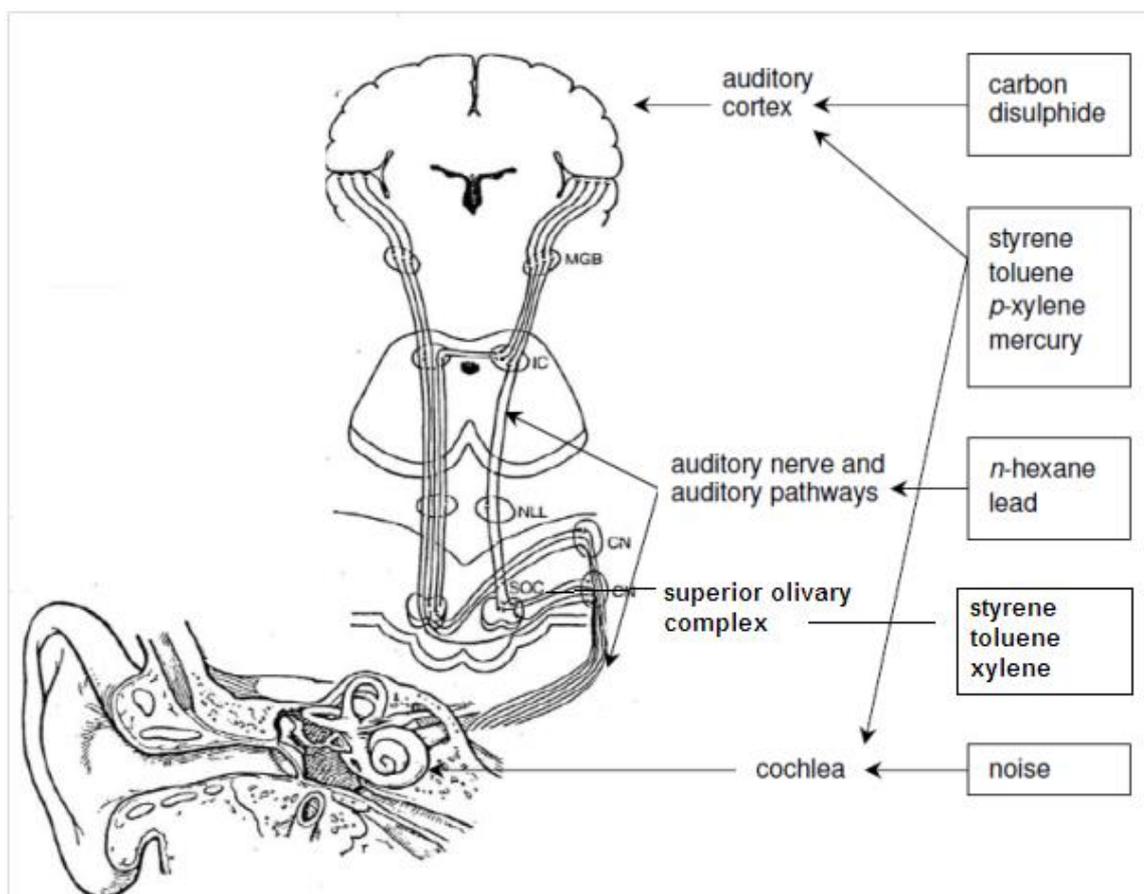


Figure 5 : Schéma du système auditif indiquant les sites d'action de certains produits chimiques (adapté depuis Johnson et Morata, 2010)

7.3 Place de la mention « bruit » dans la construction de la VLEP

L'attribution de la mention « bruit » 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 « bruit », 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.

Ainsi le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » 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)¹⁰.

¹⁰ 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.

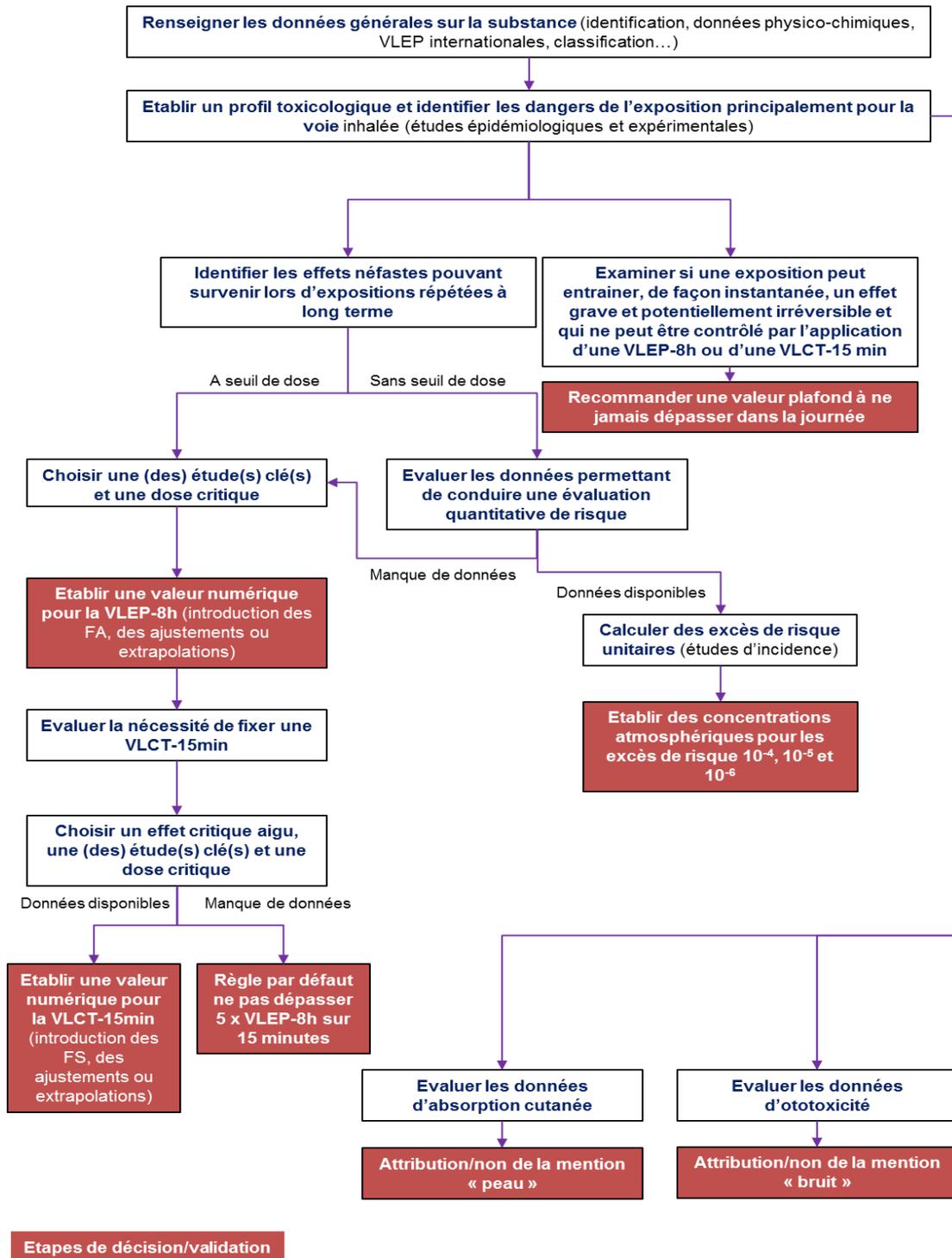


Figure 6 : Arbre décisionnel pour la construction des VLEP

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le *comité d'experts spécialisé*: 04
Juillet 2017**

8 Bibliographie

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.

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.

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.

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.

Anses. (2014a). 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. (2014b). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Document repère relatif à une approche probabiliste lors de la construction des VLEP à seuil.. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 52 p

Anses. (2015). Rapport d'expertise collectif relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes ferroviaire souterrains et risques sanitaires associés chez les travailleurs. (saisine 2011-SA-0265). Maisons-Alfort, Anses, 382p.

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.

Bonvallot 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.
- 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.
- OMS (2005) Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability : guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. (OMS, Genève) 100p.
- 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. (1989). Risk Assessment Guidance for Superfund (RAGS), Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part A). United-States Environmental Protection Agency, Washington. 291 p.
- US-EPA. (1992). Dermal exposure assessment: principles and applications. United-States Environmental Protection Agency, Washington. 334 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. (1996). Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. United-States Environmental Protection Agency, Washington. 172 p.
- US - EPA (2012) Benchmark dose technical guidance. EPA/100/R-12/001. June 2012. (US EPA, Washington DC.) 99p.
- 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 est-elle précisée (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 d'évaluation des études épidémiologiques aux fins de l'élaboration de VLEP

La grille sera idéalement complétée par deux experts respectivement pour le volet "effet" et le volet "exposition". Il est laissé à l'appréciation de chaque expert les champs à remplir dans la grille selon leurs compétences. Cette grille fera l'objet d'une phase test qui pourra conduire à une version révisée.

