Valeurs limites d‘exposition: toxicité critique et effets adverses

Dr Michael Koller, Dr sc. nat.
Médecin responsable du service toxicologie, Suva

Plan

Toxicité critique et effets adverses

1. Introduction
2. Qu‘est-ce qu‘un «effet adverse» ?
3. Théorie du calcul des valeurs limites
4. «Toxicité critique» dans la liste des valeurs limites d‘exposition 2013

Fixation des valeurs limites en Suisse

Base légale: art. 50, al. 3, OPA

> La Suva peut émettre des directives sur les valeurs limites de concentration des substances toxiques (…) aux postes de travail [VME et VBT]

OPA = ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles

Fixation des valeurs limites en Suisse

On distingue 2 principales valeurs limites d‘exposition aux postes de travail:

La valeur (limite) moyenne d’exposition aux postes de travail (VME) est définie comme la concentration moyenne autorisée dans l’air des postes de travail en un polluant donné qui, en l’état actuel des connaissances, ne met pas en danger la santé de la quasi-totalité des travailleurs sains qui y sont exposés, et ce, pour une durée de 42 heures hebdomadaires à raison de 8 heures par jour, pendant de longues périodes. Le polluant en question peut exister sous forme de gaz, de vapeur ou de poussière.

La VBT (valeur biologique tolérable) décrit, sur le plan de la toxicologie professionnelle, la concentration d’une substance, de ses métabolites ou d’un paramètre indicateur d’effet dans un substrat biologique correspondant pour laquelle la santé d’un travailleur n’est en général pas mise en danger, même en cas d’exposition répétée ou à long terme. Les VBT reposent sur une relation entre l’exposition externe et interne ou entre l’exposition interne et l’effet causé par la substance. La VBT est considérée comme dépassée lorsque, à l’occasion d’examens répétés du travailleur, la concentration moyenne du paramètre est supérieure à la VBT.

Fixation des valeurs limites en Suisse

Il existe en outre des valeurs limites pour les agents physiques:

1. Radiations ionisantes
2. Radiations non ionisantes
   Laser, UV, champs électromagnétiques
3. Bruit et vibrations
4. Air comprimé
5. Chaleur

Valeurs indicatives pour les efforts physiques

Qu‘est-ce qu‘un «effet adverse» ?

Qu‘est-ce qu‘un effet adverse ?

- L‘exposition à une substance d‘origine professionnelle donne lieu, selon sa concentration, à des effets indésirables → **Effet adverse**

- Exemples

  - Toxicité hépatique (chloroforme, tétrachlorure de carbone)
  - Encéphalopathies (alcool, ammoniac)
  - Inhibition de l‘acétylcholinestérase (parathion)

Qu‘est-ce qu‘un effet adverse ?

- Les effets adverses sont aujourd‘hui souvent subtils et ne peuvent être détectés que par des tests spécifiques
  - Tapotement avec les doigts
  - Anomalies aux tests neuropsychologiques
  - Fréquence de fermeture des paupières
- Il n‘est pas toujours clair s‘il s‘agit d‘un effet adverse ou pas
  - Effet irritatif minime sur la conjonctive
  - Modifications physiologiques des résultats des analyses biochimiques

