

**Les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) :
valeurs scientifiques ou compromis social ?
Séminaire SHS et santé publique du 11 avril 2014**

**Les logiques scientifiques d'établissement
des VLEP à l'ANSES**

Dominique Brunet

Contexte réglementaire des VLEP

VLEP réglementaire : un outil parmi d'autres pour prévenir les risques chimiques sur les lieux de travail

- 1) Interdictions / restrictions (production et utilisation de préparation contenant plus de 0.1 % en, poids de 2-naphtylamine et de ses sels, amiante, dissolvants ou diluants renfermant en poids plus de 0.1% de benzène sauf si utilisés en vase clos, restriction de la teneur en chrome VI dans les ciments ou préparations contenant du ciment...)
- 2) principe de substitution : remplacement d'un produit dangereux par un produit non ou moins nocif
- 3) réduction des concentrations de polluants présents dans l'atmosphère des lieux de travail aux niveaux les plus faibles possibles
- 4) Fixation de niveaux de concentration de polluants à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée afin de limiter les expositions : les VLEP constituent **un outil de restriction** de l'usage des substances chimiques sur les lieux de travail;

Ces VLEP réglementaires sont fixées par le ministère du travail de chaque Etat Membre ou par la DG Emploi au niveau européen

Rôles et usages des VLEP

- Les VLEP réglementaires constituent un objectif minimal de prévention pour la santé des travailleurs

Une fois fixée dans la réglementation, elles deviennent un outil de contrôle des niveaux d'exposition sur les lieux de travail avec des obligations différentes en France selon leur nature réglementaire :

Exemples :

- ❖ Valeurs contraignantes pour les agents cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques de catégorie 1A et 1B : obligation de contrôle annuel systématique par un organisme accrédité
 - ❖ Valeurs contraignantes pour les agents chimiques dangereux : contrôle annuel imposé en fonction de l'évaluation des risques de l'employeur
- En dehors du contrôle, elles constituent un outil quantitatif de référence pour l'évaluation des niveaux d'exposition et qui permet d'évaluer l'efficacité des mesures de protection collective mises en œuvre (efficacité des dispositifs de captation, d'aération ou d'assainissement sur les lieux de travail...)

Une logique scientifique inscrite dans un contexte réglementaire national et européen

Valeur limite d'exposition 8 heures (VLEP-8h)

- Définition réglementaire : 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 8 heures
à noter que les concentrations sont mesurées dans l'air de la zone de respiration du travailleur (mesures individuelles ; ne sont pas des mesures d'ambiance)
- Objectif de la VLEP-8H :
 - Une circulaire de 2006 indique que les VLEP servent de référence dans l'évaluation de l'exposition des travailleurs aux polluants présents dans l'atmosphère. Les résultats de mesure doivent être intégrés dans l'évaluation des risques et permettre de déterminer les mesures de prévention adéquates. Les VLEP sont fixées sur la base d'une évaluation scientifique du rapport entre les effets sur la santé et le niveau de l'exposition professionnelle. Elle est destinée à protéger les travailleurs des effets d'une exposition prolongée à des agents chimiques.
 - Une circulaire de 2010 indique qu'il s'agit d'une concentration en dessous de laquelle le risque d'altération de la santé est négligeable;

Une logique scientifique inscrite dans un contexte réglementaire national et européen

Définition de la Valeur limite d'exposition 8 heures (VLEP-8h) recommandée par l'Anses

Le CES VLEP indique que les VLEP recommandées sont des niveaux de concentration en polluants à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération sur la santé est négligeable.

Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs.

Ces niveaux de concentration sont déterminées en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Dans l'état actuel des connaissances, la VLEP-8H recommandée 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.

Le scénario d'exposition professionnel généralement considéré : 8 heures par jour, 5 jours par semaine, 48 semaines par an pendant 40 ans

Une logique scientifique inscrite dans un contexte réglementaire national et européen

Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT-15min)

- Définition réglementaire : Moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée
Les concentrations sont également mesurées dans l'air de la zone de respiration du travailleur (pas de mesure d'ambiance)
- Objectif de la VLCT-15 min :
 - Une circulaire de 2006 indique qu'elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé dus à des pics d'exposition.

VLCT-15 min recommandée par l'Anses:

- Même définition
- Objectif de la VLCT-15 min recommandée par l'Anses : Elle vise à protéger les 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.

Une indépendance entre les phases d'évaluation et de gestion qui permet certains degrés de liberté

Possibilité pour le comité d'experts spécialisé de recommander **une valeur plafond**

- Type de valeur non définie réglementairement
- Définition établie par le comité d'experts : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail.

Car jugée nécessaire pour protéger de certains effets sur la santé pour certaines substances, à savoir les substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.