									Analyse du risque de biais par l'approche OHAT
Logistique	Nom du relecteur								
	Date de lecture								
	Saisine associée								
Article	Référence de l'article (dont auteur, date publication, titre de l'étude, journal, DOI)	<i>Tous éléments permettant l'identification de l'étude afin de pouvoir s'y référer au besoin et de pouvoir la citer</i>							
	Journal								
	Objectif de l'étude	<i>Etude analytique, étude descriptive, etc.</i>							
	Sources de Financement/lien d'intérêt potentiel	<i>Pas de conflit ; information disponible Renseigner les liens d'intérêt pour chaque auteur si information disponible</i>							
Design de l'étude	Type d'étude	<i>Cohorte, cas-témoins, étude transversale, méta-analyses, rapport de cas Caractéristique de l'étude : uni ou multicentrique etc.</i>							
	Date de l'étude								
	Type d'effets étudiés								
	Agent(s) d'exposition	<i>Caractérisation de l'agent : définition (nom, n°CAS, etc.),</i>							
Population d'étude et suivi	Pays								3,7
	Nombre de sujets								
	Description de la population ou des groupes (dont témoins)	Age,	sexe ratio,	CSP ¹¹ ,	ethnicité,	pays, effectif,	nombre de cas,	nom de la cohorte ou de l'étude en objet	
Sélection des individus => Population Profession (activité)	Critères inclusion/ exclusion Mode de recrutement : volontariat, registres...								

¹¹ Catégorie socio-professionnelle

	Paramètres de suivi épidémiologique	Médiane de la durée de suivi	Ou moyenne de la durée de suivi	
		Date de début et fin de suivi	Pourcentage de perdus de vue ou d'exclus	
Effets ou pathologies étudiés	Définition de l'/les effet(s) sanitaire(s) étudié(s)			
	Description de la mesure de l'effet sanitaire			9
	Mode de recueil de l'effet sanitaire	moment et lieux (CHU) ; nombre de personnes intervenantes, qualification des intervenants		
	Référence bibliographique supplémentaire décrivant l'effet sanitaire			
Exposition : description générale	Descriptif de l'exposition (profession, activité) ou environnementale			8
	Voies d'exposition (respiratoire, cutanée, orale)			
	Utilisation d'EPI			
	Co-expositions possibles			
	Profil et fréquence d'exposition (exposition cumulée ; existence de pics d'exposition etc.)			
	Probabilité d'exposition ¹²			
	Méthode d'évaluation quantitative, semi-quantitative ou qualitatives des expositions	Prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail, Biométrie (urine, sang, air exhalé...), modélisation, matrice emploi-exposition, expertise individuelle des dossiers, déclaration des sujets ou des proches (téléphone, face-à-face, auto-questionnaire),		
Pertinence de l'évaluation de l'exposition par rapport à la voie principale de pénétration				
Exposition : Stratégie d'échantillonnage	Dimension de la campagne	Internationale, nationale, régionale, d'un secteur d'activité		
	Nombre et type de sujets exposés, GES (groupes d'exposition similaire)			
	Nombre de sujets ayant fait l'objet de mesures d'exposition			
	Nombre total de mesures			
	Type de prélèvement atmosphérique :			

¹² Dans le cadre des matrices emplois-expositions, le terme probabilité d'exposition désigne la proportion de travailleurs exposés dans l'emploi concerné.

	(ambiance ou individuel,		
	Prélèvement biologique Moment de prélèvement (jour, heure, fin / début de poste)		
	Représentativité des mesures Adéquation entre le moment et la durée du prélèvement / cinétique du produit		
Exposition : Prélèvements et analyses des échantillons	Références des méthodes de prélèvement et d'analyse		
	Conditions de conservation et transport des échantillons		
	Nombre de laboratoires d'analyse		
	Préparation et traitement de l'échantillon		
	Techniques d'analyse		
	Limites de quantification, de détection		
	Contrôle de qualité (accréditation, CQE, CQI)		
Analyse statistique	Méthode d'analyse statistique Traitement des variables d'intérêt	<i>Type de modèle (linéaire, logistique, Cox, etc.)</i>	
	Ajustement	<i>oui/non</i> <i>Facteurs de confusion sur quelles variables ?</i>	4
	Interactions testées	<i>Résultats bruts ou stratifiés ?</i>	
	Puissance	<i>Calcul a posteriori de la puissance ?</i>	
Résultats	Nombre < LQ ou LD		
	Détails des niveaux	<i>moyenne géométrique ou arithmétique, médiane, écart-type, intervalle de confiance, étendue – maximum, minimum</i>	
	Résultats / Force de l'association observée	<i>Estimation et intervalle de confiance, risques relatifs, Odds ratio... (avec références tableaux et figures)</i>	10
	Relation dose réponse	<i>Toute information en rapport à la relation dose réponse</i>	
	Autres résultats		
Discussion	Informations complémentaires	<i>Méthodes de traitement des données manquantes</i>	
	Autres éléments de la discussion	Surappariement, surajustement	
	Biais	<i>Mention de biais de sélection, de classement ... Biais de confusion : mention, méthodes de prise en compte des facteurs</i>	
	Forces		

	Faiblesses (hors biais)		
Conclusions des auteurs	Relation dose réponse	<i>Toute information en rapport à la relation dose réponse</i>	
	Autres conclusions des auteurs		
Conclusions de l'expert	Risque de biais de confusion (cotation : ++, +, -, --)		
	Risque de biais dans l'évaluation de l'exposition (cotation : ++ + --)		
	Risque de biais dans l'évaluation de l'effet (cotation : ++ + --)		
	Palier selon la méthode OHAT		
	Références bibliographiques à récupérer		
	Intervention d'un autre expert pour une compétence particulière		
	Existence d'une relation dose réponse ?	oui/non	
	Etude à retenir pour l'expertise	oui/non	

Cotation des critères de biais :

++ = très faible probabilité d'un biais,

+ = biais peu probable,

- = biais possible,

-- biais très probable

Analyse des risques de biais

Biais	Questions	Réponses en s'aidant des rubriques de la grille numérotées dans la colonne de droite
Biais de sélection	3. Peut-on être confiant dans la sélection des participants ?	
Biais de confusion	4. Le design de l'étude ou l'analyse prennent-ils en compte les facteurs de confusions importants et les variables modifiantes (ex : sexe, âge, tabac, éducation, profession) ?	
Attrition/Biais d'exclusion	7. Les données concernant l'effet sont-elles complètes du fait de l'attrition ou de l'exclusion de l'analyse ?	
Biais de détection	8. Peut-on être confiant sur la caractérisation de l'exposition ?	
	9. Peut-on être confiant sur l'évaluation de l'outcome ?	
Biais de reporting sélectif	10. Tous les effets mesurés ont-ils été rapportés ?	
Autres sources de Biais	11. Existe-il d'autres craintes potentielles pour la validité interne (ex : méthodes statistiques appropriées et adhésion des chercheurs au protocole d'étude) ?	
Conclusion	Palier 1, 2 ou 3 ? (exclusion des études classées en palier 3)	

Les questions 4, 8 et 9 ci-dessus sont les questions clés pour l'analyse du risque de biais dans les études observationnelles (méthode OHAT)¹³

Cotation des critères biais pour l'ensemble des questions :

++ = très faible probabilité d'un biais,

+ = biais peu probable,

- = biais possible,

-- = biais très probable.

Classer l'étude par palier en fonction des questions clés :

- Palier 1 : ++ ou + pour les questions clés et pas plus de 2 questions non clés scorées -
- Palier 2 : ++ ou + pour les questions clés **et** plus de 2 questions non clés scorées -
- Palier 3 : - ou -- pour l'une des 3 questions clés

¹³ OHAT. 2015. Handbook for Conducting a Littérature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Intergration. Reasearch Triangle Park, NC:OHAT.

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 6 : 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-elles précisées (pH, solubilité de la substance, stabilité, volatilité...) ?

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

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 :
 - o 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

Partie B : Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail

1 Objectifs et principe général

1.1 Définitions

Dans le cadre de la méthodologie d'évaluation des méthodes de mesures de concentration en polluants dans l'air, les définitions suivantes ont été retenues :

- 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. Il englobe la technique de prélèvement et la technique d'analyse.

Une même méthode peut donc être déclinée dans différents protocoles.

