



RECOMMANDATIONS EN VUE DE LA RÉVISION DES VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE (VLEP) POUR LES ROUSSIÈRES DITÉS SANS EFFET SPÉCIFIQUE (PSÉS)

**CONGRÈS NATIONAL DE MÉDECINE & SANTÉ AU TRAVAIL
STRASBOURG 2022**

Pauline Guillou

Unité d'évaluation des valeurs de référence et des risques liés aux substances chimiques

Direction de l'évaluation des risques

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

Contexte des travaux

Valeurs réglementaires en vigueur à la date de l'expertise (décret n°84-1093 du 7 décembre 1984)

- Poussières totales : 10 mg.m⁻³
- Poussières alvéolaires : 5 mg.m⁻³

Pourquoi réviser ces valeurs ?

- profondes évolutions des connaissances depuis leur fixation ;
- correspondent à des **empoussièrtements** considérés désormais comme **excessifs** par les professionnels en matière d'hygiène et de sécurité ;
- aucune base toxicologique ou épidémiologique motivée n'a pu être retrouvée pour les supporter.
- révision recommandée par l'Anses en **septembre 2015** dans son avis relatif à la **pollution chimique de l'air des enceintes ferroviaires souterraines (EFS) et des risques sanitaires associés chez les travailleurs**

• Demande de mise en priorité → recommandation de nouvelles VLEP sur la base d'une analyse critique des rapports et expertises scientifiques internationaux déjà existants → **Choix de valeur**

Définitions



PSES : poussières ne présentant pas d'effets autres que ceux liés à une surcharge pulmonaire

Les PSES présentent les caractéristiques suivantes :

- insolubilité ou très faible solubilité ;
- ne présentent pas d'activité de surface (ex. propriété oxydo-réductrice ou catalytique telle que la génération de ROS) ;
- ne sont en particulier ni cytotoxiques, génotoxiques, radio-actives, immunogènes ou réactives chimiquement dans le tissu pulmonaire ;
- forme particulaire et non pas fibreuse ;
- sont exclues : les particules ultrafines, les agrégats et agglomérats de particules nanométriques (y compris de même composition chimique que les PSES).

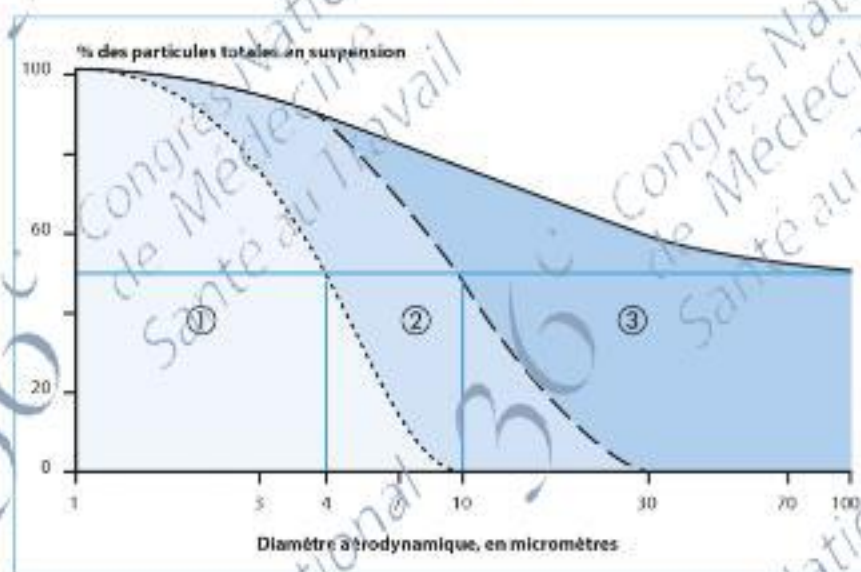
Une poussière est considérée comme PSES à défaut d'avoir pu démontrer un effet spécifique → classement transitoire susceptible d'être revu si des effets spécifiques sont démontrés.

Une PSES donnée peut avoir des effets plus marqués qu'une autre.