Protection des travailleurs contre les effets adverses

→ VME et VBT

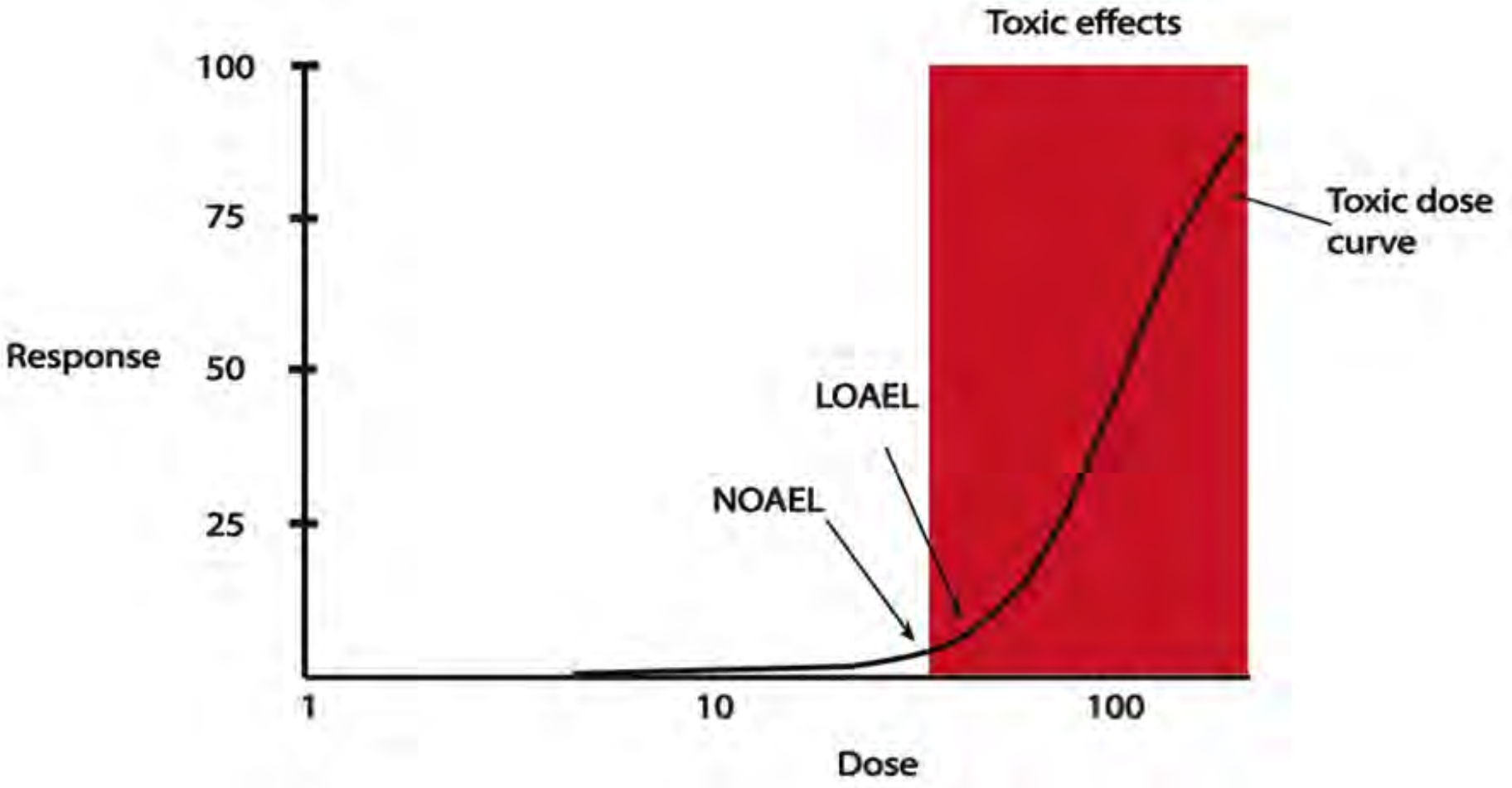
Protection des travailleurs

Cependant, plusieurs éléments ne sont pas toujours clairs:

- Signification d‘un effet adverse
  (modifications infra-cliniques, tests suspects sans conséquence épidémiologique)
- Exposition à laquelle on peut raisonnablement soumettre un travailleur
- Quel niveau de risque de survenue d‘un effet adverse est encore acceptable ?
- Considérations par rapport à un groupe versus considérations individuelles
  (poussières granulaires biopersistantes, nanomatériaux, métaux)
- Valeurs de la charge de fond
- Limites de la mesurabilité