A titre d'illustration, l'une des méthodes de mesure du formaldéhyde dans l'air consiste à effectuer un prélèvement d'air à l'aide d'une pompe sur un tube de gel de silice imprégné de 2,4-dinitrophénylhydrazine (2,4 DNPH), puis une désorption avec de l'acétonitrile et une analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance – détection aux ultraviolets (CLHP/UV). Cette méthode est notamment décrite dans les protocoles suivants : NF X 43-264, NIOSH 2016, MétroPol 001, NF ISO 16000-3, etc.

1.2 Objectif

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 permettant d'effectuer des mesures de concentration de la substance à des fins de comparaison avec les VLEP 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 validées (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- Catégorie 1B : méthodes partiellement validées (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités) ;
- Catégorie 3 : méthodes non recommandées. Cette catégorie englobe les méthodes inadaptées pour lesquelles des critères essentiels de validation ne sont pas remplis et les méthodes non évaluables pour lesquels des critères essentiels de validation ne sont pas documentés.

1.3 Principe général

Dans ce chapitre, le principe général de la démarche d'évaluation des méthodes de mesure est décrit ainsi que les principales évolutions liées à la mise en place du nouveau groupe de travail.

Dans le domaine de l'air des lieux de travail, la norme NF EN 482 établit les exigences générales de performance pour les procédures servant à déterminer la concentration des agents chimiques.

Pour l'évaluation des méthodes de mesure pour la comparaison aux VLEP, les durées de prélèvements doivent être les plus proches des durées des VLEP, à savoir 8h pour les VLEP-8h et 15min pour les VLCT-15min.

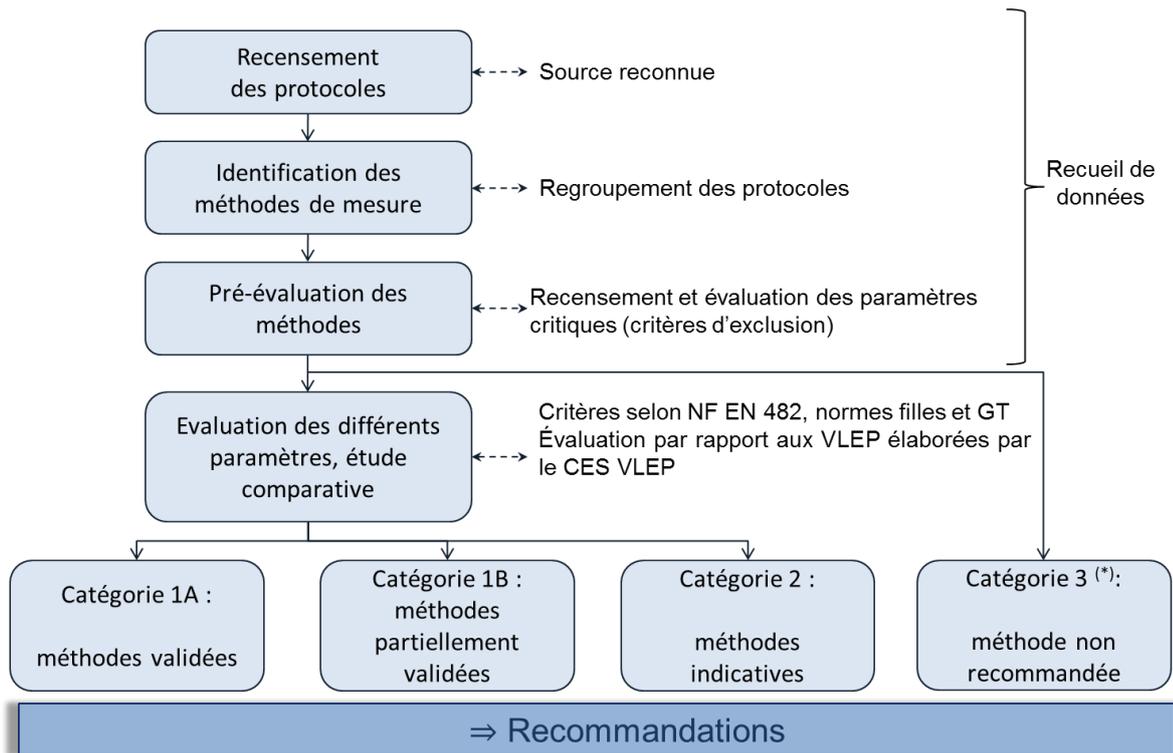
La méthodologie générale consiste à :

- Recenser les différents protocoles de mesure du polluant dans l'air;
- Identifier les différentes méthodes disponibles en regroupant les protocoles mettant en œuvre les mêmes méthodes ;
- 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 482 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 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.

Il est à noter que l'évaluation des méthodes est réalisée au regard de l'ensemble des données disponibles dans les protocoles mettant en œuvre ces méthodes, et que ce sont les méthodes qui sont classées et non pas les protocoles individuellement.

Les méthodes classées en catégories 1A et 1B sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle aux gestionnaires. Les méthodes de catégorie 2, nécessitant une validation complémentaire pour juger de leur applicabilité, sont indicatives. En revanche, les méthodes de catégorie 3 ne sont donc pas recommandées soit du fait d'un manque de données permettant juger de leur applicabilité soit du fait de performances non satisfaisantes pour le contrôle d'une exposition en référence à des VLEP.

La Figure 7 schématise les différentes étapes de l'évaluation.



(1) NF EN 482 : Exposition sur les lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques
 (*) indiquant un classement en catégorie 3 par manque de données de validation

Figure 7 : Principe général

2 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 notamment¹⁴ :
 - les dispositifs de prélèvement par diffusion (NF EN 838),
 - les dispositifs de prélèvement de gaz et de vapeurs par pompage (NF EN 1076)
 - les pompes de prélèvement (NF EN ISO 13137)
 - les dispositifs de prélèvement de poussières (NF EN 13205 toutes les parties, NF X 43-257, NF X 43-259...)
 - les métaux et métalloïdes (NF EN 13890)
 - les agents chimiques sous forme de mélange de particules aériennes et de vapeur (NF EN 13936)
 - les instruments à lecture directe (NF EN 45544 toutes les parties)
 - sur les exigences devant être satisfaites pour certaines substances et mentionnées dans des normes spécifiques à ces substances.

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 groupe de travail s'assure que la méthode présente bien les données de validation au travers des données disponibles dans chaque protocole.

2.1 Origine de la méthode

Le protocole doit avoir été publié dans une source reconnue (Cf. Chapitre 5.1).

2.2 Description de la méthode

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.

¹⁴ Liste non exhaustive.

2.3 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 de référence fixée pour l'agent chimique. Les fractions de taille sont définies dans la norme NF EN 481. Si des valeurs de référence différentes sont définies pour différentes espèces d'un agent, la procédure de mesurage doit déterminer chaque espèce concernée.

Description de l'échantillonneur

Dans le domaine de l'air des lieux de travail, dans le cas de l'échantillonnage d'un aérosol, la fraction conventionnelle échantillonnée doit être précisée. Le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme NF EN 13205 en fonction de la fraction d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire). Pour la fraction inhalable, les exigences de la norme NF X43-257 s'appliquent également.

Des exigences supplémentaires spécifiées dans les normes NF EN 838, NF EN 1076, NF EN 1231, NF EN ISO 13137, NF EN 13205 (toutes parties), NF EN 13890 et NF EN 45544 (toutes parties) 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 la valeur de référence.

Si certaines méthodes sont validées sur des durées de prélèvement très courtes, le groupe de travail 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 pour approcher la période de référence.

Le volume prélevé recommandé doit être inférieur aux 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.

Rétrodiffusion :

Pour les prélèvements passifs, le biais lié au choix adsorbant non idéal doit être inférieur ou égal à 10%, 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...

2.4 Transport et conservation

Un bref descriptif des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) 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 aux normes NF EN 1076.

Dans le cas d'échantillons nécessitant des conditions particulières de transport et de stockage pour garantir leur intégrité, par exemple transport et stockage à 4°C ou à l'abri de la lumière, celles-ci doivent être explicitées.

2.5 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.
- La technique analytique doit être spécifique de la substance, les interférences doivent être nulles ou *a minima* identifiées.
- Spéciation : La méthode doit permettre l'identification de la forme chimique pour laquelle la valeur de référence est définie.

2.6 Données de validation

Etendue minimale de mesure :

Quel que soit le type de valeur de référence, le domaine de validation doit couvrir au minimum l'intervalle 0,1 à 2 fois la valeur de référence.

Une exception est notée pour les VLCT-15min, pour lesquelles seront considérés deux domaines de validation¹⁵ :

- 0,1 à 2 VLCT-15min pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min
- 0,5 à 2 * VLCT-15min pour le suivi des expositions court terme.

