

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Document repère pour  
l'établissement de valeurs limites  
applicables en milieu professionnel  
pour les agents chimiques ayant un  
effet uniquement irritant ou corrosif

Rapport d'expertise collective

Octobre 2013

Édition scientifique

Édition modifiée le 10 janvier 2014 (cf. annexe 1)





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



# Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Document repère pour  
l'établissement de valeurs limites  
applicables en milieu professionnel  
pour les agents chimiques ayant un  
effet uniquement irritant ou corrosif

Rapport d'expertise collective

Octobre 2013

Édition scientifique

Édition modifiée le 10 janvier 2014 (cf. annexe 1)



---

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

**Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu  
professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant ou  
corrosif**

---

**Mission permanente VLEP  
Saisine n°2011-SA-0356**

### **RAPPORT d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à  
des agents chimiques en milieu professionnel »**

**Groupe de travail « effets sanitaires »**

**10 octobre 2013  
modifié le 10 janvier 2014<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> voir annexe 1

## Mots clés

---

Irritant, corrosif, exposition professionnelle, valeur limite d'exposition professionnelle, agent chimique, effet sanitaire, métrologie atmosphérique, guide méthodologique.

## Présentation des intervenants

**PREAMBULE :** Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GRUPE DE TRAVAIL « EFFETS SANITAIRES » (2010 - 2013)

---

#### Président

M. Stéphane BINET - Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (Institut National de Recherche et de Sécurité INRS) - Compétences : toxicologie

#### Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie

Me Irina CANU - Epidémiologiste à l'INVS - Compétences : Epidémiologie

Mme Carole DUPLAINE - IPRP à Sud Loire santé au travail - Compétences : toxicologie

M. Christian LAURENT - Consultant indépendant - Compétences : toxicologie génétique, biosurveillance

M. Paolo LAURIOLA - Médecin-épidémiologiste ARPA Emilia-Romagna - Compétences : épidémiologie, médecine, toxicologie

Mme Caroline MAISONNEUVE – Toxicologue DGA – Compétences : toxicologie, évaluation des risques, élaboration de valeurs de références

Mme Mireille MATRAT - Médecin du travail Université Paris XII - Compétences : médecine du travail, toxicologie, épidémiologie

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue CNRS - Compétences : toxicologie

M. Jean-Paul PAYAN - Chercheur INRS - Compétences : toxicologie, pharmacocinétique

.....

### COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

---

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

- Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel (2010 – 2013)

#### Président

M. François PAQUET - Coordinateur de recherches (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

#### Membres

M. Billy AMZAL – Vice-président du groupe LASER – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Michèle Berode – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogénèse et toxicité du développement (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division "Risques" / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogénèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Praticien hospitalier (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

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

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Dominique BRUNET Mme Marie-Laure COINTOT

### **Contribution scientifique**

Mme Nathalie DUCLOVEL-PAME

Mme Mounia EL YAMANI

Mme Fatoumata SISSOKO

### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX



## SOMMAIRE

Présentation des intervenants .....	3
Sigles et abréviations .....	7
Glossaire .....	8
Préambule .....	9
<b>1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....</b>	<b>11</b>
1.1 Contexte.....	11
1.2 Objet de la saisine.....	11
1.3 Modalités de traitement .....	12
<b>2 Quelques définitions de consensus et signes cliniques .....</b>	<b>13</b>
2.1 Symptômes respiratoires aigus .....	13
2.1.1 Corrosion des voies respiratoires .....	13
2.1.2 Irritation respiratoire .....	13
2.2 Symptômes cutanés aigus .....	14
2.2.1 Corrosion cutanée.....	14
2.2.2 Irritation cutanée .....	14
2.3 Symptômes oculaires aigus .....	15
2.3.1 Corrosion des yeux .....	15
2.3.2 Irritation des yeux.....	15
2.4 Symptômes irritatifs sensoriels .....	15
<b>3 Mécanismes physiopathologiques de l'irritation du système respiratoire</b>	<b>16</b>
<b>4 Elaboration des valeurs limites d'exposition .....</b>	<b>18</b>
4.1 VLCT-15min et VLEP-8h.....	18
4.2 Valeurs plafond .....	18
<b>5 Données prises en compte pour construire les valeurs limites.....</b>	<b>20</b>
5.1 Les données publiées dans les revues à comité de lecture : références primaires.....	20
5.2 Les données publiées dans les revues à comité de lecture : références secondaires .....	20
5.3 Les données non publiées dans les revues à comité de lecture : littérature grise .....	20
5.4 Utilisation d'une substance de structure similaire (cas des substances peu documentées).....	21
<b>6 Prise en compte de l'incertitude relative à la variabilité.....</b>	<b>22</b>
6.1 Considérations et approches pour la sélection de FA pour le développement de valeurs limites court terme.....	22
6.2 Prise en compte de la variabilité interespèces .....	22
6.2.1 Application de facteurs d'ajustement .....	22

6.2.2	Corrections dosimétriques animal/homme pour les gaz.....	23
6.3	<b>Prise en compte de la variabilité intra-espèce .....</b>	<b>25</b>
7	<b>Prise en compte de l'échelle de temps .....</b>	<b>27</b>
7.1	Loi de Haber .....	27
7.2	Modulation par ten Berge .....	27
8	<b>Prise en compte du volume respiratoire .....</b>	<b>30</b>
9	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>31</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>35</b>
	Annexe 1 - Suivi des actualisations du rapport.....	36
	Annexe 2 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....	37
	Annexe 3 – Liste des substances à évaluer .....	41
	Annexe 4 – Paramètres physiologiques nécessaires à l'estimation du facteur d'ajustement dosimétrique .....	42

## Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

BMD : Benchmark dose

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CL<sub>50</sub> : Concentration létale 50

CLP : désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges

COCT : Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT)

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSLEP : Comité Scientifique en matière de Limites d'Exposition Professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

DECOS : Dutch Expert Committee on Occupational Safety

DL<sub>50</sub> : Dose Létale 50

GC/FID : Chromatographie en Phase Gazeuse avec Détection par Ionisation de Flamme

GESTIS : GEfahrStoffInformationsSystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HPLC : High Pressure Liquid Chromatography

HSE : Health and Safety Executive

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : Limit Of Detection (limite de détection)

LOQ : Limit Of Quantification (limite de quantification)

MDHS : Methods for the Determination of Hazardous Substances (méthodes définies par le HSE)

NIOSH : National Institut for Occupational Safety and Health (USA)

NMAM : NIOSH Manual of Analytical Methods

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level; dose maximale sans effet néfaste observé

OEHHA : Office of Environmental Health Hazards Assessments

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

Pa : Pascal (unité)

PEL : Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : Poids Moléculaire

ppm : parties par millions

PST : Plan Santé au Travail

REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)

SCOEL : Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (ou CSLEP en français)

STEL : Short Term Exposure Limit (limite d'exposition court terme)

TWA : Time Weighted Average (moyenne pondérée dans le temps)

UE : Union Européenne

US EPA : United-States Environmental Protection Agency

UV : detection UltraViolet

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

## Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé *a priori* (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

## Préambule

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

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations 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 d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée 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.
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- Valeur plafond : 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. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$ , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en  $\text{mg.m}^{-3}$  uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en  $\text{f.cm}^{-3}$ , c'est-à-dire en fibres par  $\text{cm}^3$  pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée<sup>2</sup>. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « ototoxicité » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale)<sup>3</sup>.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante ; la méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative ; il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

---

<sup>2</sup> Anses. (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 123 p.

<sup>3</sup> Anses. (2013). Document repère pour prévenir des effets de la coexposition professionnelle au bruit et aux substances chimiques. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 69 p.

# 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

## 1.1 Contexte

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle.

Pour 36 substances, on dispose réglementairement, en France, d'une VLCT-15min sans que lui soit associée une VLEP-8h. Or, l'absence de VLEP-8h a pour conséquence de ne pas limiter, au cours d'une journée de travail classique, le nombre de pics d'exposition de courte durée auxquels est susceptible d'être exposé un travailleur. En fixant uniquement une VLCT-15min, la survenue d'éventuels effets sanitaires de type chronique qui pourraient être consécutifs à des expositions répétées n'est pas prise en compte.

Le CES VLEP préconisait donc d'analyser spécifiquement les substances françaises concernées.

Parmi ces 36 substances, 16 substances seront étudiées pour une évaluation complète des données scientifiques du fait des effets identifiés ou suspectés (sensibilisants respiratoires ou ayant un effet systémique) ou de leur classification CMR (classification du CIRC et/ou de l'Union européenne).

Les 20 autres substances (Cf. annexe 1) ont été proposées par le CES VLEP pour faire l'objet d'expertises afin de proposer des valeurs pour ces substances.

## 1.2 Objet de la saisine

A l'issue de l'examen des 20 substances retenues, il s'avère que l'irritation est l'effet qui prédomine et qui doit être considéré, dans la quasi-totalité des cas, comme l'effet critique à retenir pour construire *a minima* une VLCT-15min.

Par conséquent, le présent rapport concerne la méthode adoptée par le CES VLEP pour construire des valeurs limites d'exposition professionnelle pour **les substances ayant uniquement un effet court-terme de type irritation ou corrosion**. Les valeurs dérivées pour ces substances ne seront donc que des valeurs limites court-terme (VLCT) ou des valeurs plafond.

