

## Factsheet

# Valeurs limites d'exposition aux postes de travail en Suisse

Michael Koller, Claudia Pletscher

## 1. Introduction

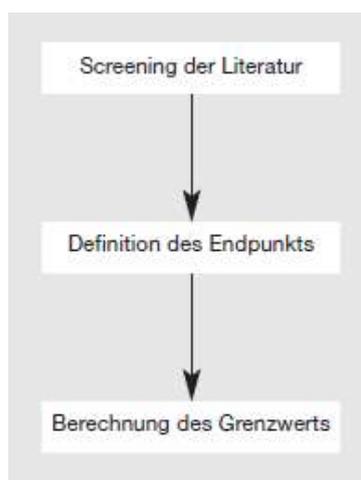
Les valeurs limites d'exposition servent à protéger les travailleurs des atteintes à la santé causées par des substances potentiellement dangereuses. Il s'agit de valeurs dont on peut penser que leur respect ne fera courir aucun risque aux travailleurs, ou le risque le plus faible possible, même s'ils sont exposés à la substance en question pendant toute leur vie active. Mais que signifie «le plus faible possible»? Une valeur limite d'exposition fixée à un niveau trop élevé coûte des vies, mais une valeur limite d'exposition fixée à un niveau trop bas coûte des emplois. Or le fait d'avoir un travail ne représente pas seulement une valeur sociale, mais constitue aussi un prérequis important pour la santé [1].

En Suisse, en vertu de l'art. 50, al. 3, de l'OPA (ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles), la Confédération a délégué à la Suva le soin d'émettre des directives sur les valeurs limites d'exposition aux postes de travail. C'est en 1968 que la Suva a publié pour la première fois une liste de valeurs limites d'exposition. Cette liste est actualisée chaque année et peut désormais être consultée sous la forme d'une banque de données en ligne à l'adresse [www.suva.ch/valeurs-limites](http://www.suva.ch/valeurs-limites) [2].

## 2. Calcul des valeurs limites d'exposition par déduction

### 2.1. Aspects généraux

La détermination des valeurs limites est un processus complexe et mobilise de nombreux spécialistes dans les groupes de travail concernés. Même s'il existe dans le détail des différences selon les pays et les directives [3-11], le principe de base est dans l'ensemble partout semblable (voir figure 1).



**Fig. 1:** déroulement de la fixation d'une valeur limite

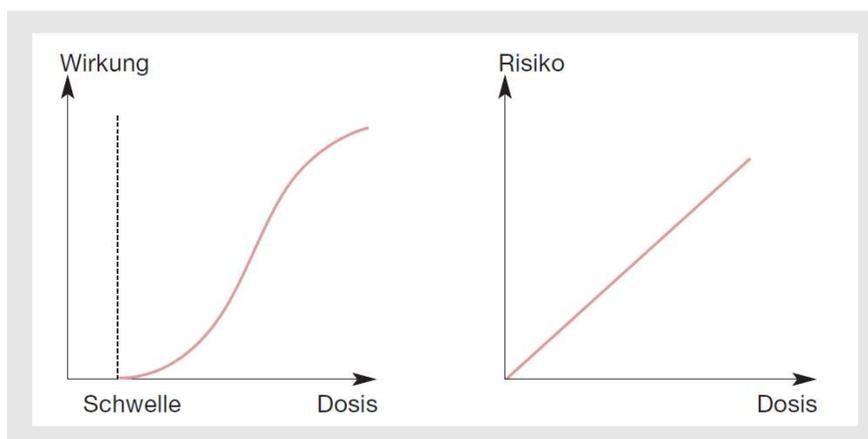
Dans un premier temps, on examine la littérature et les résultats des études les plus récentes sur une substance à évaluer et l'on apprécie la qualité des travaux. Les données obtenues chez l'homme ne sont pas les seules à être prises en compte; on se base également sur les résultats des études conduites chez l'animal, sur les études de biologie cellulaire ou sur des considérations physico-chimiques, parfois aussi sur des analogies avec d'autres substances. Parmi les sources de données chez l'homme, on compte notamment les descriptions de cas, les études chez les volontaires, les études transversales, les études de cohorte et les études cas-témoins. Ces études sont plus ou moins probantes; c'est ainsi que les études longitudinales fournissent davantage d'informations que les études transversales. Les études chez l'homme sont privilégiées par rapport à l'expérimentation animale.

Dans un deuxième temps, on détermine parmi les effets secondaires d'une substance celui auquel la valeur limite doit se rapporter. On parle de toxicité critique, d'effet critique ou de critère de jugement. Il s'agit la plupart du temps de l'effet indésirable qui survient pour la plus faible concentration d'une substance. Compte tenu du développement continu des méthodes d'examen, il est possible de définir comme effet critique des effets indésirables toujours plus sensibles, par exemple des modifications dans les analyses biochimiques – même en l'absence de pathologie morphologiquement identifiable – ou des réactions anormales discrètes, perceptibles uniquement par des tests neurologiques sophistiqués. Parmi ces modifications parfois minimes, il n'est pas toujours évident de savoir quels phénomènes doivent être considérés comme indésirables (c'est notamment le cas des légères irritations de la conjonctive et des voies aériennes supérieures dont le caractère gênant est perçu de façon très variable selon les individus). Il y a aussi des effets adaptatifs, réversibles, qui permettent de mieux répondre à l'action d'un facteur de stress et qui ont un effet positif sur le fonctionnement de l'organe, comme la multiplication des cellules caliciformes dans les voies respiratoires lors de l'exposition à certaines substances étrangères. Dans les essais sur les animaux, il faut garder à l'esprit que tous les effets indésirables observés chez l'animal ne se produisent pas chez l'homme.