Dans le cas d'un protocole qui n'est pas validé sur ces intervalles de concentration, le groupe de travail prend en compte les limites de quantification, ainsi que les données sur la capacité de

¹⁵ Les critères de validation et de performance pour les méthodes destinées au suivi des VLCT sont définis par la norme NF EN 482 sur un intervalle de 0,5 à 2 fois la VLCT. La réglementation française impose, dans le cas de contrôle technique de la valeur limite, que la méthode de mesure permette de mesurer le dixième de la VLCT-15min (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). 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.

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 A¹⁶
- ≥ 95 % (avec coefficient de variation $\leq 10\%$) pour les dispositifs de prélèvement de type B¹⁷

Selon les normes NF EN 13936 et 13890, le taux de récupération analytique doit être $\geq 90\%$ (avec coefficient de variation $\leq 5\%$ pour la norme NF EN 13890).

Volume de claquage / capacité :

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

Les conditions de détermination doivent être précisées. Selon la norme NF EN 1076, dans les conditions d'essai précisées, la quantité de substance récupérée dans la section secondaire du dispositif de prélèvement doit être inférieure ou égale à 5 % de la quantité totale récupérée.

Si la quantité est supérieure à 5 %, d'autres essais de claquage du dispositif de prélèvement sont à réaliser pour déterminer ce volume.

Limite de quantification

La limite de quantification doit être précisée et doit permettre de mesurer le dixième de la valeur de référence.

Dans le cas des VLCT-15min, elle doit permettre de mesurer la moitié de la VLCT-15min pour le suivi des expositions court terme et le dixième de la VLCT-15min dans le cadre d'un contrôle technique réglementaire. Les conditions de détermination doivent être précisées. Dans le cas où la limite de quantification 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.

Limite de détection

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

Dans le cas où la limite de détection n'est pas mentionnée, elle est estimée égale à 1/3 de la limite de quantification si cette dernière a été déterminée comme étant 10 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.

D'après la norme NF EN 482 l'incertitude élargie relative doit être :

¹⁶ 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

¹⁷ 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 * la valeur de référence court terme (VLCT-15min)
- ≤ 50 % sur l'intervalle 0,1 à 0,5 * la valeur de référence long terme (VLEP-8h)
- ≤ 30 % sur l'intervalle 0,5 à 2 * la valeur de référence long terme (VLEP-8h)

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

3 Critères de décision

3.1 Grilles de critère de décision

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

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 sont décrits dans les deux tableaux suivants. Les exceptions pour les VLCT-15 min, et les VP sont présentées dans le chapitre 3.2.

La Figure 8 schématise les différents classements des méthodes au regard des domaines de validation et limites de quantification.

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

Paramètres	Critère de décision	Classement			
		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 P_{atm} et T_{amb} (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, déterminée dans les conditions opératoires et suffisante pour mesurer au moins 2 fois la valeur de référence sur une durée de	VLEP-8h				
	>4h	X			
	[1-4h] ;		X		
	≤ 1h			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, déterminée dans les conditions opératoires et suffisante pour mesurer au moins 2 fois la valeur de référence sur une durée de	>4h		X		
	≤4h			X	
	Non étudié				X
Influence des conditions environnementales sur la capacité de piégeage (humidité relative, température, stabilité du support à la lumière dans le cas de support réactifs (dérivation), vitesse de l'air pour les supports passifs...)	Identification et étude	X			
	Identification		X		
	Pas d'information			X	
Interférences (influence sur la capacité de piégeage notamment)	Identification et étude	X			
	Identification		X		
	Pas d'information			X	
Conservation des échantillons	≥ 8 jours	X			

Paramètres	Critère de décision	Classement			
		1A	1B	2	3
	4- 8 jours		X		
	2-4 jours			X	
	< 2 jours ou aucun essai				X
Détermination du débit d'échantillonnage pour les supports passifs	Déterminé expérimentalement selon NF EN 838 sur la gamme 0,1 – 2 * valeur de référence	X			
	Déterminé expérimentalement selon NF EN 838 sur une gamme de concentration différente			X	
	Calculé selon NF EN 838			X	
	Calculé différemment				X
Variation du débit d'échantillonnage pour les supports passifs Sur 8 heures (VLEP)	≤ 10%	X			
]10-20]%			X	
	> 20% ou NR				X
Rétrodiffusion : Sur 8 heures (VLEP)	≤10%	X			
]10 - 20 %]			X	
	> 20 % ou NR				X

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

Paramètres	Critère de décision	Classement			
		1A	1B	2	3
Technique d'analyse adaptée au regard de l'agent chimique à doser	Adaptée	X			
	Non adaptée				X
Sélectivité	oui	X			
	non			X	
Rendement d'adsorption/désorption - rendement de minéralisation déterminé sur le domaine de validation	Avec plusieurs concentrations	X			
	Une concentration		X		
	Une concentration ou gamme de concentration supérieure			X	
	Non déterminé ou valeur non conforme aux exigences des normes				X
Interférences analytiques	Identification et étude	X			
	Identification		X		
	Pas d'information			X	
Limites de quantification, étendue de mesure adaptée à des concentrations correspondant aux valeurs de référence	Adaptées	X			
	Partiellement adaptées		X		
	Adaptables			X	
	Non adaptées				X
Données d'incertitudes (prélèvement + analyse)	Incertitudes élargies conformes EN 482	X			
	Autres données d'incertitudes		X		
	Aucune donnée ou incertitude élargie non-conforme NF EN 482				X

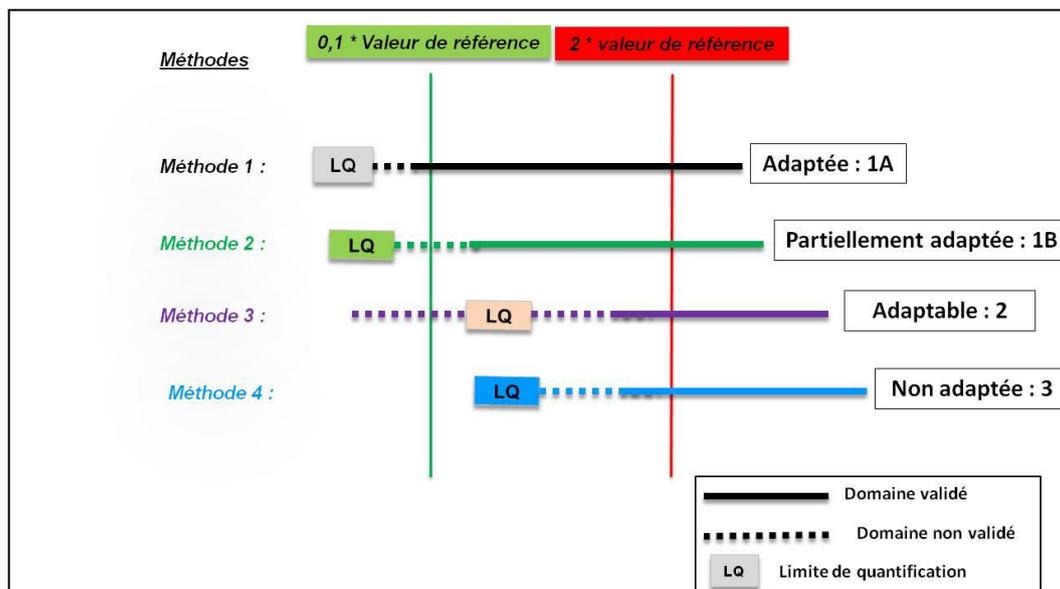


Figure 8 : Représentation graphique du critère de décision relatif aux limites de quantification et étendue de mesure

3.2 Exceptions

3.2.1 Suivi des VLCT-15min

Pour l'évaluation des méthodes au regard d'une VLCT-15min, les critères définis précédemment s'appliquent également, à l'exception des critères relatifs à la capacité de piégeage, à la variation de débit et à la rétrodiffusion.

Une autre exception est l'intervalle d'applicabilité de la méthode qui doit couvrir 0,5 à 2*VLCT-15min (Cf. §2.6).

3.2.2 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 pour le suivi en continu de la concentration 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 les systèmes de mesure de la concentration en continu portables, transportables ou à poste fixe seront également évalués. Dans le cas où il n'existe aucun système de mesure de la concentration en continu, alors l'existence d'autres méthodes de mesure de la concentration sera mentionnée, 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. A titre informatif, le domaine d'utilisation de ces méthodes sera également précisé.

Le Tableau 9 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 :

Tableau 9 : Exigences pour les différents types de méthodes à recenser pour le suivi des valeurs plafonds

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
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	-

4 Eléments complémentaires

Adaptabilité de la méthode en cas d'une baisse significative de la valeur de référence

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 valeur de référence 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.

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.