Dans une première partie de ce rapport, le CES VLEP a estimé nécessaire de définir l'irritation (qui est un effet clinique particulier) et d'en limiter les contours et les caractéristiques en termes d'effet critique pour construire les VLEP.

La seconde partie aborde la pertinence des facteurs d'ajustement à appliquer pour construire des VLEP, quand l'irritation est retenue comme effet critique pour la construction des VLEP.

L'objectif d'un tel document est d'aider le CES VLEP à prendre des décisions harmonisées s'agissant de ces substances. Malgré les difficultés rencontrées en raison des limitations des données disponibles dans le processus d'élaboration de valeurs limites pour ces substances, l'harmonisation des décisions adoptées lorsque le contexte scientifique le permet et la justification de toutes ces décisions pour élaborer des valeurs limites sanitaires font partie du mandat du CES.

### **1.3 Modalités de traitement**

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « effets sanitaires » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».



## 2 Quelques définitions de consensus et signes cliniques

### 2.1 Symptômes respiratoires aigus

#### 2.1.1 Corrosion des voies respiratoires

Par définition, un corrosif correspond à toute substance ou mélange de substances induisant une destruction ou une désagrégation tissulaire immédiate par contact direct avec une peau intacte ou des muqueuses saines. Le pouvoir corrosif d'un agent ou d'un mélange est fonction de : sa nature, sa réactivité chimique, sa concentration, sa forme physique (liquide, gel...), son pH. Parmi les principaux corrosifs, on retrouve notamment :

- les bases fortes : soude (NaOH), potasse (KOH), ammoniaque ;
- les acides forts : acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique ;
- les ammoniums quaternaires ;
- certains oxydants hautement réactifs et concentrés : eau oxygénée, eau de Javel, etc. ;
- les sels métalliques, de comportement alcalin en milieu aqueux.

Le Règlement (CE) n° 440/2008 de la Commission du 30 mai 2008 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) indique que : « *Les substances présentant des valeurs de pH extrêmes, par exemple < 2,0 ou > 11,5, sont susceptibles d'induire de fortes réactions locales. Si une valeur de pH extrême est un indice décisif quant au caractère corrosif d'une substance, son pouvoir tampon doit également entrer en ligne de compte.* » (European Commission, 2008).

Dans le cas d'une substance ou d'un produit corrosif, la capacité de provoquer une nécrose ou une ulcération du tissu épithélial à l'endroit de l'application peut être déterminée par la méthode de la réserve acide ou alcaline dans le cas où leur pH est compris entre 1 et 3 ou entre 11 et 13. Les agents ou produits dont le pH est < 1 ou > 13 sont classés dans la sous-catégorie « corrosif », peu importe leur réserve acide ou alcaline (Santé Canada, 2001).

La corrosion des voies respiratoires correspond à la destruction des tissus de ces voies après une seule période limitée d'exposition. À l'instar de la corrosion cutanée, elle inclut aussi la destruction des muqueuses. (UNECE, 2011). Dans le cas d'exposition importante, les œdèmes pulmonaires produits entraînent une accumulation de liquide dans les poumons pouvant être fatale.

#### 2.1.2 Irritation respiratoire

Les agents irritants pour les voies respiratoires comprennent des substances qui, après avoir été inhalées, provoquent une inflammation des voies respiratoires supérieures et/ou inférieures.

L'irritation respiratoire est caractérisée par une rougeur locale, un œdème, du prurit, qui altèrent le fonctionnement du système respiratoire et s'accompagnent de symptômes tels que la toux, des douleurs, l'étouffement et des difficultés respiratoires (UNECE, 2011). L'inflammation des voies respiratoires supérieures, appelée rhinite d'irritation se traduit par une rhinorrhée et/ou une obstruction nasale, un prurit nasal et/ou plus rarement des éternuements (Rosenberg, 2008).

L'irritation des voies inférieures peut provoquer l'apparition de symptômes asthmatiformes non allergiques ou une hyperréactivité des bronches. Elle se traduit par une diminution du diamètre des bronches.

En cas d'exposition à de faibles concentrations d'irritants respiratoires, les travailleurs peuvent présenter des irritations des muqueuses.

Le syndrome de dysfonction réactive des voies aériennes (Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS) ou syndrome de Brooks) peut survenir après une exposition aiguë à des agents irritants respiratoires (Brooks et al., 1985). Il s'agit d'un mécanisme toxique, non immunologique, comme en cas d'allergie, sans période de latence. Cet état particulier s'explique par une destruction massive de l'épithélium bronchique avec persistance de l'inflammation, libérant un certain nombre de médiateurs, provoquant une modification de la perméabilité microvasculaire et une hypersécrétion des muqueuses. Cet asthme se manifeste lors d'une exposition massive ou après plusieurs heures. Une fois apparu, l'asthme est exacerbé, non pas par une nouvelle exposition (plus faible) à la substance, mais par toute exposition irritante pour les voies respiratoires (fumée de cigarettes, produits d'entretien, air froid, etc.). Cet asthme peut durer plusieurs années.

Quelques auteurs ont fait état de survenue d'asthme induit par de plus faibles concentrations que celles observées initialement mais répétées (Tarlo et Broder, 1989 ; Chan-Yeung et al., 1994 ; Kipen et al., 1994).

De très nombreuses substances ont été rapportées dans la survenue de cet asthme induit par les irritants telles que divers acides, des aldéhydes ou des oxydes (Rosenberg, 2000).

La plupart des agents irritants pour les voies respiratoires ont également un effet délétère pour le parenchyme pulmonaire quand ils sont inhalés à fortes doses. En effet, l'inflammation aiguë du parenchyme pulmonaire, qui se manifeste notamment dans le cas de la pneumopathie chimique ou de l'œdème pulmonaire, est considérée comme plus dangereuse que l'irritation respiratoire.

## **2.2 Symptômes cutanés aigus**

### **2.2.1 Corrosion cutanée**

Il s'agit d'une destruction des tissus de la peau, et plus précisément d'une nécrose allant de l'épiderme au derme suite à l'exposition cutanée à une substance. Les réactions corrosives sont caractérisées par des ulcérations, des saignements, des escarres ensanglantées. Les tissus lésés sont réparés par des cicatrices et par des zones d'alopecie et de décoloration de la peau (OCDE, 2002).

Les agents corrosifs peuvent provoquer au niveau des tissus une nécrose de coagulation ou de liquéfaction en fonction des propriétés physico-chimiques de l'agent. A ces effets, des brûlures thermiques peuvent aussi survenir au même moment suite à une réaction chimique fortement exothermique avec les constituants de la peau, favorisant ainsi l'apparition des lésions. Les agents provoquant la corrosion des tissus cutanés sont implicitement corrosifs pour d'autres tissus, à savoir, les yeux et les muqueuses, dont celles des voies respiratoires pour les vapeurs et gaz.

### **2.2.2 Irritation cutanée**

Elle se traduit par l'apparition de lésions cutanées réversibles, consécutives à l'exposition à une substance chimique (OCDE, 2002).

Les agents irritants provoquent une réaction inflammatoire des tissus, appelée aussi dermatite de contact, regroupant différentes modifications morphologiques telles que des érythèmes et

escarres, des œdèmes, de l'eczéma (non allergique), du purpura, des phlyctènes, de l'hyperkératose, de l'hyperplasie. Des réactions non-inflammatoires telles que la desquamation, la sécheresse et la rugosité peuvent aussi intervenir.

Au contraire de l'eczéma de contact irritatif, les lésions de mécanisme allergique débordent de la zone exposée. Les réactions peuvent différer chez certaines espèces où seuls l'érythème et l'œdème sont observés (OCDE, 1992).

On entend par « réversibilité des lésions » le fait que les effets décrits soient transitoires, la réaction inflammatoire s'estompant avec le temps et les tissus lésés retrouvant leur état originel.

## 2.3 Symptômes oculaires aigus

### 2.3.1 Corrosion des yeux

Les lésions oculaires graves sont des lésions des tissus oculaires (cornée, iris et conjonctive) accompagnée d'une dégradation sévère de la vue suite au contact avec une substance (UNECE, 2011). Elles sont caractérisées par une destruction et/ou une opacification persistante de la cornée, des adhérences entre le bord de la pupille et le cristallin, un panus et des interférences avec le fonctionnement de l'iris et d'autres effets affectant la vue. Les substances corrosives pour la peau sont considérées comme pouvant également causer des lésions oculaires graves.

### 2.3.2 Irritation des yeux

Les substances irritantes pour les yeux provoquent une réaction inflammatoire de la conjonctive et de l'iris et une légère opacification de la cornée. Elles sont définies dans le système européen de classification des substances chimiques comme provoquant une atteinte réversible de l'œil. Les agents irritants pour les yeux peuvent provoquer aussi un larmoiement important et des démangeaisons de la conjonctive. Enfin, les substances irritantes pour la peau peuvent être considérées comme provoquant des irritations oculaires (UNECE, 2011).