Les étapes suivantes dans la détermination d'une valeur limite dépendent:

- de l'existence pour la substance en question de ce que l'on appelle un seuil de concentration, autrement dit du fait qu'un effet indésirable ne s'observe qu'au-dessus d'une certaine concentration, au-dessous de laquelle le risque d'effet indésirable est inexistant (partie gauche de la figure 2),
- ou bien du fait que la courbe dose-effet passe par le point zéro et qu'il n'existe pas de seuil de réponse (partie droite de la figure 2).

Les substances toxiques possèdent en principe un seuil d'effet. On peut s'appuyer directement sur les mesures effectuées pour déduire la valeur limite et il est possible de déterminer une valeur limite basée sur la santé. En revanche, les substances génotoxiques ne possèdent en général pas de seuil d'effet. Par conséquent, les valeurs limites que l'on déduit reposent sur des modèles basés sur les risques (valeur limite basée sur les risques) (voir aussi le chapitre 2.3).



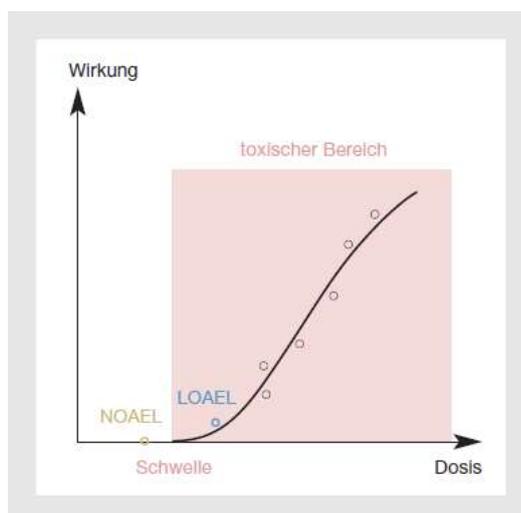
**Fig. 2:** exemple de relation dose-effet d'une substance possédant un seuil d'effet (à gauche) et de relation dose-risque d'une substance qui en est dépourvue (à droite)

## 2.2. Valeurs limites basées sur la santé pour les substances toxiques

### a) Méthode NOAEL

Quand on parle de substances ayant un effet toxique, on suppose que l'effet critique ne se manifeste généralement qu'à partir d'une concentration seuil déterminée et ne s'observe pas au-dessous de cette dose (partie gauche de la figure 2; figure 3). C'est la raison pour laquelle cette concentration seuil est appelée NAEL (No Adverse Effect Level). On essaye de déterminer le NAEL de façon aussi exacte que possible au niveau expérimental. La concentration la plus faible n'entraînant pas d'effet indésirable dans les essais est appelée NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), et ce par opposition à la concentration seuil effective NAEL. La dose minimale entraînant un effet critique observable est le LOAEL (Low Observed Adverse Effect Level). Le degré de concordance du NOAEL et du NAEL dépend notamment de l'intervalle choisi entre les doses, de l'importance du collectif étudié, de la pente de la courbe dose-effet et de la sensibilité de l'effet critique. Si l'on n'observe pas l'intensité d'un effet critique mais sa fréquence ou son risque de survenue, le NOAEL représente la concentration testée

pour laquelle on ne peut plus observer de changement biologiquement ou statistiquement significatif de l'effet critique des travailleurs exposés par rapport à un groupe contrôle. Il est parfois impossible de déterminer expérimentalement un NOAEL, mais seulement un LOAEL.



**Fig. 3:** courbe dose-effet d'une substance présentant un seuil d'effet (graphique semi-logarithmique)

Le NOAEL (ou LOAEL) sert de point de départ («Point of departure», POD) pour le calcul de la valeur limite proprement dite au poste de travail. On peut alors imaginer les situations suivantes [12-16]:

- Dans l'idéal, on dispose d'études épidémiologiques de très bonne qualité chez l'homme. Si elles font défaut, on doit extrapoler à la situation chez l'homme les résultats d'études chez l'animal (extrapolation inter-espèces).
- Si l'on souhaite calculer le risque sur l'ensemble d'une vie professionnelle et que l'on ne dispose que d'études portant sur une exposition relativement limitée dans le temps, il faut effectuer une extrapolation temporelle. Selon le CSLEP, on se base sur 8 heures de travail par jour à raison de 5 jours par semaine, 240 jours par an et 40 à 45 ans de travail dans une vie professionnelle pour apprécier l'exposition professionnelle au cours d'une vie.
- Si l'on ne parvient pas à déterminer de courbe dose-effet claire pour de très faibles concentrations ou bien si des doses très élevées ont été choisies lors des essais chez l'animal alors qu'elles ne se rencontrent pas en pratique, on peut faire appel à des modèles mathématiques qui permettent d'extrapoler les doses élevées mesurées aux faibles doses concernées (méthode par benchmark dose, valeur T25, etc.). On parle alors de Low-Dose-Extrapolation [17].
- Pour les valeurs limites concernant la concentration dans l'air d'une substance, il faut effectuer une extrapolation dite de voie à voie pour les études avec administration orale (par la bouche) ou instillation intra-trachéale (dans la trachée).
- La sensibilité des individus au sein d'une population est plus ou moins importante, et il peut donc exister des variations interindividuelles de la susceptibilité face à un effet indésirable donné. Ce fait est pris en compte dans l'extrapolation intra-espèce.

