



# Valeurs limites d'exposition professionnelle

Le chrome  
M Falcy, INRS P/EAM

- ▶ Méthodologie d'élaboration des VLEP
- ▶ Application au chrome

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

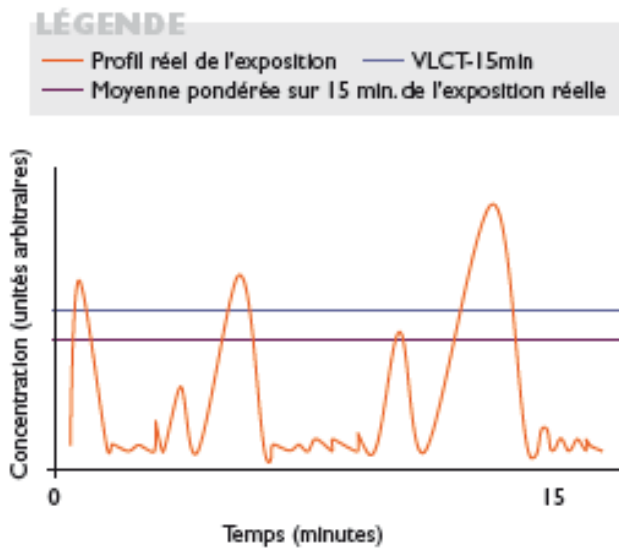
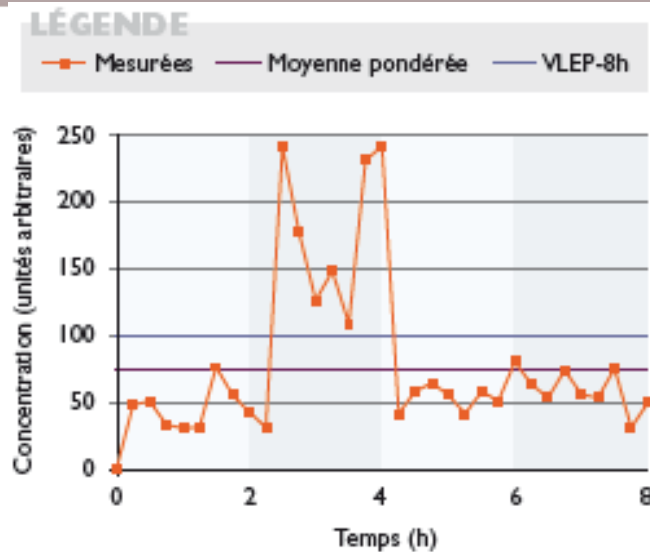
- ▶ Évaluation scientifique (évaluation de risque)
  - > **Elaboration d'un rapport**
  - > **Détermination de la VLEP (8h), VLCT, méthode d'analyse, IBE, Mention peau**
- ▶ Evaluation administrative (gestion de risque)
  - > **Proposition de valeur par l'administration**
  - > **Discussion par les partenaires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

# ■ Missions du CES-VLEP(1/3)

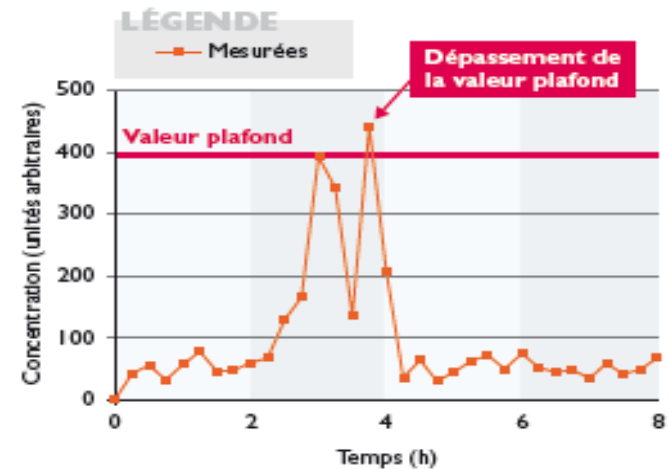
- ▶ **Pour chaque substance inscrite au programme de travail, élaborer des recommandations sous forme de rapports avec plusieurs aspects à traiter:**
  - > **Évaluation des effets sanitaires des agents chimiques dans l'atmosphère des lieux de travail**
  - > **Evaluation des Indicateurs Biologiques d'Exposition et de la pertinence d'une valeur limite Biologique**
  - > **Évaluation des méthodes de mesure existantes et leur adéquation au milieu professionnel**