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

Les VLEP, un outil parmi d'autres dans le dispositif de protection des travailleurs

Les valeurs recommandées sont établies en ne prenant en compte uniquement une exposition par inhalation car la logique scientifique d'établissement des VLEP se base sur l'hypothèse que l'exposition par inhalation est la voie principale d'exposition en milieu de travail.

- ⇒ Evaluation de la nécessité d'attribuer à la substance une **mention « Peau »** : possible dans le domaine des VLEP

L'objectif de cette mention est d'avertir sur la nécessité de prendre en compte la voie cutanée comme voie d'exposition dans l'évaluation de l'exposition et le cas échéant d'indiquer la nécessité de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (port de gants de protection, nettoyage des postes de travail pour éviter une contamination)

- ⇒ L'amélioration des connaissances scientifiques sur les effets des substances peuvent également conduire à une évolution des logiques scientifiques : Introduction d'une **mention « Ototoxique »** par l'Anses (ou mention « Bruit » au niveau européen)

L'objectif de l'attribution de cette mention est de signaler 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). Cette mention est attribuée aux substances pour lesquelles il existe un certain niveau de preuve sur leur éventuel effet ototoxique en cas de co-exposition au bruit

Les VLEP, un outil parmi d'autres dans le dispositif de protection des travailleurs

La surveillance biologique et la métrologie atmosphérique sont deux approches complémentaires pour évaluer les niveaux d'exposition des professionnels à des substances.

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

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

La surveillance biologique intègre toutes les sources d'exposition : alimentation, professionnelle et environnementale.

Les mesures de contamination surfaciques peuvent également constituer un outil utile pour l'évaluation des expositions.

Les VLEP : seulement un objectif minimal de prévention

En effet, le respect des VLEP même si elles sont basées sur une évaluation des effets sur la santé ne peuvent constituer une garantie de ne pas contracter une maladie (pas de risque zéro) :

- basées sur l'état des données disponibles à un instant donné ;
- ne tiennent pas compte des autres voies d'exposition : pénétration cutanée (cf mesures de surveillance biologique), contamination « accidentelle » possible par ingestion (cf les mesures de prévention relatives aux mesures d'hygiène : poussières sous les ongles par exemple, ou contamination par les vêtements de travail);
- ne tiennent pas compte des situations réelles d'exposition : influence de températures élevées, travaux nécessitant une activité physique intense (augmentation du débit respiratoire), expositions multiples, horaires de travail atypiques....

Et ne doivent pas être considérées comme un « permis d'exposer ».....

Le respect d'une VLEP n'est pas à lui seul une fin en soi

Evaluation des effets sur la santé

Les niveaux de concentrations atmosphériques sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments liés à la fois aux données disponibles (qualité de la base de données) et à l'utilisation faite des données (ajustements nécessaires inhérents à la démarche d'extrapolation conduite).

1^{ère} étape : établissement du profil toxicologique

- Données de toxicocinétique
→ *Profil ADME*
- Données humaines
→ *Etudes contrôlées*
→ *Etudes épidémiologiques*
- Données animales
→ *Etudes d'expérimentation*
- Données *in vitro* / *in silico*
→ *Tests de génotoxicité*
→ *Modélisation*
- Mécanisme d'action...

Hépatotoxicité
Néphrotoxicité
Toxicité cutanée
Toxicité pulmonaire
Neurotoxicité
Immunotoxicité
Mutagénicité
Cancérogénicité
Reprotoxicité
...

1^{ère} étape : établissement du profil toxicologique

Synthèse bibliographique par agent chimique

- Toxicité aiguë

Effets néfastes qui peuvent résulter d'une exposition unique ou limitée à 24h

La durée totale d'observation des effets peut s'étendre à deux semaines

- Toxicité subchronique (spécifique expérimentation animale)

Manifestation de l'effet de l'exposition multiple ou continue d'une substance pendant une période inférieure à 3 mois