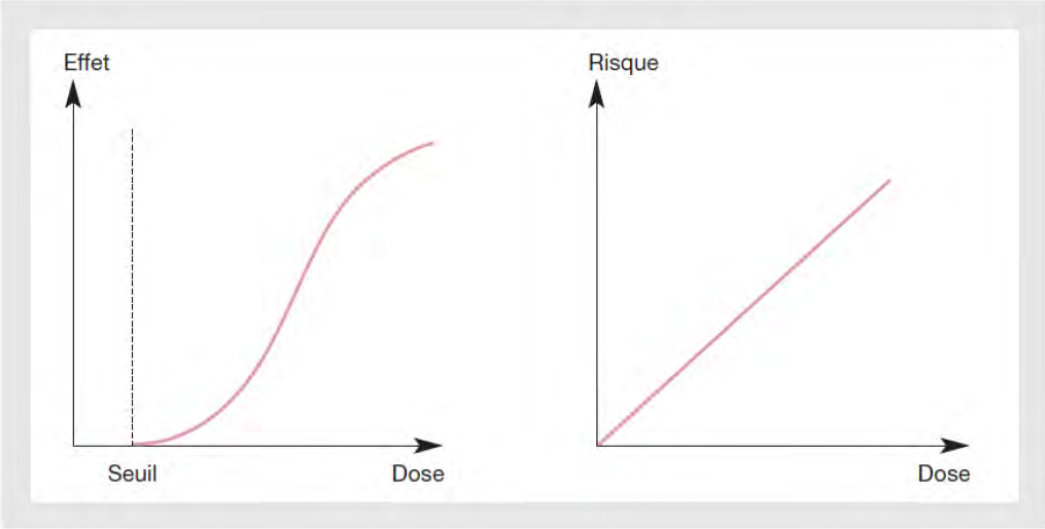
Petite digression sur la théorie de la fixation des valeurs limites

Mode de déduction scientifique des VME



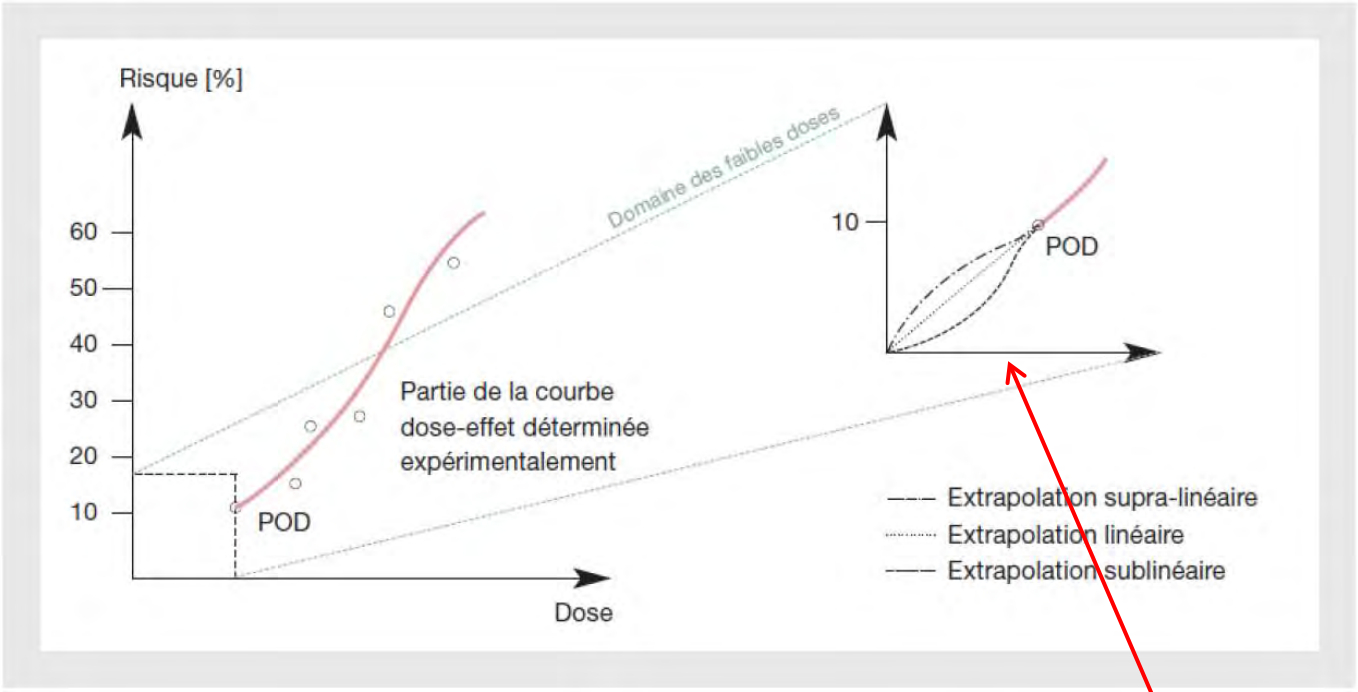
Valeurs limites d‘exposition basées sur les risques pour les substances sans valeur seuil