On se sert de facteurs dits facteurs d'extrapolation pour effectuer ces conversions. On utilise par ailleurs d'autres facteurs d'incertitude (également appelés assessment factors) pour éva-

luer les incertitudes concernant les hypothèses. Prenons l'exemple du calcul d'une valeur limite au poste de travail pour laquelle on dispose uniquement d'une étude de 90 jours chez l'animal avec administration orale d'une substance. Pour être transposable chez l'homme, on doit calculer des facteurs d'extrapolation pour passer des données d'une expérimentation animale à des conditions chez l'homme, pour convertir l'administration orale en une exposition à une substance présente dans l'air, et pour convertir un essai de 90 jours en une exposition professionnelle au cours d'une vie, et ce, sans compter éventuellement la nécessité d'effectuer une extrapolation intra-espèce.

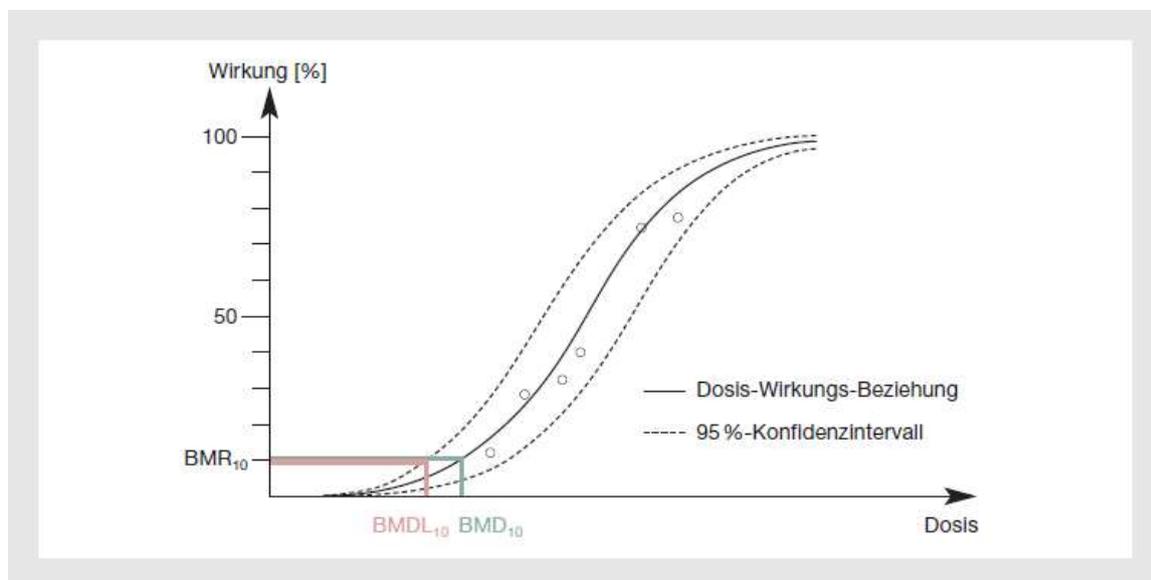
Il existe diverses directives et propositions pour les valeurs par défaut (default values) destinées à déterminer les facteurs d'extrapolation ou de sécurité. Ces directives ne doivent cependant pas être considérées comme des «recettes», et chaque substance doit être évaluée indépendamment des autres. Pour ce faire, les calculs tiennent également compte de la qualité des études, du nombre de mesures et de leur écart les unes par rapport aux autres (notamment l'écart entre le NOAEL et le LOAEL), de la gravité et des caractéristiques de l'effet secondaire, ainsi que de la toxicocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination d'une substance) et de la toxicodynamie (mécanisme d'action de la substance dangereuse). Le POD est multiplié par ces facteurs d'extrapolation ou d'incertitude, et l'on obtient ainsi ce qu'il est convenu d'appeler une valeur limite basée sur la santé. Afin de ne pas aboutir à une valeur conservatrice irréaliste par la multiplication de nombreux facteurs, on peut utiliser des méthodes statistiques comme la simulation de Monte-Carlo dans le calcul probabiliste ou encore la fixation d'une limite maximale pour le facteur global.

## **b) Méthode par benchmark**

S'il n'est pas possible de déterminer un NOAEL concluant, on peut employer, par exemple, la méthode par benchmark (figure 4) [18,20]. Celle-ci ne prend pas le N(L)OAEEL comme point de départ, mais utilise une fonction mathématique dont on suppose qu'elle reproduit bien la relation dose-effet. Cette fonction permet également de se prononcer sur les effets escomptés lors de dosages pour lesquels on ne dispose pas de mesures. Ceci peut notamment être le cas pour de très faibles concentrations (des limitations techniques rendent les mesures impossibles), mais aussi lorsque seules des doses élevées – que l'on n'emploie pas en pratique – ont été utilisées dans les études animales et que l'on veut extrapoler dans le domaine des faibles doses. L'incertitude de la fonction calculée est indiquée par un intervalle de confiance.

