



HAL
open science

Valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP), valeurs toxicologiques de référence (VTR) : objectifs et méthodes

Alexandre R.R. Pery, Nathalie Bonvallot, Mounia El Yamani, Guillaume Boulanger, Franck Karg, Luc Mosqueron, Muriel Ismert, Gaelle Guillosoou, Philippe Glorennec

► To cite this version:

Alexandre R.R. Pery, Nathalie Bonvallot, Mounia El Yamani, Guillaume Boulanger, Franck Karg, et al.. Valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP), valeurs toxicologiques de référence (VTR) : objectifs et méthodes. Environnement, Risques & Santé, 2013, 12 (5), pp.442-449. 10.1684/ers.2013.0647 . hal-00936267

HAL Id: hal-00936267

<https://univ-rennes.hal.science/hal-00936267>

Submitted on 28 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP), valeurs toxicologiques de référence (VTR) : objectifs et méthodes

ALEXANDRE PÉRY¹
 NATHALIE BONVALLOT²
 MOUNIA EL YAMANI³
 GUILLAUME BOULANGER³
 FRANK KARG⁴
 LUC MOSQUERON⁵
 MURIEL ISMERT^{1,6}
 GAËLLE GUILLOSSOU⁷
 SECTION « MÉTHODOLOGIE
 D'ÉVALUATION DES RISQUES
 SANITAIRES » DE LA SFSE⁸
 PHILIPPE GLORENNEC²

¹ Ineris
 Parc Alata, BP 2
 60550 Verneuil-en-Halatte
 France
 <alexandre.pery@ineris.fr>
 <muriel_ismert@URSCorp.com>

² EHESP, Inserm U 1085
 Avenue du Professeur
 Léon Bernard
 CS 74312
 35043 Rennes cedex
 France
 <nathalie.bonvallot@ehesp.fr>
 <philippe.glorennec@ehesp.fr>

³ Anses
 27 avenue du Général
 Leclerc
 94701 Maisons-Alfort
 cedex, France
 <Mounia.elyamani@anses.fr>
 <guillaume.boulanger@anses.fr>

⁴ HPC Envirotec S.A
 1 rue Pierre Marzin
 Noyal-Châtillon sur Seiche
 CS83001
 35230 Saint Erblon, France
 <frank.karg@hpc-envirotec.com>

Résumé. Les valeurs limites d'exposition professionnelle et les valeurs toxicologiques de référence sont des indicateurs très utilisés dans les évaluations du risque sanitaire et professionnel, respectivement. Si ces deux valeurs ne sont pas substituables l'une à l'autre, elles sont, dans certains cas, susceptibles de s'enrichir l'une l'autre. Nous proposons d'expliciter les différences fondamentales mais aussi les points de convergence entre ces deux valeurs. Pour cela, nous nous sommes plongés dans leur historique, dans la méthodologie de leur élaboration, pour, dans un deuxième temps proposer quelques pistes d'harmonisation. Nous illustrons notre analyse par un cas d'étude consacré au formaldéhyde.

Mots clés : environnement ; évaluation des risques ; valeurs de référence.

Abstract

French occupational exposure limit and toxicological reference values: Objectives and methods

French toxicological reference values (VTR) and French occupational exposure limit values (VLEP) are indicators that are widely used in risk assessment for, respectively, human and occupational health. Neither value can replace the other. However, the information obtained for one can be very useful for the other. We propose to clarify the fundamental differences and similarities between these two values. To achieve this, we review first their history and then the methods used to derive them; we conclude by proposing some improvements to harmonize them. A case study of formaldehyde illustrates our analysis.

Key words: environment; reference values; risk assessment.

Les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et les valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont des indicateurs dont l'utilisation est fondamentalement différente. Les VTR sont des indicateurs des relations dose à effet, correspondant à l'absence d'effet mesurable ou non acceptable et qui s'appliquent dans le cadre des évaluations quantitatives du risque sanitaire (EQRS) pour les sites pollués, les études d'impact, ou encore l'évaluation des risques concernant la commercialisation des produits. Les VLEP sont des doses d'expositions tolérables sur un lieu de travail pour une substance unique utilisée. Les VLEP sont uniquement utilisées dans le milieu professionnel, et les risques analysés via l'application des VLEP ne sont pas toujours

Pour citer cet article : Péry A, Bonvallot N, El Yamani M, Boulanger G, Karg F, Mosqueron L, Ismert M, Guilloussou G, Section « Méthodologie d'évaluation des risques sanitaires » de la SFSE, Glorennec P. Valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP), valeurs toxicologiques de référence (VTR) : objectifs et méthodes. *Environ Risque Sante* 2013 ; 12 : 442-9. doi : 10.1684/ers.2013.0647