Certaines substances n‘ont pas de valeur seuil: c‘est notamment le cas de quelques substances cancérogènes ayant un effet génotoxique direct



Valeurs limites d‘exposition basées sur les risques pour les substances sans valeur seuil

→ Extrapolation au domaine des faibles doses à partir de la valeur mesurée la plus basse



Où la valeur limite doit-elle se situer ?

Détermination des valeurs limites d‘exposition en Suisse

Déroulement de la fixation des valeurs limites en Suisse:

1. Médecine du travail de la Suva
   → calcul scientifique des nouvelles valeurs limites
   (en s‘appuyant sur la DFG, l‘ACGIH, l‘INRS, etc.)
2. Consultation interne à la Suva en faisant appel à des spécialistes en hygiène industrielle et évt. à des experts extérieurs
3. La commission des valeurs limites de Suissepro discute du dossier chaque année et propose une valeur limite
4. Publication annuelle des «Valeurs limites d‘exposition aux postes de travail»

Mesurabilité
Conséquences
Charge de fond

Les membres de la Commission des valeurs limites proviennent du monde universitaire, du Seco, de l‘industrie et de la Suva

suvapro

Des VME variables (ppm)

OEL	Triethylamin	n-Heptan	Ethylacetat	Methylacetat	Chlorobenzol	Carbondisulfid	Formiat	Ethylformiat	Methylformiat
Australia	10	400	400	200	75	10	5	100	100
China	-	-	80	30	10	3	15	-	-
D	1	500	400	200	10	5	5	100	50
SCOEL	2	500	200	-	5	5	5	-	-
NIOSH	-	85	400	200	-	1	5	100	100
OSHA	25	400	400	200	75	4	5	100	100
UK	10	400	400	200	50	10	5	100	100

→ Une harmonisation internationale serait souhaitable

Internationalisation

- Tendance croissante vers l'adoption de valeurs limites supranationales au lieu de valeurs limites nationales
- On essaye de trouver des solutions internationales à des problèmes lors de la fixation des valeurs limites
- Collaboration internationale de la Suisse
  - Statut d'hôte au sein de la DFG et du SCOEL
  - Rencontres régulières des différents organismes
  - Collaboration de membres de la commission à des comités étrangers (ANSES)
  - Participation à la base de données internationale GESTIS

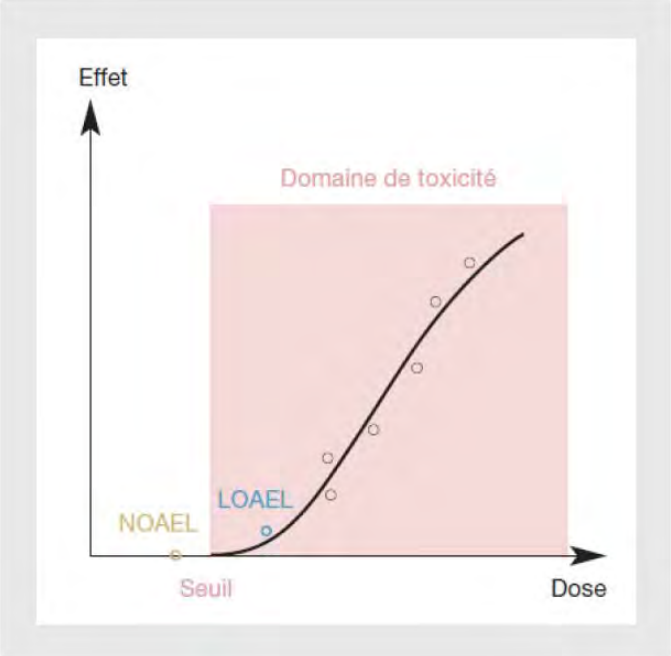
«Toxicité critique» dans la liste des valeurs limites 2013