Définitions

Les fractions d'intérêt

- **Fraction inhalable** : correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée par le nez et par la bouche. $D_{ae50} \leq 100 \mu\text{m}$.
- **Fraction alvéolaire** : correspond à la fraction massique des particules inhalées qui pénètre dans les voies aériennes non ciliées. $D_{ae50} \leq 4 \mu\text{m}$



Toxicocinétique et Toxicité



Dépôt

- Dépendant des caractéristiques physico chimiques (densité, taille et forme des particules, tendance à l'agglomération/agrégation, granulométrie de l'aérosol) + différences anatomiques et physiologiques interindividuelles et inter-espèces → **Distribution des particules différente entre l'Homme et l'animal**

Clairance

- 2 phases : clairance mucociliaire (demi-vie de quelques heures à quelques jours) et clairance alvéolaire (demi-vie d'environ 400 jours) → **Une partie des particules déposées a donc une demi-vie d'élimination > à une journée de travail.**

Poussières inhalables

- Accumulation de poussières inhalables dans les poumons susceptible d'entraîner des désordres progressifs dont une **broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

Poussières alvéolaires

- **Surcharge pulmonaire** → Réactions inflammatoires, fibroses, faible génotoxicité et tumeurs chez le rat

Risque cancérogène non démontré chez l'Homme mais ne peut être exclu

Expertises scientifiques disponibles



Fraction inhalable

Auteur	Effet critique	Etude clé	Concentration critique	Extrapolation animal-Homme	VLEP-8h
MAK 1997	Augmentation d'environ 5% de l'incidence de la bronchite chronique	Etude chez l'Homme de la DFG (1983) réanalysée	3,8 mg.m ⁻³	Aucune	4,0 mg.m ⁻³
HSE 2003	Aucun argumentaire retrouvé				5,0 mg.m ⁻³

Valeur de la Commission MAK : seule actuellement disponible avec un fondement scientifique documenté

- Valeur seuil déterminée à partir des données d'une étude chez l'Homme pour l'atteinte de la fonction pulmonaire, correspondant à une augmentation d'environ 5 % de l'incidence de base de la bronchite chronique.
- Expositions comprenant également des poussières à effets spécifiques : valeur protectrice.

VLEP-8h = 4 mg.m⁻³

Expertises scientifiques disponibles



Fraction alvéolaire

Auteur	Effet critique	Etude clé	Concentration critique	Extrapolation animal-Homme	VLEP-8h
MAK A 2011	Réponse inflammatoire proliférative pulmonaire chez le rat	Muhle et al. (1991) (toner et TiO ₂)	NOAEC = 1 mg.m ⁻³ (toner) NOAEC = 5 mg.m ⁻³ (TiO ₂)	Modèle MPPD	0.3 mg.m ⁻³ (d=1) : Convergence des 2 approches : moyenne des 3 valeurs (0,11, 0,25 et 0,5 mg.m ⁻³)
MAK B 2011	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires < 6%	6 études rat, 6 particules ≠	$NOAEC = \frac{1\mu L}{0.29m^3} \times \frac{\rho}{\rho_{air}} \times \frac{100}{PM_{air}} \left[\frac{mg}{m^3} \right]$		
NLSH 2011	Apparition de tumeurs	3 études rat	Modélisation dose réponse avec calcul de benchmark dose	Conversion avec le ratio des surfaces pulmonaires rat/Homme	2.4 mg.m ⁻³
HSE 2003	Inflammation (<2% de granulocytes neutrophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire pour 95% de la population)	HSE, Research Report 141 (2003)	NOAEL = 4,0 mg.m ⁻³	Modèle PBPK (Tran et al, 1999)	1.3 mg.m ⁻³

Points communs :

- études animales en l'absence de relation dose/effet chez l'Homme
- effets ciblés tous en conséquence d'une surcharge pulmonaire
- hypothèse de réponse chez l'Homme identique à celle de l'animal pour une charge pulmonaire « équivalente ».

Expertises scientifiques disponibles



Fraction alvéolaire

Auteur	Effet critique	Etude clé	Concentration critique	Extrapolation animal-Homme	VLEP-8h
MAK A 2011	Réponse inflammatoire proliférative pulmonaire chez le rat	Muhle et al. (1991) (toner et TiO ₂)	NOAEC = 1 mg.m ⁻³ (toner) NOAEC = 5 mg.m ⁻³ (TiO ₂)	Modèle MPPD	0.3 mg.m ⁻³ (d=1) : Convergence des 2 approches : moyenne des 3 valeurs (0,11, 0,25 et 0,5 mg.m ⁻³)
MAK B 2011	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires < 6%	6 études rat, 6 particules ≠	$NO(A)EC = \frac{1\mu L}{0.29m^3} \times \frac{\rho}{\int v_i} \times \frac{100}{PM_{50}} \left[\frac{mg}{m^3} \right]$		
NIOSH 2011	Apparition de tumeurs	3 études rat	Modélisation dose réponse avec calcul de benchmark dose	Conversion avec le ratio des surfaces pulmonaires rat/Homme	2.4 mg.m ⁻³
HSE 2003	Inflammation (<2% de granulocytes neutrophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire pour 95% de la population)	HSE, Research Report 141 (2003)	NOAEL = 4,0 mg.m ⁻³	Modèle PBPK (Tran et al, 1999)	1.3 mg.m ⁻³

Approche HSE : différente du NIOSH et de la Commission MAK → utilisation d'un modèle PBPK (permet de calculer les fractions de masses de particules à différents temps dans différents compartiments pulmonaires, principalement la surface alvéolaire, le tissu interstitiel et les ganglions lymphatiques).