# ■ Les valeurs limites atmosphériques

VLEP (8h)



VLCT (15 min)



Valeur plafond

Il doit permettre :

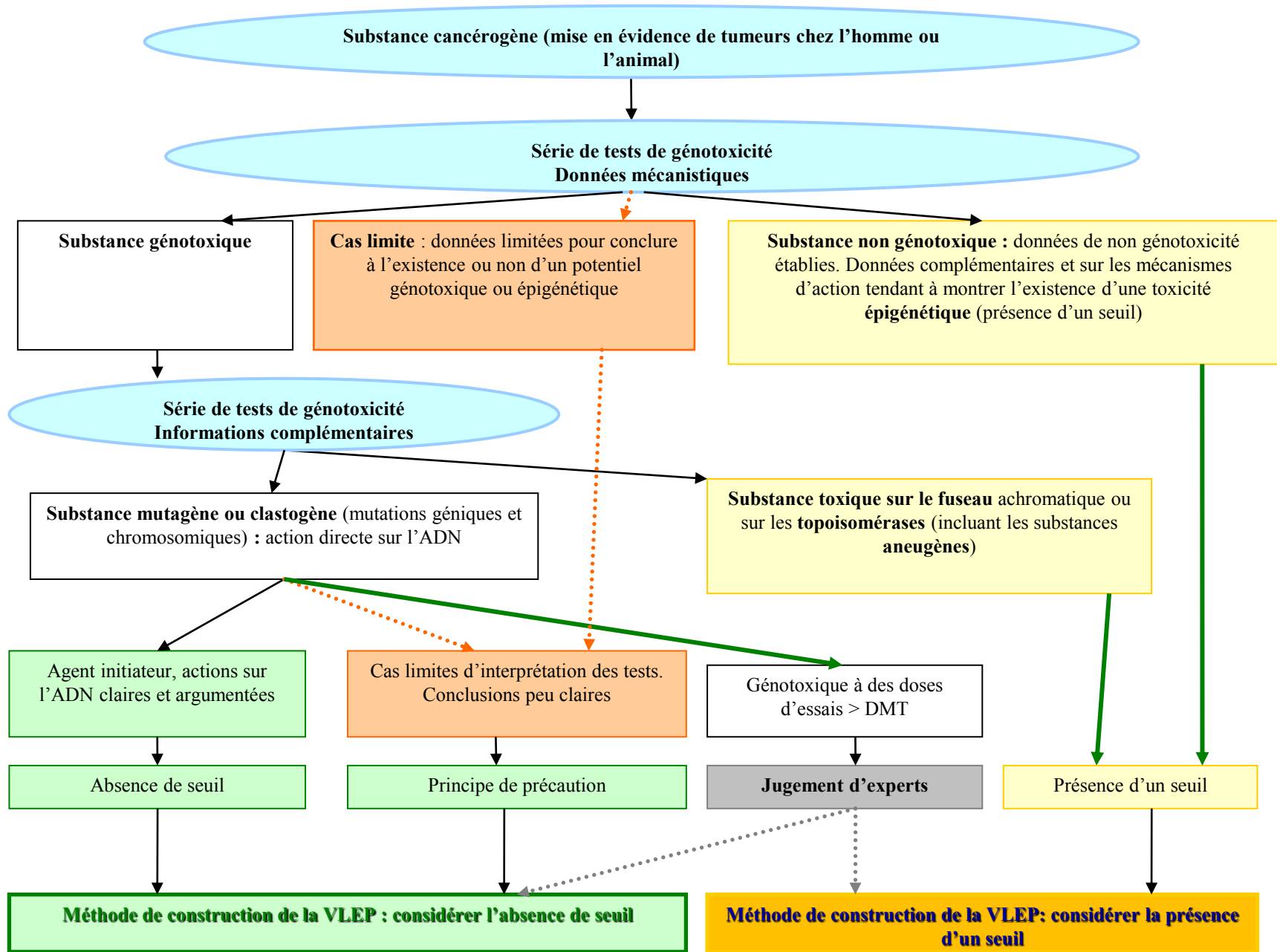
- d'établir un profil toxicologique

- d'identifier les dangers de la substance à partir d'études établissant une relation causale entre l'exposition et la survenue d'un ou plusieurs effets sur un organisme vivant

