

Principes de construction des valeurs limites d'exposition professionnelle françaises *et comparaison avec la méthodologie adoptée au niveau européen*

En tant qu'organisme mandaté pour l'élaboration des valeurs limites d'exposition professionnelle française, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) a publié un guide méthodologique [1]. La reprise de ces missions par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est l'occasion d'en faire une présentation pour les médecins du travail et de le comparer à la méthodologie adoptée au niveau européen.

En résumé

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) [aujourd'hui ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)] a établi une méthodologie pour construire des valeurs atmosphériques limites d'exposition professionnelle (VLEP). Celles-ci ont pour objectifs de protéger la santé du travailleur à long terme (VLEP-8 h) et à court terme (VLCT-15 min et valeur plafond). L'inhalation est la principale voie d'exposition considérée même si l'absorption cutanée est également prise en compte. L'article précise les éléments scientifiques sur lesquels se base l'argumentation pour recommander ces valeurs et fait notamment la différence entre les substances chimiques agissant avec un seuil d'effet de celles ayant un mécanisme sans seuil de dose.

Une comparaison avec la démarche mise en œuvre par le SCOEL (*Scientific committee on occupational exposure limits*) au niveau européen est effectuée et des exemples viennent illustrer chaque point clé.

des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée.

La fixation de ces niveaux contribue à la protection de la santé des travailleurs en limitant les expositions. C'est également un outil pour évaluer et contrôler les niveaux des expositions professionnelles, ainsi que pour évaluer l'efficacité des mesures de prévention mises en œuvre.

Le dispositif français d'établissement des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) comporte trois phases successives clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante, seule phase confiée à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET), aujourd'hui Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ;

- 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). Dans ce cadre, peuvent se négocier d'éventuels délais d'application, en fonction des problèmes de faisabilité technico-économique.

Une ambiguïté de langage en France ne permet pas de différencier les VLEP réglementaires, c'est-à-dire celles fixées par le ministère chargé du Travail par arrêté ou par décret, de celles dites sanitaires, c'est-à-dire recommandées par l'ANSES. Ces dernières sont établies sur des bases purement scientifiques après discussions collectives au sein d'un comité d'experts composés de médecins du travail, de toxicologues,

M. EL YAMANI, D. BRUNET
ET LE COMITÉ D'EXPERTS
SCIENTIFIQUES DE
L'ANSES* : S. BINET,
M. BISSON, B. DIERS,
M. FALCY, A. FASTIER,
S. GRIMBUHLER,
J.-M. HAGUENOER,
Y. IWATSUBO, T. MACE,
M. MATRAT, C. NISSE,
F. PAQUET, F. PILLIÈRE,
M.-O. RAMBOURG,
M. SLOIM, A. SOYEZ,
M. STOKLOV, C. VIAU,
R. VINCENT

* Agence nationale
de sécurité sanitaire,
de l'alimentation,
de l'environnement et
du travail (ANSES)
chargée de la fixation
des valeurs limites
d'exposition
professionnelle

La prévention du risque chimique sur les lieux de travail se fonde prioritairement sur le principe de la substitution (remplacement d'un produit dangereux par un produit non ou moins nocif) ou, à défaut, de la réduction des concentrations des polluants présents dans l'atmosphère de travail aux niveaux les plus faibles possibles. Pour un grand nombre d'agents chimiques dangereux, il est malgré tout nécessaire de fixer des niveaux de concentration de polluants dans l'atmosphère

d'épidémiologistes, de chimistes, d'hygiénistes du travail, d'évaluateurs de risque, etc.

Le présent article s'intéresse uniquement à la construction des VLEP sanitaires en expliquant la démarche adoptée par le comité d'experts scientifiques de l'ANSES en charge de l'expertise sur les VLEP (CES-VLEP) et en la comparant avec celle de son homologue européen le SCOEL (*Scientific committee on occupational exposure limits*).

Bref historique

Les VLEP existent dans le monde pour protéger la santé des travailleurs depuis plus d'un siècle. En effet, KB Lehmann fut le premier en 1886 [2] à proposer une limite d'exposition pour un mélange de gaz et de vapeurs en Allemagne.

Dès 1940, en se basant sur le travail entamé par l'*American conference of governmental industrial hygienists* (ACGIH) [3], les États-Unis ont mis en place leur propre système de valeurs limites d'exposition professionnelle en différenciant deux types de valeurs, les *permissible exposure levels* (PEL) et les *recommended exposure levels* (REL).

Le NIOSH (*National institute for occupational safety and health*), organisme scientifique américain de santé et sécurité au travail, a pour rôle de recommander des valeurs limites basées sur les données scientifiques disponibles et fixe de ce fait des REL. En revanche, l'OSHA (*Occupational safety and health administration*), organisme de régulation, édicte au niveau national les PEL qui tiennent compte non seulement de la faisabilité technique mais également du contexte socioéconomique.

En Europe, l'Allemagne est le premier pays à avoir élaboré dès 1955 une liste de produits chimiques concernée par des limites d'exposition. Dès sa création, le système allemand a été conçu pour pouvoir faire l'objet de révisions constantes en fonction de l'accumulation des données et des savoirs scientifiques. D'autres pays européens, comme l'Autriche, la Suisse, les Pays-Bas et les pays nordiques ont utilisé (et pour certains continuent à le faire) le système allemand avant de mettre en place leur propre cadre de fixation des VLEP [4].

Les nombreuses différences industrielles, sociales, culturelles et constitutionnelles entre pays européens ont empêché la mise en place rapide d'une liste européenne unifiée de VLEP [4]. C'est seulement vers la fin des années 80, afin de supprimer les obstacles empêchant le libre échange entre états membres, que l'Union européenne recherche une harmonisation des différentes VLEP [5]. La Commission européenne

décide alors de mettre en place, au niveau européen, un groupe d'experts ayant pour mandat d'évaluer les effets des agents chimiques sur la santé des travailleurs afin de disposer d'une base scientifique lui permettant de fixer des valeurs limites communautaires [6]. Ce groupe d'experts, actuellement connu sous le nom de SCOEL, se réunit au Luxembourg, la coordination étant assurée par la Direction générale « Emploi, affaires sociales et égalité des chances » de la Commission européenne.

En France, les deux premières VLEP introduites dans la réglementation ont été celles du benzène en 1973 (à l'occasion de la transposition d'une convention de l'Organisation internationale du travail) et de l'amiante en 1977. Par la suite, ce sont principalement les directives européennes qui ont permis la mise en place progressive de valeurs limites contraignantes dans la réglementation (chlorure de vinyle monomère, plomb).

Le développement des VLEP françaises par le Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels via le groupe de travail (le G2SAT), entre 1982 et 1996, a conduit à la fixation d'environ 540 VLEP par voie de circulaires. Ces valeurs ont été fixées principalement en se basant sur celles retenues par d'autres pays ou comités (notamment l'ACGIH).

En introduisant de nouvelles modalités de fixation de VLEP indicatives européennes, la directive EU 98/24/CE a entraîné une évolution fondamentale des pratiques françaises.

Elle a notamment conduit d'une part, à la mise en place d'un système national d'expertise scientifique et technique indépendante afin de pouvoir justifier auprès des instances européennes l'établissement des valeurs nationales et, d'autre part, à l'introduction dans la réglementation française de valeurs indicatives réglementaires (par voie d'arrêtés). Deux groupes d'experts (un chargé d'évaluer les effets sur la santé et un second chargé d'évaluer le degré de validation des méthodes de mesures existantes), coordonnés par la Direction générale du travail, ont été chargés de l'expertise scientifique nécessaire à la fixation de VLEP entre 2001 et 2005 [7].

Mandat de l'ANSES

Dans son plan Santé-travail de 2005, le gouvernement français a voulu aller plus loin dans la distinction entre la phase d'évaluation du risque, émanant d'une expertise scientifique indépendante, et celle de la gestion du risque incluant entre autres une phase de concertation sociale. Ainsi l'expertise scientifique pour la construction des VLEP a été confiée à l'AFSSET

(dont l'ensemble des missions a été repris par l'ANSES au 1^{er} juillet 2010) avec pour objectif principal l'établissement de VLEP françaises à des fins réglementaires (notamment pour les substances CMR) et la révision des anciennes VLEP françaises existantes (environ 500) émises par circulaires. Il s'agit non seulement de recommander des niveaux de concentration (atmosphériques et biologiques) pertinents pour la protection de la santé des travailleurs mais aussi des méthodes de mesure permettant de comparer les expositions professionnelles aux VLEP préconisées.