Toxicité critique

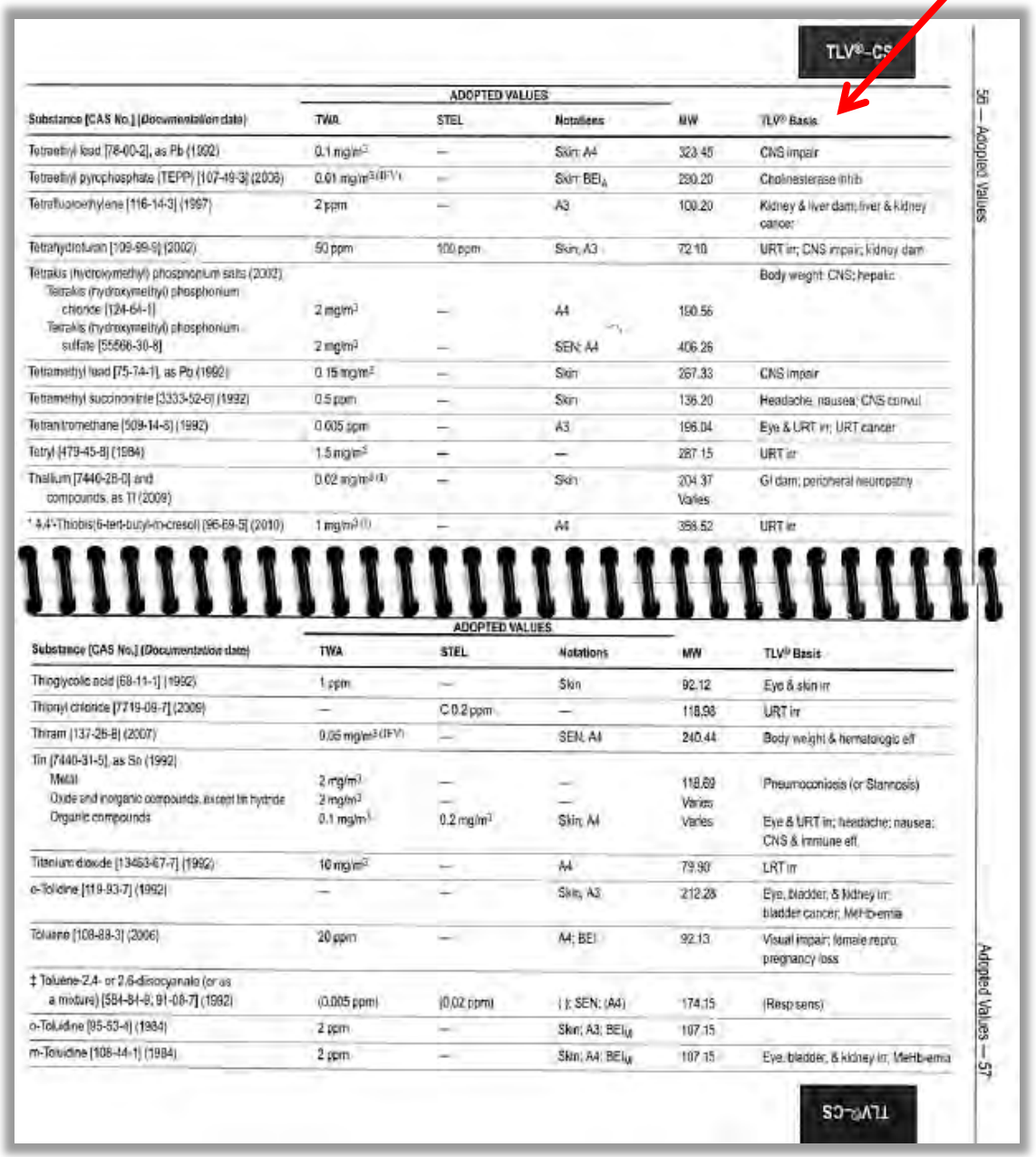
= la plus faible concentration à laquelle survient un effet adverse lors du titrage d'une substance