- d'établir une relation dose/effet

# ■ Etape fondamentale

- ▶ Déterminer si la substance agit par un mécanisme à seuil ou sans seuil d'effet (cancérogène) :
  - > **Les effets à seuil sont ceux qui ne se produisent qu'au-dessus d'un certain niveau d'exposition. Un seuil toxicologique peut être défini comme une dose au-dessous de laquelle aucun effet nocif ne se produit dans l'organisme exposé.**
  - > **les substances dont l'effet critique est dépourvu de seuil (cette hypothèse est réservée à la mutagenèse et à la cancérogenèse génotoxique), on présume qu'elles peuvent présenter un danger pour la santé humaine quel que soit le degré d'exposition; il ne convient donc pas de calculer une dose en deçà de laquelle on ne prévoit pas observer d'effets nocifs.**





# Cas d'un mécanisme à seuil d'effet

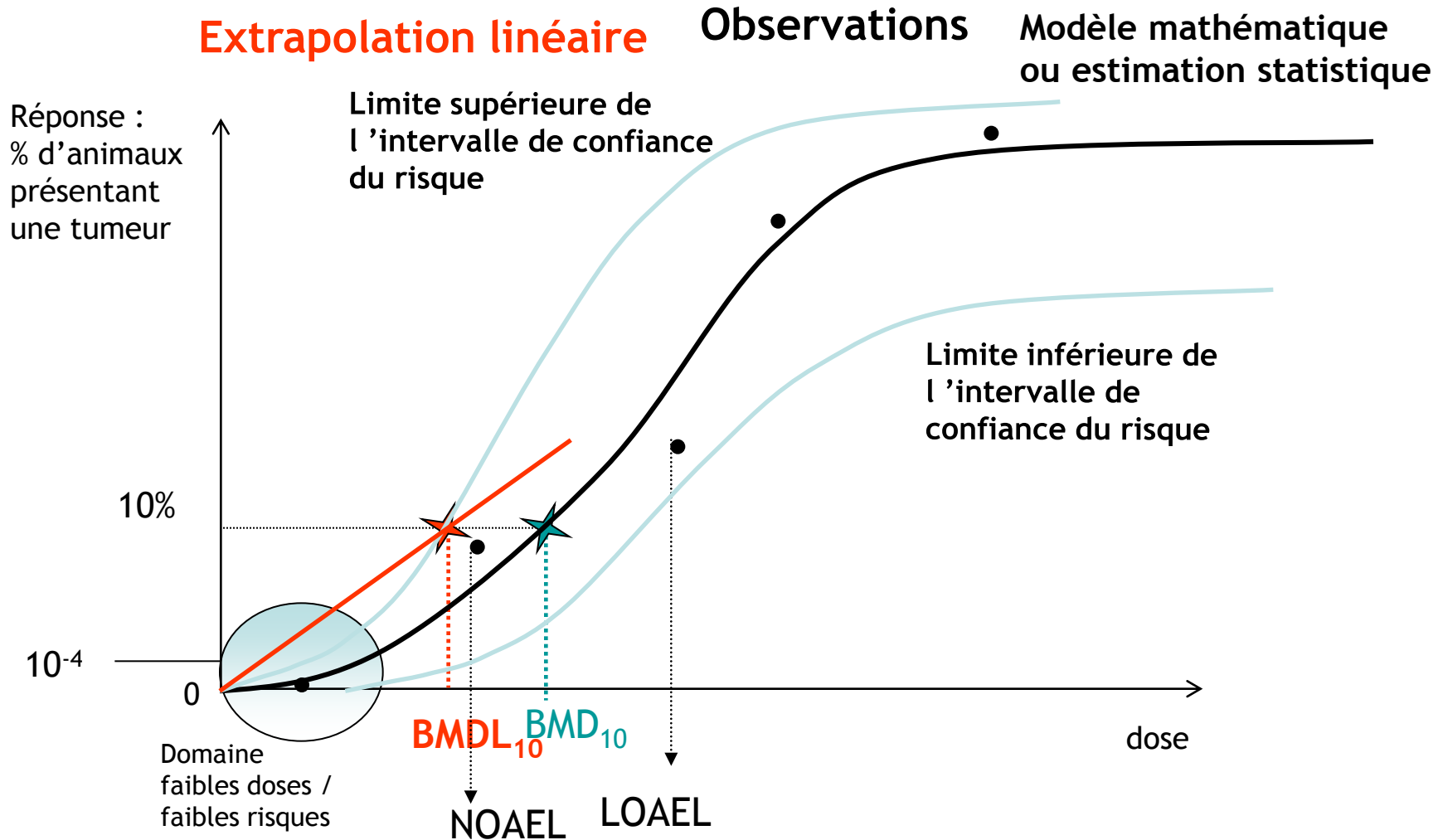
- ▶ Pour l'effet critique retenu :
  - > **Déterminer une dose critique (BMD, NOAEL, LOAEL)**
  - > **Evaluer la nécessité de fixer une valeur limite d'exposition court terme (VLCT-15-min)**
  - > **Etablir la valeur numérique d'une VLEP pondérée sur 8 heures en utilisant des facteurs de sécurité adaptés**
- ▶ Les facteurs de sécurité tiennent compte
  - > **De différences inter-espèces, intra-espèce, de voie et de durée d'administration, d'importance d'effet, de validité de l'essai...**
  - > **Peuvent varier de 1 à 10 000**