L'Agence a souhaité que la construction des VLEP s'inscrive dans ses principes fondamentaux, c'est-à-dire la mise en place d'une expertise scientifique multidisciplinaire, indépendante, transparente et cohérente. À cette fin, elle a sélectionné un comité d'experts spécialisés dédié à cette activité, le CES-VLEP, en mobilisant et utilisant les compétences indispensables pour établir une base de connaissances solide et pluraliste.

Le CES-VLEP a porté dès le départ un très fort intérêt à l'élaboration d'un guide méthodologique [1], transcrivant les principes et les lignes directrices qu'il suit pour la construction des VLEP, permettant ainsi aux gestionnaires de risques de prendre des décisions éclairées. L'ensemble des recommandations émises en matière de VLEP ainsi que le guide méthodologique du CES-VLEP sont rendus publics sur le site de l'agence.

La démarche de porter à la connaissance de tous la manière dont des valeurs repères sont construites n'est pas innovante en soi et, concernant les VLEP, plusieurs organismes internationaux ont déjà beaucoup publié [8 à 10].

Première étape : le profil toxicologique

L'approche globale retenue lors de la construction des VLEP est commune à plusieurs instances internationales [8 à 12]. Pour une substance donnée, il s'agit de choisir un ou des effets critiques (court et long termes) parmi l'ensemble des effets nocifs décrits dans la littérature afin d'émettre des recommandations de protection de la santé des travailleurs exposés à cette substance. Ces recommandations concernent aussi bien les niveaux de concentration des polluants à retenir que l'attribution de la mention « peau ».

L'étape initiale est la préparation d'un profil toxicologique, c'est-à-dire l'établissement de l'état des connaissances sur la toxicité de la substance, à partir des données les plus récentes, aussi bien enquêtes épidémiologiques qu'études toxicologiques ou tout autre

étude disponible (études sur volontaires, cas cliniques, etc.). Les effets toxicologiques à identifier peuvent être aigus ou chroniques, immédiats ou différés, réversibles ou irréversibles, simples ou multiples ; chacun de ces effets doit être pris en compte dans la revue de la littérature effectuée afin d'identifier aussi bien des relations dose-réponse que des relations dose-effet (*encadré 1*).

Lors de la construction des VLEP, le profil toxicologique permet d'éclairer sur les effets sanitaires, c'est-à-dire la conséquence d'un effet biologique qui met en danger le fonctionnement normal d'un organisme et peut donc représenter une menace pour la santé du travailleur : un effet sanitaire n'entre pas dans le cadre des réponses « adaptatives » physiologiques.

Du point de vue des VLEP, dont le but est de contribuer à protéger la santé des travailleurs, il est important dans leur construction de se focaliser sur l'identification des effets nocifs précoces, afin de pouvoir prévenir ou limiter l'apparition de conséquences plus graves pour la santé.

À l'issue du profil toxicologique, il est en principe possible de se prononcer scientifiquement sur l'effet critique à retenir et sur l'étude référence à prendre en compte afin d'émettre des recommandations.

En règle générale, l'effet critique retenu est le premier effet nocif survenant dans la population exposée lorsqu'on accroît la dose, il doit être jugé plausible chez le travailleur pour l'élaboration des VLEP.

Définition « sanitaire » des VLEP atmosphériques

L'ANSES définit dans son document méthodologique [1] les VLEP comme « la concentration dans l'air que peut respirer la quasi-totalité des travailleurs pendant

Relations dose-effet et dose-réponse

Relation dose-effet : la variabilité et la sévérité des effets toxiques observés dans les populations augmentent avec le niveau d'exposition.

Relation dose-réponse : la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population est en relation avec le niveau d'exposition à un toxique. Certains effets sont exclus dans la construction de cette relation car ils manifestent simplement la réponse « adaptative » normale de la cellule, du tissu ou de l'organisme à des stimulations externes. C'est ce qui est couramment connu sous le terme d'effets biologiques ; cela concerne des changements d'ordre physiologique, biochimique ou comportemental, identifiés comme réversibles et se situant dans les limites de l'homéostasie.

ENCADRÉ 1



Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 124
4^e trimestre 2010

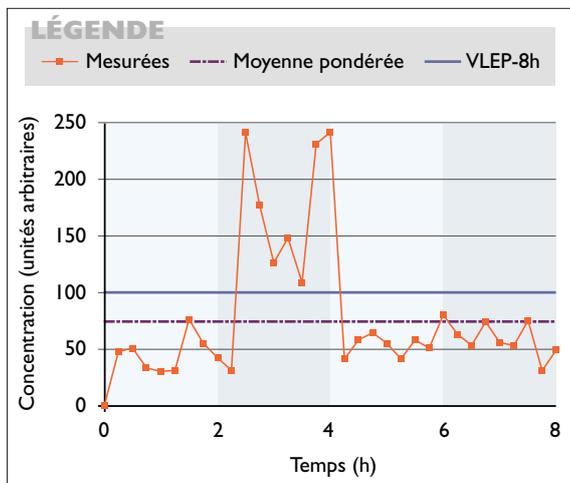


Fig. 1. Concept de la VLEP 8h.

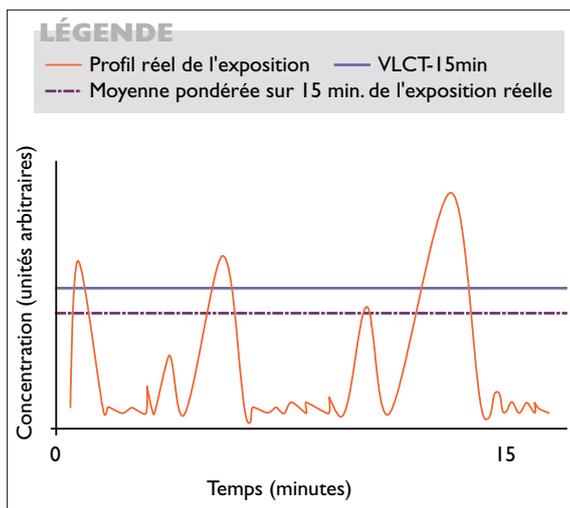


Fig. 2. Concept de la VLCT 15 min.

un temps déterminé sans risque connu, à la date de l'expertise, d'altération pour la santé. L'exposition à une telle valeur, même répétée régulièrement tout le long de la vie professionnelle, est supposée n'entraîner à aucun moment des effets significatifs néfastes pour la santé de la plus grande partie des travailleurs ».

Par définition et sauf avis contraire, une VLEP est la valeur de la moyenne, pondérée dans le temps, de la concentration d'un agent chimique dangereux dans l'air respiré par un travailleur au cours d'une période déterminée (8 heures, 15 minutes, etc.). Les VLEP sont exprimées :

- toujours en mg.m^{-3} pour les aérosols liquides et/ou solides,
- en mg.m^{-3} et parfois en ppm (partie par million) avec conversion en mg.m^{-3} pour les gaz et/ou les vapeurs,
- en f.cm^{-3} pour les matériaux fibreux.

Dans l'établissement des valeurs limites d'exposition professionnelle atmosphériques, seule la voie respiratoire est prise en compte comme vecteur d'exposition des travailleurs aux substances potentiellement toxiques. Dans une moindre mesure, le contact cutané peut-être considéré (voir paragraphe « Mention peau »).

Dans le contexte des risques professionnels, l'ANSES a retenu trois valeurs limites sanitaires admises dans l'atmosphère des lieux de travail : la valeur limite d'exposition professionnelle (8 heures), la valeur limite court terme (15 minutes) et la valeur plafond.