- Toxicité chronique

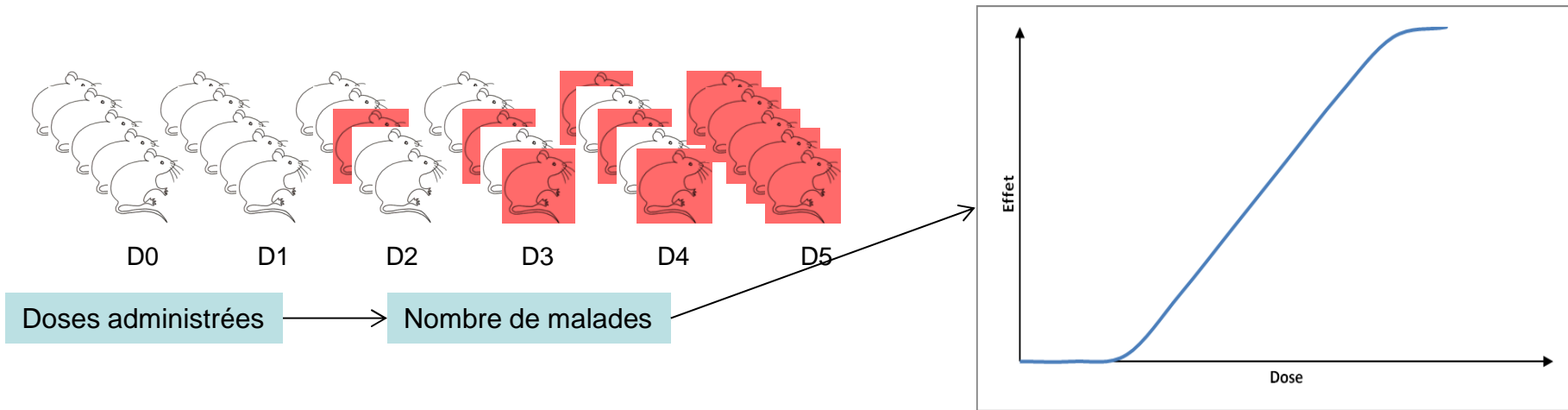
Manifestation d'effets dus à l'administration répétée d'une substance

Les effets sont rapportés par système :

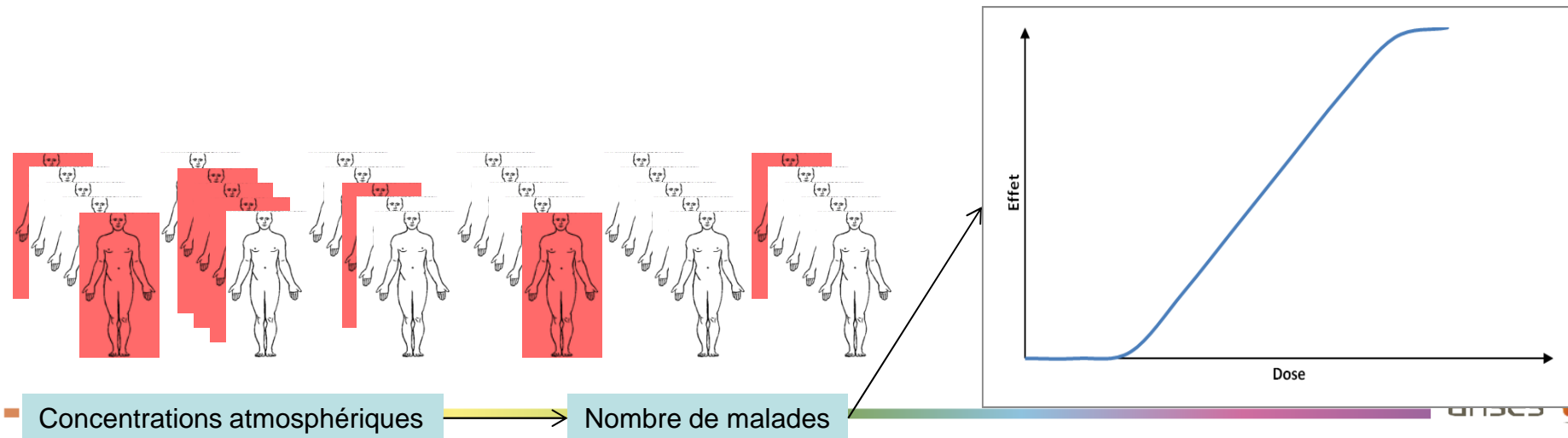
- Toxicité respiratoire, cardiovasculaire, gastro-intestinale, hématologique, hépatique, rénale, endocrinienne, immunitaire, neurologique
 - Toxicité sur la reproduction et le développement
- Cancérogénicité

1^{ère} étape : établissement du profil toxicologique

Etude de l'ensemble des pathologies et signes cliniques observés chez l'Homme et chez l'animal



Réponse = % de malades dans un groupe exposé par rapport à un groupe de référence



La construction de la Valeur de Référence repose sur 4 étapes

1/ Retenir les effets spécifiques liés à l'exposition à une substance qui correspondent à une manifestation directe de la toxicité et qui est mis en évidence pour les plus faibles doses testées ou spécifique d'un effet ou d'une fenêtre d'exposition particulière

→ **Effet critique**

2/ Retenir une étude de bonne qualité scientifique mettant en évidence une relation dose-réponse exploitable

→ **Étude clé**

3/ Choisir une dose critique

→ **Dose critique**

4/ Appliquer une méthode de construction en fonction du mode d'action toxique de la substance