- ▶ évaluer la robustesse des données pour estimer la possibilité de conduire une évaluation quantitative des risques sanitaires
- ▶ si les données sont suffisamment solides, choisir un modèle mathématique pour associer des concentrations en substance toxique à des niveaux de risques individuels fixés respectivement à  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$

## Cas d'un mécanisme sans seuil d'effet (2/2)

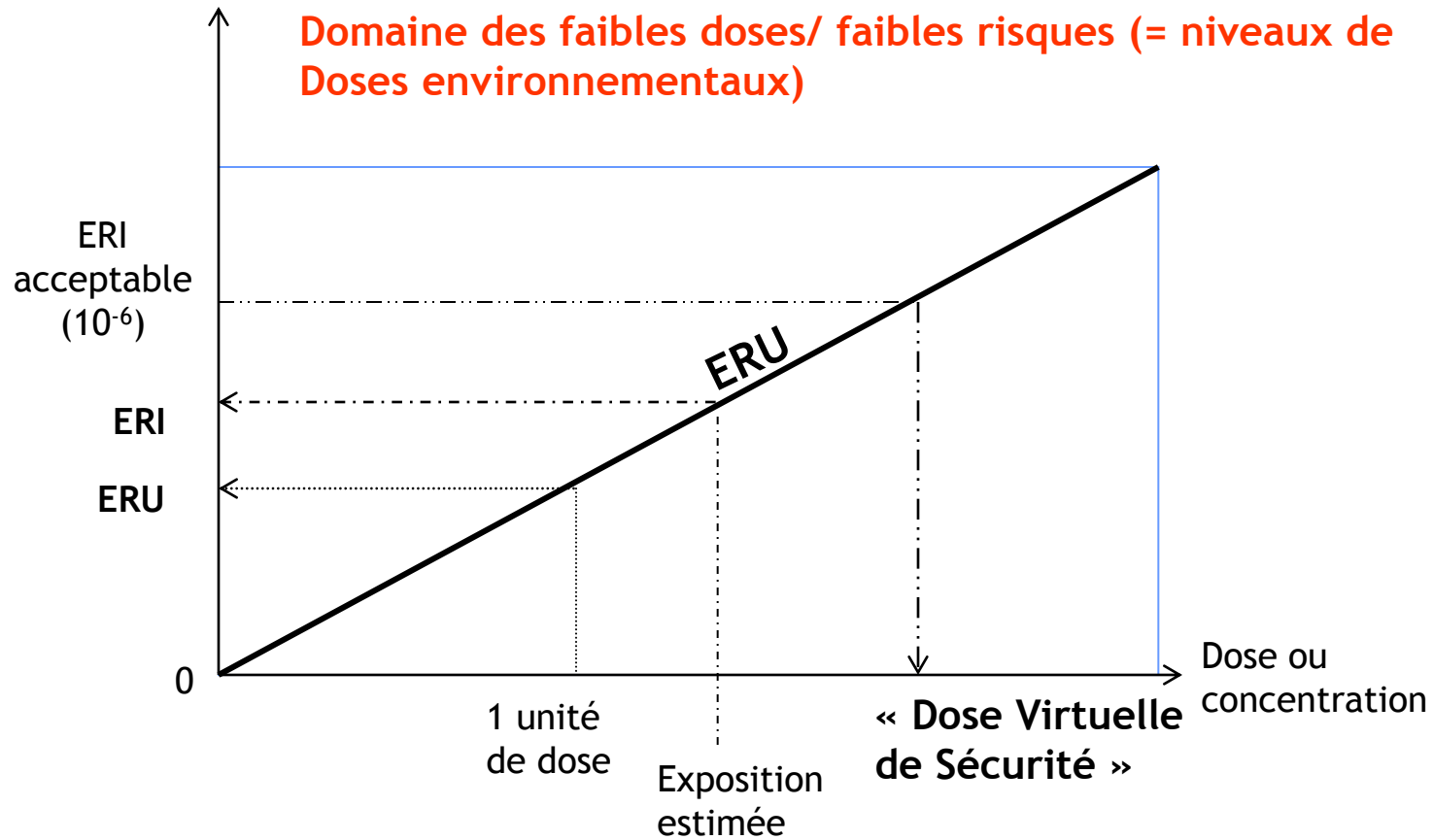
- ▶ si la base de données est jugée insuffisante, choisir un effet critique sur lequel sera basée une VLEP dite pragmatique qui a pour but de réduire l'exposition mais en aucun cas de protéger de l'effet critique sans seuil identifié.