## 2.4 Symptômes irritatifs sensoriels

Trois systèmes sensoriels enregistrent le contact avec les substances de l'environnement, l'olfaction (odorat), le goût (perception des saveurs sucrées, salées, acides et amères) et le sens chimique commun de détection des propriétés irritantes ou de l'âcreté. Ces systèmes sont dénommés chimiosensoriels parce qu'ils sont stimulés par des substances chimiques (Savolainen, 2012).

Les substances chimiques volatiles, même inodores, peuvent provoquer à de fortes concentrations, des irritations oculaires, nasales, pharyngées, et laryngées via la stimulation des nerfs trijumeaux, vagal, ou glossopharyngien. Les réflexes induits par un irritant sensoriel sont la toux, écoulement ou congestion nasale, rhinorrhée, dysfonctionnement des sinus ou encore laryngospasme ainsi qu'une diminution de la fréquence respiratoire. Selon Alarie (1966), l'irritation des voies respiratoires supérieures et inférieures, appelée par l'auteur irritation sensorielle résulte d'une interaction de la substance avec les terminaisons nerveuses (nerf trijumeau). Cet auteur a proposé un protocole opératoire permettant de mesurer cet effet via la diminution de 50% de la fréquence respiratoire (RD<sub>50</sub>). Selon Paustenbach (2000), les substances chimiques irritantes sensorielles peuvent être définies comme des substances qui produisent temporairement des effets indésirables sur les yeux, le nez et la gorge. Il est à noter que les effets induits par les irritants sensoriels peuvent précéder des effets délétères plus gênant tels que trachéite, bronchite, bronchospasme ou pneumonie.

### 3 Mécanismes physiopathologiques de l'irritation du système respiratoire

Le dépôt des gaz toxiques dépend de leur solubilité : un gaz hydrosoluble sera dissous par la muqueuse des voies respiratoires supérieures tandis que les gaz moins solubles se déposeront, dans n'importe quelle partie de l'arbre respiratoire.

La nature et l'intensité de la réaction à un agent irritant dépendent des propriétés physiques du gaz ou de l'aérosol, de sa concentration, de la durée d'exposition et d'autres variables encore telles que la température ou l'humidité ambiantes, la présence d'autres gaz et les réactions liées à la présence d'agents infectieux (Man et Hulbert, 1988).

Des facteurs propres à l'hôte, tels que l'âge (Cabral-Anderson et al., 1977 ; Evans et al., 1977), l'exposition antérieure (Tyler et al., 1988), la concentration en antioxydants (McMillan et Boyd, 1982) et la présence d'une affection peuvent avoir une influence sur les anomalies pathologiques constatées.

Les substances irritantes les mieux connues sont celles qui provoquent des lésions par oxydation. C'est le cas de la plupart des agents irritants inhalés (dont les principaux polluants atmosphériques) qui peuvent agir individuellement ou se transformer en composés qui exercent une action oxydative. Les agents oxydants lèsent les cellules en induisant essentiellement une peroxydation des lipides, mais d'autres mécanismes peuvent être impliqués.

Dans l'arbre respiratoire, on observe d'abord une disparition assez spécifique des cellules ciliées de l'épithélium bronchique et des pneumocytes de l'épithélium alvéolaire. La rupture ultérieure des jonctions intercellulaires des cellules épithéliales (Man et Hulbert, 1988; Gordon et al., 1986; Stephens et al., 1974) conduit à l'augmentation de la perméabilité alvéolaire. Il en résulte des lésions sous-épithéliales et sous-muqueuses, accompagnées d'une stimulation des fibres musculaires lisses ainsi que des terminaisons nerveuses sensibles afférentes parasympathiques. L'ensemble provoque une bronchoconstriction (Holgate et al., 1987 ; Boucher, 1981) accompagnée d'une réponse inflammatoire (Hogg, 1981) et une libération, par les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de médiateurs qui causent d'autres lésions oxydatives (Castleman et al., 1980). Les pneumocytes de type II et les cellules cuboïdes servent de cellules-souches pour la réparation des alvéoles (Keenan et al., 1982 ; Keenan et al., 1983).

D'autres mécanismes de formation de lésions pulmonaires par oxydation peuvent également intervenir, surtout suite à une lésion affectant la couche épithéliale protectrice des muqueuses qui provoque une réponse inflammatoire. Les mécanismes les plus courants sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1 : Mécanismes des lésions pulmonaires provoquées par des substances irritantes inhalées (d'après Ryon et Rom, 2012)**

Mécanisme lésionnel	Exemples de substances	Lésions
Oxydation	Ozone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre, chlore, oxydes	Lésions dispersées des voies aériennes, avec augmentation de la perméabilité des membranes et exposition des terminaisons nerveuses; disparition des cils des cellules ciliées; nécrose des pneumocytes de type I; formation de radicaux libres, puis liaison protéique et peroxydation des lipides.
Formation d'acides	Dioxyde de soufre, chlore, halogénures	Le gaz se dissout dans l'eau pour former un acide qui altère les cellules épithéliales par un mécanisme d'oxydation. Cette action prédomine au niveau des voies aériennes supérieures.

Formation de bases	Ammoniac, oxyde de calcium, hydroxydes (Na OH, KOH)	Le gaz se dissout dans l'eau en formant une solution alcaline. Celle-ci entraîne une nécrose de liquéfaction avec saponification des lipides tissulaires et thrombose des vaisseaux sous-séreux déterminant des lésions plus profondes, d'apparition plus tardive que celles dues aux acides. Ces lésions prédominent au niveau des voies aériennes supérieures; atteinte des voies aériennes inférieures en cas d'exposition massive.
Liaison avec les protéines	Formaldéhyde	Les réactions avec les acides aminés génèrent des produits intermédiaires toxiques et des lésions des cellules épithéliales.
Stimulation des nerfs afférents	Ammoniac, formaldéhyde	Stimulation directe des terminaisons nerveuses provoquant des symptômes d'irritation

## 4 Elaboration des valeurs limites d'exposition

La fixation de valeurs limites est basée sur l'analyse de l'ensemble des données scientifiques. Pour cela, un effet critique, une étude source et une dose repère sont identifiés. Des facteurs d'ajustement<sup>4</sup> peuvent éventuellement être appliqués à ces données (voir chapitre sur les facteurs d'ajustement).

### 4.1 VLCT-15min et VLEP-8h

La valeur limite court terme correspond à une exposition moyenne mesurée sur une période de référence de 15 minutes (VLCT-15min). Elle vise à éviter que les travailleurs ne présentent des effets survenant suite à une exposition à court terme à une substance chimique dans le cadre de leur tâche de travail.

Pour certaines substances, la répétition d'un effet aigu tel que l'irritation ou la corrosion peut conduire à l'apparition d'effets chroniques néfastes pour la santé des travailleurs, tels qu'une inflammation chronique.

Pour rappel, la VLEP-8h vise à protéger la santé des travailleurs exposés à une substance chimique 8h/j, 5j/s, 48 s/an pendant 40 ans. L'étude du profil toxicologique de la substance chimique permet d'identifier l'effet long terme et/ou systémique duquel protège cette valeur.

#### Position du CES

En fonction du profil toxicologique et épidémiologique de la substance (irritante ou corrosive), si le CES VLEP considère que l'effet critique peut être prévenu en limitant l'intensité des pics d'expositions, il pourra décider de ne fixer qu'une VLCT-15min. La VLCT-15min ainsi recommandée aura pour objectif de protéger d'un effet aigu qui pourrait, à long terme conduire à l'apparition d'effets chroniques.

Si le CES VLEP considère que l'effet critique retenu peut être prévenu par l'application d'une valeur limite court terme, **il ne recommandera pas, dans ce cas, de VLEP-8h.**

**Le CES VLEP pourra recommander, dans un objectif de prévention, de ne pas dépasser 1/5<sup>ème</sup> de la VLCT-15min au cours du poste de 8 heures.**

### 4.2 Valeurs plafond

Pour certaines substances, le profil toxicologique montre qu'une exposition de très courte durée (inférieure à 15 minutes) peut entraîner **un effet grave et potentiellement irréversible dont la survenue ne peut être contrôlée ni par le respect d'une VLEP-8h ou ni d'une VLCT-15min.** Dans ce cas, le CES VLEP recommandera une valeur plafond, définie comme la limite de la concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.

#### Position du CES

<sup>4</sup> Le terme « facteurs d'ajustement » peut également retrouvé sous le terme facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeur de référence.

Le CES VLEP estime que seules les substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave, potentiellement irréversible, à très court terme doivent faire l'objet d'une recommandation de valeur plafond. Il est important de noter que seules les méthodes de mesure en continu et spécifiques sont adaptées pour le suivi de la valeur plafond.

En l'absence de méthode de mesure adaptée pour le suivi d'une telle valeur, le CES VLEP l'indiquera et recommandera de favoriser la recherche pour pouvoir effectuer des mesures en continu. Par ailleurs, il mentionnera à titre indicatif les méthodes actuellement disponibles pour suivre la valeur proposée en mettant bien en avant leurs limites et leurs inadéquations avec les recommandations du CES VLEP.

## **5 Données prises en compte pour construire les valeurs limites**

### **5.1 Les données publiées dans les revues à comité de lecture : références primaires**

Il va de soi que l'ensemble des données scientifiques importantes pour la dérivation d'une valeur seuil doivent provenir exclusivement de références dites primaires.