→ Valeur seuil entre le NOAEL et le LOAEL

→ Critère de jugement pour le calcul de la VME



ACGIH



TLV®-CS

56 — Adopted Values

Substance [CAS No.] (Documentation date)	ADOPTED VALUES TWA	STEL	Notations	MW	TLV® Basis
Tetraethyl lead [78-00-2], as Pb (1992)	0.1 mg/m³	—	Skin; A4	323.45	CNS impair
Tetraethyl pyrophosphate (TEPP) [107-49-3] (2008)	0.01 mg/m³ (IFV)	—	Skin; BEI_A	290.20	Cholinesterase inhib
Tetrafluoroethylene [116-14-3] (1997)	2 ppm	—	A3	100.20	Kidney & liver dam; liver & kidney cancer
Tetrahydrofuran [109-99-9] (2002)	50 ppm	100 ppm	Skin; A3	72.10	URT irr; CNS impair; kidney dam
Tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium salts (2002)					Body weight; CNS; hepatic
Tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride [124-64-1]	2 mg/m³	—	A4	190.56	
Tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium sulfate [55566-30-8]	2 mg/m³	—	SEN; A4	406.26	
Tetramethyl lead [75-74-1], as Pb (1992)	0.15 mg/m³	—	Skin	267.33	CNS impair
Tetramethyl succinonitrile [3333-52-6] (1992)	0.5 ppm	—	Skin	136.20	Headache; nausea; CNS convul
Tetranitromethane [509-14-8] (1992)	0.005 ppm	—	A3	196.04	Eye & URT irr; URT cancer
Tetryl [479-45-8] (1984)	1.5 mg/m³	—	—	287.15	URT irr
Thallium [7440-28-0] and compounds, as Tl (2009)	0.02 mg/m³ (I)	—	Skin	204.37 Varies	GI dam; peripheral neuropathy
* 4,4'-Thiobis(6-tert-butyl-m-cresol) [96-69-5] (2010)	1 mg/m³ (I)	—	A4	358.52	URT irr

