



# Valeurs limites d'exposition professionnelle

Critères et méthode de détermination en France  
Les cancérogènes

Institut national de recherche et de sécurité  
pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

# ■ HISTORIQUE VLEP (France)

- ▶ Premières valeurs contraignantes
  - > **Benzène (décret du 9/11/73)**
  - > **Amiante (décret du 17/08/77)**
  - > **Chlorure de vinyle (décret du 12/03/80)**
- ▶ Liste de valeurs indicatives à partir de 1981
  - > **CSRPP décision du 4/07/80**
  - > **Quatre circulaires, 109 substances**
- ▶ Deuxième époque
  - > **Mise en place par la DGT**
  - > **groupe d'experts (santé, métrologie)**
- ▶ Troisième époque
  - > **AFSSET (1<sup>er</sup> CES VLEP) puis ANSES (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> CES)**
  - > **Groupes d'experts (santé, métrologie, IBE)**



## ■ Les étapes d'une VLEP (DGT, Afsset, ANSES)

- ▶ Évaluation scientifique (évaluation de risque)
  - > Élaboration d'un rapport
  - > Détermination de la VLEP (8h), VLCT, méthode d'analyse, IBE, Mention peau
- ▶ Évaluation administrative (gestion de risque)
  - > Proposition de valeur par l'administration
  - > Discussion par les partenaires sociaux
  - > Décision de l'administration
    - De la (ou des) valeur(s) retenue(s)
    - Du caractère contraignant ou non



## ■ Dossier de construction de VLEP

- ▶ Établissement d'un profil toxicologique complet
- ▶ Identification des dangers de la substance
- ▶ Identification des mécanismes d'action
- ▶ Choix d'un effet critique
- ▶ Choix d'un mode de construction
  - > À seuil
  - > Sans seuil
- ▶ Établissement d'une relation dose/effet

Substance cancérogène (mise en évidence de tumeurs chez l'homme ou l'animal)

Série de tests de génotoxicité  
Données mécanistiques

Substance génotoxique

Cas limite : données limitées pour conclure à l'existence ou non d'un potentiel génotoxique ou épigénétique

Substance non génotoxique : données de non génotoxicité établies. Données complémentaires et sur les mécanismes d'action tendant à montrer l'existence d'une toxicité épigénétique (présence d'un seuil)

Série de tests de génotoxicité  
Informations complémentaires

Substance mutagène ou clastogène (mutations géniques et chromosomiques) : action directe sur l'ADN

Substance toxique sur le fuseau achromatique ou sur les topoisomérases (incluant les substances aneugènes)