DeVillard et Marco (1993) ont défini les journaux scientifiques ou encore les revues primaires, comme : « une publication en série, à parution régulière, dotée d'un titre déposé et composée d'une suite d'articles évalués par un comité de lecture en fonction de critères scientifiques ».

Ces données comprennent notamment l'identification des relations dose/réponse en lien avec le temps d'exposition, élément essentiel qui apportera le « poids de la preuve » et justifiera la valeur dérivée.

De telles sources incluent notamment des documents originaux, des articles présentant des recherches originales et des données brutes.

### **5.2 Les données publiées dans les revues à comité de lecture : références secondaires**

Il existe également un groupe de références que l'on qualifie généralement de références secondaires.

Pour les spécialistes de l'université de Puget Sound aux États-Unis, la littérature secondaire contrairement à la littérature primaire composée d'articles qui présentent des observations et/ou données originales publiées dans un journal scientifique avec comité de pairs inclut des documents tels des encyclopédies, des textbooks, des handbooks, des sites internet où l'information recueillie au niveau de la littérature primaire est consolidée, réorganisée.

Selon ces spécialistes, la littérature secondaire présente, à partir de données sélectionnées et combinées entre elles, une interprétation différente de celles des auteurs initiaux. A noter que les rapports tels que ceux produits par l'Anses doivent être considérés comme de la littérature secondaire.

### **5.3 Les données non publiées dans les revues à comité de lecture : littérature grise**

On reconnaît par ailleurs un troisième type de littérature de plus en plus présente, compte tenu des outils actuels que sont l'internet, les bases de données en ligne etc. Cette littérature dite grise peut renfermer plusieurs types de documents : rapports de conférences, brevets, thèses, etc. qui circulent par des canaux formels tels que les bibliothèques spécialisées et les centres d'information (Ben Abdallah, 1993).

Selon l'AFNOR (Association française de normalisation), la littérature grise correspond à tout « document dactylographié ou imprimé, produit à l'intention d'un public restreint, en dehors des circuits commerciaux de l'édition et de la diffusion et en marge des dispositifs de contrôles



*bibliographiques* ». Si le dépôt légal permet d'estimer le volume de la littérature visible, par définition, la littérature grise échappe pratiquement à tout recensement.

#### **Position du CES**

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

Cette décision vient compléter la méthodologie détaillée dans le document de référence du CES VLEP (Anses, 2010).

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

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

### **5.4 Utilisation d'une substance de structure similaire (cas des substances peu documentées)**

La classification de substances dans une classe structurale présentant des activités similaires, repose sur le postulat que l'effet toxique d'un composé est la conséquence des interactions chimiques et physiques qu'il peut avoir avec l'organe ou le tissu cible critique. Il est donc raisonnable de prévoir que la structure chimique d'une molécule et les propriétés physico-chimiques qui lui sont associées jouent un rôle important dans la détermination de sa toxicité.

Cette approche sous-entend qu'on examine simultanément la substance inscrite au programme de travail et celles qui possèdent une structure similaire. Cela permet d'élargir la collecte d'information et l'utilisation de déductions par analogie. Cela ne signifie pas pour autant qu'une conclusion unique sera tirée pour l'ensemble de la catégorie car il peut exister des différences importantes entre les substances. Une catégorie peut être divisée en un ou plusieurs sous-groupes réunissant des substances en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de leurs structures chimiques.

#### **Position du CES**

Le CES VLEP peut considérer le profil toxicologique de substances physico-chimiquement analogues pour construire une VLEP.

Quand les données sont manquantes ou inadéquates pour construire une VLEP, le CES VLEP propose, après recensement des effets induits par la substance, d'étudier la pertinence de dériver la VLEP par analogie avec une substance appartenant à la même famille chimique. Le choix de la substance analogue devra être argumenté en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la molécule et des effets sanitaires induits.

Cette méthode par analogie structurale peut également être utilisée pour conforter une valeur construite à partir de données lacunaires.

## **6 Prise en compte de l'incertitude relative à la variabilité**

Un chapitre dédié aux facteurs d'ajustement (FA)<sup>5</sup> figure dans le document de référence du CES VLEP (Anses, 2010).

### **6.1 Considérations et approches pour la sélection de FA pour le développement de valeurs limites court terme**

Des facteurs d'ajustement (également retrouvés sous le terme de facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, en fonction des organismes) sont appliqués aux données sur la toxicité pour faire en sorte de ménager une marge protectrice entre la dose repère observée et la dose qui ne devrait pas produire d'effet chez les travailleurs, y compris les plus susceptibles. Cette marge a pour but de fournir une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine ne résultera de l'exposition au produit.

Malgré les efforts déployés pour utiliser les meilleures données scientifiques disponibles, l'utilisation des facteurs d'ajustement permet de prendre en compte le caractère incertain des données et fournit des assurances que la valeur de la VLEP choisie garantisse avec une certitude raisonnable l'absence de danger pour la santé humaine.

Pour la construction de valeurs limites d'exposition à court terme (généralement sur la base d'un effet de type irritation locale ou corrosion), le document du National Research Council (1993) a recommandé que deux facteurs soient appliqués pour la prise en compte des variabilités inter- et intra-espèce. Ces facteurs doivent tenir compte des différences de sensibilité inter-espèces, de la sensibilité individuelle, de la variabilité de la population, des mécanismes d'action toxicologiques, de la disponibilité interne quand elle existe et de l'évaluation de la qualité des bases de données.

### **6.2 Prise en compte de la variabilité interespèces**

#### **6.2.1 Application de facteurs d'ajustement**

La procédure d'extrapolation de l'animal à l'homme repose sur 3 hypothèses :

- les effets néfastes observés chez l'animal, à partir des études expérimentales, sont susceptibles de se produire chez l'homme ;
- il existe des différences de sensibilité entre espèces, et notamment entre l'animal et l'homme ;
- par défaut, l'homme est considéré comme l'espèce la plus sensible à la toxicité de la substance considérée.

Un facteur d'extrapolation inter-espèces est donc appliqué à la dose critique obtenue chez l'animal afin de prendre en compte ces variations de sensibilité.

Certains guides distinguent bien le facteur d'ajustement lié aux différences inter-espèces. Pour les effets locaux, la valeur par défaut de ce facteur est de 1 pour les effets sur la peau, les yeux et le

---

<sup>5</sup> Il est à noter que dans le rapport de 2010, ces facteurs d'ajustement étaient nommés facteurs de sécurité

tractus gastro-intestinal via le métabolisme local. Il est de 2,5 pour les effets sur le tractus respiratoire (WHO, 2001).

### Position du CES

Le CES VLEP recommande l'utilisation d'un facteur inter-espèces pour tenir compte des différences entre les animaux et les humains. À cet égard, le comité continuera à évaluer les données sur une base toxicologique et par produit chimique en considérant le poids de la preuve et en utilisant un jugement d'experts scientifiques dans la sélection de la valeur du FA.

Le CES VLEP propose d'utiliser pour les substances irritantes des FA déterministes en fonction de la base de données disponibles. Deux valeurs sont adoptées sur la base du jugement d'expert : 3 ou 1

Le facteur d'ajustement inter-espèces de 1 est appliqué dans les cas où :

- la variabilité a été identifiée et qu'elle a été jugée mineure. Cela peut être le cas par exemple quand l'espèce la plus sensible est sélectionnée ou quand une espèce dont la réponse biologique à la substance en question est proche de celle de l'homme.
- le mécanisme d'action de la substance chimique est peu variable quelle que soit l'espèce considérée. C'est le cas typique d'un effet non systémique où il est peu probable que la biodisponibilité, le métabolisme, la détoxification ou l'élimination influent quand c'est cet effet critique qui est retenu.
- des études sur plusieurs espèces donnent des NOAEL dans un intervalle similaire.

### 6.2.2 Corrections dosimétriques animal/homme pour les gaz

L'objectif de ces ajustements dosimétriques est de recalculer une valeur du POD (point of departure) humain (NOAEL/LOAEL) à partir de celle identifiée chez l'animal.

L'US-EPA (1994) présente une méthode permettant de déterminer, à partir d'une exposition animale, une dose humaine équivalente. En pratique, cette méthode a été appliquée surtout à trois types de contaminants. Soit des gaz provoquant des effets respiratoires, soit des gaz provoquant des effets systémiques, soit des particules ayant des effets respiratoires.

Les gaz ont été classés par l'US-EPA dans une des trois catégories suivantes :

- Catégorie 1 : gaz très hydrosolubles ( $> 1000 \text{ mg.L}^{-1}$ ) et/ou qui peuvent réagir rapidement avec un effet irréversible sur les tissus des voies respiratoires ;
- Catégorie 2 : gaz modérément hydrosolubles ( $10 \text{ à } 1000 \text{ mg.L}^{-1}$ ) qui peuvent réagir rapidement avec un effet réversible ou agir de façon plus ou moins lente mais entraîner un effet irréversible ;
- Catégorie 3 : gaz relativement insolubles dans l'eau ( $< 10 \text{ mg.L}^{-1}$ ) et non réactifs dans les régions extrathoraciques et trachéo-bronchiques.