5 Démarche d'évaluation des méthodes

5.1 Recensement des protocoles

Les dispositifs de mesure mettant en œuvre des tubes colorimétriques ne sont pas adaptés pour la comparaison à des valeurs de référence par manque de sensibilité, de données de validation et du fait d'une mise en œuvre sur quelques minutes.

Ils sont plutôt développés à des fins d'estimation rapide d'un niveau de concentration pour des situations accidentelles ou d'identification de sources de pollution par exemple.

Les dispositifs de mesure en continu ne sont habituellement pas des systèmes de mesure individuels et par conséquent ne sont pas adaptés pour la comparaison à des VLEP-8h ou VLCT-15min, mais peuvent être appropriés pour le suivi d'une valeur plafond. Par ailleurs, ces dispositifs manquent généralement de sensibilité et de données de validation.

De ce fait, ces dispositifs de mesure ne seront donc généralement pas recensés ni systématiquement évalués dans le cadre de ces travaux d'expertise, excepté dans le cas d'une valeur plafond.

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 évalués. 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/publications/bdd/metropol.html>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement de méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne
<http://amcaw.ifa.dguv.de/WForm09.aspx>
- 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-arbeitsmappdigital.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>
- Canada : IRSST (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail)
<http://www.irsst.qc.ca/-listersst.html>

- 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>
- CEN : Normes préparées ou examinées par le sous-comité TC 137 «Evaluation de l'exposition aux agents chimiques et biologiques sur le lieu de travail » : <http://www.cen.eu/>

5.2 Identification des différentes méthodes disponibles

Les différentes méthodes sont identifiées au travers des protocoles recensés.

Les protocoles mettant en œuvre une même méthode de mesure, c'est-à-dire que le dispositif de prélèvement, la technique de préparation de l'échantillon et la technique d'analyse sont analogues, sont regroupés.

5.3 Recherche des critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les critères essentiels dont le non-respect amène à ne pas recommander ces méthodes de mesure, correspondant au classement de la méthode en catégorie 3.

Hormis pour le cas des valeurs plafond (Cf. 3.2.2), les critères d'exclusion sont les suivants (Cf. aussi Tableau 7 et Tableau 8) :

- concernant le prélèvement :
 - prélèvement non individuel pour la comparaison aux VLEP
 - 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 et de la rétention
 - débit d'échantillonnage pour les supports passifs non calculé selon NF EN 838 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.
 - variation du débit
 - rétrodiffusion
- 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.

5.4 Recueil des données 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 2 tableaux suivants (Tableau 10 et Tableau 11) :

Tableau 10 : Paramètre descriptifs

Méthode n° XX – prélèvement – traitement échantillon - analyse		Protocole n°1	Protocole n°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 passifs, 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 11: Données de validation

Méthode n° XX – prélèvement – traitement échantillon - analyse		Protocole n°1	Protocole n°2
Domaine de validation	<i>Préciser l'étendue de mesurage sur laquelle a été validée la méthode</i>		
Coefficient de désorption / Efficacité de désorption / taux récupération analytique	<i>Préciser les valeurs des coefficients de partage et d'adsorption-désorption, leurs critères d'acceptation</i>		
Données de validation expérimentale du débit d'échantillonnage	<i>A remplir dans le cas de support passif</i>		
Données de stabilité du débit d'échantillonnage	<i>A remplir dans le cas de support passif</i>		
Rétrodiffusion	<i>A remplir dans le cas de support passif</i>		
Capacité / Volume de claquage	<i>Dans le cas de prélèvement actif sur tube adsorbant, préciser les conditions de détermination</i>		
Linéarité de réponse du détecteur (instrument d'analyse)	<i>Préciser si la linéarité a été vérifiée (Capacité à fournir des réponses proportionnelles à la concentration en analyte à doser)</i>		
Essais de conservation et de stockage avant analyse Taux de récupération après stockage	<i>Préciser les conditions de stockage et transport à respecter. Mentionner s'il y a eu des études de perte d'analyte en fonction du temps, Renseigner le taux de récupération après stockage</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 / Interférences	<i>Préciser l'influence d'éventuels interférents (interférents sur le prélèvement et interférents sur l'analyse)</i>		
Spéciation	<i>Préciser si la méthode permet l'identification de la forme chimique sous laquelle se trouve la substance</i>		
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>Mentionner la valeur donnée et convertie en concentration dans l'air mg.m⁻³. Préciser le mode de détermination et le volume prélevé</i>	
	Limite de quantification	<i>Mentionner la valeur donnée et 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>Mentionner la valeur donnée et convertie en concentration dans l'air mg.m⁻³. Préciser le mode de détermination et le volume prélevé</i>	
	Limite de quantification	<i>Mentionner la valeur donnée et convertie en concentration dans l'air mg.m⁻³. Préciser le mode de détermination et le volume prélevé</i>	
Informations complémentaires		<i>Donner toute information complémentaire permettant de compléter le jugement sur une méthode donnée : caractère pratique, disponibilité des matériels ou des réactifs, facilité de mise en œuvre...</i>	

5.5 Classement des méthodes

L'évaluation de chaque méthode s'effectue au regard de la conformité aux exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 et des critères de décision détaillés précédemment (Cf. Chapitre 3) sur la base des données recueillies (Cf. § 5.4). Cette évaluation conduit au classement suivant :

- Catégorie 1A : méthodes validées
- Catégorie 1B : méthodes partiellement validées
- Catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités).
- Catégorie 3 : méthodes non recommandées, Cette catégorie englobe les méthodes inadaptées pour lesquelles des critères essentiels de validation ne sont pas remplis et les méthodes non évaluables pour lesquels des critères essentiels de validation ne sont pas documentés.

Chaque méthode est 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 ou inférieur sous réserve que cela puisse être clairement justifié.

5.6 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 de référence recommandées.

Une ou plusieurs méthodes peuvent être recommandées. Dans tous les cas, les conditions d'applicabilité de chaque méthode seront précisées et notamment pour quel type de valeur les méthodes sont recommandées.

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

Lorsqu'une méthode comporte un danger ou une contrainte particulière, que ce soit pendant la phase de prélèvement ou la phase d'analyse, ceux-ci sont soulignés dans le rapport et des recommandations peuvent être émises 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, les recommandations basées sur des informations tirées de la littérature peuvent être émises.

6 Bibliographie

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

Décret n°2009-1570 du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail

NF EN 1540 (Février 2012) - Exposition des lieux de travail - Terminologie

NF EN 482 (juillet 2012) - Atmosphères des lieux de travail - Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques. AFNOR

NF EN 838 (avril 2010) - Exposition sur les lieux de travail - Procédures pour le mesurage des gaz et vapeurs à l'aide de dispositifs de prélèvement par diffusion - Exigences et méthodes d'essai

NF EN 1076 (janvier 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 ISO 13137 (décembre 2013) - Air des lieux de travail - Pompes pour l'échantillonnage individuel des agents chimiques et biologiques - Exigences et méthodes d'essai

NF EN 13205-1 (août 2014) - Exposition sur les lieux de travail - Évaluation des performances des dispositifs de prélèvement pour le mesurage des concentrations de particules en suspension dans l'air - Partie 1 : exigences générales

Norme NF EN 13205-2 (août 2014) - Exposition sur les lieux de travail - Évaluation des performances des dispositifs de prélèvement pour le mesurage des concentrations de particules en suspension dans l'air - Partie 2 : essai de performances en laboratoire par détermination par l'efficacité de prélèvement

FD CEN/TR 13205-3 (novembre 2014) - Exposition sur les lieux de travail - Évaluation des performances des instruments de mesurage des concentrations d'aérosols - Partie 3 : Analyse des données d'efficacité de prélèvement

NF EN 13205-4 (août 2014) - Exposition sur les lieux de travail - Évaluation des performances des dispositifs de prélèvement pour le mesurage des concentrations de particules en suspension dans l'air - Partie 4 : essai de performances en laboratoire par comparaison des concentrations

NF EN 13205-5 (août 2014) - Exposition sur les lieux de travail - Évaluation des performances des dispositifs de prélèvement pour le mesurage des concentrations de particules en suspension dans l'air - Partie 5 : essais de performances des échantillonneurs d'aérosols, réalisés sur les lieux de travail

NF EN 13205-6 (août 2014) - Exposition sur les lieux de travail - Évaluation des performances des dispositifs de prélèvement pour le mesurage des concentrations de particules en suspension dans l'air - Partie 6 : essais de manipulation et de transport

NF EN 13890 (novembre 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 13936 (mars 2014) - Exposition sur les lieux de travail – Mesurage de l'agent chimique sous forme de mélange de particules aériennes et de vapeur – Exigences et méthodes d'essai

NF EN 45544-1 (mai 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

NF EN 45544-2 (mai 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 2 : exigences de performance pour les appareillages utilisés pour le mesurage des concentrations de l'ordre des valeurs limites

NF EN 45544-3 (mai 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 3 : exigences de performance pour les appareillages utilisés pour le mesurage des concentrations très supérieures aux valeurs limites

NF EN 45544-4 (mai 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 4 : guide de sélection, d'installation, d'utilisation et d'entretien

NF X 43-257 (Mai 2008) - Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Prélèvement d'aérosol à l'aide d'une cassette (orifice 4 mm)

NF X43-259 (Mai 1990) - Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Prélèvement individuel ou à poste fixe de la fraction alvéolaire de la pollution particulaire. Méthode de séparation par cyclone 10 mm.