La fréquence des effets, autrement dit la fréquence de survenue d'un effet indésirable, est appelée «Benchmark Response» (BMR); elle est représentée sur l'axe des ordonnées. En règle générale, pour le calcul d'une valeur limite, on s'intéresse à des effets dont la fréquence est aussi basse que possible dans le domaine des faibles doses, comme 1 %, 5 % ou 10 %. La concentration de la substance appartenant à une telle Benchmark Response (BMR) est appelée Benchmark Dose (BMD); on peut la lire sur l'axe des abscisses sur la courbe de la fonction mathématique. Sur la figure 4, on a représenté comme exemple une BMD<sub>10</sub> correspondant à une BMR de 10 %. Cependant, ce qui importe pour la détermination de la valeur limite n'est pas la BMD, c'est-à-dire pas la dose faisant partie de la fonction même, mais la valeur de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMD, ce qu'on appelle la BMDL (Benchmark Dose Lower Bond). Alors que les BMD reflètent les concentrations qui aboutissent avec la plus grande probabilité à une BMR définie, les BMDL correspondent seu-

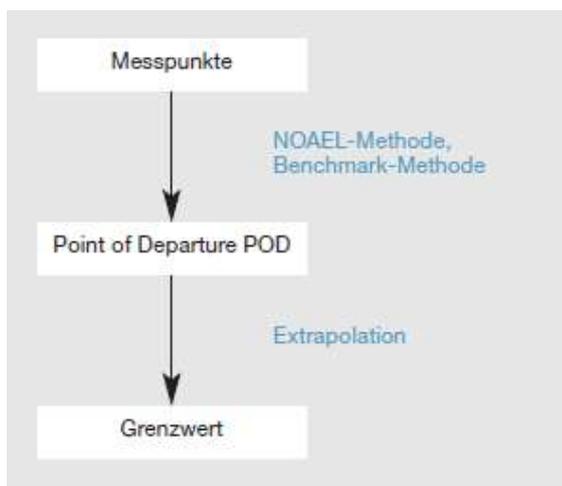
lement à la dose pour laquelle les BMR peuvent encore tout juste s'observer avec une probabilité beaucoup plus faible correspondant à la limite inférieure de l'intervalle de confiance. La figure 4 représente la  $BMDL_{10}$ , c'est-à-dire la concentration qui correspond à l'intervalle de confiance à 95 % pour la  $BMD_{10}$ . La  $BMDL_{10}$  est employée comme un NOAEL en tant que POD à partir duquel on estime la valeur limite appropriée pour les travailleurs en y incluant les facteurs d'incertitude mentionnés.



**Fig. 4:** méthode par benchmark

Les principaux avantages de l'approche par benchmark par rapport à la méthode NOAEL sont l'existence d'intervalles de confiance et la possibilité d'inclure en cas de besoin la totalité des informations fournies par la courbe dose-effet.

La figure 5 résume le calcul d'une valeur limite pour des substances possédant un seuil d'effet, en se basant sur les mesures déterminées expérimentalement:



**Fig. 5:** schéma du calcul d'une valeur limite à partir de mesures expérimentales

### **2.3. Valeurs limites basées sur les risques pour les substances cancérigènes sans seuil d'effet [20-29; 44]**

Un factsheet spécifique est consacré à l'importance du seuil d'effet pour les substances cancérigènes (factsheet «Substances cancérigènes à seuil d'effet» [44]). Le présent chapitre en donne un bref résumé.

#### **a) Introduction**

Chaque jour, l'ADN d'une cellule est endommagé de mille façons. La plupart de ces lésions ne sont pas permanentes, soit parce que la cellule peut les réparer, soit parce qu'elle en meurt. Toutefois, si une lésion permanente et héréditaire de l'ADN (mutation) affecte certaines régions, par exemple un gène suppresseur de tumeur ou un proto-oncogène, elle peut ouvrir la voie à l'apparition d'un cancer. Celle-ci suit successivement les étapes suivantes; c'est le modèle dit «multi-étapes»:

- Initiation: apparition d'une mutation, autrement dit d'une modification permanente et héréditaire de l'ADN
- Promotion: multiplication clonale de la cellule affectée par l'initiation, produisant une lésion prénéoplasique
- Progression: dégénérescence maligne de la lésion prénéoplasique, à la suite d'autres altérations génétiques
- Métastase: propagation des cellules cancéreuses à d'autres parties du corps

Selon leur mode d'action, les substances cancérigènes peuvent être classées en différents groupes. La distinction entre les cancérigènes génotoxiques et non génotoxiques (y compris épigénétiques) est importante pour comprendre la notion de seuil de concentration cancérigène. Les définitions varient selon les auteurs et les commissions; dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition, les substances cancérigènes sont classées de la manière suivante:

**Les cancérigènes génotoxiques** réagissent avec l'ADN. La réaction avec l'ADN peut se produire avec la substance même ou avec l'un de ses métabolites. Dans le premier cas, on parle de substance génotoxique directe, et de substance génotoxique indirecte dans le second. Parmi les cancérigènes directement génotoxiques, on peut citer les époxydes, les imines ou les alkyles. Les HAP, les nitrosamines, les amines aromatiques ou les carbamates constituent en revanche des exemples de substances génotoxiques indirectes. Les cancérigènes génotoxiques font souvent office d'initiateurs dans l'apparition d'un cancer, mais ils peuvent aussi être actifs au cours des étapes qui suivent l'initiation. Les substances génotoxiques peuvent provoquer des mutations des gènes ou des changements de la structure ou du nombre des chromosomes (aberrations chromosomiques). Les mutations génétiques peuvent être, par exemple, la conséquence d'adduits à l'ADN ou de ruptures de brins entraînant des erreurs de lecture des brins d'ADN. Les altérations de la structure des chromosomes (aberrations structurelles) apparaissent, par exemple, après des cassures dans un chromosome et la perte ou l'assemblage incorrect de parties de celui-ci. Les substances à l'origine de telles cassures chromosomiques sont dites clastogènes. Des anomalies du nombre de certains chromosomes (appelées aneuploïdies) peuvent se produire, par exemple, en cas de problèmes de division cellulaire ou d'anomalies de l'appareil microtubulaire. Les substances qui

provoquent ces aberrations numériques sont appelées aneugènes; selon la définition utilisée, elles sont généralement comptées au nombre des cancérigènes non génotoxiques.