Les gaz des catégories 1 et 2 sont ceux qui présentent le plus grand potentiel d'effet sur le système respiratoire parce qu'ils sont solubles dans l'eau et réagissent avec les voies respiratoires. Les gaz de ces catégories se déposent rapidement sur les surfaces des voies respiratoires supérieures (partie extrathoracique et trachéo-bronchique) et la fraction atteignant les alvéoles pulmonaires est beaucoup plus faible. A faible concentration, les effets ne s'observent que dans la partie extrathoracique. Les gaz de catégorie 1 ne s'accumulent pas dans le sang, en raison de leur grande réactivité avec les voies respiratoires. Dans cette catégorie, on retrouve par exemple le chlore, le fluorure d'hydrogène et le formaldéhyde (Walsh et Bouchard, 2002).

Les gaz de catégorie 2 sont modérément solubles et réagissent avec les voies respiratoires. Le dioxyde de soufre, l'ozone et le propanol appartiennent à ce groupe. Les gaz de cette catégorie

peuvent s'accumuler dans le sang et donc engendrer une toxicité systémique autre que sur la voie d'entrée.

Les gaz de catégorie 3 sont peu solubles et ne réagissent donc pas dans les voies respiratoires ; ils provoquent surtout des effets extrathoraciques.

Les équations suivantes sont issues du rapport de l'US-EPA (1994).

Pour un gaz de catégorie 1, c'est-à-dire ayant une action locale au niveau du tractus respiratoire, l'équation suivante peut être appliquée :

$$\text{Concentration équivalente humaine} = \text{concentration animale} \times \text{FAD}$$

Avec FAD : Facteur d'Ajustement Dosimétrique. La valeur de ce facteur sera fonction de la localisation au niveau du tractus respiratoire (cf. Annexe 3).

#### Pour la région extra-thoracique

$$\text{FAD} = (\text{Ve} / \text{S}_{\text{ET}})_{\text{animal}} / (\text{Ve} / \text{S}_{\text{ET}})_{\text{homme}}$$

Avec :

- Ve : volume minute (cm<sup>3</sup>/minute)
- S<sub>ET</sub> : surface de la région extra thoracique (cm<sup>2</sup>)

#### Pour la région trachéo-bronchique

$$\text{FAD} = [(\text{Ve} / \text{S}_{\text{TB}}) \times \text{fp}_{\text{ET}}]_{\text{animal}} / [(\text{Ve} / \text{S}_{\text{TB}}) \times \text{fp}_{\text{ET}}]_{\text{homme}}$$

Avec :

- Ve : volume minute (cm<sup>3</sup>/minute),
- S<sub>TB</sub> : surface trachéo-bronchique (cm<sup>2</sup>),
- fp<sub>ET</sub> : correspond à la fraction de la concentration inhalée de la substance dans la région extra-thoracique, et qui peut être ainsi déposée dans la région trachéo-bronchique. Cette fraction se calcule comme suit :

$\text{fp}_{\text{ET}} = \exp^{[-(\text{Kg}_{\text{ET}} \times \text{SET}/\text{Ve})]}$  où Kg<sub>ET</sub> correspond au coefficient de transfert de masse de la substance dans la région extrathoracique. Si sa valeur n'est pas connue, l'US-EPA propose de retenir une valeur de 1.

#### Pour la région pulmonaire

$$\text{FAD} = [(\text{Q}_{\text{alv}}/\text{S}_{\text{PU}})_{\text{animal}} / (\text{Q}_{\text{alv}}/\text{S}_{\text{PU}})_{\text{homme}}] \times [\exp^{(-\text{STB}/\text{Ve})_{\text{animal}}} / \exp^{(-\text{STB}/\text{Ve})_{\text{homme}}}]^{\text{K}}$$

Avec :

- Q<sub>alv</sub> : ventilation alvéolaire (cm<sup>3</sup>.minute),
- S<sub>PU</sub> : surface pulmonaire (cm<sup>2</sup>),
- Ve : volume minute (cm<sup>3</sup>.minute),
- S<sub>TB</sub> : surface trachéo-bronchique (cm<sup>2</sup>),
- K correspond à Kg<sub>ET</sub> = Kg<sub>TB</sub> (chez l'animal et l'homme)

Ces ajustements dosimétriques, quelle que soit la voie concernée, permettent de réduire la valeur des facteurs d'ajustement inter-espèces qui seront ensuite appliqués.

La plupart des substances ne présentant qu'un effet court terme, quand elles sont à l'état gazeux, appartiennent à des gaz de catégorie 1.

#### **Position du CES**

Dans le cas des gaz de catégorie 1, lorsque les données chez l'animal sont adéquates, le CES VLEP effectuera un ajustement allométrique tel que décrit dans le document US-EPA (1994) dans le processus de construction de valeurs limites professionnelles.

### **6.3 Prise en compte de la variabilité intra-espèce**

Ces facteurs sont utilisés pour traiter la variabilité de la réponse biologique qui existe au sein d'une population humaine exposée à un agent toxique.

Dans les lignes directrices du CES VLEP pour le développement des valeurs limites, il est indiqué que les niveaux d'exposition sont « *conçus pour protéger la quasi-totalité des travailleurs exposés...* » (ANSES, 2010). Bien que les niveaux soient conçus pour protéger les travailleurs sensibles, certaines personnes hyper-sensibles ne le sont pas. Cette distinction est basée sur le fait que les VLEP doivent être fixées à un niveau suffisamment bas pour protéger la population des travailleurs mais que cette population a des particularités qui la rendent plus homogène : adultes en général âgés de 18 à 65 ans, qui sont en meilleure santé que la population générale. Les groupes de travailleurs n'incluent pas de groupes sensibles, comme les enfants ou les personnes atteintes de maladies chroniques.

Pour autant, cette population de travailleurs peut montrer une certaine susceptibilité individuelle. Celle-ci varie en fonction de déterminants individuels et de réactions spécifiques à un produit chimique. Ses origines sont multifactorielles : l'âge, le sexe, les facteurs génétiques, l'ethnicité, la qualité de vie et le style de vie, la préexistence d'expositions antérieures, l'état nutritionnel, le comportement personnel (par exemple, le tabagisme, la consommation d'alcool etc), et les facteurs socio-économiques (National Research Council, 1994).

La sensibilité (non-allergique) pourrait être passagère et ne pas refléter un état permanent. Par exemple, les asthmatiques représentent 5 à 10% de la population générale et peuvent être plus sensibles que les non-asthmatiques à des irritants respiratoires. Par ailleurs, à un moment donné certains asthmatiques peuvent souffrir de crises d'asthme aiguës, ce qui pourrait conduire à une condition d'hypersusceptibilité, juste avant l'exposition à un irritant. De même, des individus sains peuvent subir des périodes transitoires d'hypersensibilité durant les périodes de maladie. Par exemple, suite à des infections respiratoires aiguës, de nombreuses personnes non asthmatiques peuvent faire une réaction d'hyperréactivité des bronchioles et avoir des bronchospasmes après une exposition à des irritants respiratoires non spécifiques.

#### **Position du CES**

Afin de répondre aux définitions de VLEP destinées à protéger l'ensemble des travailleurs, le CES évalue l'intervalle de variabilité de la réponse au sein d'une population considérée comme en bonne santé et homogène. Cette population ne comprend ni enfants, ni nourrissons ni personnes âgées mais peut comprendre des asthmatiques, des femmes enceintes, des personnes souffrant de maladies pré-existantes comme des troubles métaboliques qui ne seraient pas considérés médicalement comme un état grave ou critique.

En général, pour les substances irritantes ou corrosives, le CES VLEP applique un FA intra-espèce de 1. Cependant, un FA de 3, voire 5, peut être utilisé si des informations crédibles ou des données sont disponibles pour le justifier. Le FA est déterminé au cas par cas, il est dépendant de

l'information ou des données disponibles chez l'Homme ou l'animal, des mécanismes biologiques spécifiques, des propriétés physico-chimiques de la substance et de l'effet critique retenu.

## 7 Prise en compte de l'échelle de temps

Les données expérimentales sur les animaux et celles d'exposition contrôlées sur les humains sont souvent obtenues à partir de durées d'exposition variées. Par conséquent, lors du calcul de la VLCT-15min notamment, les concentrations rapportées doivent être ajustées sur une période de 15 minutes.

### 7.1 Loi de Haber

Plusieurs auteurs ont étudié la relation entre la durée d'exposition et la concentration d'un produit chimique administré par inhalation en lien avec la réponse toxique (Flury, 1921 ; Haber, 1924 ; Rinehart et Hatch, 1964 ; ten Berge et al., 1986 ; ECETOC 1991 ; Pieters et Kramer, 1994).

Sur la base des observations et des études avec des gaz tels que le phosgène, Haber (1924) a constaté que, pour certaines substances chimiques, la durée d'exposition multipliée par la concentration d'exposition est une constante pour une réponse toxique donnée (dans ce cas, la létalité).