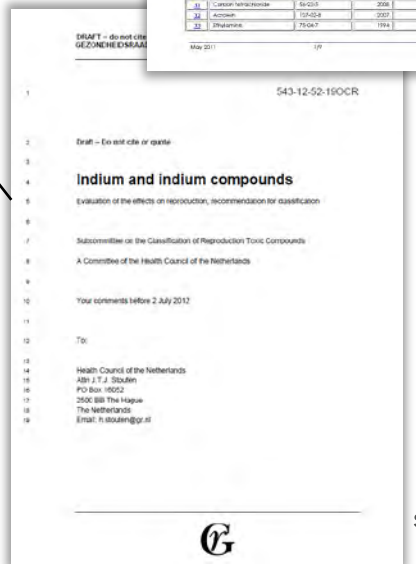
57 — Adopted Values

Substance [CAS No.] (Documentation date)	ADOPTED VALUES TWA	STEL	Notations	MW	TLV® Basis
Thioglycolic acid [68-11-1] (1992)	1 ppm	—	Skin	92.12	Eye & skin irr
Thionyl chloride [7719-09-7] (2009)	—	C 0.2 ppm	—	118.98	URT irr
Thiram [137-26-8] (2007)	0.05 mg/m³ (IFV)	—	SEN; A4	240.44	Body weight & hematologic eff
Tin [7440-31-5], as Sn (1992)					
Metal	2 mg/m³	—	—	118.69	Pneumoconiosis (or Stannosis)
Oxide and inorganic compounds, except tin hydride	2 mg/m³	—	—	Varies	
Organic compounds	0.1 mg/m³	0.2 mg/m³	Skin; A4	Varies	Eye & URT irr; headache; nausea; CNS & immune eff
Titanium dioxide [13463-67-7] (1992)	10 mg/m³	—	A4	79.90	URT irr
o-Tolidine [119-93-7] (1992)	—	—	Skin; A3	212.28	Eye, bladder, & kidney irr; bladder cancer; MetHb-emia
Toluene [108-88-3] (2006)	20 ppm	—	A4; BEI	92.13	Visual impair; female repro; pregnancy loss
‡ Toluene-2,4- or 2,6-diisocyanate (or as a mixture) [584-84-9; 91-08-7] (1992)	(0.005 ppm)	(0.02 ppm)	(); SEN; (A4)	174.15	(Resp sens)
o-Toluidine [95-53-4] (1984)	2 ppm	—	Skin; A3; BEI_M	107.15	
m-Toluidine [108-44-1] (1984)	2 ppm	—	Skin; A4; BEI_M	107.15	Eye, bladder, & kidney irr; MetHb-emia