Mais capacité prédictive du modèle non évaluée chez l'Homme.

→ **Approche non retenue**

Expertises scientifiques disponibles



Fraction alvéolaire

Auteur	Effet critiques	Etude clé	Concentration critique	Extrapolation animal-Homme	VLEP-8h
MAK A 2011	Réponse inflammatoire proliférative pulmonaire chez le rat	Muhle et al. (1991) (toner et TiO ₂)	NOAEC = 1 mg.m ⁻³ (toner) NOAEC = 5 mg.m ⁻³ (TiO ₂)	Modèle MPPD	0,3 mg.m ⁻³ (d=1) : Convergence des 2 approches : moyenne des 3 valeurs (0,11; 0,25 et 0,5 mg.m ⁻³)
MAK B 2011	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires < 6%	6 études rat, 6 particules ≠	$NO(A)EC = \frac{1\mu L}{0,29m^3} \times \frac{\rho}{\rho_{air}} \times \frac{100}{PM_{aer}} \left[\frac{mg}{m^3} \right]$		
NIOSH 2011	Apparition de tumeurs	3 études rat	Modélisation dose réponse avec calcul de benchmark dose	Conversion avec le ratio des surfaces pulmonaires rat/Homme	2,4 mg.m ⁻³
HSE 2003	Inflammation (<2% de granulocytes neutrophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire pour 95% de la population)	HSE, Research Report 141 (2003)	NOAEL = 4,0 mg.m ⁻³	Modèle PBPK (Tran et al, 1999)	1,3 mg.m ⁻³

MAK A : ↑ des cellules inflammatoires, des cytokines spécifiques de l'inflammation, des enzymes spécifiques de la cytotoxicité ou d'hyperplasie de l'épithélium pulmonaire

MAK B : basée sur le principe qu'une charge pulmonaire de 1-mg de poussière/g poumon est le niveau minimal induisant une surcharge chez le rat

Différences : choix effet critique, études clés, nombre de substances étudiées et concentrations critiques.

Utilisation du logiciel MPPD pour l'extrapolation animal-Homme.

Mais : MAK B → mécanisme d'action mieux documenté et prend en compte 6 types de particules de densités différentes

→ Approche B de la Commission MAK préférée à l'approche A



Expertises scientifiques disponibles



Fraction alvéolaire

Auteur	Effet critique	Etude clé	Concentration critique	Extrapolation animal-Homme	VLEP-8h
MAK A 2011	Réponse inflammatoire proliférative pulmonaire chez le rat	Muhle et al. (1991) (toner et TiO ₂)	NOAEL C = 1 mg.m ⁻³ (toner) NOAEL C = 5 mg.m ⁻³ (TiO ₂)	Modèle MPPD	0,3 mg.m ⁻³ (d=1) : Convergence des 2 approches : moyenne des 3 valeurs (0,11; 0,25 et 0,5 mg.m ⁻³)
MAK B 2011	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires < 6%	6 études rat, 6 particules ≠	$NO(A)EC = \frac{1\mu L}{0,29m^3} \times \frac{\rho}{f_{vol}} \times \frac{100}{PM_{10}} \left[\frac{mg}{m^3} \right]$		
NIOSH 2011	Apparition de tumeurs	3 études rat	Modélisation dose réponse avec calcul de benchmark dose	Conversion avec le ratio des surfaces pulmonaires rat/Homme	2,4 mg.m ⁻³
HSE 2003	Inflammation (<2% de granulocytes neutrophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire pour 95% de la population)	HSE, Research Report 141 (2003)	NOAEL = 4,0 mg.m ⁻³	Modèle PBPK (Tran et al, 1999)	1,3 mg.m ⁻³

Différences NIOSH et MAK B : choix de l'effet critique, études clés sélectionnées, nombre et nature des substances étudiées et concentrations critiques.

Approches très comparables qualitativement. Mais valeur MAK B basée sur 6 particules différentes, NIOSH sur TiO₂ uniquement

→ Valeur MAK B retenue par le CES : 0,5 mg.m⁻³

Correction de cette valeur par la densité la plus faible des 6 particules : 1,8 g.cm⁻³ (noir de carbone)

$$\text{VLEP-8h} = 0,5 \times 1,8 = 0,9 \text{ mg.m}^{-3}$$

Merci de votre attention
Des questions ?

Rapport : <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2017SA0148Ra.pdf>