**Les cancérigènes non génotoxiques** ne réagissent pas directement avec l'ADN, mais sont impliqués dans des mécanismes favorisant l'apparition d'un cancer. Ces processus non stochastiques comprennent, par exemple, la stimulation de la fréquence de division cellulaire, le déclenchement d'inflammations chroniques, l'inhibition des enzymes réparatrices, la formation de ROS (espèces réactives de l'oxygène), l'inhibition de l'apoptose et du système immunitaire, ou bien l'activation de récepteurs tels que le récepteur d'aryl d'hydrocarbone (aryl-hydrocarbon receptor ou AhR) ou celui des œstrogènes (ER). Parmi les altérations non génotoxiques, on compte aussi souvent quelques phénomènes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN (induite par des enzymes), la modification (notamment l'acétylation) des histones ainsi que des altérations touchant l'ARN non codant. Le terme «épigénétique» est défini de diverses manières. Pour notre part, nous entendons par là des effets permanents ou héréditaires du phénotype ou de l'activité génique par des altérations des chromosomes, sans modification de la séquence d'ADN. Cette définition s'appuie, pour l'essentiel, sur celles de la conférence de Cold Spring Harbor (2008) et de la feuille de route du NIH pour les projets d'épigénomique (à partir de 2013). Les substances non génotoxiques peuvent par conséquent agir comme des promoteurs, c'est-à-dire qu'elles favorisent la prolifération des cellules endommagées par un initiateur. En général, une exposition à des concentrations relativement élevées et pendant une durée prolongée est nécessaire pour qu'un promoteur produise son effet.

## **b) Substances cancérigènes sans seuil de concentration**

La plupart des substances génotoxiques n'ont pas de seuil de concentration cancérigène connu, soit parce que des considérations mécanistes ou toxicocinétiques suggèrent l'absence de seuil, soit parce que les données sont encore insuffisantes pour fixer un seuil. Les cancérigènes qui ne présentent pas de seuil en raison de leur mécanisme d'action sont souvent des substances génotoxiques réagissant avec l'ADN. Cependant, toutes les attaques du matériel génétique par des substances génotoxiques ne provoquent pas une tumeur maligne, car la cellule peut empêcher sa propre dégénérescence maligne par divers mécanismes: réparation de l'ADN, régulation du cycle cellulaire, apoptose, détoxification ou processus immunitaires. Ces mécanismes ne constituent toutefois pas une protection fiable et ils se déroulent à une concentration si faible qu'une extrapolation linéaire de la relation dose-effet dans la plage de faibles doses semble justifiée dans la plupart des cas. En conséquence, dans la pratique, on considère par prudence que ces substances n'ont pas de seuil d'effet.

Pour les substances cancérigènes sans seuil d'effet connu, le respect d'une VME ne constitue donc pas une protection absolue contre un risque résiduel de cancer. Ce risque est d'autant plus bas que la concentration est faible et le pouvoir cancérigène de la substance réduit. Le risque de cancer doit être maintenu au niveau le plus faible possible en limitant le degré et la durée de l'exposition (principe de minimisation), sachant que ces précautions doivent être réalisables sans mobiliser de moyens excessifs (principe ALARA = as low as reasonably possible). Ce principe a été inscrit dès 1911 dans l'art. 65 de la loi fédérale sur l'assurance en cas de maladie et d'accidents. S'il existe suffisamment d'informations sur le rapport dose-risque

des substances cancérogènes sans seuil d'effet, les VME sont fixées en fonction du risque (voir le chapitre 2.3.d).

Les précautions connues d'hygiène et de médecine du travail font partie intégrante des mesures de protection:

Les mesures d'hygiène du travail sont hiérarchisées selon le principe **STOP**. Pour commencer, on évalue s'il est possible de remplacer la substance par une autre moins nocive (substitution). Si l'utilisation d'une substance est incontournable, il faut prendre d'autres mesures pour éviter entièrement, ou autant que possible, la mise en danger des travailleurs. Il peut s'agir de mesures techniques, telles qu'une manipulation dans une installation fermée ou des mesures d'aération, ainsi que de mesures d'organisation comme l'interdiction de manger, de fumer ou de boire au poste de travail ou l'information sur les dangers possibles. Le nombre de personnes exposées à des substances ou influences cancérogènes doit en outre être limité au strict minimum. Des mesures de protection individuelles peuvent éventuellement être employées, par exemple une protection suffisante des voies respiratoires et de la peau. En médecine du travail, il est possible d'envisager une mesure de surveillance médicale régulière.