⁵ VEOLIA Environnement -
Recherche & Innovation
Département
Environnement & Santé
10, rue Daguerre
92 500 Rueil-Malmaison
France
<luc.mosqueron@veolia.
com>

⁶ URS France
Bureau de Paris
87 avenue François Arago
92017 Nanterre cedex
France

⁷ EDF
Service des études
médicales
45 rue Kleber
92300 Levallois-Perret
cedex 09
France
<gaelle.guillossou@edf.fr>

⁸ SFSE
www.sfse.org
<www.sfse.org>

Tirés à part :
A. Péry

Article reçu le 31 octobre
2012,
accepté le 1^{er} avril 2013

comparables aux risques tolérables dans le cadre des EQRS qui visent généralement des populations non professionnelles.

L'article R. 4412-4 du code du travail définit une VLEP comme la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique dangereux dans l'air de respiration d'un travailleur au cours d'une période déterminée. La VLEP-8h est un indicateur d'effets résultant d'une exposition prolongée, mais ne prémunit pas du risque CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) et/ou allergique. La VLCT (valeur limite d'exposition à court terme) est mesurée sur une durée de 15 minutes. Elle vise à éviter les effets toxiques immédiats ou à court terme. Il existe actuellement en France, soit des valeurs dont le respect est obligatoire (valeurs contraignantes), soit des valeurs qui fixent des objectifs de prévention (valeurs indicatives). Le respect des valeurs contraignantes est une obligation minimale pour l'employeur, leur non-respect expose à des sanctions. Elles sont fixées par décret et intégrées au code du travail. Fixées par arrêté (en application de l'article R. 4412-150 du code du travail), les valeurs indicatives réglementaires établissent quant à elles un objectif minimal de prévention à atteindre.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), agence responsable de l'expertise scientifique pour la construction de ces valeurs, définit les VLEP comme « *la concentration dans l'air que peut respirer la quasi-totalité des travailleurs pendant un temps déterminé sans risque connu 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 néfastes pour la santé des travailleurs* » [1]. Les VLEP représentent des références utiles à la gestion des risques au travail en rapport avec l'exposition à des substances dangereuses en fonction d'une durée d'exposition, aiguë ou chronique. Les VLEP sont construites uniquement pour des expositions par inhalation, même si des expositions cutanées ou par ingestion passive, par exemple *via* des sols ou poussières contaminés, peuvent exister en milieu professionnel. D'autres mesures permettent de prévenir ces risques comme l'attribution de la mention « peau » pour les substances dont le passage cutané contribue de manière importante à l'exposition ou la valeur limite biologique (VLB) qui est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents.

Une VTR est la quantité d'une substance à laquelle la population générale peut être exposée sans constat d'effet néfaste, pour une durée et une voie d'exposition déterminées. En fonction de leur expression et de l'exposition mesurée ou estimée, elle permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. La VTR est spécifique d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique), d'une voie d'exposition (orale, respiratoire), d'un type d'effet critique (en particulier cancérogène ou non), voire d'une catégorie de population, lorsqu'on parle de substances reprotoxiques (enfant, femme enceinte...).

Ces valeurs de référence sont assez proches en termes d'objectifs de protection de la santé des personnes. Leur démarche de construction globale est assez similaire, néanmoins des différences fondamentales existent que nous nous proposons d'explicitier dans cet article. Pour bien comprendre l'origine de ces différences, un historique est présenté ci-après.

Historique des VTR et des VLEP

La problématique de la santé au travail est étudiée depuis longtemps et les outils de prévention sont anciens. C'est en 1883 que la première valeur limite professionnelle (OEL, *Occupational Exposure Level*) fut produite en Allemagne (pour le monoxyde de carbone) par Max Gruber, hygiéniste à Munich. Au début du xx^e siècle, une valeur limite a été définie pour une trentaine de substances en Allemagne et aux États-Unis. Jusqu'en 1930, ces valeurs limites n'étaient valables que pour des expositions aiguës fondées sur des données expérimentales de toxicité aiguë et aucune méthode de construction codifiée n'était disponible. C'est à cette époque que la santé au travail fut introduite dans la

réglementation américaine et que fut créée, en 1937, l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH). Se basant fortement sur le travail entamé par l'ACGIH, les États-Unis ont structuré dès 1940 leur propre système de valeurs limites d'exposition professionnelle en différenciant deux types de valeurs : les PEL (*Permissible Exposure Level*) et les REL (*Recommended Exposure Level*). Depuis, le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), 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'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), organisme de régulation, édicte au niveau national les PEL qui tiennent compte non seulement de la faisabilité technique mais également du contexte socio-économique.