Agent initiateur, actions sur l'ADN claires et argumentées

Cas limites d'interprétation des tests. Conclusions peu claires

Génotoxique à des doses d'essais > DMT

Absence de seuil

Principe de précaution

Jugement d'experts

Présence d'un seuil

Méthode de construction de la VLEP : considérer l'absence de seuil

Méthode de construction de la VLEP : considérer la présence d'un seuil

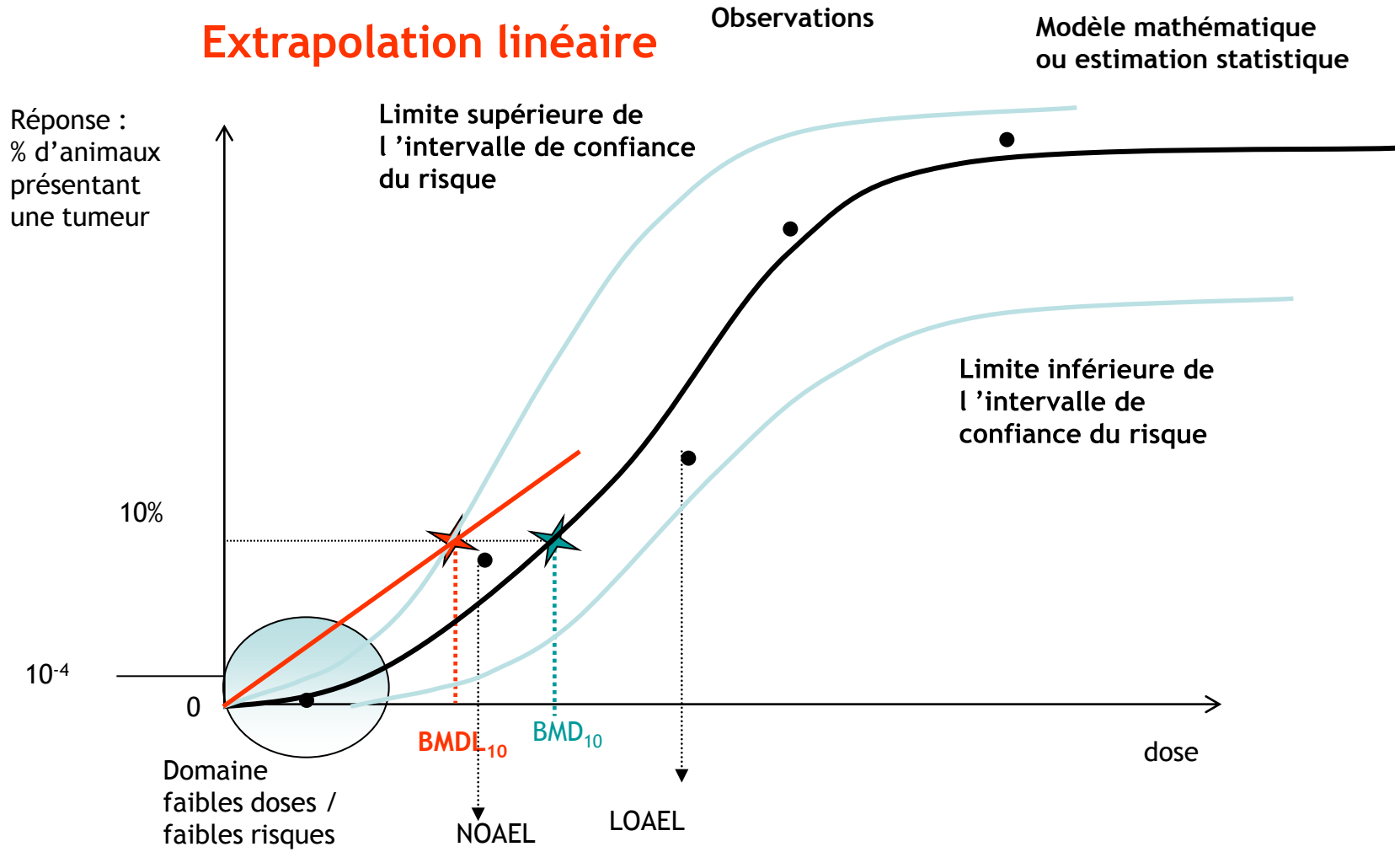
# Cas d'un mécanisme à seuil d'effet

- ▶ Pour l'effet cancérogène critique retenu déterminer :
  - > Une dose critique
    - **BMD, NOAEL, LOAEL**
  - > Les facteurs d'ajustement
    - **Liés notamment aux différences d'espèces**
  - > Les facteurs de sécurité
    - **différences inter-espèces, intra-espèce**
    - **voie et de durée d'administration**
    - **importance de l'effet**
    - **validité de l'essai...**
    - **Peuvent varier de 1 à 10 000**
- ▶ Calculer la VLEP
  - > Dose critique ajustée/Facteurs de sécurité

# Cas d'un mécanisme sans seuil d'effet

- ▶ Pas d'élaboration de VLEP
- ▶ Valeur technique de référence
- ▶ Valeur environnementale
- ▶ **Élaboration d'une VLEP dite pragmatique**
  - > si la base de données est jugée insuffisante,
  - > pour but de permettre une évaluation des mesures de prévention
- ▶ **Élaboration d'une VLEP basée sur le calcul de niveaux de risques individuels fixés respectivement à  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$** 
  - > si les données sont suffisamment solides,

# Extrapolation linéaire à partir d'un POD







# ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle pour un cancérogène

Exemples

# ■ Formaldéhyde

## ▶ VLEP-8h 0,2 ppm (soit 0,25 mg/m<sup>3</sup>)

- > Considéré comme cancérogène à seuil
- > Effet critique: irritation des voies respiratoires, élément précurseur du cancer du nasopharynx
- > NOAEL chez l'homme à 0,3 ppm (soit 0,37 mg/m<sup>3</sup>)
- > BMDL chez l'homme de 0,24 ppm (soit 0,3 mg/m<sup>3</sup>)
- > Pas de facteur de sécurité (données humaines et type d'effet)



# ■ Béryllium

- ▶ Deux types d'effets toxicologiques à évaluer :
  - > La cancérogénicité
    - Avec effet génotoxique *in vitro* et *in vivo*
    - Chez l'animal
    - Chez l'homme
  - > La toxicité chronique
    - Sensibilisation
    - Béryllose chronique

# ■ Béryllium – effets cancérogènes

## ▶ Études expérimentales

- > Études non réalisées pour rechercher une relation dose effet (une seule concentration d'exposition)
- > LOAEL de  $35 \mu\text{g.m}^{-3}$
- > Pas de benchmark dose



## ▶ Épidémiologie

- > Cancers du poumon
- > Nombreuses études épidémiologiques
- > Concentrations généralement très élevées, non mesurées ou évaluées a posteriori
- > Impossibilité de proposer une VLEP à partir de ces données

## ■ VLEP 8H basée sur les effets chroniques

- ▶ Les études épidémiologiques répertoriées pour évaluer ces effets sont publiées dans des revues internationales à comité de lecture.
- ▶ **LOAEC est de  $0,20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**  pour la béryllose chronique.
- ▶ La concentration à partir de laquelle des sensibilisations apparaissent est difficile à préciser mais le pourcentage de sujets présentant seulement une sensibilisation est faible pour des expositions de l'ordre de  **$0,05\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$** .