NF X 43-298 (Novembre 2013) - Air des lieux de travail - Conduite d'une intervention en vue d'estimer l'exposition professionnelle aux agents chimiques par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail

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

Tableau 12 : 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
	resistances 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 fcter 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 13 : 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 (Δ0)		
	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 14 : 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 15 : Exigences générales portant sur la méthode d'essai (Norme NF EN 45544 parties 1 et 2)

<p>Methode d'essai</p> <p>Entreposage hors tension</p> <p>Mesurage des écarts</p> <p>Essais mécaniques</p> <p>Essais d'environnement dans l'air et dans le gaz de ref</p> <p>Essais de performance</p> <p>Essais d'orientation</p> <p>Essais électriques</p> <p>Essais de dérive</p> <p>Rapport d'essai</p>	Après essai entreposage, tester tous les essais décrits ci-dessous	
	Incertitude globale par rapport à un gaz d'essai sur gamme de 5 concentrations	$U_g < 50\%$ pour $0.1*[GER] < [gaz] < 0.5*[GER]$ $U_g < 30\%$ pour $0.5*[GER] < [gaz] < 10*[GER]$
	Variation du 0 ($\Delta 0$)	<p>limite inf étendue de mesure (L_{infEM}) < étendue constructeur</p> $L_{infEM} = 0.5*\Delta 0$ si $\Delta 0 < 0.25*[GER]$ $L_{infEM} = 0.8*\Delta 0$ si $\Delta 0 > 0.25*[GER]$
	Vibrations	cf. Exigences de base
	Chute	cf. Exigences de base
	T°	<p>Air de 0</p> $(m_{20°C} - m_{5°C})$ 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] <u>GER</u> 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
	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 mesure	< 20% [GER] ou $\Delta 0$	
Utilisation prolongée sous gaz d'essai	cf. Exigences de base	
Essais d'orientation	cf. Exigences de base	
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	

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 biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles

Préambule

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 d'équipement de protection individuel (EPI)) ou les facteurs interindividuels génèrent une variabilité importante des doses internes qui n'est pas prise en compte par la métrologie atmosphérique.

Ces considérations conditionnent les approches privilégiées par le GT IBE pour le choix des indicateurs biologiques d'effet et d'exposition et la construction des valeurs limites biologiques.

1. Définitions et généralités

1.1. Définitions générales des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet

Un indicateur biologique d'exposition (IBE) d'un agent chimique peut être la substance mère ou un de ses métabolites dosé(e) dans un milieu biologique, et dont la variation est associée à l'exposition à l'agent.

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 ou contribuer à prévenir une pathologie professionnelle découlant de l'exposition étudiée (par exemple : la RBP¹⁸ urinaire peut être utilisée comme indicateur biologique d'effet précoce, elle augmente à partir d'un certain seuil d'imprégnation cadmique, mais n'est pas nécessairement corrélée à l'exposition au cadmium).

La figure 9 précise les définitions en présentant le continuum qui existe entre l'exposition et l'apparition d'effets sanitaires.

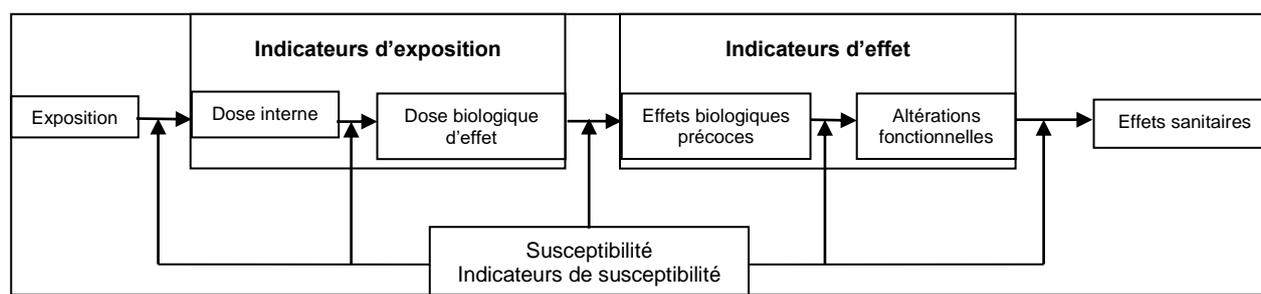


Figure 9 : continuum exposition – effets sanitaires

1.2. Définition des valeurs limites biologiques (VLB)

La VLB est la valeur limite des indicateurs biologiques pertinents pour une exposition à un agent chimique donné. Tout comme la VLEP-8h (Valeur Limite d'Exposition Professionnelle moyennée sur 8 heures), 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 est déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire est le plus souvent celui à

¹⁸ Retinol-binding-protein

partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur est donnée par la concentration moyenne de l'IBE 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 cancérigènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB sont 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'ont pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire, mais permettent aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

De plus en plus d'études sont menées en France et au niveau international sur l'imprégnation de la population générale par diverses substances chimiques. Afin de fournir un point de comparaison additionnel en regard de l'exposition professionnelle, on cherchera à proposer une valeur biologique de référence (VBR) pour cet IBE comme décrit à la section suivante.

1.3. 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 d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Elles permettent de mettre en évidence une imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique 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. A ce titre, ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

2. Méthodologie pour l'élaboration des recommandations relatives à la surveillance biologique d'un ou plusieurs indicateurs biologiques pour les professionnels exposés

2.1. Elaboration d'un rapport de synthèse bibliographique

L'élaboration des recommandations relatives à la surveillance biologique d'un agent chimique donné repose sur une analyse de la littérature scientifique dont les éléments pertinents sont synthétisés. Ces éléments sont relatifs :

- aux données toxicocinétiques et toxicodynamiques de la substance mère et/ou de ses métabolites ;
- à la spécificité (autres substances pouvant former le même indicateur biologique) ;
- aux données pouvant affecter l'interprétation des résultats du ou des indicateurs identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des professionnels exposés (tels que le genre, le statut tabagique, le polymorphisme...) ;
- à la relation entre les niveaux dans les milieux biologiques et les effets sanitaires ;
- à la relation entre les concentrations atmosphériques et les concentrations d'indicateurs biologiques, issue des données d'exposition provenant d'études de terrain 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, par exemple, les valeurs retrouvées chez les fumeurs et chez les non-fumeurs ou chez les hommes et les femmes lorsque cela est possible et pertinent ;
- aux conditions de prélèvement (matrice biologique, caractère invasif ou non de la méthode, contamination des prélèvements, moment de prélèvement en fonction des paramètres toxicocinétiques...) ;
- aux conditions indispensables à la stabilité des échantillons (matériel, transport, stockage) et aux conditions liées aux méthodes d'analyse (méthode, délai recommandé pour l'analyse, limite de détection et de quantification, etc.).

Ces mêmes points sont abordés par l'expert rapporteur 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 autres informations utiles à l'interprétation des résultats (valeurs retrouvées en population générale et spécificité des IBE) sont également renseignés dans cette partie.

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des indicateurs biologiques retenus sont également renseignées dans le rapport de synthèse. 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 (stabilité des échantillons, limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

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 pertinent(s) ;
- milieu et moments des prélèvements ;
- nature et niveaux des valeurs retenues :
 - pour les substances à seuil d'effet : VLB basée sur un effet sanitaire, VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h, VBR dans la population générale, VBR dans une population de témoins non professionnellement exposés ;
 - pour les substances sans seuil d'effet : VLB basée sur des niveaux de risque, VBR dans la population générale, VBR dans une population de témoins non professionnellement exposés, VLB pragmatique.
- éléments pouvant interférer dans l'interprétation du résultat (valeurs retrouvées en population générale et spécificité des IBE).