**VALEUR LIMITE D'EXPOSITION
PROFESSIONNELLE (8 HEURES)
OU VLEP-8 H.**

Elle indique la valeur limite de la moyenne, pondérée dans le temps, de la concentration d'un agent chimique dangereux dans la zone respiratoire d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures (journée de travail typique). Elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

La *figure 1* illustre ce concept. Ce profil d'exposition respecte la VLEP-8 h même si la concentration en polluant chimique dépasse largement sur de courtes périodes le niveau de la VLEP-8 h, puisque celle-ci est considérée comme respectée dès lors que la moyenne des mesures, pondérée sur 8 heures, y reste inférieure.

**VALEUR LIMITE COURT TERME (15 MINUTES)
OU VLCT-15 MIN OU VLEP-15 MIN**

La VLCT-15 min est la valeur limite de la moyenne, pondérée sur 15 minutes, de la concentration d'un agent chimique dangereux, dans la zone respiratoire d'un travailleur. Elle correspond à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes pendant un pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes immédiats ou à court terme dus à l'exposition à des concentrations supérieures à la VLEP-8 h survenant pendant de courtes périodes au cours d'une journée de travail.

La *figure 2* illustre ce concept, le profil réel d'exposition dépasse la VLCT-15 min à plusieurs reprises, cependant la concentration moyenne pouvant être atteinte pendant au plus 15 minutes reste inférieure à la VLCT fixée.

VALEUR PLAFOND

Il s'agit de la concentration atmosphérique dans l'air des lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée. L'ANSES recommande ce type de valeur principalement pour les substances reconnues comme « irritant fort » ou « corrosif » ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme. Le profil d'exposition illustré par la *figure 3* montre que la valeur plafond n'est pas respectée puisqu'elle est dépassée durant un temps très bref.

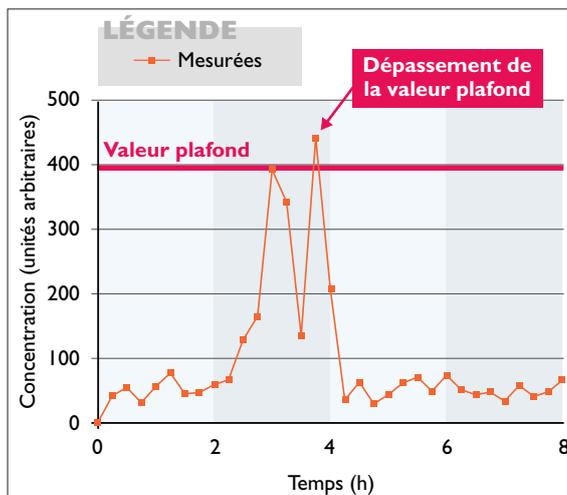


Fig. 3. Concept de la valeur plafond.

Construction d'une VLEP-8 h

Dans la construction d'une telle valeur, le profil toxicologique est utilisé pour identifier un effet critique pertinent lié à l'exposition à moyen et long termes d'une population exposée régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

En fonction du mécanisme d'action de la substance impliqué dans la survenue de cet effet critique et de l'état des connaissances sur ce mécanisme, deux types d'approches peuvent être considérés.

MÉTHODES FONDÉES SUR UN EFFET À SEUIL

Il s'agit d'une hypothèse selon laquelle l'effet toxique retenu est à seuil de dose. Selon cette approche, il est possible d'identifier une dose limite (c'est-à-dire un seuil) en dessous de laquelle l'effet néfaste ne peut pas apparaître. Il s'agit le plus souvent d'effets chroniques non cancérogènes, non géno-

toxiques et non mutagènes. L'intensité des effets croît avec l'augmentation de la dose administrée. En deçà d'une certaine dose, on considère que l'effet ne surviendra pas. Pour ces substances, la VLEP est établie en divisant la dose maximale n'ayant pas provoqué d'effet au cours d'une expérimentation, par le produit de plusieurs facteurs d'incertitudes ou de sécurité (transposition de l'animal à l'homme, variabilité entre individus, etc.) auxquels est attribuée une valeur de 1 à 10 (*encadré 2*).

Exemple du toluène [13]

Le profil toxicologique effectué fait apparaître plusieurs effets sanitaires : neurologiques, reprotoxiques, comportementaux. L'effet critique retenu a été l'altération de la vision des couleurs, considérée comme un indicateur très sensible chez l'homme. Selon les études

Les facteurs de sécurité dans la détermination des VLEP

Des facteurs de sécurité sont appliqués aux données toxicologiques pour ménager une marge protectrice entre la dose repère observée chez les animaux ou certaines populations et la dose qui ne devrait pas produire d'effet chez l'ensemble des 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.

Facteurs de sécurité proposés dans la littérature pour la construction de valeurs de référence

FSA	Variabilité inter-espèce cinétique/dynamie
FSH	Variabilité inter-individuelle cinétique/dynamie
FSL	Usage d'un LOAEL (<i>lowest observed adverse effect level</i>) plutôt que d'un NOAEL (<i>no observed adverse effect level</i>)
FSS	Transposition d'une exposition subchronique à chronique
FSD	Insuffisance des données (en qualité et en quantité) Sévérité de l'effet

Les cinq facteurs de sécurité (FS) détaillés ci-contre ne sont pas spécifiques des VLEP.

Il n'existe pas d'approche universellement admise pour l'application de FS 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.

Pour des raisons de temps d'exposition, d'homogénéité de la population étudiée, d'exclusion de populations les plus fragiles (enfants et personnes âgées), il est souvent d'usage d'appliquer lors de la construction des VLEP des FS inférieurs à ceux utilisés pour fixer des valeurs limites pour la population générale.

ENCADRÉ 2

 inrs

Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 124
4^e trimestre 2010

de Cavalleri et al. 2000 [14] et Campagna et al. 2001 [15], les premiers effets observés (LOAEL : *lowest observed adverse effect level*) surviennent lors d'une exposition de travailleurs pendant 8 heures à 40 ppm soit 150,8 mg.m⁻³.

Un facteur de sécurité de 2 a été appliqué pour l'extrapolation de la LOAEL à la concentration sans effet (NOAEL : *no observed adverse effect level*). Du fait que l'effet critique retenu est très précoce et constitue un indicateur de grande sensibilité et que ces données ont été obtenues chez l'homme, aucun autre facteur de sécurité supplémentaire n'a été pris en compte pour la construction de cette valeur limite.

Ainsi, le CES-VLEP a retenu pour le toluène une VLEP-8h de 20 ppm soit 75,4 mg.m⁻³. Cette valeur a été considérée comme protectrice de l'ensemble des effets à seuil identifiés dans le profil toxicologique. À titre d'exemple, son adéquation avec l'intervalle de concentration sans effet de 30-45 ppm en toxicité neurocomportementale chez l'homme a été examinée et la valeur a semblé cohérente pour prévenir également cet effet.

MÉTHODES FONDÉES SUR UN EFFET SANS SEUIL

La deuxième hypothèse considère que l'effet toxique retenu est sans seuil de dose, c'est-à-dire susceptible d'apparaître même pour une dose unique très faible. Il s'agit pour l'essentiel des effets cancérogènes génotoxiques pour lesquels toute dose est responsable d'un excès de risque de cancer.

Dans ce cas, le CES-VLEP ne recommande pas une valeur précise pour la VLEP mais effectue une caractérisation du risque, en déterminant un excès de risque individuel (ERI). Celui-ci est défini comme la probabilité supplémentaire, par rapport à un individu non exposé, pour un travailleur de développer un cancer s'il est exposé pendant une longue durée à une unité de dose de la substance considérée.

Le calcul des excès de risque individuel s'effectue généralement à partir des relations dose-réponse observées chez l'animal de laboratoire ou, plus rarement, à partir des études épidémiologiques. Dans la plupart des cas, les études permettent d'observer l'effet retenu (ici le cancer) lors de l'exposition à de fortes doses de la substance chimique. Des extrapolations sont nécessaires pour identifier le niveau de risque correspondant aux faibles doses. En effet, à moins de disposer d'un très grand nombre d'animaux, les études expérimentales ne sont pas assez puissantes pour mettre en évidence un effet statistiquement significatif aux faibles niveaux d'exposition [16].