# Extrapolation linéaire à partir d'un POD (1)



# Extrapolation linéaire à partir d'un POD (2)

Excès de risque  
pour un effet donné



# ■ Excès de risque unitaire (ERU)

- ▶ Cas des toxiques sans seuil
  - > **Si possible à partir des données épidémiologiques évaluation d'une concentration sans effet important**
  - > **Sinon utilisation d'un facteur de sécurité élevé**
- ▶ Couramment utilisé
  - > **Environnement : augmentation de risque de  $1/10^5$**
  - > **Professionnel : augmentation de risque de  $1/10^3$  ou  $1/10^4$**



## ■ Difficultés

---

- ▶ Etablissement de valeurs très basses
  
- ▶ Impossibilité de dosage

- ▶ Deux états d'oxydation principaux :
  - > **Chrome III**
  - > **Chrome VI**
- ▶ Utilisations industrielles
  - > **Cr 0, Cr III et Cr VI**



# ■ Utilisations des dérivés hexavalents du chrome

- ▶ Trioxyde de chrome
  - > **Traitements de surface, chromage électrolytique**
  - > **Produits de traitement du bois**
  - > **Fabrication de catalyseurs, de pigments**
  - > **Fabrication du dioxyde de chrome**
- ▶ Chromates et dichromates de sodium et potassium
  - > **Fabrication de pigments et colorants**
  - > **Fabrication de composés du chrome**
  - > **Formulations de produits de traitement de surface**
  - > **Agent mordant pour coloration textile**
  - > **Inhibiteur de corrosion**
  - > **Oxydant pour fabrication du chrome métal**
- ▶ Chromate de zinc
  - > **Peintures anticorrosion**

## ■ VLEP du chrome hexavalent

Pays	Nature	Valeur
France	VLEP 8h	0,05 mg Cr/m <sup>3</sup>
Pays -bas	TWA	0,025 mg Cr/m <sup>3</sup>
Danemark	TWA – 8h	0,005 mg Cr/m <sup>3</sup>
Etats Unis		
OSHA	TWA	0,005 mg/m <sup>3</sup>
ACGIH	TLV-TWA	0,05 (hydrosoluble) 0,01 (insoluble)
NIOSH	REL-TWA	0,001 mg Cr/m <sup>3</sup>

## ■ VTR du chrome VI (Fiche Inéris)

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Effet à seuil	Chrome (VI)	US-EPA	Orale	900	RfD = $3 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j	2008
	Chrome (VI) aérosol	US-EPA	Inhalation	90	RfC = $8 \cdot 10^{-6}$ mg/m <sup>3</sup>	2008
	Chrome (VI) particules	US-EPA	Inhalation chronique	300	RfC = $1 \cdot 10^{-4}$ mg/m <sup>3</sup>	2008
		ATSDR	Inhalation subchronique	30	MRL = $1 \cdot 10^{-3}$ mg/m <sup>3</sup>	2008
Effet sans seuil	Chrome (VI)	OEHHA	Orale	-	ERU <sub>o</sub> = 0,42 (mg/kg/j) <sup>-1</sup>	2008
	Chrome (VI)	OMS	Inhalation	-	ERU <sub>i</sub> = $4 \cdot 10^{-2}$ (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup>	2008

## ■ VTR du chrome III (Fiche Inéris)

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Effet à seuil	Chrome (III) Sels insolubles 16065-83-1	US-EPA	orale	1000	RfD = 1,5 mg/kg/j	2008
	Chrome (III) Sels solubles	RIVM	Orale	100	TDI = $5 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j	2008
	Chrome (III) métal et sels insolubles	RIVM	Inhalation	10	TCA = $6 \cdot 10^{-2}$ mg/m <sup>3</sup>	2008