En France, ce n'est qu'en 1973 que la première VLEP, qui était une transposition de la convention 136 de l'Organisation internationale du travail (OIT) relative au benzène, a été proposée. La seconde VLEP fut construite pour l'amiante en 1977. Jusqu'en 1996, la construction de ces VLEP était directement réalisée par l'État de façon non standardisée. 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 [2]. Ce n'est que vers la fin des années 1980, pour supprimer les obstacles empêchant le libre-échange entre États membres, que l'Union européenne a recherché une harmonisation des différentes VLEP proclamées par les États membres [3]. C'est à cette époque que la Commission européenne a décidé 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 à partir de laquelle fixer des valeurs limites communautaires². Ce groupe d'experts actuellement dénommé *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* (SCOEL) se réunit au Luxembourg, la coordination étant assurée par la direction générale « Emploi, affaires sociales et égalité des chances ». Les évolutions réglementaires européennes de la directive 98/24/CE ont permis d'introduire la notion d'expertise indépendante et de proposer des VLEP fondées avant tout sur les données sanitaires existantes (notion de « VLEP sanitaires » par opposition aux anciennes « VLEP techniques »).

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

- la première est une expertise scientifique indépendante. Depuis 2007, cette expertise scientifique a été confiée à l'Anses (anciennement Agence française de

sécurité sanitaire de l'environnement et du travail [Afsset]) qui, avec l'appui d'un comité d'experts spécialisés « VLEP », rend ses travaux de manière transparente et publique. La construction des VLEP est basée sur une méthode standardisée élaborée en 2010 par le CES-VLEP de l'Anses et prenant en compte exclusivement des enjeux sanitaires [4] ;

- lors de la deuxième phase, sur la base des valeurs « sanitaires » proposées par l'Anses, le ministère chargé du Travail établit un projet réglementaire de valeur limite (contraignante ou indicative) ;

- la troisième et dernière phase du dispositif français est une concertation sociale organisée lors de la présentation du projet réglementaire au Conseil d'orientation sur les conditions de travail (COCT), pour identifier des problèmes de faisabilité technico-économique justifiant d'éventuels délais d'application.

Les VTR et VLEP correspondaient dans le passé à un concept commun. En effet, l'ancêtre de la VTR est issu du milieu professionnel : c'est en 1928 que le comité américain de radioprotection établit des doses tolérables de rayons X pour le travailleur en milieu médical. Ces « *tolerance doses* » étaient fondées sur la notion de facteur de sécurité appliqué à une dose produisant un érythème [5]. La démarche a été étendue dans les années 1950 aux contaminants alimentaires (pesticides, additifs, colorants, médicaments vétérinaires) puisque Lehman et Fitzhugh [6] publièrent une démarche basée sur le principe que « *toute substance peut devenir dangereuse au-delà d'une certaine dose* » et que « *il n'y a pas de risque tant que cette condition d'exposition est évitée* ». Leur démarche consistait à appliquer un facteur de sécurité de 100 à la dose testée sans effet, déterminée dans les expérimentations animales chroniques (le NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*, ou dose sans effet toxique observable) [6]. Le facteur de 100 permettait de tenir compte des incertitudes concernant la transposition d'une situation expérimentale contrôlée à une situation générale. C'est la naissance de l'*Acceptable Daily Intake* (ADI, dose journalière admissible). L'application de facteurs de sécurité au NOAEL a par la suite été recommandée par plusieurs comités du *National Research Council* (NRC, Canada) [7] mais a également été adoptée par l'*US Food and Drug Administration* (US-FDA) en 1959, la *FAO/WHO* (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture/World Health Organization), le *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues* (JMPR) en 1965 et le *FAO/WHO Joint Experts Committee on Food Additives* (JECFA) en 1982 [7] qui introduisent le concept d'ADI comme une estimation de la quantité d'additifs alimentaires ou de pesticides, exprimée en fonction du poids corporel, que l'homme peut ingérer quotidiennement durant toute sa vie sans risque sanitaire appréciable. Plus tard, l'US EPA introduisit le même concept pour proposer des RfD (*Reference Dose*) puis des RfC (*Reference Concentration*) pour l'évaluation des situations environnementales.