À partir de ces différentes données, la VLEP est ex-

primée sous forme d'une échelle fournissant 3 ERI (un excès de risque de développer un cancer supplémentaire pour 10 000 travailleurs exposés, pour 100 000 et pour 1 000 000) et les niveaux de concentration en polluant leur correspondant. Il faut garder à l'esprit que l'ERI correspond à une augmentation de probabilité de développer l'effet sanitaire considéré (le cancer) pour un individu exposé professionnellement au polluant dans des conditions définies et explicitées dans le scénario d'exposition. En adoptant cette approche, le CES-VLEP a souhaité que la détermination d'un niveau de risque « acceptable » soit laissée aux gestionnaires de risques.

À l'issue de chaque expertise de ce type (recommandations données à partir de calculs d'excès de risques), l'Agence explicite aux gestionnaires de risques les nombreuses limites inhérentes aux calculs effectués comme, par exemple, les incertitudes liées :

- à l'exposition réelle des travailleurs lors de l'utilisation d'une étude épidémiologique ;
- à l'extrapolation des calculs de risques établis sur une cohorte de travailleurs donnée (issue de la littérature) à des travailleurs français susceptibles d'être exposés différemment (par exemple, au regard du secteur d'activité concerné et des conditions de travail prises en compte) ;
- au choix du modèle mathématique permettant l'extrapolation des fortes doses (domaine où les effets ont pu être observés) vers les faibles doses (domaine correspondant au niveau d'exposition concerné) ;
- à la transposition interspèces nécessaire lors de l'utilisation de résultats issus d'expérimentations animales pour prédire des effets chez l'homme ;
- au scénario d'exposition envisagé qui est souvent maximaliste, l'hypothèse de base étant que le travailleur est exposé à la substance chimique 8 heures/jour, 5 jours/semaine, 240 jours/an, pendant 45 ans de 20 à 65 ans.

Exemple de l'amiante [17]

Une expertise conduite par le CES-VLEP visant à réactualiser la VLEP réglementaire de l'amiante de 100 fibres par litre (0,1 f/cm³), a conclu dans un rapport publié en décembre 2009 que :

- toutes les variétés minéralogiques de fibres d'amiante connues et commercialisées (amphibole, chrysolite, etc.) étant susceptibles d'induire un cancer chez l'homme par inhalation, il n'y a pas lieu de les différencier en vue de la recommandation d'une VLEP ;
- étant donné le potentiel cancérogène des fibres fines d'amiante (FFA) ($L \geq 5 \mu\text{m}$, $d < 0,2 \mu\text{m}$ et $L/d \geq 3$), cette classe dimensionnelle est à inclure pour la mesure des niveaux d'empoussièrement en milieu de travail ;

CONCEPT DE VLEP « PRAGMATIQUE »

- étant donné que la limite de 5 µm de longueur pour différencier une fibre « courte » ($L < 5 \mu\text{m}$) d'une fibre « longue » ($L > 5 \mu\text{m}$) ne repose pas sur des données scientifiques d'innocuité démontrée, la cancérogénicité des fibres courtes d'amiantes (FCA) ($L < 5 \mu\text{m}$, $d < 3 \mu\text{m}$ et $L/d \geq 3$), même si elle reste difficilement appréciable, ne peut pas être exclue ;

- en l'état actuel des données disponibles et au regard de la cancérogénicité avérée des fibres d'amiantes chez l'homme, la toxicité de ces fibres s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil.

Parmi les différents modèles mathématiques de calculs d'excès de risques individuels additionnels de cancers existants, le CES-VLEP a choisi de retenir celui de l'Inserm 1997 (issu de celui de l'US-EPA 1996) [18] pour extrapoler aux faibles doses car :

- il prend en compte une exposition majoritaire au chrysotile, variété d'amiantes la plus représentative de l'exposition des travailleurs français ;

- il a l'avantage de s'appuyer sur des données de mortalité françaises ;

- l'évaluation des risques retenue permet de prendre en compte à la fois les risques de cancer de poumon et ceux de mésothéliome, consécutifs à une exposition à l'amiantes.

Sur la base d'un scénario d'exposition continue de 40 heures/semaine, 48 semaines/an, de l'âge de 20 à 65 ans, les calculs d'excès de risque de mortalité par mésothéliome ou par cancer du poumon conduisent à un excès de risque individuel de :

- 1 pour 10 000, pour une concentration d'exposition de 3 fibres par litre (indiquant une probabilité de 1 décès additionnel par cancer du poumon ou de mésothéliome pour 10 000 personnes exposées à ce niveau de concentration selon le scénario indiqué),

- 1 pour 100 000 pour une concentration d'exposition de 0,3 fibre par litre,

- 1 pour 1 000 000 pour une concentration d'exposition de 0,03 fibre par litre.

Par ailleurs, l'Agence a informé explicitement les gestionnaires de risques sur les limites de calculs des excès de risques effectués notamment en ce qui concerne :

- l'exposition réelle des travailleurs. La méta-analyse effectuée a considéré des valeurs moyennes établies à partir de cohortes présentant des conditions d'exposition variées, susceptibles d'assez larges variations. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme absolues ;

- le scénario d'exposition retenu qui correspond à des expositions ininterrompues aux concentrations indiquées (un ajustement de ces estimations au regard des situations réelles d'exposition aux fibres d'amiantes reste possible).

Pour certains effets nocifs (en particulier la génotoxicité, la cancérogénicité), 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 et de procéder à un calcul d'excès de risque.

Dans ce cas, le CES-VLEP considère que tout niveau d'exposition, même faible, peut comporter un risque de provoquer l'effet sanitaire sans seuil identifié (souvent le cancer). Cependant, le manque de données le conduit à recommander une VLEP dite « pragmatique » dont l'objectif n'est 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 recommandation 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 paragraphe « Méthodes fondées sur un effet à seuil ».

Exemple des composés du béryllium [19]

Le profil toxicologique effectué pour le béryllium et ses composés a permis d'identifier de nombreux effets sanitaires dont notamment la sensibilisation, la béryllose chronique et le cancer du poumon. Le CES-VLEP a considéré que les composés du béryllium sont des cancérogènes avérés agissant selon un mécanisme ne permettant pas l'identification d'un seuil d'effet sanitaire. De ce fait, aucune valeur limite prévenant du cancer ne peut être proposée et les données scientifiques disponibles ne sont pas suffisantes pour quantifier le risque sanitaire de cancer du poumon aux faibles doses.

Une VLEP « pragmatique » a été proposée aux gestionnaires de risques afin de protéger de la survenue d'une béryllose chronique pour laquelle un seuil de toxicité a pu être identifié à partir de données scientifiques récentes. L'Agence a clairement énoncé, dans son avis, que l'objectif de cette VLEP n'est pas de prévenir des risques cancérogènes du béryllium et de ses composés mais de mettre à disposition des préventeurs un outil de gestion des risques permettant de limiter les niveaux d'exposition sur les lieux de travail et prévenant l'apparition de la béryllose chronique.

Ainsi, à partir d'un ensemble d'études épidémiologiques un LOAEC (*lowest observed adverse effect concentration*) de $0,20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ a pu être identifié pour une durée de travail de 5 jours/semaine, 8 heures par jour et 10 m^3 d'air inhalé sur les 20 quotidiens. Un facteur

de sécurité de 25 a été appliqué afin de tenir compte de la susceptibilité interindividuelle et du fait que cette valeur correspond au plus faible niveau de concentration de béryllium pour lequel une béryllose en milieu professionnel a pu être observée.

Par conséquent, après avoir rappelé que, face à des cancérogènes avérés, la prévention des risques professionnels doit envisager prioritairement une démarche de substitution, suivie de l'application du principe ALARA (*as low as reasonably achievable* ; aussi bas que raisonnablement possible), le CES-VLEP a recommandé une VLEP-8h de $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,20/25 arrondi à 0,01) pour le béryllium et ses composés afin de prévenir aussi bien l'apparition de la béryllose chronique que l'effet sensibilisant de ces substances.