### **c) Substances cancérogènes avec seuil de concentration**

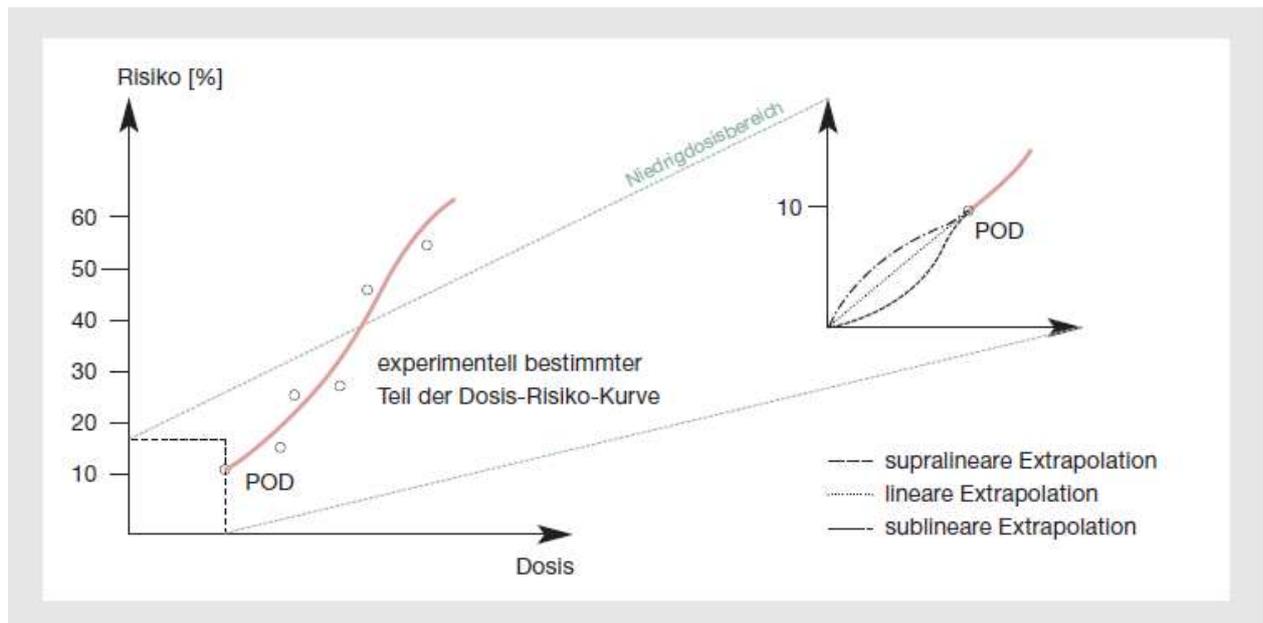
Différents comités comme le CSLEP (Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle de l'UE) ou la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) signalent spécifiquement les substances cancérogènes possédant un seuil d'action. Bien que le règlement CLP ne définisse pas de classes séparées pour ces substances, les cancérogènes C1 avec seuil d'action, on peut toutefois éventuellement ranger les cancérogènes C1 avec seuil dans la catégorie C2 (voir «Guidance on the Application of the CLP Criteria» de l'ECHA). Parmi les cancérogènes qui peuvent présenter un seuil d'effet, on classe les cancérogènes non génotoxiques ou agissant uniquement sur les chromosomes, ainsi que les substances génotoxiques qui ne contribuent pas significativement au risque de cancer si la VME est respectée (seuil «pratique» ou «apparent»).

Il n'est pas toujours facile de répondre à la question du seuil d'effet, car les cancérogènes peuvent agir selon plusieurs mécanismes à la fois. Il existe ainsi des substances qui présentent un seuil pour certaines localisations du cancer, mais pas pour d'autres (par exemple le 2-acétylamino-fluorène).

Dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition, les substances C1 ayant un seuil de concentration connu proche de la VME ou supérieur sont signalées par le symbole # et la mention «ne contribue pas au risque de cancer si la VME est respectée». L'ampleur de l'effet cancérogène est ainsi prise en compte pour l'affectation d'une substance à une classe de cancérogènes (alors qu'elle ne joue habituellement aucun rôle dans la classification). Le principe de minimisation est respecté avec la VME. Les substances C1 pour lesquelles des considérations mécanistes suggèrent l'existence d'un seuil, mais dont le niveau n'est pas encore connu à ce jour, ne sont pas marquées: elles sont traitées comme les cancérogènes sans seuil de concentration.

#### d) Calculs des valeurs limites basées sur le risque

Comme nous l'avons vu, il n'est pas possible de fixer pour les cancérigènes sans seuil d'effet une VME dont le respect garantirait l'absence de risque de cancer. On utilise, au lieu de cela, des relations dose-risque. Les risques en question et les concentrations correspondantes sont tellement bas qu'ils ne peuvent pas être déterminés directement par l'expérimentation (figure 6). On prend donc comme POD (Point of Departure) la valeur mesurée expérimentalement la plus basse et l'on extrapole au «domaine Low-Dose». En règle générale, on suppose que l'on a affaire à une extrapolation linéaire passant par le point zéro, parfois aussi à un tracé sublinéaire, selon le mécanisme considéré. Si la forme de la courbe est incertaine dans le domaine des faibles doses, on peut calculer une fonction en se basant sur des hypothèses fondées. On peut se servir ici de la méthode par benchmark. Si cela n'est pas possible, on peut quantifier le risque avec la méthode de la T25 [30,31]. Dans ce cas, le point de départ que l'on prend est la plus faible dose à laquelle on observe une augmentation significative de l'incidence des tumeurs. Après avoir intégré l'incidence contextuelle et d'autres facteurs d'extrapolation, on calcule la dose qui conduit à la formation de tumeurs avec une incidence de 25 % en cas d'exposition pendant une vie entière. Cette valeur T25 sert de POD pour l'extrapolation linéaire aux faibles doses. On notera que la méthode de la T25 ne prend pas en compte la relation dose-effet effective ni l'intervalle de confiance des mesures.



**Fig. 6:** extrapolation du risque dans le domaine des faibles doses pour les substances sans seuil d'effet

La détermination des relations dose-risque dans la plage des faibles doses présente de grandes incertitudes. Ainsi, on ne connaît pas la forme de la courbe. On peut aussi se demander s'il est permis d'extrapoler les résultats obtenus à haute dose, dans des expérimentations animales visant à provoquer l'apparition de tumeurs, aux faibles concentrations d'exposition sur les lieux de travail, étant donnés les mécanismes de réparation pouvant prendre effet à ces faibles doses.