² Décision 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. *Journal Officiel* n° L 188 du 09/08/1995 p. 0014 - 0015

C'est l'US EPA qui a fourni le plus grand nombre de travaux méthodologiques concernant l'élaboration de VTR dans les années 1980. L'agence américaine proposa notamment l'application de facteurs de sécurité supplémentaires dans le cas d'incertitudes fortes (manque de données toxicologiques, transposition de données expérimentales peu adaptées à la situation...) afin d'augmenter la marge de sécurité visant à l'obtention de doses n'entraînant pas d'effet sanitaire chez l'homme. Plus de 500 substances ont été traitées à cette période. À partir des travaux de l'US EPA, d'autres agences nationales ont proposé de telles valeurs, comme l'Agence de santé canadienne Santé Canada, ou aux États-Unis l'*Office of Environmental Health Hazard Assessment* (OEHHA) ou l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR). En France, lorsque les démarches d'évaluation des risques ont été introduites (milieu des années 1990), les VTR outre-Atlantique étaient déjà disponibles et ont donc été utilisées directement. C'est depuis une vingtaine d'années que les bases scientifiques de construction des VTR deviennent de plus en plus solides (analyse critique des études, choix de meilleurs indicateurs comme la *benchmark dose*, modélisation cinétique, reconstruction de dose...) et que la transparence est devenue l'un des premiers principes de construction. En France, depuis 2007, l'Anses ayant en charge l'expertise à la fois sur les VLEP et sur les VTR, la tendance est donc à l'homogénéisation des approches VTR/VLEP.

Comparaison des constructions de VTR et VLEP sanitaires

Les constructions de VLEP et de VTR présentent de nombreuses similarités. Toutefois, des différences fondamentales existent :

- Les VLEP ne sont qu'un objectif minimal mis en place pour la protection de la santé des travailleurs. Le respect de ces valeurs n'est pas une fin en soi et n'est pas la seule mesure à prendre en compte pour la réduction des niveaux d'exposition au plus bas possible en milieu professionnel. Réglementairement, la réduction du risque chimique passe avant tout par le remplacement des substances dangereuses par celles qui présentent un danger moindre et par la mise en place de mesures de protection collective (vase clos, dispositifs d'aspiration, mesures d'hygiène...).
- Les données scientifiques utilisées pour construire la VLEP sont issues de données humaines (chez les travailleurs exposés) de préférence aux données toxicologiques animales, sauf si la qualité des données épidémiologiques est jugée médiocre. Pour la construction de VTR, les données humaines ne sont préférées aux données animales que si elles sont de bonne qualité.

- Les populations concernées par les VLEP sont les travailleurs, à l'inverse des VTR qui s'adressent à la population générale.

- La durée d'exposition considérée pour les VLEP est discontinue et correspond à la durée légale de travail.

Ces différences induisent l'utilisation de facteurs de sécurité généralement plus faibles pour dériver une VLEP que pour dériver une VTR (voir ci-après).

La construction d'une VLEP ou d'une VTR débute de manière commune par la définition du profil toxicologique de la substance, à partir de toutes les informations disponibles dans la littérature (épidémiologie, études toxicologiques, données aiguës ou chroniques). L'effet critique et l'étude de référence à retenir sont définis à l'issue de cette étape. Les critères de qualité de Klimisch [8] entrent en ligne de compte, tout comme la pertinence par rapport à la population visée. Brièvement, Klimisch *et al.* [8] ont établi une cotation comprise entre 1 (étude valide sans restriction) et 4 (étude non évaluable) des études expérimentales en prenant en compte la fiabilité des études (méthodes standardisées ou non), le détail de la description de la publication ainsi que la pertinence et l'utilité des données. C'est aussi au cours de cette étape qu'il est établi si l'effet présente ou non un seuil. Une valeur à seuil correspond à une dose ou concentration à laquelle un individu peut être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste (généralement pour les effets non cancérogènes ou cancérogènes non génotoxiques directs). Les valeurs sans seuil de dose (généralement construites pour les effets cancérogènes génotoxiques, mutagènes) s'expriment sous la forme d'un excès de risque unitaire (ERU) et se définissent comme la probabilité d'apparition de l'effet chez un individu exposé à une unité de dose de la substance au cours de sa vie.

Cette étape de sélection est assez similaire pour l'établissement d'une VTR ou d'une VLEP. Les différences fondamentales sont, d'une part le fait que, pour la VLEP, une seule voie d'exposition est considérée (l'inhalation), et d'autre part la population visée. Pour une même substance, il peut ainsi exister plusieurs VTR, en fonction des différents effets et voies d'exposition considérées, mais une seule VLEP atmosphérique. Par exemple, pour le toluène, il existe une VTR fondée sur des effets reprotoxiques lors d'une exposition de la femme enceinte (fenêtre d'exposition courte) [1], et plusieurs VTR fondées sur des effets neurotoxiques qui concernent l'ensemble de la population pour des expositions chroniques [9]. Une autre différence est le choix de l'effet critique, un effet réversible pouvant être toléré chez le travailleur. Un exemple portant sur le cas du formaldéhyde est présenté plus loin.