## ■ Facteurs de sécurité pour les effets chroniques

Type de facteur	Argumentation	Valeur appliquée
Différences inter-espèces, $FS_A$	Les valeurs limites proposées sont fondées sur des données d'exposition humaine. Aucun facteur inter-espèces n'est donc à appliquer.	1
<b>Variabilité inter-individuelle, <math>FS_H</math></b>	Il paraît raisonnable de maintenir un facteur de 5 pour tenir compte des différences inter individuelles notées dans plusieurs études (sensibilité génétique notamment)	<b>5</b>
<b>Passage d'un LOAEC à un NOAEC, <math>FS_L</math></b>	Pour cet effet observé chez l'homme il est proposé de retenir un facteur de 5, car le chiffre retenu est la limite inférieure des expositions provoquant une pathologie.	<b>5</b>
Différences de modes d'administration, $FS_S$	Les valeurs limites proposées sont fondées sur des données d'exposition humaine professionnelle (exposition par inhalation).	1
Qualité des données ou sévérité de l'effet, $FS_D$	La qualité des études paraît correcte en particulier l'évaluation des expositions a été réalisée, dans certaines d'entre elles, depuis le début de l'entreprise concernée	1

- ▶ **VLEP = 0,20 / 25 = 0,008 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  soit 0,01 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$**
- ▶ **Valeur basée sur des données obtenues chez l'homme**
- ▶ **Études épidémiologiques concordantes**
- ▶ **Les risques de sensibilisation à ce niveau d'exposition semblent faibles**

## ■ VLEP du chrome VI

- ▶ Cancers broncho-pulmonaires par inhalation
- ▶ Effets génotoxiques
  - > Directs ou indirects (?)
  - > Dans le doute = génotoxique direct
- ▶ Nombreuses études chez l'homme
- ▶ Données épidémiologiques quantifiées
- ▶ Bases de la VLEP





## ■ Données épidémiologiques quantifiées

- ▶ Painesville (Ohio) - Luippold
  - > Fabrication de chromates
  - > 482 travailleurs, 14048 personnes-années
  - > 21 études d'hygiène industrielle
  - > Cancers respiratoires
    - SMR 239 (179-313)/Ohio
    - SMR 266 (199-347)/USA
  - > Prise en compte imparfaite des facteurs de confusion

- ▶ Baltimore (Maryland) - Gibb
  - > Production de chromates
  - > 4217 travailleurs de 1945 à 1974 puis 2357 travailleurs de 1950 à 1992
  - > Expositions suivies de 1950 à 1985 (fermeture)
  - > 4 groupes : cancer du poumon
    - 0-1,5  $\mu\text{g Cr}\cdot\text{m}^{-3}$  .an : 0,96 (0,63-1,38)
    - 1,5-8,9 : 1,42 (0,95-2,01)
    - 9-76,9 : 1,57 (1,07-2,20)
    - 77-5250 : 2,24 ( 1,60-3,03)
  - > Facteurs de confusion pris en compte

■ Estimation de l'OSHA du risque d'excès (relatif) de décès par cancer du poumon pour 1000 travailleurs (exposition à des TWA -8h constantes) (rapport OSHA, 2006) – cohorte Gibb

Niveau d'exposition ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	<b>0,25</b>	0,5	<b>1</b>	5	10	20	52
Estimation du risque relatif pour 1000 [intervalle 95%]	<b>2,3</b> [1-3,9]	4,6 [2-7,8]	<b>9,1</b> [4-16]	45 [20-75]	86 [39-142]	164 [76-256]	351 [181-493]

## ■ Calcul d'excès de risques retenu par le CES

- ▶ Le modèle linéaire (excès de risque relatif) a été retenu car s'ajustant mieux aux données.
- ▶ Le point de départ est une concentration de  $1\mu\text{g CrVI}/\text{m}^3$  associée à un risque de 10 cas de cancers supplémentaires pour 1000 travailleurs
  - > [par approximation des résultats de l'OSHA sur la cohorte Gibb.](#)

Ceci correspond à :

- ▶  $0,1\ \mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$  pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de  $10^{-3}$
- ▶  $0,01\ \mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$  pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de  $10^{-4}$
- ▶ Le CES-VLEP juge plus prudent de ne pas donner d'estimation à des excès de risque plus bas. En effet les approximations à faire pour exprimer les excès de risque individuels à  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  sont trop importantes par rapport aux calculs d'origine



## ■ CONCLUSION

- ▶ Outil indispensable à la prévention
- ▶ Valeur qui n'est pas une fin en soi
- ▶ Objectif final d'une exposition aussi basse que possible

En l'absence de substitution