Au cours d'expériences sur des chats, Haber constate une mortalité de 100% lorsque le produit de la concentration et de la durée d'exposition atteint une valeur donnée, indépendamment des concentrations et des durées d'exposition. Cette relation linéaire est connue comme la règle de Haber. De même, Flury (1921) a révélé que l'inhalation de phosgène a montré une relation linéaire,  $C \times t = E$ , où E représente l'apparition d'un œdème pulmonaire. Toutefois, les informations rapportées par Haber sont limitées à un petit nombre de produits ou classes de produits chimiques ; des données quantitatives provenant d'études contrôlées manquaient le plus souvent.

Historiquement, la règle de Haber a été utilisée pour des extrapolations de concentration en fonction du temps (EPA 1994). Cette relation suppose que le dommage, aussi petit qu'il soit, est irréversible et que, tant que dure l'exposition, aucune réparation physiologique ne peut se produire ; par conséquent, chaque unité d'exposition est 100% cumulative.

### 7.2 Modulation par ten Berge

La relation entre la concentration et la durée de l'exposition liée à la létalité a été examinée par ten Berge et al. (1986) pour environ 20 substances sous forme de vapeurs et gaz irritants ou ayant un effet systémique. Les auteurs ont effectué une analyse statistique de l'ensemble des données avec la durée d'exposition et la concentration d'exposition comme variables indépendantes.

Ils ont utilisé la méthode de Finney (1971) pour étudier l'ajustement des données en utilisant un modèle probit sur la base d'une estimation du maximum de vraisemblance. En réévaluant les données brutes de ces produits chimiques, il a été constaté que la relation linéaire décrit par la règle de Haber,  $C \times t = k$  n'est pas toujours valable en terme de prévision de la létalité. Une fonction exponentielle ( $C^n \times t = k$ ), où la valeur de n variait de 0,8 à 3,5 en fonction des différents produits chimiques, était un descripteur plus précis .

Sur la base de ces analyses, ten Berge et al. (1986) ont conclu que la relation concentration-temps (ie, la valeur de n) doit être déterminée empiriquement à partir des données de toxicité aiguë par inhalation sur une base de produits chimiques spécifiques. Ainsi, ces auteurs ont montré que la valeur de l'exposant (n) dans l'équation  $C^n \times t = k$  définit quantitativement la relation entre la concentration d'exposition et la durée d'exposition pour une substance chimique donnée et pour un effet sanitaire donné. La règle de Haber est le cas particulier où  $n = 1$  (Belkebir et al., 2011).

**Tableau 2 : Valeurs de n issues de ten Berge et al. (1986)**

		Value of n (average)
<b>Systemic Chemicals</b>		2.7
Hydrogen Sulfide		2.2
Methyl <i>t</i> -butyl ether		2
Methylenechlorobromide		1.6
Ethylenedibromide		1.2
Tetrachloroethylene		2
Trichloroethylene		0.8
Carbon tetrachloride		2.8
Acrylonitrile		1.1
<b>Irritants</b>		
Ammonia		2
Hydrogen Chloride		1
Chlorine pentafluoride		2
Nitrogen dioxide		3.5
Chlorine		3.5
Perfluoroisobutylene		1.2
Crotonaldehyde		1.2
Hydrogen Fluoride		2
Ethylene imine		1.1
Bromine		2.2
Dibutylhexamethylenediamine		1
Range of n	No. of Chemicals per Range	Cumulative No. of Chemicals
0.8–1.5	8	8
1.51–2.0	6	14
2.01–2.5	2	16
2.51–3.0	2	18
3.01–3.5	2	20

Lorsque n est égal à 1, la toxicité de la substance chimique est également dépendante de la concentration et de la durée de l'exposition ; lorsque n est inférieur à 1, la durée d'exposition est le facteur déterminant de la toxicité de la substance, beaucoup plus que la concentration et enfin, lorsque n est supérieur à 1, la toxicité d'une substance chimique est déterminée dans une grande mesure par la concentration d'exposition plus que par la durée.

Idéalement, la valeur de n devrait être déterminée pour tous les produits chimiques en évaluant la concentration en fonction de la réponse à plusieurs durées d'exposition. Toutefois, cette information n'est disponible que pour un nombre limité de substances. Les valeurs empiriques de l'exposant n se situent comme le montre le tableau 5 dans un intervalle de 0,8 à 3,5 (ten Berge, 1986). La relation temps-concentration-réponse dépend des délais et de l'effet mesuré. Pour un même produit chimique, on peut retrouver des valeurs de n différentes qui dépendent de la réponse considérée (OEHHA, 1999). Par exemple, le "n" pour l'effet irritatif de l'ammoniac est de 4,6 tandis que le "n" pour la létalité de l'ammoniac est de 2.

Lorsque l'on calcule pour une durée d'une heure à partir d'une durée d'exposition supérieure à 1 heure, la valeur de n = 2 a été utilisé par OEHHA (1999) car elle représente la médiane de l'intervalle de valeurs, telle que décrites dans la littérature.

Lorsque l'on calcule pour une durée d'une heure à partir d'une durée d'exposition inférieure à 1 heure, la valeur de n = 1 a été utilisée parce qu'elle a été jugée par l'OEHHA plus protectrice pour



la santé que celle de 2. Une valeur de  $n = 1$  conduit à une diminution de la valeur dérivée lors des extrapolations à partir de données court terme à long terme.

### **Position du CES**

Quand des données suffisantes sont disponibles, le CES VLEP procède à une analyse spécifique de la toxicité du produit chimique et une évaluation des données d'exposition pour identifier la valeur de  $n$  utilisée dans l'équation de ten Berge avant de l'appliquer pour dériver une valeur de VLCT-15min.

Si les données ne sont pas disponibles, le CES VLEP identifie la valeur la plus appropriée de  $n$  en appliquant les règles communément admises par la communauté scientifique.

Le CES VLEP utilise un ajustement temporel (type équation de ten Berge) lorsque la durée de l'exposition de l'étude diffère de celle pour laquelle la valeur limite court terme est calculée.

Cependant, il est important de souligner que les valeurs calculées par cette équation doivent toujours être comparées à des données de terrain pour juger de leur plausibilité et que le jugement d'expert doit être utilisé pour déterminer la validité des dérivations.

## 8 Prise en compte du volume respiratoire

Lors de la construction de VLEP, les travailleurs ne sont pas considérés au repos mais en activité avec un volume d'air inhalé de 10 m<sup>3</sup> par journée de 8 h, soit un débit de ventilation d'environ 20 L.min<sup>-1</sup> (2,5 heures au repos, 9 L.min<sup>-1</sup> et 5,5 heures en activité légère, 25 L.min<sup>-1</sup>).

La question concerne la prise en compte du rapport des ventilations minutes au repos versus en activité comme facteur d'ajustement sur la valeur POD.

Deux situations peuvent se présenter :

- pour une substance pure de faible tension de vapeur (susceptible de générer un aérosol) ou un agent chimique très hygroscopique susceptible de former un aérosol avec l'eau, on peut considérer que l'effet augmente proportionnellement avec la concentration massique en aérosol ;
- pour un gaz, la relation n'est sans doute pas linéaire : l'augmentation de la fréquence respiratoire n'entraînerait pas obligatoirement une augmentation proportionnelle du dépôt bronchopulmonaire (la valeur retrouvée au repos est sous proportionnelle entre 1 et 2).

### Position du CES

S'agissant de la construction d'une VLCT (valeur moyenne sur 15 minutes) ou d'une valeur plafond (qui concerne un temps inférieur à 15 min), le CES estime que la différence de fréquences respiratoires entre des volontaires sains au repos et des travailleurs doit être prise en compte.

En l'absence de données spécifiques permettant de quantifier la différence du volume pulmonaire au repos (fréquence respiratoire) versus en activité, pour un aérosol le CES VLEP applique le facteur de proportionnalité au POD.

Si c'est un gaz, le CES VLEP considère que le POD est le même quelle que soit l'activité.

Ainsi, quand les données sur volontaires au repos seront prises comme étude clé pour construire une VLCT-15min ou une valeur plafond, le CES VLEP examinera la nécessité de recalculer la valeur du point de départ (NOAEL, LOAEL) en tenant compte du volume respiratoire du travailleur.