2.2. Expertise collective

A la suite de la rédaction du rapport de synthèse bibliographique, une présentation devant un groupe pluridisciplinaire d'experts du GT IBE est effectuée en premier lieu. Le rapport est alors examiné puis discuté par l'ensemble des experts du GT et, en fonction des remarques, modifié pour produire un rapport de synthèse issu d'une expertise collective. Ensuite, le rapport est présenté et discuté devant le CES-VLEP. C'est ce dernier qui adopte le rapport d'expertise collective.

3. Critères de pertinence à considérer pour la recommandation de la surveillance d'un ou plusieurs indicateurs biologiques pour des professionnels exposés

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

3.1.1 Une relation concentration interne – effet sanitaire existe

Si les données disponibles sont suffisantes, une VLB peut être calculée sur la base de la concentration moyenne de l'indicateur biologique, associée à l'effet critique retenu par le CES-VLEP 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 au chapitre 4 de la partie C de ce document.

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

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

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

Corrélation concentration atmosphérique – concentration de l'IBE

Lorsqu'une corrélation (linéaire ou logarithmique) peut être obtenue 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 10.

La VLB déterminée correspond ainsi à une exposition à la VLEP-8h. Les VLB peuvent être déduites à partir d'études de terrain ou d'études sur volontaires. 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, notamment des différences de ventilation pulmonaire entre des volontaires au repos et des travailleurs en milieux professionnels, ainsi que la durée d'exposition.

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

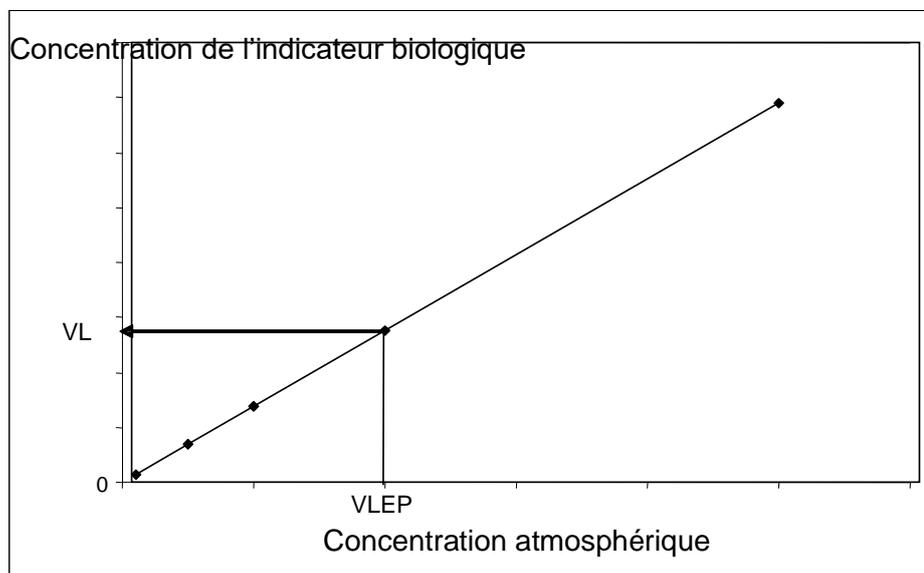


Figure 10 : élaboration d'une VLB à partir de la VLEP-8h

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

En l'absence de données humaines, il est possible d'extrapoler des concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition en fonction de l'exposition (concentrations atmosphériques, ingestion), donc de la dose critique retenue pour la construction de la VLEP, à partir des paramètres de toxicocinétique obtenus sur des données animales (modèles compartimentaux, modèles toxicocinétiques 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)¹⁹.

Les choix des données de toxicocinétique ainsi que ceux des modèles et des équations permettant de relier les données d'exposition aux niveaux biologiques sont soumis à une expertise collective et argumentés.

3.2. Elaboration des valeurs limites biologiques pour les substances considérées comme cancérigènes 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 peuvent être proposées. Par ailleurs, les valeurs biologiques de référence (section 4.3) peuvent également servir de point de comparaison dans la mesure où il faut chercher à réduire l'exposition à de telles substances au plus faible niveau possible.

¹⁹ passage de l'animal à l'Homme, de l'ingestion à l'inhalation, d'une exposition aiguë à chronique (pour la dose critique)

3.2.1 Elaboration de VLB basées sur des niveaux de risque

Dans certains cas, des VLB peuvent 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 peuvent provenir de la modélisation toxicocinétique ou de corrélations issues de données d'exposition (études sur volontaires, études de terrain). Les VLB correspondent ainsi aux concentrations d'indicateurs biologiques ou aux VLEP-8h identifiées pour les ERI 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} .

3.2.2 Elaboration de VLB pragmatiques

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

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

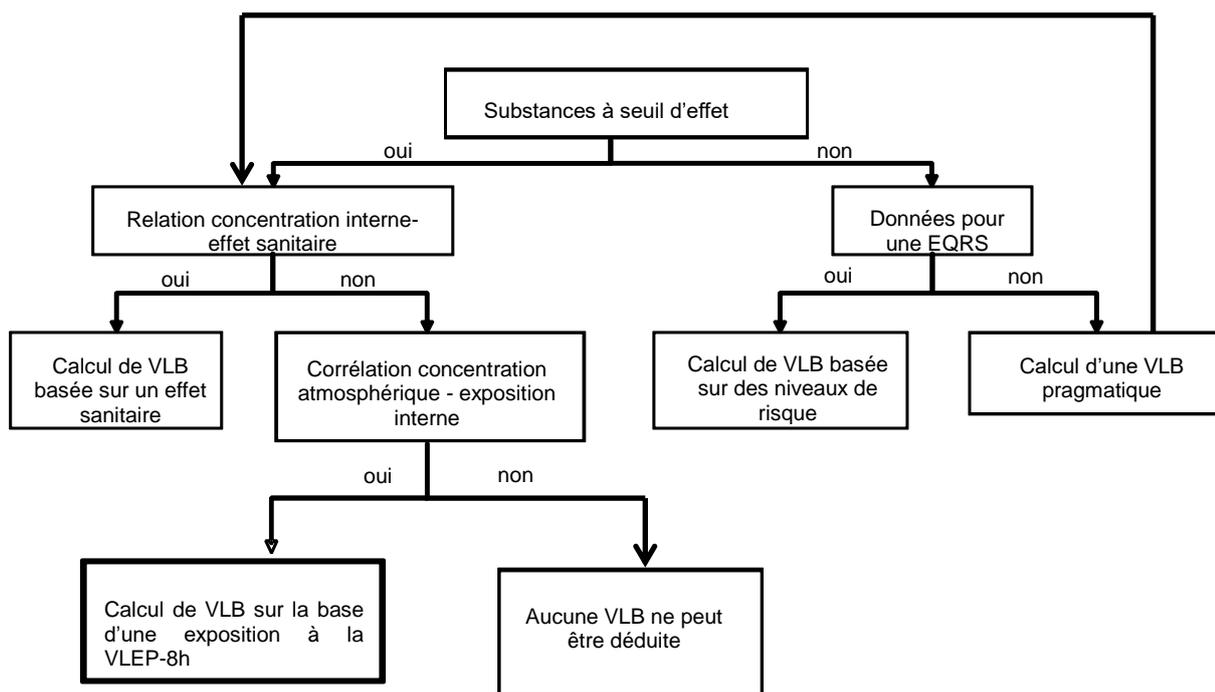


Figure 11 : arbre décisionnel pour l'élaboration d'une VLB

EQRS : évaluation quantitative de risque sanitaire

4. Calcul des valeurs limites biologiques et proposition de valeurs biologiques de référence

4.1. 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 (No Observed Adverse Effect Level ou NOAEL) et/ou une concentration minimale pour laquelle l'effet critique est observé (Lowest Observed Adverse Effect Level ou LOAEL). Lorsque les données le permettent, la BMDL (Benchmark Dose Limit ou limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose) pourra également servir de point de départ pour établir la VLB. Dans tous ces cas, la concentration retenue sera pondérée par des facteurs d'ajustement afin d'obtenir la VLB recommandée. L'identification d'une concentration critique (point de départ) et l'application de facteurs d'ajustement doivent suivre la démarche décrite pour l'élaboration d'une VLEP-8h.

4.2. VLB sur la base de données d'exposition

Il n'est pas toujours possible de construire une VLB à partir de données reliant les effets sanitaires et concentrations d'IBE chez l'Homme, et peu de données chez l'animal associent l'apparition d'effets sanitaires à la mesure d'IBE. De ce fait, il peut alors être nécessaire de calculer des concentrations d'IBE à partir du 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 tels que la voie d'exposition) peuvent induire de nombreuses incertitudes.

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. Ainsi, l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) dispose de la notation « semi-quantitative » lorsque le BEI (Biological Exposure Index) 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 propose de construire une BLW²⁰ (Biologischer Leitwert), valeur pragmatique, fixée pour des substances dangereuses pour lesquelles des données disponibles sont insuffisantes pour l'établissement d'une valeur BAT²¹ (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert). Par ailleurs, la DFG a

²⁰ Les BLW 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.