Construction d'une VLCT-15 min

CAS GÉNÉRAL

Chaque fois que les données scientifiques le permettent, le CES-VLEP est amené à recommander la fixation d'une VLCT-15 min afin de protéger les travailleurs des effets néfastes immédiats ou à court terme en appliquant la même démarche que celle suivie pour la VLEP-8h. L'effet critique, l'étude source et la dose repère sont généralement différents de ceux retenus pour recommander la VLEP-8h puisqu'ils nécessitent l'identification, à partir du profil toxicologique, des

études décrivant les effets immédiats ou à court terme de la substance.

CAS DES SUBSTANCES POUVANT DISPOSER D'UNE VLEP-8 H MAIS PAS DE VLCT-15 MIN

Parfois, les données disponibles ne permettent pas ou ne justifient pas la fixation d'une VLCT-15 min. Cependant, cette dernière, en complément de la VLEP-8h, peut limiter les niveaux d'exposition durant la journée de travail et donc contribuer à la prévention d'apparition d'effets chroniques. En effet, elle peut permettre d'éviter que les travailleurs soient exposés, sur des durées inférieures à 8 heures, à la totalité de la dose retenue comme valeur pour une exposition moyennée sur 8 heures (*figure 4*). L'existence d'une VLCT-15 min impose ainsi une maîtrise plus fine des niveaux d'exposition durant la journée de travail.

Dans ces cas, le CES-VLEP recommande de ne pas dépasser la valeur de 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min [20]. Sachant que le nombre de pics maximum d'exposition sur 15 minutes est défini par le respect de la VLEP-8h, l'application de cette règle générale de bonne pratique implique également que les travailleurs ne soient pas exposés à plus de 6 fois cette valeur sur une période de 8 heures.

Exemple du dichlorométhane [21]

Dans ce cas, une VLCT-15 min est préconisée pour prévenir des effets immédiats ou à court terme. Pour sa

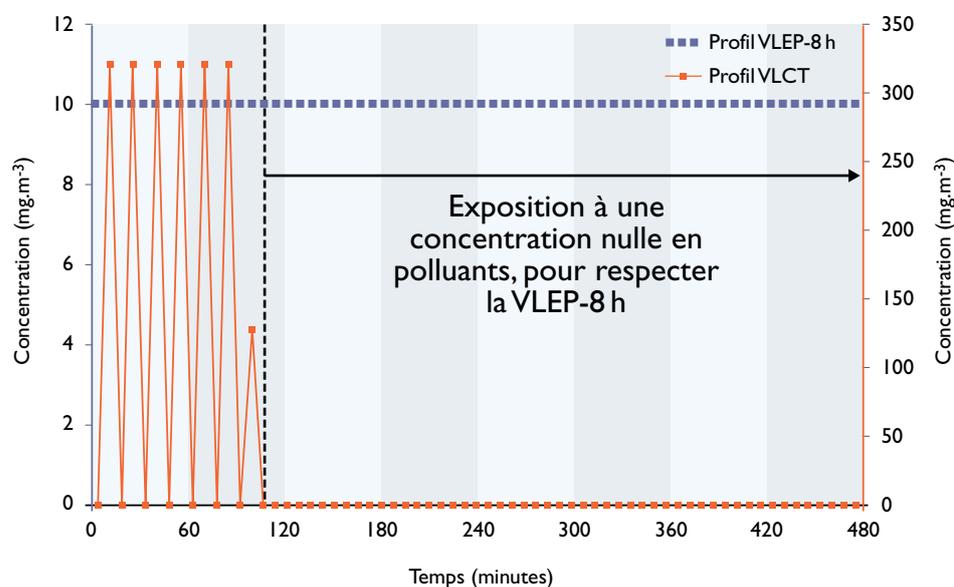


Fig. 4. Illustration de la nécessité de fixer une VLCT-15 min pour éviter les pics d'exposition.

construction, l'effet retenu à partir du profil toxicologique est la mise en évidence de manifestations narcotiques à partir de 200 ppm (694 mg.m⁻³) dans une étude chez l'homme [22]. Pour tenir compte de la variabilité interindividuelle, il a été appliqué un facteur de sécurité de 2.

En revanche, aucun facteur de sécurité pour le passage d'un LOAEL à un NOAEL n'a été proposé dans la mesure où l'étude ayant conduit à l'établissement de cette valeur a été réalisée sur une durée de 1 heure 30 à 3 heures, ce qui est supérieur de 6 à 12 fois à la durée d'exposition à prendre en compte pour l'élaboration de la valeur court terme (15 minutes).

Le CES-VLEP a donc proposé de retenir pour le dichlorométhane une VLCT-15 min de 100 ppm soit 356 mg.m⁻³. Cette valeur est cohérente avec la prévention de risques neurocomportementaux de courte durée (manifestations narcotiques).

Exemple des fibres céramiques réfractaires (FCR)

Dans ce cas, aucune toxicité aiguë ne justifie une recommandation de VLCT-15 min [23]. Le CES-VLEP a considéré qu'aucun seuil d'effet sanitaire ne peut être mis en évidence au regard de la cancérogénicité avérée des fibres céramiques réfractaires chez l'animal et que la toxicité de ces fibres s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil. Le cancer du poumon a été retenu comme effet critique pour la recommandation de la VLEP-8h. Un calcul d'excès de risque sanitaire a été conduit pour les travailleurs exposés aux FCR.

À partir des études disponibles, aucune toxicité aiguë spécifique des FCR n'a pu être mise en évidence, le CES-VLEP n'a donc pas pu recommander pour ces fibres la fixation d'une VLCT-15 min. Cependant, conformément à sa méthodologie, il a préconisé de ne pas dépasser la concentration correspondant à 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min afin de limiter l'importance des pics et des niveaux d'exposition aux FCR sur de courtes durées d'exposition.

journée, doit être établie pour les substances reconnues comme irritant fort, corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme [1, 24].

Exemple du monoxyde de carbone [25]

L'examen de la littérature scientifique permet d'identifier de nombreux effets à court terme suite à l'exposition des travailleurs au monoxyde de carbone tels que des nausées, des maux de tête, de la fatigue. La relation dose-réponse issue du modèle de Coburn-Forster-Kane, qui a été utilisée pour l'établissement de la VLEP-8h, montre que le taux de 2,9 % de carboxyhémoglobine sanguine, identifié comme sans effet chez les adultes sains, correspond à une concentration atmosphérique en monoxyde de carbone de 200 ppm soit 230 mg.m⁻³ pour une exposition de 15 minutes.

Cependant, le CES-VLEP a considéré que, chez le travailleur, des concentrations résiduelles de carboxyhémoglobine sanguine peuvent persister empêchant une corrélation parfaite entre le niveau de monoxyde de carbone atmosphérique et celui de carboxyhémoglobine sanguine tel que décrit par le modèle cinétique de Coburn-Foster-Kane car :

- la demi-vie biologique d'élimination de la carboxyhémoglobine est variable en fonction de facteurs individuels (tabagisme, intensité de l'activité physique, etc.) ;
- la durée d'exposition, même à de faibles concentrations en monoxyde de carbone, conduit à ne pas pouvoir écarter un risque d'accumulation de la carboxyhémoglobine.

En conséquence, pour le monoxyde de carbone décrit comme pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible après une intoxication aiguë, le CES-VLEP a recommandé non pas la fixation d'une VLCT-15 min mais d'une valeur plafond de 200 ppm (soit 230 mg.m⁻³). Cette valeur ne devant ainsi être dépassée à aucun moment lors d'une journée de travail.

Valeur plafond

Le CES-VLEP a considéré que pour une meilleure protection de la santé du travailleur, certaines substances, après étude complète de leur profil toxicologique, doivent faire l'objet de recommandations spécifiques innovantes dans le contexte actuel de la réglementation française. Une valeur plafond, c'est-à-dire une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la

Attribution de la mention « peau »

L'évaluation du risque des substances chimiques en milieu de travail a historiquement été basée sur l'estimation des concentrations atmosphériques présentes au niveau de la zone respiratoire du travailleur. La voie pulmonaire a donc été la principale voie d'exposition considérée avec un cadre méthodologique précis décrit par de nombreux organismes [8 à 10].

En revanche, il n'existe pas de principe partagé par le plus grand nombre pour l'évaluation du risque suite à l'exposition par voie cutanée [26]. Pourtant, cette voie d'exposition prend une place de plus en plus importante [27, 28] du fait de la forte diminution des niveaux d'exposition liée à l'instauration des VLEP depuis les 50 dernières années ou à la substitution de nombreux agents volatils par des substances non ou peu volatiles.