La valeur limite imposée par la législation est fixée en tenant compte des relations dose-risque et de la faisabilité. Le risque doit être le plus faible possible, mais la mise en œuvre doit être faisable sans mobiliser de moyens excessifs, selon le principe ALARA.

## **2.4. Substances sensibilisantes**

Les substances sensibilisantes pour lesquelles il peut être difficile de déduire une relation dose-effet ou des NOAEL valables représentent un cas particulier. Bien que le risque de survenance d'une sensibilisation soit plus important pour de fortes concentrations, il existe également des facteurs personnels qui sont déterminants, par exemple un terrain atopique (tendance à certaines réactions d'hypersensibilité). Si une personne est sensibilisée, la plus petite quantité d'une substance suffit déjà à provoquer chez elle une réaction. Pour certaines substances allergisantes, des études épidémiologiques permettent d'indiquer une valeur de référence. On peut prendre comme exemple les poussières de farine de céréales, notamment la poussière de farine de froment ou de seigle, qui peuvent occasionner un asthme. Pour ces expositions, on recommande non seulement des valeurs moyennes par poste, mais on préconise d'éviter tout particulièrement les pics d'exposition de courte durée.

## **3. VME**

### **3.1. Aperçu**

On peut définir des valeurs limites pour diverses expositions et pour différents domaines (poste de travail, environnement, produits alimentaires, produits pharmaceutiques, etc.). L'ordonnance sur la protection de l'air (OPAir), par exemple, fixe des valeurs limites dites d'immission dont le but est de protéger l'homme, les animaux et les plantes, leurs biotopes et leurs biocénoses des pollutions atmosphériques nuisibles ou incommodantes. Le présent factsheet vise, pour sa part, la protection des travailleurs; c'est la raison pour laquelle des valeurs limites d'exposition aux postes de travail sont fixées dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition pour les influences suivantes:

- substances chimiques et biochimiques et mélanges de substances
- agents physiques (radiations ionisantes, laser, ultraviolets, champs électromagnétiques, bruit et vibrations, air comprimé, chaleur et rayonnement infrarouge)
- contraintes corporelles (charges)
- micro-organismes

Cette publication traite des substances chimiques et biochimiques. Il existe pour cela différents types de valeurs limites en fonction des critères ayant servi à les déduire:

- voie de pénétration de la substance dans l'organisme (respiratoire, percutanée, orale)
- lieu de mesure de la substance (air ambiant, matériau biologique)
- type de mesure (mesure directe, calcul indirect)
- impact de l'effet (pas d'effet, effet minime)
- critère de jugement
- durée d'exposition

- caractère contraignant (valeurs de référence, valeurs limites recommandées, valeurs limites contraignantes)

Le tableau 1 énumère diverses définitions de valeurs limites et leurs abréviations ainsi que les pays où ces valeurs sont utilisées. Dans les chapitres suivants, nous discuterons des deux principales valeurs limites en Suisse du point de vue de l'hygiène au travail et de la médecine du travail: la VME et la VBT.

Tableau 1 **Liste de différentes définitions de valeurs limites**

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>	<b>Pays</b>
AGW	Arbeitsplatzgrenzwert (valeur limite au poste de travail)	Allemagne (AGS)
BAT	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (valeur biologique tolérable des substances à usage professionnel)	Suisse Allemagne (DFG)
BOELV	Binding Occupational Exposure Limits	UE (CSLEP)
BEI	Biological Exposure Index	USA (ACGIH, NIOSH, OSHA)
BLV	Biological Limit Value	UE (CSLEP)
BGW	Biologischer Grenzwert (valeur limite biologique)	Allemagne
DMEL	Derived Minimal Effect Level	UE (REACH)
DNEL	Derived No Effect Level	UE (REACH)
IDLH	Immediately Dangerous To Life or Health Concentration	USA (NIOSH)
IBE	Indicateurs Biologiques d'Exposition	France
IOELV	Indicative Occupational Exposure Limits	UE (CSLEP)
MAK	Maximale Arbeitsstoffkonzentration (Valeur limite moyenne d'exposition au poste de travail)	Suisse Allemagne (DFG) Autriche
LOAEL	Low Observed Adverse Effect Level	International
NAEL	No Adverse Effect Level	International
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	International
OEL	Occupational Exposure Limit	International
PEL	Permissible Exposure Limit	OSHA (UE, USA)
RBG	Risikobasierter Grenzwert (valeur limite basée sur les risques)	Suisse Allemagne Autriche
REL	Recommended Exposure Limit	USA (NIOSH)
TLV	Threshold Limit Value	USA (ACGIH)
TWA	Time Weighted Average	UE (CSLEP) USA (ACGIH)
VBT	Valeur Biologique Tolérable	Suisse
VLB	Valeur Limite Biologique	France
VLE	Valeur Limite d'Exposition calculée sur une courte durée	Suisse
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle	France
VLCT	Valeur Limite Court Terme	France
VME	Valeur (Limite) Moyenne d'Exposition	Suisse
STEL	Short-Term Exposure Limit	UE (CSLEP) USA (ACGIH)
TRK	Technische Richtkonzentration (concentration de référence technique)	Autriche

ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists  
AGS = Ausschuss für Gefahrstoffe (Commission des substances dangereuses)  
DFG = Deutsche Forschungsgemeinschaft (Centre allemand de la recherche scientifique)  
NIOSH = National Institute for Occupational Safety and Health  
OSHA = Occupational Safety and Health Administration  
REACH = Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals  
CSLEP = Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle

### 3.2. Définition de la VME

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.