## 9 Références bibliographiques

- Anses. (2010). Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel – Document de référence. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. 123 p.
- Alarie Y. (1966). Irritating properties of airborne materials to the upper respiratory tract. *Arch Environ Health*; 13(4): 433-449.
- Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L, Bonvallot N. (2011). Haber's duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol Lett*; 204(2-3): 148-155.
- ben Abdallah N. (1993). Description de documents textuels: Indices pour une typologie prenant en compte le contexte et la finalité de la communication. Mémoire DEA « Sciences de l'Information et de la Communication ». Université Jean-Moulin Lyon 3. 76 p.
- Boucher, RC. (1981). Mechanisms of pollutant induced airways toxicity. *Clin Chest Med*; 2(3): 377-392.
- Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. (1985). Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent airways hyperreactivity after high level irritant exposure. *Chest*; 88(3): 376-384.
- Cabral-Anderson LJ, Evans MJ, Freeman G. (1977). Effects of NO<sub>2</sub> on the lungs of rats. I. Morphology. *Exp Mol Pathol*; 27(3): 353-365.
- Chang-Yeung M, Lam S, Kennedy S, Frew AJ. (1994). Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. *Am J Respir Crit Care Med*; 149(6): 1676-1680.
- Castleman WL, Dungworth DL, Schwartz LW, and Tyler WS. (1980). Acute respiratory bronchiolitis: an ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in rhesus monkeys exposed to ozone. *Am J Pathol*; 98(3): 811-840.
- Devillard J et Marco L. (1993). Ecrire et publier dans une revue scientifique. Les Editions d'Organisation, Paris. 127p.
- ECHA. (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter 8: characterisation of dose [concentration]-response for human health. European Chemicals Agency, Helsinki. 186 p.
- ECETOC. (1991). Emergency exposure indices for industrial chemicals. Technical report n°43. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels. 82 p.
- European Commission. (2008). Regulation (EC) no 440/2008 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). Official Journal of the European Union L 142/1 (May 30th, 2008).
- Evans MJ, Cabral-Anderson LJ, Freeman G. (1977). Effects of NO<sub>2</sub> on the lungs of aging rats. II. Cell proliferation. *Exp Mol Pathol*; 27(3): 366-376.
- Flury F. (1921). Über kampfgasvergiftungen. I. Über Reizgase. *Z Gesamte Experimentelle Medizin*; 13: 1-15.
- Finney DJ. (1971). Probit Analysis, 3rd Ed. Cambridge University Press, New York. 333 p.
- Geelhaar A, Weibel ER. (1971). Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity: III. the effect of increased oxygen consumption in Japanese Waltzing mice. *Respir Physiol*; 11: 354-366.

- Gehr P, Mwangi DK, Ammann A, Maloiy GMO, Taylor CR, Weibel ER. (1981). Design of the mammalian respiratory system. V. Scaling morphometric pulmonary diffusing capacity to body mass: wild and domestic animals. *Respir Physiol*; 44: 61-86 .
- Gordon RE, Solano D, Kleinerman J. (1986). Tight junction alterations of respiratory epithelia following long term NO<sub>2</sub> exposure and recovery. *Exp Lung Res*; 11(3): 179-193.
- Gross EA, Swenberg JA, Fields S, Popp JA. (1982). Comparative morphometry of the nasal cavity in rats and mice. *J Anat*; 135: 83-88.
- Guilmette RA, Wicks JD, Wolff RK. (1989). Morphometry of human nasal airways in vivo using magnetic resonance imaging. *J Aerosol Med*; 2: 365-377.
- Haber F. (1924). Zur Geschichte des Gaskrieges in 'Fünf Vorträge aus den Jahren 1920-1923'. Springer-Verlag, Berlin. p. 76-92.
- Hogg JC. (1981). Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol*; 67: 421-425.
- Holgate, ST, Beasley R, Twentyman OP. (1987). The pathogenesis and significance of bronchial hyper-responsiveness in airways disease. *Clin Sci*;73(6): 561-572.
- Keenan KP, Combs JW, McDowell EM. (1982). Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury I, II, III. *Virchows Archiv*; 41: 193-252.
- Keenan KP, Wilson TS, McDowell EM (1983). Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury IV. *Virchows Archiv*; 41: 213-240.
- Kipen HN, Blum R, Hutt D. (1994). Asthma experience in an occupational and environmental health clinic. *J Occup Med*; 36(10): 1133-1137.
- Kliment V. (1973). Similarity and dimensional analysis, evaluation of aerosol deposition in the lungs of laboratory animals and man. *Folia Morphol*; 21: 59-64.
- Lechner AJ. (1978). The scaling of maximal oxygen consumption and pulmonary dimensions in small mammals. *Respir Physiol*; 34: 29-44.
- McMillan DD and Boyd GN. (1982). The role of antioxidants and diet in the prevention or treatment of oxygen-induced lung microvascular injury. *Ann NY Acad Sci*; 384: 535-543.
- Man SFP and Hulbert WC. (1988). Airway repair and adaptation to inhalation injury in 'Pathophysiology and Treatment of Inhalation Injuries'. Taylor and Francis, New York.
- National Research Council. (1993). Guidelines for developing community emergency exposure levels for hazardous substances. National Academy Press, Washington. 130 p.
- National Research Council. (1994). Science and Judgment in Risk Assessment. National Academy Press, Washington. 668 p.
- OCDE. (2002). Essai n°404: Effet irritant/corrosif aigu sur la peau in 'Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Section 4: effets sur la santé'. Organisation de coopération et de développement économique, Paris. p. 14.
- OCDE. (1992). Essai n°406: Sensibilisation de la peau in 'Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Section 4: effets sur la santé'. Organisation de coopération et de développement économique, Paris. p. 9.
- OEHHA. (1999). Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part I: the determination of Acute Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento. 89 p.
- Paustenbach DJ. (2000). The history of biological basis of occupational exposure limits for chemical agents In 'Patty's industrial hygiene'. Wiley, New York. 1903–2000.

- Pieters MN and Kramer HJ. (1994). Concentration \*Time = Constant ? The Validity of Haber's Law in the Extrapolation of Discontinuous to Continuous Exposition. National Institute for Public Health and Environmental Protection, Bilthoven. 17 p.
- Rinehart WE and Hatch T. (1964). Concentration-Time product (CT) as an expression of dose in sublethal exposures to phosgene. *Am Ind Hyg Assoc J*; 25(6): 545-553.
- Rosenberg N. (2000). Syndrome de Brooks: Asthmes induits par les irritants in 'Documents pour le médecin du travail n°82'. Institut National de Recherche et de Sécurité, Paris. 153-159.
- Rosenberg N. (2008). Documents pour le médecin du travail n°42: Affections respiratoires allergiques professionnelles. Institut National de Recherche et de Sécurité, Paris. 8 p.
- Ryon DL et Rom WN. (2012). Diseases caused by respiratory irritants and toxic chemicals in 'Encyclopedia of Occupational Health and Safety. International Labor Organisation, Genève. Available on <http://www.ilo.org/oshenc/part-i/respiratory-system/item/411-diseases-caused-by-respiratory-irritants-and-toxic-chemicals> consulted 2013 sept 25th.
- Santé Canada. (2001). Manuel de référence pour le Règlement sur les produits chimiques et contenants de consommation (2001) de la Loi sur les produits dangereux. Available on website [http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/indust/cccr-2001-rpccc/ref\\_man/cccr-rpccc3-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/indust/cccr-2001-rpccc/ref_man/cccr-rpccc3-fra.pdf) consulted 2013 sept 25th.
- Savolainen H. (2012). Sensory system in 'Encyclopedia of Occupational Health and Safety. International Labor Organisation, Genève. Available on website <http://www.ilo.org/oshenc/part-i/sensory-systems> consulted 2013 sept 25th.
- Schreider J and J Hutchens. (1980). Morphology of the guinea pig respiratory tract. *Anat Rec*; 196: 313-321.
- Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. (2003). Differences in nasal irritant sensitivity by age, gender, and allergic rhinitis status. *Int Arch Occup Environ Health*; 76(8): 577-583.
- Stephens RJ, Sloan MF, Evans MJ, Freeman G. (1974). Alveolar type I cell response to exposure to 0.5 ppm O<sub>3</sub> for short periods. *Exp Mol Pathol*; 20(1): 11-23.
- Tarlo SM and Broder I. (1989). Irritant-induced asthma. *Chest*; 96(2): 297-300.
- Tenney SM, Remmers JE. (1963). Comparative quantitative morphology of the mammalian lung: diffusing area. *Nature (London)*; 197: 54-56.
- Tyler WS, Tyler NK, Last JA. (1988). Comparison of daily and seasonal exposures of young monkeys to ozone. *Toxicology*; 50: 131-144.
- UNECE. (2011). Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques. Quatrième édition révisée. United Nations Economic Commission for Europe, New York et Genève. 621 p.
- US-EPA. (1994). Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. Environmental Protection Agency, Washington. 409 p.
- ten Berge WF, Zwart A, Appelman LM. (1986). Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. *J Hazard Mater*; 13(3): 301-309.
- Walsh P and Bouchard M. (2002). Critères de qualité de l'air - Méthode de détermination. Gouvernement du Québec, Ministère de l'environnement. 46 p. Available on website <http://www.mddep.gouv.qc.ca/air/criteres/methodes.pdf> consulted oct. 29th, 2013.
- Yu CP and Xu GB (1987). Predictive models for deposition of inhaled diesel exhaust particles in humans and laboratory species. *Res Rep Health Effects Instit*; 10: 3-22.
- WHO. (2001). Integrated risk assessment: report for the WHO/UNEP/ILO international programme on chemical safety. World Health Organisation, Geneva. Available on website <http://apps.who.int/iris/handle/10665/67358> consulted oct 29th, 2013.