Le CES-VLEP a dégagé un consensus sur les éléments à retenir *a minima* pour attribuer la mention « peau » rappelant avant tout que cette mention concerne l'absorption cutanée de la substance conduisant à un passage de celle-ci dans la circulation sanguine, ce qui augmente significativement l'exposition et peut entraîner un effet systémique.

La mention « peau » est attribuée aux substances pour lesquelles une VLEP est à rechercher et pour lesquelles il est possible de mettre en évidence une « *absorption cutanée significative par rapport à la voie pulmonaire* » [29, 30]. « Significatif » implique en priorité que :

- une classification et une attribution d'étiquetage de risque systémique cutané soient mentionnées par le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques,
- la quantité de composé absorbée, après exposition des mains et des avant-bras (2 000 cm²) pendant 1 heure, doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur une journée de travail de 8 heures à la VLEP-8h, en considérant une absorption inhalatoire de 50 % et un volume d'air inspiré de 10 m³ [29],
- des informations disponibles mettent en évidence une toxicité systémique suite à l'absorption cutanée, par exemple sur la base d'études cliniques ou d'accidents.

Exemple du perchloroéthylène [31]

Le profil toxicologique du perchloroéthylène montre qu'il est facilement absorbé par inhalation, ingestion ou contact cutané et provoque des effets sur le foie, les reins, le système nerveux et la vision des couleurs.

Afin de savoir si la mention « peau » est pertinente pour cette substance, une revue de la littérature spécifique à la voie d'exposition cutanée a été conduite.

En 1975, Tsuruta [32] identifie un flux de 0,24 mg.cm⁻².h⁻¹ *in vivo* chez la souris exposée à du perchloroéthylène liquide. Dans ce cas, la dose systémique par absorption cutanée, calculée à partir des données du guide ECETOC [29], serait de 70 % justifiant largement l'attribution d'une mention « peau ».

Cependant, des données humaines, plus récentes,

d'exposition cutanée contrôlée à des vapeurs de perchloroéthylène, concluant à une contribution non significative de la voie cutanée par rapport à la voie inhalatoire, ont été retenues dans le projet européen d'évaluation de risque [33] :

- Kezic et al [34] estiment la contribution cutanée à 0,3 % (exposition à 164 ppm/20 min ; coefficient de perméabilité, $K_p = 0,054 \text{ cm.h}^{-1}$),

- Riihimaki et Pfaffli [35] indiquent une valeur de 1 % (exposition à 600 ppm/3,5h),

- Poet et al. [36], lors d'exposition contrôlée chez l'homme (exposition d'un main dans une terre contaminée à 30 g/L), concluent à un flux de 10,1 mg.h⁻¹ soit 0,021 mg.cm⁻².h⁻¹ ce qui permet d'estimer, selon la méthodologie de l'ECETOC, que la contribution de la voie cutanée est de 6,1 % donc inférieure à 10 %. Ces travaux démontrent aussi que le coefficient de perméabilité (K_p) chez l'homme est très inférieur à celui du rat.

Ainsi, l'absorption cutanée n'a pas été considérée comme significative par rapport à la voie pulmonaire en cas d'exposition atmosphérique à des vapeurs de perchloroéthylène. Cependant, cette voie d'exposition pourrait devenir significative en cas d'exposition cutanée accidentelle à du perchloroéthylène liquide. De ce fait, la mention « peau » n'a pas été retenue.

Comparaison avec la méthodologie du SCOEL

Dès 1999, le SCOEL a publié un document de référence explicitant sa méthodologie de fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle [37]. Ce document, complété par une publication de 2006 présentant la démarche adoptée par le SCOEL pour proposer des valeurs limites biologiques [38] et une de 2008 concernant la démarche du SCOEL pour construire des VLEP pour les substances cancérigènes et mutagènes [39], a été mis à jour en décembre 2009 [9].

ÉLÉMENTS CONVERGENTS

Globalement, la démarche suivie par le CES-VLEP et le SCOEL est similaire quand il s'agit de construire des VLEP pour les substances dont un seuil de nocivité a été identifié ou pour attribuer la mention « peau ».

La première étape consiste classiquement à dresser un profil toxicologique retraçant tous les effets sur la santé susceptibles d'être produits par la substance, puis

à choisir un effet critique et à déterminer une relation dose-réponse spécifique à cet effet via la littérature disponible, enfin à choisir une dose repère (NOAEL, LOAEL, etc.) qui servira de point de départ pour construire la VLEP. Cette dernière étant en général issue de la division de la dose repère par un ensemble de facteurs de sécurité jugés adéquats. Pour la mention « peau », les deux comités se basent sur des données quantitatives et privilégient de ce fait la méthode ECE-TOC quand cela est possible (voir paragraphe *Attribution mention « peau »*).

La différence de résultats entre les recommandations du SCOEL et celles du CES-VLEP est principalement due au jugement d'experts. En effet, l'ANSES comme la Commission européenne ont confié la mission de construction des VLEP à des comités d'experts aux compétences multiples avec une bonne vision de la santé au travail. Le recours au jugement d'experts est incontournable à chaque étape de la construction des VLEP (choix du mécanisme d'action de la substance, de l'effet critique, de l'étude source, des facteurs de sécurité à appliquer, etc.). Finalement, le jugement d'experts agit comme une source de décision qui essaie de pallier les incertitudes résultant des données de la littérature, surtout lorsque ces données sont peu nombreuses, inadéquates ou susceptibles d'interprétations variées.

Exemple du dichlorométhane

Un projet de recommandation du SCOEL, daté de novembre 2007, propose pour le dichlorométhane une VLEP-8h de 100 ppm [40].

Le rapport du SCOEL base sa proposition sur l'absence d'effet observé chez l'homme exposé à 100 ppm pendant de nombreuses années et sur le fait que, chez le non fumeur, la concentration en carboxyhémoglobine formée atteint seulement 3 % après inhalation de cette même concentration (une concentration de 4 % est considérée comme sans effet en cas d'exposition au monoxyde de carbone). Aucun facteur de sécurité n'est retenu.

En 2008, le CES-VLEP confirme la pertinence de la valeur repère à 100 ppm retenue par le SCOEL [21]. En 1996, Soden [41], dans une étude sur des volontaires, indique que la carboxyhémoglobine reste dans les valeurs normales ($\leq 3,5\%$) tant que la concentration de dichlorométhane est comprise entre 50 et 70 ppm pour 8 heures de travail quotidien. Cette étude de référence ayant été réalisée chez l'homme, il n'y a pas lieu d'envisager un facteur de sécurité interspèces, cependant, le CES-VLEP a estimé nécessaire de retenir un facteur de sécurité de 2 pour prendre en compte les variations interindividuelles, en particulier le polymorphisme enzymatique conduisant à des différences de production de métabolites toxiques entre les individus.

La VLEP-8 h proposée par le CES VLEP a donc été de 50 ppm soit 178 mg.m^{-3} .

ÉLÉMENTS DIVERGENTS

Pour les substances identifiées comme cancérogènes agissant sans seuil de dose, l'approche du SCOEL et du CES-VLEP diffère quelque peu.

Le SCOEL a mis en place une approche très théorique, résumée dans la *figure 5 page suivante*, qu'il n'adopte que quand les données sont parfaitement adaptées [39].

La situation A, attribuée au cancérogène sans seuil, implique une évaluation de risques aux faibles doses selon un modèle linéaire sans seuil (LNT). La gestion de risques pourra être basée sur le principe ALARA. La faisabilité technique et des critères socio-économiques sont parfois également pris en compte.

La situation B concerne des substances cancérogènes génotoxiques, pour lesquelles l'existence d'un seuil n'est pas assez claire (suspectées à seuil mais non démontré). Le modèle LNT peut être utilisé par défaut comme une hypothèse conventionnelle, basée sur des incertitudes scientifiques.