L'étape suivante consiste à choisir ou à construire une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques. Une *Benchmark Dose* (BMD), dose d'exposition associée à un pourcentage donné d'effet, peut être établie, ou à défaut, un NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) ou un LOAEL (*Lowest*

Observed Adverse Effect Level) peuvent être utilisés pour des effets à seuil. L'utilisation d'une BMD est considérée comme conduisant à un niveau de confiance plus élevé que l'utilisation d'un couple NOAEL/LOAEL lui-même conduisant à un niveau de confiance plus élevé que l'utilisation d'un seul LOAEL [1]. Si l'étude de référence a été réalisée chez l'animal, l'extrapolation à l'homme doit être prise en considération. Il est souvent nécessaire de recourir à une extrapolation temporelle pour adapter le temps d'exposition de l'étude au contexte environnemental. Le plus souvent, les études retenues proviennent du milieu professionnel (exposition 8 heures par jour, 5 jours sur 7, 42 semaines par an) ou d'études chez l'animal de laboratoire qui est exposé seulement quelques heures par jours, 5 jours par semaine. En règle générale, la loi de Haber simplifiée est utilisée par défaut [10]. Elle repose sur le principe que pour un même effet, le produit de la durée d'exposition et de la concentration d'un produit chimique administré par inhalation est une constante. Par exemple, pour une étude par inhalation dans laquelle des rongeurs auraient été exposés à 10 ppm d'une substance pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine, la dose ajustée serait de 1,8 ppm ($10 \times 6/24 \times 5/7$). Bien qu'elle ne soit pas toujours justifiée, elle est appliquée comme hypothèse conservatrice en cohérence avec le principe de précaution, car elle diminue la dose estimée par rapport à l'absence d'application de l'hypothèse [11].

Qu'il s'agisse de VTR ou de VLEP, des facteurs de sécurité sont appliqués pour tenir compte des incertitudes et des extrapolations (variabilité interindividuelle, usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL, extrapolation subchronique à chronique, données de qualité ou de quantité insuffisantes). Dans le contexte des travailleurs, des facteurs de sécurité inférieurs à ceux qui sont utilisés pour les VTR sont souvent appliqués, du fait que la population professionnelle est supposée être plus homogène que la population générale, l'évaluation quantitative des risques pour la population générale prenant en compte et visant à protéger les enfants, les personnes âgées, les personnes hypersensibles, au contraire de l'évaluation en milieu professionnel qui ne considère que des adultes en bonne santé. Il existe en effet en population professionnelle un phénomène appelé « effet des travailleurs sains ». Cela provient du fait que les travailleurs sont généralement des personnes adultes en bonne santé, contrairement à la population générale qui comporte des personnes malades ou hypersensibles. Cependant, pour des cas particuliers de travailleurs parmi les populations potentiellement sensibles (femmes enceintes en début de grossesse, par exemple), des VTR telles que les VTR reprotoxiques peuvent servir de base à l'élaboration de VLEP adaptées (adaptation de la VTR au temps d'exposition, puis recours à un nouveau facteur de sécurité de 10, comme le propose la Société française de médecine du travail).

Pistes d'harmonisation de la construction de VTR et de VLEP sanitaires

La grande majorité des études toxicologiques disponibles chez l'homme ou l'animal est examinée à la fois pour l'élaboration de VTR et de VLEP. Ainsi, il serait plus efficace que l'étape de détermination du profil toxicologique soit réalisée au sein d'un même groupe d'experts, avec au final une sélection possible de deux effets différents, à partir d'un ensemble commun d'informations, en fonction de la pertinence vis-à-vis des populations ciblées et des tolérances différentes parmi ces populations.

Une harmonisation pourrait être envisagée quant à l'application ou non de facteurs de sécurité pour chaque cas (LOAEL → NOAEL, variabilité interindividuelle, variabilité interspèces, extrapolation aiguë ou subchronique à chronique) avec des valeurs qui peuvent différer entre élaboration de VTR et de VLEP uniquement lorsque cela est justifié, en particulier, s'agissant des hétérogénéités plus fortes dans les populations cibles de VTR par rapport aux populations cibles des VLEP. Ainsi, lors de l'élaboration de la VLEP du toluène, un facteur 2 a été appliqué pour passer d'une LOAEL à une NOAEL, alors qu'un facteur 3 ou 10 aurait été appliqué dans le cadre de l'élaboration d'une VTR [1]. Cette extrapolation LOAEL → NOAEL rend compte des incertitudes expérimentales de l'étude de référence et ne devrait pas différer entre les deux approches.