## ■ Toxicité du chrome VI

- ▶ Uniquement les effets par inhalation
- ▶ Uniquement les effets cancérogènes décrits
- ▶ Nombreuses études chez l'homme
- ▶ Bases de la VLEP

- ▶ Absorption possible par inhalation
  - > **Chrome VI > Chrome III**
  - > **20 à 30 % d'absorption**
- ▶ Distribution (exposition professionnelle)
  - > **ganglions lymphatiques, les poumons, la rate, le foie, les reins et le cœur**
  - > **cerveau, paroi du pharynx, poumons, foie, aorte, reins, muscles abdominaux, glandes surrénales, moelle osseuse du sternum, peau abdominale : 10 ans après arrêt de l'activité**
- ▶ Métabolisation : Réduction du chrome VI en chrome III
  - > **Réduction extracellulaire (salive, sucs gastriques, ...)**
  - > **Réduction intracellulaire**
- ▶ Excrétion
  - > **Urines et fèces**
  - > **Élimination triphasique (heure, jour, année)**

- ▶ Effets aigus
  - > **Irritation respiratoire**
- ▶ Effets respiratoires
  - > **Rhinorrhée, atrophie de la muqueuse nasale,**
  - > **Ulcération nasale, perforation de la cloison**
  - > **Bronchopathies, pneumoconiose**
- ▶ Effets dermatologiques
  - > **Ulcérations cutanées**
- ▶ Effets sensibilisants
  - > **Cutané : eczéma, conjonctivites**
  - > **Respiratoire : rhinite, asthme**
- ▶ Effets sur la reproduction
  - > **Fertilité (quelques effets sur les spz), développement (rien)**
- ▶ Autres effets non cancérogènes
  - > **Gastro-intestinal, cardiovasculaire, hématologique, hépatique, rénale**

- ▶ Effet mutagène du chrome lié à l'apparition de radicaux libres réactifs
  - > interactions entre ces molécules et l'ADN
  - > dommages sur la structure de l'ADN
- ▶ Dommages les plus fréquents du chrome sur le matériel génétique
  - > des ruptures des brins d'ADN
  - > des pontages ADN-protéines
  - > des pontages interbrins ADN-ADN
  - > des adduits ternaires chrome-ADN
  - > des aberrations chromosomiques
- ▶ Effets observés dans quelques cohortes professionnelles
  - > Aberrations chromosomiques
  - > Echange de chromatides sœurs
- ▶ Au total
  - > génotoxique : direct, indirect ?
  - > Selon méthodologie cancérogène sans seuil



## ■ Effets cancérogènes du Cr VI

- ▶ Données épidémiologiques quantifiées

Population étudiée	Cancer des organes respiratoires		Autres cancers		Auteurs
	Localisation	Risque relatif estimé	Localisation	Risque relatif estimé	
7 usines de chromage ; employés actifs de 1930 à 1947 morts	Système respiratoire	20,7	Tractus digestif Région orale incluse dans le système respiratoire	2,0 5,4*	Machle et Gregorius (1948)
7 usines de chrome ; employés actifs de 1940 à 1950 ; 5222 personnes / an	Système respiratoire excepté le larynx	14,3*	Autres Sites	1,0 (ns)	Brinton <i>et al.</i> (1952) ; Gafafer (1953)
Examen de santé, 897 salariés	Poumons/ bronches	53,6 (rapport général)			Gafafer (1953)
Trois usines ; hommes employés de 1937 à 1940, et examinés de 1941 à 1960	Système respiratoire	9,4*	Tractus digestif	1,5 (ns)	Taylor (1966) ; Enterline (1974)
290 cas près d'usines de chrome	Poumons	10,45	-	-	Baetjer (1950a, b)
Usines de chromage; employés un an ou plus de 1931 à 1937 ; tous les postes relatifs à l'exposition au chrome soluble et insoluble, le temps d'exposition en mois	Poumons	-	-	-	Mancuso et Hueper (1951) ; Mancuso (1975)