La situation C concerne les génotoxiques faibles agissant sur l'ADN suivant un mécanisme secondaire. Dans ce cas, un seuil pratique étayé par des études est fixé quand le mécanisme de la toxicité est identifiable. La VLEP peut alors être établie sur une base sanitaire à partir d'une dose repère NOAEL/LOAEL.

La situation D concerne des cancérogènes non génotoxiques et ceux qui ne sont génotoxiques qu'au niveau chromosomique. Pour ces composés, un seuil sanitaire « parfait » basé sur une dose repère peut être identifié.

Dans la pratique, cette stratégie n'est possible que quand les données de la littérature sont suffisantes avec une préférence pour les études épidémiologiques chez les travailleurs, mécanisme d'action de la substance bien identifié, relation dose-réponse clairement déterminée, etc. Pour maintes substances, l'analyse bibliographique identifie bien la substance comme appartenant à la catégorie A ou B mais faute de données pertinentes, le SCOEL estime ne pas pouvoir aller plus loin. De ce fait, peu d'évaluations de risques sont conduites pour ces substances et les données disponibles sur les autres effets sanitaires en vue de fournir des éléments permettant de limiter les niveaux d'exposition ne sont pas exploitées. Ainsi, le SCOEL ne propose aucun outil (tels que les concepts de VLEP pragmatique ou de valeur plafond du CES-VLEP) permettant une réduction du risque sur les lieux de travail pour une substance pourtant bien identifiée comme cancérogène.

Exemple de l'acrylamide

L'acrylamide peut notamment provoquer une neurotoxicité, une atteinte de la fertilité chez le mâle, une mutagenicité des cellules germinales et somatiques. Le caractère cancérigène de cette substance a été établi à partir d'études chez les rongeurs ayant montré une augmentation de l'incidence des tumeurs dans de nombreux organes (testicules, glandes mammaires, thyroïde, etc).

Le SCOEL a considéré l'acrylamide comme un mutagène direct qui provoque des effets clastogènes [42]. Mais les incertitudes entourant le cancer et la génotoxicité (en particulier le caractère héréditaire des mutations) l'ont conduit à ne proposer aucune valeur limite sanitaire et à classer cette substance en situation B de la **figure 5**, c'est-à-dire génotoxique et cancérigène pour lequel un seuil ne peut être établi.

Par ailleurs, il a jugé impossible faute de données pertinentes de conduire une évaluation de risques sanitaires chez l'homme.

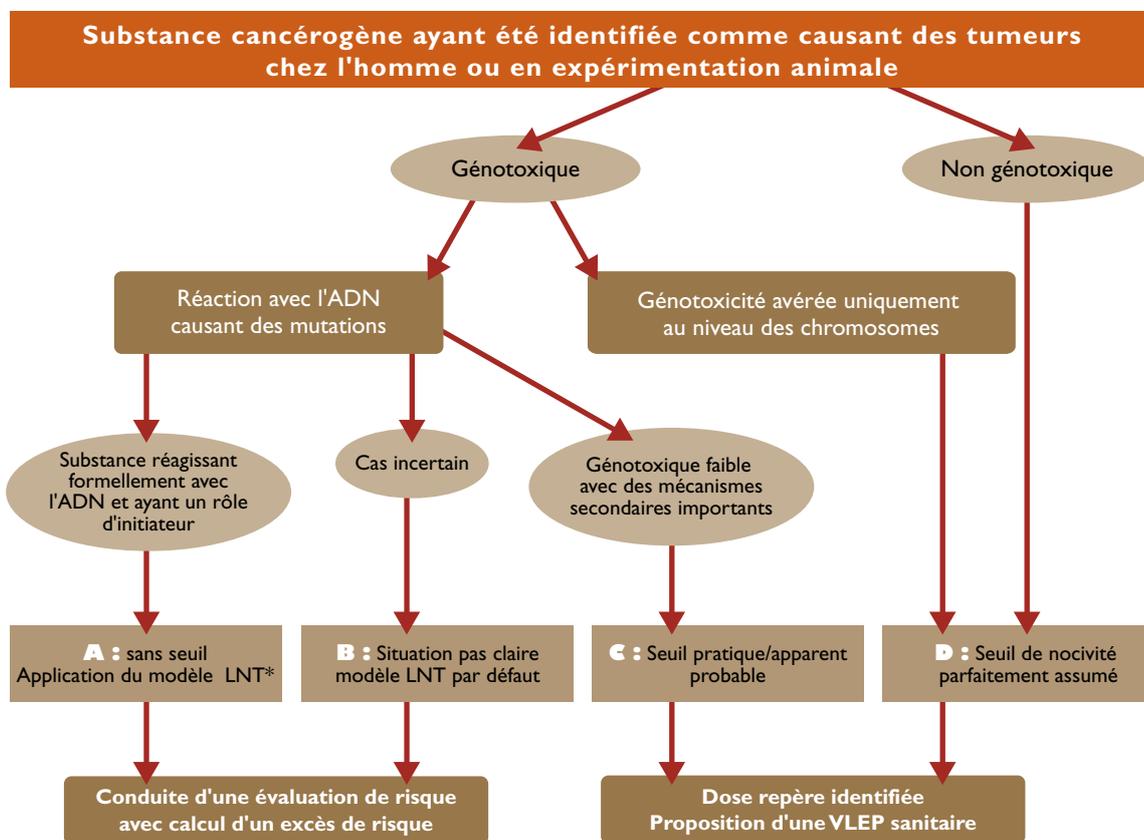
Pour la même substance, le CES-VLEP a décidé qu'en l'absence d'un mécanisme d'action clairement élu-

cidé, il fallait considérer par défaut l'acrylamide comme un cancérigène sans seuil [43]. Pour estimer le risque additionnel de cancer vie entière chez l'homme dans des conditions professionnelles, le CES-VLEP a pris en compte les données issues des études de Johnson [44] et de Friedman [45] mettant en évidence de nombreux cancers chez le rat et a effectué une sélection de ceux qui pouvaient être extrapolables aux travailleurs.

En retenant pour le travailleur le scénario d'exposition suivant : 8 h/jour, 5 jours/semaine, 48 semaines/an pendant 40 ans pour une durée de vie de 75 ans, et en appliquant un facteur d'ajustement allométrique* pour le passage des données animales par voie orale à la détermination d'un équivalent de dose pour le travailleur, l'excès de risque individuel additionnel de cancer vie entière sous des conditions d'exposition professionnelle a été estimé à :

- 1 pour 10 000 pour 40 ans d'exposition à $1,6 \mu\text{g.m}^{-3}$,
- 1 pour 100 000 pour 40 ans d'exposition à $0,16 \mu\text{g.m}^{-3}$,
- 1 pour 1 000 000 pour 40 ans d'exposition à $0,016 \mu\text{g.m}^{-3}$.

* 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.



* LNT : linéaire sans seuil

Fig. 5. Arbre de décision adopté par le SCOEL pour traiter les substances cancérigènes [37].

Conclusion

Quelle que soit la manière dont sont élaborées les VLEP, il est du devoir des instances qui les construisent d'être claires et transparentes quant aux choix effectués et aux options retenues. Adopter une méthodologie bien définie permet d'être logique, cohérent, uniforme et intègre scientifiquement quelles que soient les substances examinées.

De même, la transparence doit également être de rigueur dans les éventuelles interactions pouvant se produire entre les phases d'évaluation et de gestion du risque. L'ANSES en publiant son document de référence pour construire des VLEP a voulu indiquer les règles retenues pour l'élaboration de ces valeurs, les arbitrages opérés et les positionnements assumés par son comité d'experts spécialisés.

Elle s'inscrit ainsi dans un courant international qui s'astreint à argumenter et à expliquer le plus clairement possible les éléments scientifiques et les points-clés de la démarche suivie pour la construction de ces valeurs de référence et affirme la nécessité de promouvoir une culture de transparence et de justification des choix scientifiques effectués.

En agissant ainsi, l'ANSES remplit les missions qui lui sont assignées et permet à la santé au travail de faire partie intégrante du dispositif public d'évaluation scientifique des risques sanitaires, tout au moins pour

le volet d'analyse des risques induits par les substances chimiques.

Points à retenir

Depuis 2007, l'ANSES a pour mission de construire des valeurs limites d'exposition professionnelle qui protègent la santé des travailleurs.