TLV®-CS

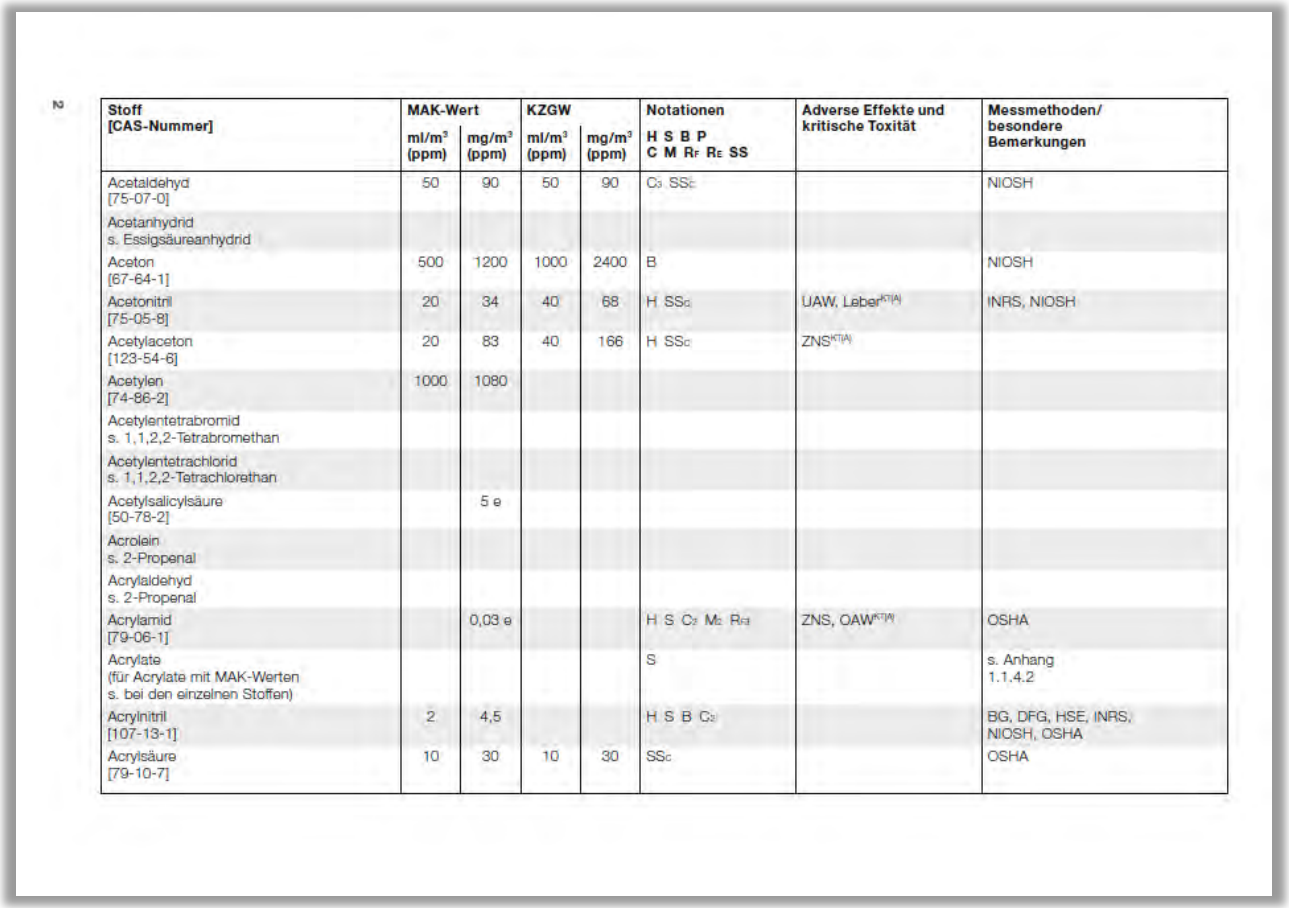
Adopted Values — 57

Bases pour la détermination de la toxicité critique



suvapro

La nouvelle liste des valeurs limites 2013



Stoff [CAS-Nummer]	MAK-Wert ml/m³ (ppm)	MAK-Wert mg/m³ (ppm)	KZGW ml/m³ (ppm)	KZGW mg/m³ (ppm)	Notationen H S B P C M R_F R_E SS	Adverse Effekte und kritische Toxität	Messmethoden/ besondere Bemerkungen
Acetaldehyd [75-07-0]	50	90	50	90	C_3 SS_C		NIOSH
Acetanhydrid s. Essigsäureanhydrid							
Aceton [67-64-1]	500	1200	1000	2400	B		NIOSH
Acetonitril [75-05-8]	20	34	40	68	H SS_C	UAW, Leber$^{K(A)}$	INRS, NIOSH
Acetylaceton [123-54-6]	20	83	40	166	H SS_C	ZNS$^{K(A)}$	
Acetylen [74-86-2]	1000	1080					
Acetylentetrabromid s. 1,1,2,2-Tetrabromethan							
Acetylentetrachlorid s. 1,1,2,2-Tetrachlorethan							
Acetylsalicylsäure [50-78-2]		5 e					
Acrolein s. 2-Propenal							
Acrylaldehyd s. 2-Propenal							
Acrylamid [79-06-1]		0,03 e			H S C_2 M_2 R_{F3}	ZNS, OAW$^{K(A)}$	OSHA
Acrylate (für Acrylate mit MAK-Werten s. bei den einzelnen Stoffen)					S		s. Anhang 1.1.4.2
Acrylnitril [107-13-1]	2	4,5			H S B C_2		BG, DFG, HSE, INRS, NIOSH, OSHA
Acrylsäure [79-10-7]	10	30	10	30	SS_C		OSHA

Toxicité critique et principaux effets adverses importants pour le calcul des valeurs limites d‘exposition (env. 600 substances)

suvapro

Signification de la toxicité critique pour le praticien

Sert à se faire une meilleure vue d‘ensemble

- Sur quoi se base le calcul de la VME ?
- Quelle est la gravité de l‘effet adverse qui survient en premier ?
- L‘effet adverse repose-t-il sur des expérimentations animales ou sur des études épidémiologiques ?
- À quels autres effets adverses peut-on s‘attendre quand on s‘approche de la valeur limite ?

Autres nouveautés dans la liste des valeurs limites d‘exposition 2013

- Notification pour les substances ototoxiques
- Effets multiples
- Réorganisation et nouvel agencement de la liste

Modifications prévues pour 2014

- Remaniement du chapitre sur les poussières
- Introduction sur Internet / smartphone

Des questions critiques sur la toxicité critique ?