→ **A seuil**

→ **Sans seuil**

Choix de l'effet critique

- Effet

- Etudes chez l'animal : transposable chez l'Homme (données mécanistiques : interaction molécule - cible)
- Significatif : effet adverse (hors modifications physiologiques d'adaptation)
- Si études chez l'Homme : hors effets subjectifs (questionnaires) très variables entre les individus ; hors effets sur les enfants (immaturités des systèmes, vulnérabilité spécifique)
- Spécifique de la substance (mécanismes d'action de la substance cohérents avec l'effet observé ; non lié à des variations biologiques/physiologiques attendues : ex: effet d'ostéoporose augmentée chez des femmes exposée au cadmium (effet lié au cadmium ou spécifique chez la femme) ; modification de la fonction rénale chez les personnes âgées anciennement exposées au Cd: effet du cadmium ou modification liée à l'âge : dans ce cas, étude spécifique non retenue mais effet rénal pris en compte pour protéger de l'effet rénal tardif liée à accumulation.

Choix de l'étude clé

- Études de bonne qualité scientifique et exploitable pour la proposition de la valeur de référence ⇒ **étude clé**
- Repose sur un jugement d'experts mais possibilité de grilles d'évaluation/cotation
- Privilégier :
 - Études épidémiologiques de qualité suffisante
 - Études animales suivant les BPL ou autres lignes directrices
- Ne pas oublier de s'assurer de l'existence d'une relation dose-réponse (caractère quantitatif souvent non pris en compte dans les systèmes de cotation)

Construction des VR à seuil

- Quantité à laquelle un individu peut être exposé **sans constat de l'effet néfaste** (mg/kg/j ou mg/m³)

Dose critique / Facteurs d'incertitude

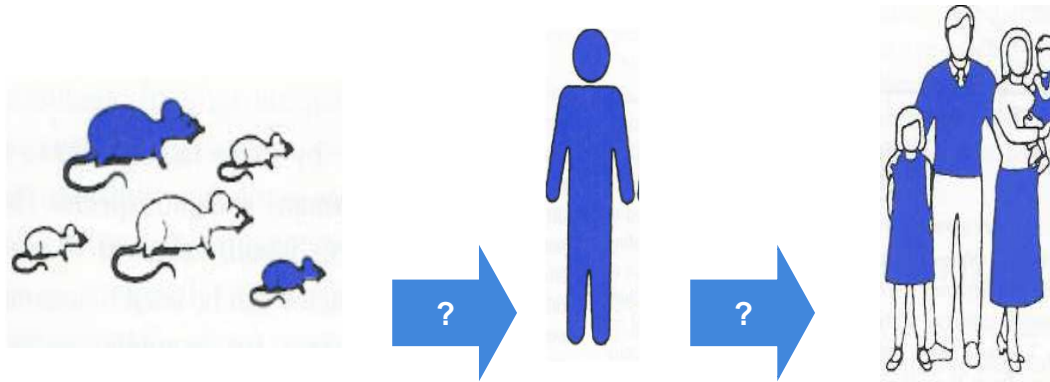
- dose critique : dose sans effet ou seuil de toxicité observée dans les études (BMD, NOAEL, LOAEL)

LOAEL = Dose minimale associée à un effet néfaste observé; Identifié à partir d'un test statistique entre les doses testées

NOAEL = Dose sans effet néfaste observé; Défini comme la dose testée immédiatement inférieur au LOAEL

- facteurs d'incertitude / ajustement : niveau de sécurité acceptable chez l'Homme

Facteurs d'incertitude / ajustement



Passer de l'animal à l'homme : **variabilité inter-espèces**

Prendre en compte la variabilité entre les individus : **variabilité interindividuelle**

Prendre en compte l'utilisation d'une LOAEL ou d'une BMD et pour passer à un NOAEL

Passer d'une expérimentation court terme à du long terme (ajustement temporel)

Prendre en compte l'exhaustivité des données de toxicité pour la substance étudiée

Construction des VR sans seuil

- L'utilisation que l'on fait du point de départ est différente dans le cas des substances sans seuil
- Il s'agit ici de présenter l'incidence d'une pathologie pour la vie entière des sujets exposés, qui vient s'ajouter à l'incidence de base non lié à cette exposition. C'est l'excès de risque individuel (ERI).

- A partir d'une étude (humaine ou expérimentale), on compte le nombre de cas de cancers (ERU) observés pour une dose dans un échantillon (ex : une cohorte) :

L'extrapolation de l'ERU calculé à partir d'un échantillon à l'ensemble de la population exposée donne le résultat sous la forme :

1 excès de risque de cancer pour 10^4 exposés à $X \text{ mg/m}^3$ soit autrement dit un cas de cancer supplémentaire pour 10 000 personnes exposées à $X \text{ mg/m}^3$