Un document de référence sur ce thème, retraçant la manière d'organiser les connaissances et argumentant les choix retenus a été élaboré dans le cadre d'une expertise scientifique indépendante et multidisciplinaire.

Des critères ont été établis pour réunir les informations nécessaires afin d'évaluer les effets sanitaires de la substance, retenir un effet critique, une étude clé, construire des VLEP (VLEP-8h, VLCT-15 min parfois valeur plafond) et attribuer si nécessaire la « mention peau ».

En se dotant d'une méthodologie de construction de valeurs de référence, l'ANSES répond à des standards internationaux en matière d'expertise et d'éclairage de choix de gestion de risques.

Au niveau européen, le SCOEL (Scientific committee on occupational exposure limit), organe d'expertise en matière de VLEP pour la commission européenne, a adopté la même démarche il y a déjà quelques années.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] EL YAMANI M, BRUNET D (Eds) - Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Mission permanente VLEP. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2010 : 117 p.
- [2] LEHMANN KB - Experimentelle Studien über den Einfluß technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. *Arch Hyg* 1886 ; 5 : 1-226.
- [3] COOK WA - History of ACGIH TLVs. *Ann Am Conf Ind Hyg* 1985 ; 12 : 3-9.
- [4] HENSCHLER D - Development of occupational limits in Europe. *Ann Am Conf Ind Hyg* 1985 ; 12 : 37-40.
- [5] BOLT HM - Europäische Chemikaliengesetzgebung: Historische Entwicklung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008 ; 51 (12) : 1381-86.
- [6] Décision 95/320/CE de la Commission du 12 juillet 1995, relative à la création d'un comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques. *J Off Union Eur* 1995 ; L188, 9 août 1995 : 14-15.
- [7] Conditions de travail. Bilan 2007. Bilans et rapports. Paris : Ministère du Travail, des Relations sociales et de la Solidarité, Direction générale du travail, Bureau des conditions de travail et de l'organisation de la prévention ; 2008 : 441 p.
- [8] Toxicology-based recommended exposure limits. Health Council of the Netherlands: Committee on Health-based recommended exposure limits. Publication 1996/12E. Rijswijk: Health Council of the Netherlands ; 1996 : 58 p.
- [9] Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits: Key Documentation (version 6). SCOEL. European Commission, 2009 (<http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=4526&langId=en>).
- [10] Guidance for setting occupational exposure limits: emphasis on data-poor substances. Technical report 101. Bruxelles : ECETOC ; 2006 : 86 p.
- [11] CZERCZAK S, INDUSKI JA, KOWALSKI Z - Occupational exposure standards. Historical outline and present state. *Pol J Occup Med Environ Health* 1993 ; 6(1) : 1-18.
- [12] MIKHEEV MI - Toward WHO-recommended occupational exposure limits. *Toxicol Lett* 1995 ; 77(1-3) : 183-87.
- [13] EL YAMANI M, BRUNET D (Eds) - Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le toluène [n° CAS : 108-88-3]. Avis de l'AFSSET. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2008 : 74 p.
- [14] CAVALLERI A, GOBBA F, NICALI E, FIOCCHI V - Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch Environ Health* 2000 ; 55 (6) : 399-404.
- [15] CAMPAGNA D, STENGEL B, MERGLER D, LIMASSET JC ET AL. - Color vision and occupational toluene exposure. *Neurotoxicol Teratol* 2001 ; 23 (5) : 473-80.

- [16] WILLIAMS DE, ORNER G, WILLARD KD, TILTON S ET AL. - Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and ultra-low dose cancer studies. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2009 ; 149 (2) : 175-81.
- [17] EL YAMINI M, BRUNET D (Eds) - Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les fibres d'amiante. Avis de l'AFSSET. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2009 : 97 p.
- [18] GOLDBERG M, HEMON D, DOUGUET D (Eds) - Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Rapport établi à la demande de la direction des Relations du travail et de la direction générale de la Santé. Expertise Collective. Paris : Les Éditions INSERM ; 1997 : 445 p.
- [19] Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le béryllium et ses composés. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2010 : 74 p.
- [20] EL YAMINI M, BRUNET D (Eds) - Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partiel). Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2008 : 18 p.
- [21] EL YAMINI M, BRUNET D (Eds) - Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le dichlorométhane [n° CAS : 75-09-2]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : 2008 : 74 p.
- [22] Methylene chloride. 2nd edition. Environmental Health Criteria 164. Geneva : WHO ; 1996 : 242 p.
- [23] BRUNET D, EL YAMINI M (Eds) - Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les fibres céramiques réfractaires [n° CAS : 142844-00-6]. Avis de l'AFSSET. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2009 : 74 p.
- [24] Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 2). Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2010 : 31 p.
- [25] Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le monoxyde de carbone (n° CAS : 630-08-0). Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : 2010 ; 76 p.
- [26] BOENIGER MF - Occupational dermatotoxicology. Significance of skin exposure in the workplace. In: Perkins JL (Ed) - Modern industrial hygiene. Volume 2. Biological aspects. Cincinnati : ACGIH ; 47-134, 800 p.
- [27] FENSKE RA - Invited editorial. Dermal exposure: a decade of real progress. *Ann Occup Hyg*. 2000 ; 44 (7) : 489-91.
- [28] SEMPLE S - Dermal exposure to chemicals in the workplace: just how important is skin absorption? *Occup Environ Med*. 2004 ; 61 (4) : 376-82.
- [29] STRINGER DA (Ed) - Strategy for assigning a « skin notation ». ECETOC Document 31. Brussels : ECETOC ; 1993 : 8 p.
- [30] Methodology for the derivation of occupational exposure limits: key documentation. Scientific committee group on occupational exposure limits. Luxembourg ; European Commission ; 1999 : 43 p.
- [31] Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le perchloroéthylène [n° CAS : 127-18-4]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2009 : 59 p.
- [32] TSURUTA H - Percutaneous absorption of organic solvents. I) Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health*. 1975 ; 13 (3) : 227-36
- [33] Tetrachloroethylene. European Union Risk Assessment Report. Draft. Luxembourg : Office for Official Publications of the European Communities ; 2001 : 457 p.
- [34] KEZIC S, MONSTER AC, KRÜSE J, VERBERK MM - Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000 ; 73 (6) : 415-22.
- [35] RIIHIMAKI V, PFAFFLI P - Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health*. 1978 ; 4 (1) : 73-85.
- [36] POET TS, WEITZ KK, GIES RA, EDWARDS JA ET AL. - PBPK modeling of the percutaneous absorption of perchloroethylene from a soil matrix in rats and humans. *Toxicol Sci*. 2002 ; 67 (1) : 17-31.
- [37] Méthodologie de fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle : document de référence. Groupe du comité scientifique sur les limites d'exposition professionnelle. Luxembourg : Commission Européenne ; 1999 : 39 p.
- [38] BOLT HM, THIER R - Biological monitoring and Biological Limit Values (BLV): the strategy of the European Union. *Toxicol Lett*. 2006 ; 162 (2-3) : 119-24.
- [39] BOLT HM, HUICH-MONTAGUD A - Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol*. 2008 ; 82 (1) : 61-64.
- [40] SCOEL 2007, Synthèse des données du SCOEL pour le dichlorométhane (rapport SCOEL/SUM/130, novembre 2007, for public consultation)
- [41] SODEN KJ, MARRAS G, AMSEL J - Carboxyhemoglobin levels in methylene chloride-exposed employees. *J Occup Environ Med*. 1996 ; 38 (4) : 367-71.
- Comment in: *J Occup Environ Med*. 1997 ; 39 (1) : 11-12.
- [42] Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Acrylamide. SCOEL. Luxembourg : European Commission ; 2008 : 22 p. (non publié).
- [43] Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'acrylamide [n° CAS : 79-06-1]. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort : AFSSET ; 2010 : 136 p.
- [44] JOHNSON KA, GORZINSKI SJ, BODNER KM, CAMPBELL RA ET AL. - Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1986 ; 85 (2) : 154-68.
- [45] FRIEDMAN MA, DULAK LH, STEDHAM MA - A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundam Appl Toxicol*. 1995 ; 27 (1) : 95-105.