L'harmonisation entre les méthodes d'élaboration de VTR et de VLEP doit aussi s'accompagner d'une harmonisation entre équipes d'experts établissant des valeurs, à différents niveaux, nationaux et internationaux. Par exemple, sur la base d'un jugement d'experts différent, se traduisant par une différence de choix de facteurs de sécurité, le SCOEL propose une VLEP-8h de 100 ppm pour le dichlorométhane, alors que l'Anses propose 50 ppm. En effet, à partir d'une étude sur volontaires, le SCOEL n'a appliqué aucun facteur de sécurité, alors que l'étude ne concernait qu'une vingtaine de personnes. L'Anses, en revanche, a retenu 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 (monoxyde de carbone) entre les individus.

Illustration dans le cas du formaldéhyde

Afin d'illustrer les différences qui peuvent exister entre les VTR et les VLEP, l'exemple des valeurs de

référence retenues pour l'expertise relative à l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition aiguë au formaldéhyde [12, 13] est développé ci-dessous. L'irritation a été retenue de manière analogue comme effet critique pour la VTR et la VLEP aiguës du formaldéhyde. Le mécanisme d'action du développement du cancer du nasopharynx suite à l'inhalation de formaldéhyde serait dû à une irritation répétée et locale à la substance associée aux effets génotoxiques du formaldéhyde. Ainsi, le fait de protéger de l'irritation protège *in fine* du cancer du nasopharynx.

Cependant, il existe une distinction d'appréciation de l'irritation lors de la construction des valeurs de référence. En population générale, l'irritation ressentie est considérée, alors qu'il s'agit de l'irritation objectivée en population professionnelle. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce choix. En population générale, l'objectif est de protéger l'ensemble de la population contre tous les effets néfastes des substances chimiques, de la diminution de la qualité de vie et du bien-être physique, mental, et social, jusqu'à une pathologie ou une mort prématurée. En population professionnelle, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise, même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées. Les effets néfastes non graves et réversibles (type irritation) sont tolérés.

En population générale, deux VTR « court terme » ont été retenues, construites pour des durées d'exposition différentes :

- OEHHA [14] : REL = 94 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1h) ;
- ATSDR [15] : MRL = 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0 à 14 jours).

La valeur de l'OEHHA résulte de l'analyse de données humaines contrôlées chez des personnes exposées de manière aléatoire à 5 concentrations différentes de formaldéhyde (0 à 3 750 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) dans une chambre expérimentale pendant 3 heures. Les irritations ont été décrites à partir de questionnaires (sensation d'odeur, irritations du nez, des yeux, de la gorge...). Pour l'irritation oculaire ressentie, un NOAEL de 625 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ est déterminé. L'OEHHA a construit une BMC (*Benchmark Concentration*) ajustée à une exposition d'une heure et a appliqué un facteur d'incertitude (UF, *uncertainty factor*) de 10 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle.

La valeur de l'ATSDR provient de l'analyse de données observées chez l'homme lors d'études d'exposition contrôlée chez des volontaires non fumeurs exposés moins de 14 jours, sur la base d'une irritation ressentie (toux, reniflements, congestion nasale, irritations) et objectivée (proportion d'éosinophiles dans le liquide de lavage nasal, notamment). La seule concentration testée de 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ a été considérée comme un LOAEL. L'ATSDR a appliqué deux facteurs d'incertitude de 3 pour l'utilisation d'un LOAEL et non d'un NOAEL, et pour la variabilité interindividuelle en considérant que l'étude a été réalisée sur des individus relativement sensibles.

En population professionnelle, la VLEP court terme établie par l'Anses est de 0,5 mg/m^3 (0,4 ppm) [16]. Elle a été construite d'après l'étude de Lang [17] réalisée chez des travailleurs. Le protocole d'exposition explore les effets liés à une exposition continue sur 4 heures associée ou non à des pics d'exposition. Un NOAEL de 0,5 ppm a été retenu pour une irritation oculaire objective (rougeur et clignement des yeux) chez l'homme. Un LOAEL est également donné pour une exposition à 0,5 ppm en exposition continue associée à des pics de 1 ppm. Il a été décidé de ne pas appliquer de facteur de sécurité, pour les raisons suivantes : l'étude retenue a été réalisée chez l'homme (pas de variabilité interspèces), l'irritation oculaire est objectivée chez les travailleurs (pas de variabilité interindividuelle attendue), l'exposition au cours de l'étude (4 heures) est supérieure aux 15 minutes de la VLEP (pas d'ajustement de durée).