Usine de chromage, 2 101 (réduit à 1 803) salariés initialement employés 3 ou 4 mois entre 1945 et 1977	Poumons	2,0*	Tractus digestif	0,60	Hayes <i>et al.</i> , (1979)
			Autre	0,40	
3 usines de chromage, employés de 1949 à 1955	Poumons	3,6*	Tous les autres		Bidstrup et Case (1956)
Mêmes usines que celles étudiées par Bidstrup et Case (1956), de 1948 à 1977, 2715 hommes	Poumons	2,4*	Tous les autres	1,2 (ns)	Alderson <i>et al.</i> (1981)
	Cancer nasal	7.1		*	
Deux usines de chromage, 1140 salariés employés plus d'un an entre 1934 et 1979	Poumons	2,1*	Estomac	0,94 (ns)	Korallus <i>et al.</i> (1982)
Usine de production de chrome (VI) et (III) 94 travailleurs exposés entre 1 et 28 ans	Cancers du tractus respiratoire	9,2*	Estomac	1,0	Satoh <i>et al.</i> (1981)
	1-10 ans d'exposition	4,2*			
	11-20 ans d'exposition	7,5*			

	$\geq 21$ ans d'exposition	1,5*			
273 producteurs de chromate, 1947-73, observés de 1960 à 1982	Poumons	18,3*	Tractus digestif	0,9	Watanabe et Fukuchi (1984)
540 producteurs de chromage employés pendant 10 ans ou plus, 1948-85	Poumons	2,2*	Plèvre	30*	De Marco <i>et al.</i> (1988)
	Larynx	2,9			
	<i>Forte exposition</i>	4,2*			
	Plèvre	30			
Travailleurs dans une usine de chromate pendant 19 à 32 ans	Région nasale	-	-	-	Satoh <i>et al.</i> , 1994
Travailleurs noirs et blancs dans une usine de production de chrome entre 1937 et 1971	Poumons	Blancs : 1,51	Vessie	-	Rosenman et Stanbury, 1996
	Cavité nasale	Noirs : 1,34			
5000 travailleurs Collecte pendant 15 ans	Poumons	Non précisé	Cancers hors cancers cutanés	-	Pastides <i>et al</i> (1994)
Usines de chromage; 332 employés un an ou plus de 1931 à 1937 suivi jusqu'en 1993	Poumons	- Non précisé	-	-	Mancuso, 1997a (chromium as an industrial carcinogen part1)

Usines de chromage; 482 employés après 1940 et suivis jusqu'en 1997	Poumons	SMR = 239	Cancers autres que respiratoires	SMR= 104	Crump <i>et al.</i> (2003) Luippold <i>et al.</i> (2003)
2357 hommes employés entre 1950-1974 suivi jusqu'en 1992	Poumons	1,80	-	-	Gibb <i>et al.</i> (2000b)
2357 hommes employés entre 1950-1974	Poumons	Blancs : SMR = 1,85 Non Blancs : SMR = 1,87	-	-	Park <i>et al.</i> (2004)
46 études de janvier 1966 à octobre 2004	Poumons	SMR = 141	Estomac Prostate Reins SNC Moelle osseuse	SMR = 113 SMR = 114 (ns) SMR = 112 (ns) SMR = 88 (ns) SMR = 111 (ns)	Cole et Rodu (2005)
2357 hommes employés entre 1950-1992	Poumons	-	-	-	Park et Stayner (2006)

## ■ Au total deux cohortes retenues

### ▶ Painesville (Ohio) - Luippold

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

### ▶ Baltimore (Maryland) - Gibb

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

	Cohorte Painesville						
	Cohorte Mancuso, 1975, 1997				Cohorte Liuppold, 2003		
	US EPA 1984	KS Crump 1995	Decos 1998	Goldbolm 2006	Crump 2003	Environ 2003	Goldbolm 2006
<b>Excès de risque à 1 µg Cr(VI)/m<sup>3</sup> (nb de décès pour 1000)</b> [intervalle de confiance à 95%]	1,8	5,8-8,9	2	5,9	2,1 [1,3-2,9]	2,2 [1,3-3,5]	3
<b>Source bibliographique</b>	Niosh 2008	Niosh 2008	Niosh 2008	Oui	Oui	Osha 2006	Oui
<b>Lien avec l'industrie du chrome (financement)</b>	Non	?	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>Détails du modèle (modèle mathématique et population d'origine pour taux de mortalité et cancer du poumon)</b>				Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population de référence des Pays-Bas	Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population générale USA	Modèle linéaire, risque relatif, population de référence de l'Ohio	Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population de référence des Pays-Bas
<b>Caractéristiques de l'exposition pour la construction de la table de survie</b>	Calculs effectués pour une exposition environnementale et ajustement sur exposition professionnelle				Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 100 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 89 ans