Le Comité d'Experts Spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » a adopté le « Document repère pour l'établissement de valeurs limites applicables en milieu professionnel pour les agents chimiques ayant un effet uniquement irritant ou corrosif » dans sa totalité le 10 octobre 2013 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

Au nom des experts du CES

François Paquet,

**Le président du CES**

---

## **ANNEXES**

---

## Annexe 1 - Suivi des actualisations du rapport

---

Date	Version	Description de la modification
10/10/2013	01	Version validée par le CES VLEP
10/01/2014	02	<p>Chapitre 4. « Elaboration des valeurs limites d'exposition » intégration d'une note de bas de page : <i>Le terme « facteurs d'ajustement » peut également retrouvé sous le terme facteurs de sécurité ou facteurs d'incertitude, ou facteur d'évaluation selon le domaine d'expertise. Ces différents termes peuvent être employés indifféremment dans d'autres documents de l'Anses. Ils recouvrent à la fois l'incertitude et la variabilité inhérente à l'extrapolation des données lors de l'élaboration de valeur de référence.</i></p> <p>Chapitre 6.2.2 « Corrections dosimétriques animal/homme pour les gaz » Modification des équations renseignées pour la région extra-thoracique, la région trachéo-bronchique et la région pulmonaire suite à vérification dans le document cité en référence (US-EPA, 1994).</p>



## Annexe 2 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

### RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

<b>IF</b>	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
<b>IP-A</b>	Interventions ponctuelles : autres
<b>IP-AC</b>	Interventions ponctuelles : activités de conseil
<b>IP-CC</b>	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
<b>IP-RE</b>	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
<b>IP-SC</b>	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, <i>etc.</i>
<b>LD</b>	Liens durables ou permanents
<b>PF</b>	Participation financière dans le capital d'une entreprise
<b>SR</b>	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
<b>SR-A</b>	Autres liens sans rémunération)
<b>VB</b>	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

### POUR LE COMITE D'EXPERT SPECIALISE « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VLEP A DES AGENTS CHIMIQUES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE (CES VLEP – CONFIGURATION 2010-2013)

NOM	Prénom <i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :		
<b>AMZAL</b>	<b>Billy</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	13/07/2010 12/01/2012 04/04/2013
Analyse Anses :	/	
<b>BARIL</b>	<b>Marc</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 12/01/2012 17/12/2012
Analyse Anses :	/	
<b>BERODE</b>	<b>Michèle</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	11/10/2010 12/01/2012 22/11/2012

<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>BINET</b>	<b>Stéphane</b> Aucun lien déclaré	23/02/2010 12/01/2012 02/04/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>BRETON</b>	<b>Patrick</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	02/07/2010 12/01/2012 09/11/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>ELGHISSASI</b>	<b>Fatiha</b> Aucun lien déclaré	02/03/2010 12/01/2012 03/04/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>FALCY</b>	<b>Michel</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18/02/2010 12/01/2012 02/07/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>FONTANA</b>	<b>Luc</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	18/02/2010 12/01/2012 02/07/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>IWATSUBO</b>	<b>Yuriko</b> Aucun lien déclaré	24/02/2010 08/02/2011 12/01/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>LEPOITTEVIN</b>	<b>Jean-Pierre</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	31/01/2011 12/01/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>PAQUET</b>	<b>François</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 12/01/2012 23/10/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>PERSOONS</b>	<b>Renaud</b> <b>IP</b> Aucun lien déclaré	16/02/2010 12/01/2012 07/11/2012
<b>Analyse Anses :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
<b>PILLIERE</b>	<b>Florence</b> Aucun lien déclaré	21/02/2011 12/01/2012 05/11/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>VERNEZ</b>	<b>David</b> <b>LD</b> membre du comité scientifique de la Commission MAK (commission VME Suisse) (depuis 2010 – Pas de rémunération)	26/01/2011 12/01/2012 22/02/2013
<b>Analyse Anses :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
<b>VIAU</b>	<b>Claude</b> <b>LD</b> <b>Expert ACGIH (depuis 2003 – Pas de rémunération)</b>	29/07/2010 12/01/2012 26/11/2012

<b>Analyse Anses :</b>	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport au champ de la saisine	
<b>VINCENT</b>	<b>Raymond</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	23/02/2010 12/01/2012 28/03/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>VYSKOCIL</b>	<b>Adolf</b> Aucun lien déclaré	05/02/2010 27/10/2012 12/01/2012
<b>Analyse Anses :</b>	/	

---

**POUR LE GROUPE DE TRAVAIL « EFFETS SANITAIRES » PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE**


---

<b>NOM</b>	<b>Prénom</b> <b>Rubrique de la DPI</b> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	<b>Date de déclaration des intérêts</b>
<b>Analyse Anses :</b>		
<b>BARIL</b>	<b>Marc</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	24/02/2010 17/12/2012 16/07/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>BINET</b>	<b>Stéphane</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	23/02/2010 02/04/2013 26/08/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>CANU</b>	<b>Irina</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	01/07/2011 02/08/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>DUPLAINE</b>	<b>Carole</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	05/07/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>LAURENT</b>	<b>Christian</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	02/07/2011 29/08/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>LAURIOLA</b>	<b>Paolo</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	07/02/2011 11/01/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>MAISONNEUVE</b>	<b>Caroline</b> Démission le 12/02/2013 Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	10/01/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>MATRAT</b>	<b>Mireille</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/01/2011
<b>Analyse Anses :</b>	/	
<b>PARISELLI</b>	<b>Fabrizio</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la	10/01/2011 05/02/2013

<b>Analyse Anses :</b>	saisine /	
<b>PAYAN</b>	<b>Jean-Paul</b> Aucun lien déclaré par rapport au champ de la saisine	26/01/2011 26/08/2013
<b>Analyse Anses :</b>	/	

## Annexe 3 – Liste des substances à évaluer

Les 20 substances à évaluer sont :

- 1) Acide acétique (R36/38)
- 2) Acide bromhydrique (R34 ; R37)
- 3) Acide nitrique (R8; R35)
- 4) Chlore (R23 ; R36/37/38 ; R50)
- 5) Trifluorure de Bore (R35; R26)
- 6) n-Butylamine (R35 ; R20/21/22)
- 7) Trifluorure de Chlore (R8 ; R23; R35)
- 8) o-Chlorobenzylidène malononitrile
- 9) Chlorure de cyanogène (R26; R35)
- 10) Hydroxyde de potassium (R22 ; R35)
- 11) Trichlorofluorométhane (R20, R59,)
- 12) Ethylène chlorohydrine (R26/27/28)
- 13) Ethylidène norbornène
- 14) Hexylèneglycol (R36/38)
- 15) Peroxyde de méthyléthylcétone (R22, R34)
- 16) L'alcool n-butylique (R10, R22, R37/38, R41,R67)
- 17) L'anhydride acétique (R10/20 ; R22/34)
- 18) La méthylamine (R12; R20; R37/38-4)
- 19) La triméthylamine (R12/20/37 ; R38/41)
- 20) Terphényles

## Annexe 4 – Paramètres physiologiques nécessaires à l'estimation du facteur d'ajustement dosimétrique

**Tableau 3 : Surface des voies respiratoires de différentes espèces (EPA 1994)**

Espèces	Surface extrathoracique (cm <sup>2</sup> )	Surface trachéo-bronchique (cm <sup>2</sup> )	Surface alvéolaire (m <sup>2</sup> )
Cobaye	30	200	0,90
	Schreider and Hutchens (1980)	Schreider and Hutchens (1980)	Tenney and Remmers (1963)
Hamster	14 <sup>a</sup>	20	0,30
		Yu and Xu (1987)	Lechner (1978)
Lapin	30	300	5,90
	Kliment (1973)	Kliment (1973)	Gehr et al. (1981)
Rat	15 <sup>b</sup>	22,5	0,34
	Gross et al. (1982)	Mercer et al. (1994a)	Mercer et al. (1994b)
	3	3,5	0,05
Souris	Gross et al. (1982)	Mercer et al. (1994a)	Geelhaar and Weibel (1971), Mercer et al. (1994b)
	200	3200	54
Homme	Guilmette et al. (1989)	Mercer et al. (1994a)	Mercer et al. (1994b)

<sup>a</sup> Aucune donnée sur la surface extratoracique du hamster n'a été identifiée dans la littérature. Cette valeur est estimée sur la base d'une similitude des surfaces respiratoires entre le rat et le hamster.

<sup>b</sup> Données non publiées de la surface qui s'étend au delà des cornets ethmoïdaux.

Les volumes minutes (MV) pour différents animaux de laboratoire ont été calculés à partir du poids corporel (PC en kg) selon l'équation suivante (EPA, 1994)

$$\ln (MV) = b_0 + b_1 \cdot \ln (PC)$$

Les paramètres spécifiques de chaque espèce  $b_0$  et  $b_1$  ont été déterminés de manière empirique

**Tableau 4 : Paramètres  $b_0$  et  $b_1$  nécessaires à l'estimation du volume minute (MV) basé sur le poids corporel (EPA 1994)**

Espèces	$b_0$	$b_1$
Cobaye	-1,191	0,516
Hamster	-1,054	0,902
Lapin	-0,783	0,831
Rat	-0,578	0,821
Souris	0,326	1,050

Tableau 5 : poids corporel de différentes espèces (ECHA, 2012)

<b>Espèce</b>	<b>Poids corporel (kg)</b>
<b>Souris</b>	0,03
<b>Rat</b>	0,250
<b>Hamster</b>	0,11
<b>Cobaye</b>	0,8
<b>Lapin</b>	2
<b>Singe rhesus</b>	4,0
<b>Chien</b>	18
<b>Homme</b>	70









Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31 avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)