Le *tableau 1* récapitule les différents éléments présentés. Les points suivants énumèrent les démarches et choix réalisés qui concourent à expliquer les différences entre les valeurs de référence retenues pour l'évaluation des risques sanitaires en distinguant la population générale des professionnels :

- pour les effets aigus, la VTR est utilisée en population générale et une VLCT-15 min est utilisée en population professionnelle ;
- ces trois valeurs ont été établies à partir de données humaines : le facteur d'incertitude interspèce n'a donc pas été appliqué ;
- pour les VTR retenues en population générale, un facteur d'incertitude a été appliqué pour tenir compte de la variabilité interindividuelle. Il a été de 3 lorsque l'étude source a été réalisée en population générale et de 10 lorsque celle-ci a été effectuée chez des travailleurs. Cela peut s'expliquer par l'hypothèse que la population professionnelle est plus homogène que la population générale, mais également par le fait que, dans le premier cas, l'irritation était objectivée et non uniquement ressentie (d'où une variabilité potentiellement moins importante entre les individus). Aucun facteur d'incertitude intra-espèce n'a été appliqué pour la VLEP du fait que l'étude retenue a été réalisée directement sur des travailleurs ;
- l'une des deux VTR a été construite sur un LOAEL et non sur un NOAEL, et un facteur d'incertitude de 3 a donc été appliqué. La VLEP est construite à partir d'un NOAEL et ce facteur n'a donc pas été nécessaire ;
- un ajustement de durée a été pris en compte pour les VTR. Pour la VLEP, la durée d'exposition de l'étude source était bien supérieure à celle d'une VLEP court terme. Le facteur d'incertitude pour la durée n'a donc été appliqué pour aucune des trois valeurs ;
- les VTR et VLEP court terme ne sont pas définies pour les mêmes durées d'exposition : les VTR sont établies pour des durées de 1 heure (OEHHA) et de 0 à 14 jours (ATSDR), alors que la VLEP court terme est définie pour une durée d'exposition de 15 minutes ;

Tableau 1. Récapitulatif des relations dose-réponse court terme du formaldéhyde retenues pour la population générale et pour la population professionnelle.

Table 1. Summary of the short-term dose-response relations of formaldehyde selected for the general population and the working population.

	VTR/VLEP	Étude source	Effet critique	NOAEL/LOAEL	UF	Valeur finale	Pas de temps
Population générale	VTR [14]	Exposition contrôlée chez des volontaires [18, 19]	Irritation oculaire ressentie	NOAEL = 625 µg/m ³ BMC _{05L95} = 920 µg/m ³ (ajustement sur 1 heure)	UF _H = 10	94 µg/m ³	1 heure
	VTR [15]	Exposition contrôlée chez des volontaires Pazdrack <i>et al.</i> [20]	Irritation ressentie et objectivée	LOAEL = 500 µg/m ³	UF _H = 3 UF _L = 3	50 µg/m ³	0 à 14 jours
Population professionnelle	VLEP [16]	Étude chez des travailleurs [17]	Irritation oculaire objectivée	NOAEL = 0,5 ppm	-	0,5 mg/m ³ (0,4 ppm)	15 minutes

VTR : valeur toxicologique de référence ; VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle ; NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level* (dose sans effet nocif observé) ; LOAEL : *Lowest Observed Adverse Effect Level* (dose minimale avec effet nocif observé) ; BMC : *Benchmark Concentration* ; UF : *uncertainty factor* (FI, facteur d'incertitude).

- l'application des facteurs d'incertitude se fait aussi bien pour les VTR que pour la VLEP, sous réserve d'une justification ;
- les deux VTR retenues diffèrent d'un facteur environ égal à 2. Les effets critiques ne sont pas les mêmes. Il paraît logique que celle qui est construite pour une irritation ressentie soit inférieure à celle qui concerne l'irritation ressentie et objectivée.