²¹ La valeur BAT correspond à la concentration d'un IBE pour laquelle il n'y a généralement pas d'impact sanitaire pour les travailleurs même pour des expositions répétées et sur de longues périodes et ne concerne que les agents chimiques non cancérigènes

introduit la notion de valeur biologique pour des populations non professionnellement exposées (Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte ou BAR)).

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

4.3. VBR

Les VBR, pour les IBE, sont construites préférentiellement à partir de données de population générale d'adultes. Les études réalisées en France (tels que l'étude ENNS²²) sont privilégiées. Si de telles études ne sont pas disponibles, les études sur les populations européennes seront retenues en priorité, puis les études réalisées sur la population d'Amérique du Nord (telle que NHANES²³) sont considérées. En l'absence de données à travers ces enquêtes nationales, des résultats publiés dans des articles sur des études en population générale à effectif plus restreint peuvent également être utilisées si elles sont jugées pertinentes. Mais en cas d'absence de données en population générale, les études présentant des populations de travailleurs non exposés (groupe témoin) pourront alors être utilisées. En revanche, concernant les indicateurs biologiques d'effet, il est important de s'assurer que la population dans laquelle est mesurée l'indicateur biologique présente des caractéristiques similaires à la population cible ce qui n'est pas le cas des études en population générale (ex : effet du travailleur sain). Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont donc construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés à la substance considérée.

Il faut pouvoir s'assurer de l'absence d'exposition, ce qui est parfois difficile dans certaines études de terrain menées en milieux de travail dans lesquelles il n'est pas possible de garantir que les groupes témoins sont réellement non exposés.

Cette VBR pourra être déterminée le plus souvent à partir du 95^{ème} percentile de cette distribution sur les sujets en âge de travailler (ex : 20 ans et plus, 18 ans et plus, 20-70 ans).

Également, des VBR spécifiques peuvent être attribuées à certains sous-groupes de la population de travailleurs lorsque l'apparition des effets concorde avec des périodes critiques de la vie des travailleurs (exemple : substance générant des effets reprotoxiques chez la travailleuse en âge de procréer).

²² *Etudes Nutrition Nationale Santé (InVS)*

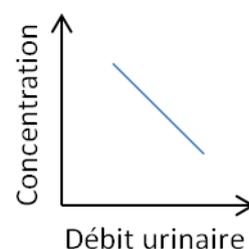
²³ *National Health and Nutrition Examination Survey (CDC)*

5. Valeur de créatininurie utilisée par défaut pour l'ajustement des concentrations urinaires d'IBE

Le mécanisme d'élimination conditionne de façon importante la cinétique d'élimination, et par conséquent, les concentrations urinaires. De ce fait, les principaux mécanismes d'élimination urinaire, soient la filtration glomérulaire, la sécrétion active et les diffusions passives tubulaires sont rappelés ci-dessous.

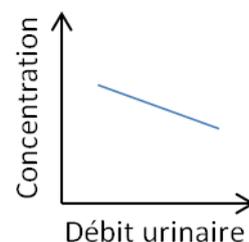
Une illustration schématique de la relation entre la concentration volumique d'une substance et le débit urinaire est présentée en regard de chaque description.

La filtration glomérulaire est le principal mécanisme d'élimination rénale de nombreuses molécules de petite taille comme l'urée et l'excédent de sodium. 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, la concentration urinaire de cette dernière varie principalement en fonction de la diurèse.



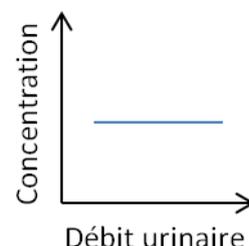
La sécrétion active est un transport bidirectionnel (contre le gradient électrochimique) de molécules (sous forme ioniques ou non) entre les capillaires péri-tubulaires (sang) et la lumière des tubules proximaux (urine secondaire).

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, est 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...

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

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 par comparaison au même niveau d'exposition et à des doses internes semblables, mais un débit urinaire moindre. 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 sont prélevées ponctuellement. Il est alors nécessaire de rapporter les concentrations urinaires de la molécule d'intérêt à la concentration urinaire de créatinine afin de s'affranchir de la variation de la diurèse. Ainsi, comme indiqué précédemment, les concentrations rapportées à la concentration de créatinine observée dans le même prélèvement urinaire permettent partiellement 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 du groupe de travailleurs concernés. Or, pour pouvoir comparer les résultats entre plusieurs études, il faut pouvoir exprimer les concentrations, rapportées ou non à la créatinine urinaire, à partir d'une valeur par défaut.

Lorsque les différentes études de terrain publiées dans la littérature scientifique rapportent des résultats dans l'un ou l'autre mode d'expression des concentrations (volumiques ou rapportées à la créatinine), il peut être utile de recourir à une valeur de créatininurie par défaut pour faciliter la comparaison entre elles.

Une concentration urinaire moyenne de créatinine a donc été évaluée à travers des études de grande ampleur en population de travailleurs actifs et en population générale. Cette valeur est 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) rapporte 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 g.L⁻¹ avec la répartition suivante :

		Créat (g.L ⁻¹)					
		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 g.L⁻¹ (sans distinction du sexe), 1,56 (chez les hommes) et 1,12 (chez les femmes).

Etudes 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 de l'industrie chimique (6 148 hommes et 290 femmes) d'une usine située en Allemagne. La concentration urinaire moyenne de créatinine était de 1,45 g.L⁻¹ avec la répartition suivante :

		Créat (g.L ⁻¹)					
		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 ± 0,80	1,46 ± 0,80	1,12 ± 0,76

Une étude de Cocker et al. (2011) portant sur 20 433 travailleurs (15 111 hommes, 1 558 femmes et 3 764 personnes dont le sexe n'a pas été rapporté) rapporte des mesures de concentrations urinaires de créatinine 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 g.L⁻¹) de même que la médiane. La moyenne chez les hommes (39 610 échantillons) était de 13 mmol.L⁻¹ (1,47 g.L⁻¹) et la médiane de 12 mmol.L⁻¹ (1,36 g.L⁻¹). La moyenne chez les femmes était de 9,8 mmol.L⁻¹ (1,11 g.L⁻¹) et la médiane de 8,8 mmol.L⁻¹ (0,99 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 g.L⁻¹.

De ce fait, la valeur de 1,4 g.L⁻¹ est la valeur 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 pour comparer des valeurs entre elles issues de plusieurs études afin de disposer des mêmes unités.

6. Modalites de prelevement

6.1. Détermination du moment de prélèvement

Toute recommandation d'IBE s'accompagne d'une indication sur le moment où le prélèvement de l'échantillon biologique doit être réalisé. Dans la majorité des cas, pour pouvoir comparer adéquatement le résultat d'un prélèvement à la VLB ou VBR, il est impératif que celui-ci corresponde à l'indication fournie dans le rapport d'expertise collective. Le moment de prélèvement est établi en fonction de la toxicocinétique de l'IBE et des données disponibles dans la littérature scientifique (demi-vie et temps du pic d'excrétion par exemple). Les rapports d'expertise collective préciseront donc les moments de prélèvements suivants :

- Début de poste (DP) ou fin de poste (FP)
- Début de semaine (DS) ou fin de semaine (FS)
- Indifférent

6.2. Méthodes d'analyse des IBE

Les méthodes de mesures analytiques décrites dans les études retenues sont détaillées et listées dans le rapport, mais aucune évaluation de ces méthodes n'est proposée. Certains critères sont néanmoins précisés afin d'apprécier la validité des mesures. Ces critères sont notamment les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ), la robustesse, la sensibilité ainsi que la participation à un circuit d'intercomparaison parfois dénommé « évaluation externe de la qualité (EEQ) ».

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 04/07/2017.

Maisons-Alfort, le / /2018,

Au nom des experts du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel »,

Professeur Claude VIAU

Président du CES

7. Références 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). Memotechnical 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/PBTK)

Les modèles PBPK sont des modèles pharmacocinétiques multi-compartimentaux dans lesquels chaque tissu ou organe – ou groupe de tissus ou organes - 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) d'où elle ressort vers le 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 reliés entre eux par des flux sanguins. Dans un second temps, des valeurs 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, le sang et les tissus, volume des tissus/organe, et leurs flux sanguins, vitesses de biotransformation et d'élimination...)

Ces valeurs proviennent de données expérimentales obtenues in vivo ou in vitro ; de compilation de données de la littérature ou d'estimation à partir d'algorithmes mathématiques. Ces données présentent de nombreuses incertitudes en fonction de leur origine.

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).



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)