■ Estimation du risque d'excès (relatif) de décès par cancer du poumon pour 1000 travailleurs à partir de la cohorte Luippold et sur la base des coefficients d'exposition de Crump (rapport Osha, 2006)

Niveau d'exposition ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	0,25	0,5	1	5	10	20	52
Estimation du risque relatif pour 1000 [intervalle 95%]	0,52 [0,31-0,79]	1 [0,62-1,6]	2,1 [1,2-3,1]	10 [6,2-15]	21 [12-31]	41 [21-60]	101 [62-147]



Cohorte Baltimore					Méta-analyse Steenland, 1996
Cohorte Hayes, 1979,1989		Cohorte Gibb, 2000			
Gibb 1986	KS Crump 1995	Park 2004	Goldbolm 2006	Environ 2003	ICDA 1997
1,4	1,8	6 [3-12]	16,4	9,1 [4-16]	0,1-0,6
Niosh 2008 Oui	Niosh 2008 ?	Oui Non	Oui Non	Osha 2006 Non	Scoel 2004 Oui
		Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population de référence des USA	Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population de référence des Pays-Bas	Modèle linéaire, risque relatif, population de Baltimore	
		Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 85 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 89 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 100 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 85 ans

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

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

- ▶ Si on considère une courbe linéaire (forme  $y=ax+b$ ) entre les concentrations  $0,25 \mu\text{g.m}^{-3}$  et  $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ , on peut calculer, à partir des valeurs centrales des intervalles de confiance, les paramètres pour estimer les concentrations en fonction des excès de risque. L'équation est alors :
  - >  $y = 0,116x + 0,024$
  - > Si  $y=1/1000$  alors  $x=0,14 \mu\text{g.m}^{-3}$
  - > Si  $y=1/10000$  alors  $x=0,04 \mu\text{g.m}^{-3}$
  - > Si  $y= 1/100000$  alors  $x=0,02 \mu\text{g.m}^{-3}$
- ▶ Si on renouvelle les calculs sur l'intervalle de concentration de  $0,25$  à  $1 \mu\text{g/m}^{-3}$ , l'équation devient alors :
  - >  $y = 0,11x - 0,004$
  - > Si  $y=1/1000$  alors  $x= 0,11 \mu\text{g.m}^{-3}$
  - > Si  $y=1/10000$  alors  $x= 0,007 \mu\text{g.m}^{-3}$
  - > Si  $y=1/100000$  alors  $x= -0,0029 \mu\text{g.m}^{-3}$
- ▶ Ainsi, l'influence du paramètre  $b$  est prépondérante à partir du risque  $10^{-4}$ , ce qui rend aléatoire une extrapolation à l'origine pour estimer des risques inférieurs à cette valeur.

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

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

Ceci correspond à :

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

## ■ Conclusions chrome VI

- ▶ Effet critique sans seuil
  - > **généotoxiques et mutagènes conduisant à des effets cancérogènes.**
- ▶ Etude épidémiologique retenue
  - > **cohorte de travailleurs dans l'industrie du Chromage**
- ▶ Modèle linéaire (excès de risque relatif)
  - > **choisi car s'ajustant mieux aux données.**

## ■ Conclusions chrome VI

- ▶ **Scénario d'exposition** (8 heures/jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an, pendant 45 ans de 20 à 65 ans, en exposition cumulée) :
  - > **0,1 µg Cr VI / m<sup>3</sup> pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10<sup>-3</sup>**
  - > **0,01 µg Cr VI / m<sup>3</sup> pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10<sup>-4</sup>**
- ▶ Valeur retenue par la DGT:
  - > **1 µg/m<sup>3</sup>**
- ▶ **mention « Peau »: oui.**
  - > **Calcul d'une contribution de la voie cutanée supérieure à 10% pour des niveaux d'expositions correspondant à la valeur limite recommandée par le NIOSH (REL-TWA= 1 µg/m<sup>3</sup>)**

## ■ Conclusions

- ▶ Valeur basse difficile à tenir
- ▶ Basée sur l'excès de risques dans l'industrie du chromage
- ▶ Non prise en compte des effets de pics dans les cohortes
- ▶ Validité sur d'autres activités ?
  - > **Soudage**
  - > **Importance de la spéciation**
- ▶ IBE en cours d'élaboration
  - > **Meilleure surveillance des expositions**