Conclusion

Les VTR et les VLEP diffèrent fondamentalement dans leurs objectifs qui sont d'assurer l'absence d'effet mesurable ou non acceptable dans le cas des VTR, et de contribuer à la prévention du risque chimique en milieu professionnel sans forcément éviter tout effet pour les VLEP. Bien que la démarche d'élaboration présente des similarités, les différences de valeurs entre les VTR et les VLEP dites sanitaires sont justifiées par la population considérée (variabilité interindividuelle, durée d'exposition) et les effets critiques retenus (études clés et doses critiques associées). Elles résultent en conséquence d'ajustements temporels et de facteurs d'incertitude différents. Les autres différences, relatives notamment aux choix de l'étude de référence et des facteurs de sécurité sont autant de marges de manœuvre pour mieux harmoniser leurs constructions. En général, les VTR et les VLEP ne peuvent se substituer l'une à l'autre. Ainsi, le

Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHP), actuellement Haut conseil de santé publique (HCSP) conseille de s'abstenir d'utiliser une VLEP construite pour une situation professionnelle dans le cadre d'une situation de population non professionnelle car nombre de paramètres intervenant dans leur construction sont distincts, à commencer par la structure de la population et notamment la présence d'enfants. À l'inverse, pour des cas particuliers, comme les femmes enceintes, des VTR telles que les VTR reprotoxiques peuvent servir de base à l'élaboration de VLEP adaptées. De même, les VTR peuvent être utilisées pour des évaluations du risque encouru par des travailleurs exerçant leur profession sur des sites pollués, dans des situations de logements de fonction industriels (stations-service, par exemple), ou des logements de fonction construits sur des sites pollués, l'exposition de populations voisines de pressings ou d'ateliers de peinture, ou encore de clients dans les salons de coiffure. ■

Remerciements et autres mentions

Les auteurs remercient la section « Méthodologie d'évaluation des risques sanitaires » de la Société française de santé et environnement (SFSE) au sein de laquelle le sujet de l'article a été débattu, ainsi que deux relecteurs anonymes pour leurs excellentes remarques sur le manuscrit.

Financement : aucun ; **conflits d'intérêts** : aucun.

Références

1. Afsset. *Guide d'élaboration de VTR : critères et méthodes*. Maisons-Alfort : Afsset, 2010. www.afssa.fr/ET/Documents/ET/VTR_guide_methodo_afsset_fev10.pdf
2. Henschler D. Development of occupational limits in Europe. 1985. *Ann Am Conf Ind Hyg* 1985 ; 12 : 37-40.
3. Bolt HM. Historical development of the European legislation on chemicals. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008 ; 51 : 1381-6.
4. Afsset. *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, mars 2010. Maisons-Alfort : Afsset, 2010.
5. Calabrese EJ. The road to linearity: Why linearity at low doses became the basis for carcinogen risk assessment. *Arch Toxicol* 2009 ; 83 : 2032-125.
6. Lehman AJ, Fitzhugh OG. 100-fold margin of safety. *Assoc Food Drug Off USQ Bull* 1954 ; 18 : 33-5.
7. NRC. *Science and judgement in risk assessment*. Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants. Board on Scientific Studies and Toxicology. Washington (DC) : National Academy Press, 1994.
8. Klimisch HJ, Andreae E, Tillmann U. A systemic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997 ; 25 : 1-5.
9. Ineris. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. TOLUENE. Verneuil-en-Halatte : Ineris, 2005. www.ineris.fr/substances/fr/substance/getDocument/2852
10. U.S. Environmental Protection Agency. *Method for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry*. Washington (DC) : US EPA, 1994.
11. Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot N. Haber's rule duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol Lett* 2011 ; 204 : 148-55.
12. Afsset. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires pour la population générale liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs*. Saisine Afsset n° 2004/016. Maisons-Alfort : Afsset, 2008.
13. Afsset. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires pour la population générale liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements professionnels*. Saisine Afsset n° 2004/016. Maisons-Alfort : Afsset : 2009.
14. OEHHA. *Air toxics hot spots program risk assessment guidelines part i. the determination of acute reference exposure levels for airborne toxicants*. Sacramento (California) : Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, 1999.
15. ATSDR. *Toxicological profile for formaldehyde*. PB/99/166654. Atlanta (Georgia, USA) : ATSDR, 1999.
16. Afsset. *Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le formaldéhyde [no CAS : 50-00-0]*. Maisons-Alfort : Afsset, 2008.
17. Lang I, Bruckner T, Triebig G. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: A controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008 ; 50 : 23-36.
18. Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, Green DJ, Chatham MD. Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *J Air Pollut Control Assoc* 1987 ; 37 : 919-24.
19. Kulle TJ. Acute odor and irritation response in health nonsmokers with formaldehyde exposure. *Inhal Toxicol* 1993 ; 5 : 323-32.
20. Pazdrak K, Gorski P, Krakowiak A, Ruta U. Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health* 1993 ; 64 : 515-9.