Les VME représentent donc des valeurs moyennes d'exposition sur 8 heures. En pratique, on sait cependant que les concentrations en polluant varient en permanence. Selon la substance concernée et le niveau de concentration, même des expositions brèves peuvent entraîner des risques sanitaires considérables; il importe donc d'introduire ici des limites portant sur l'intensité, la durée et la fréquence de l'exposition. Ces «valeurs limites d'exposition calculées sur une courte durée» (VLE) sont également mentionnées dans la liste des valeurs limites. Pour des raisons pratiques, elles sont mesurées sur un intervalle de 15 minutes. Le délai entre les quatre pics d'exposition autorisés par période de travail doit être d'au minimum une heure. La valeur moyenne sur 8 heures doit toujours être respectée.

Pour les substances ayant des propriétés irritantes locales, la valeur limite d'exposition mesurée durant 15 minutes doit en principe refléter l'exposition moyenne au cours de toute la période de travail (8 heures), ce qui signifie que la VME ne doit pas être dépassée, même pendant une durée limitée à 15 minutes.

Les VME ne représentent pas une limite nette entre concentration inoffensive et concentration dangereuse. D'une part, le fait qu'une concentration soit inférieure à la VME n'assure pas que toutes les personnes qui y sont exposées la supportent sans dommage. La santé de personnes particulièrement fragiles ou malades peut être menacée par des doses plus faibles. D'autre part, les individus exposés à des concentrations supérieures à la VME pendant un bref laps de temps ne tomberont pas forcément malades. Parmi les sujets particulièrement sensibles, il faut signaler notamment ceux dont la peau ou les voies respiratoires sont déjà sensibilisées à certaines substances industrielles. Chez ces personnes, des réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité) peuvent déjà se déclencher à de très faibles concentrations. Dans ce cas, le respect de la VME n'offre qu'une sécurité limitée.

De nombreuses substances utilisées industriellement ne possèdent pas de VME. Cela ne signifie pas que ces substances soient pour autant dépourvues de danger; la manière de se comporter avec elles ne diffère aucunement de celle adoptée à l'égard de celles possédant une

VME. La fiche de données de sécurité jointe à chaque substance constitue une source importante d'information. Qui plus est, les entreprises qui possèdent une activité internationale doivent se conformer au règlement REACH qui exige de fournir un profil toxicologique pour toutes les substances commercialisées dans l'UE.

Par définition, les VME sont valables pour des expositions à des substances pures. Elles ne doivent donc être utilisées qu'avec prudence pour évaluer les mélanges de substances gazeuses qui peuvent interagir éventuellement entre elles ou encore les substances polymérisées telles que les isocyanates. Dans la pratique industrielle, on utilise des modèles afin d'être néanmoins en mesure d'évaluer la qualité de l'air aux postes de travail. On trouvera davantage de détails à ce sujet dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition.

Conjointement avec les VBT mentionnés au chapitre 3.6., les VME permettent d'apprécier les risques sanitaires ou l'innocuité de telle ou telle concentration de substances nocives dosée à un poste de travail. Selon les résultats des études entreprises, certaines mesures doivent être mises en œuvre pour la prévention des maladies professionnelles. L'hygiène au travail porte sur l'amélioration de la charge externe (environnement du poste de travail) selon le principe STOP (substitution, mesures techniques, mesures organisationnelles, mesures individuelles). La prévention en médecine du travail s'intéresse quant à elle à la charge interne, autrement dit aux travailleurs mêmes, que l'on évalue par des examens cliniques et par la mesure des paramètres biologiques appropriés, par exemple dans le cadre d'un monitoring biologique (voir chapitre 3.6.).

Bien que les VME soient déterminées sur la base des documents scientifiques les plus récents, le concept de VME a également ses limites. Les mesures concernant les substances industrielles dans l'air renseignent sur la charge externe, pas sur la charge interne des travailleurs. C'est la raison pour laquelle l'appréciation de l'effet des substances d'origine professionnelle doit être complétée dans certaines situations par la réalisation d'un monitoring biologique (voir chapitre 3.6.). La définition de la VME précise que cette concentration ne met pas en danger la quasi-totalité des travailleurs sains. Il convient toutefois de prêter attention à la sensibilité particulière de certains travailleurs à des substances, par exemple en cas d'asthme bronchique ou d'autres affections des voies aériennes, lorsqu'il existe une exposition aux poussières ou à des irritants respiratoires d'origine professionnelle.

### **3.3. Evaluation de la VME pour les mélanges de substances**

Dans la pratique, un travailleur n'est généralement pas exposé à des substances pures mais à des mélanges de substances. Par définition, toutefois, les VME sont valables pour des expositions à des substances pures. Elles ne doivent par conséquent être utilisées qu'avec prudence pour évaluer les mélanges de substances ou des produits techniques qui contiennent des additifs ou des impuretés toxiques, car les connaissances scientifiques sur une potentialisation ou au contraire une inhibition réciproque de la toxicité des substances en présence sont encore insuffisantes. Il n'en reste pas moins qu'il faut pouvoir apprécier la qualité de l'air que les travailleurs respirent selon des critères uniformes.

En l'absence d'interactions, il est possible de partir du principe que les substances ont un effet indépendant en cas d'organe cible différent alors que, si l'organe cible est identique, il y a un effet additif. Cela correspond à l'effet toxique de la concentration totale de chaque substance

ou de la somme des concentrations de chacune des substances en présence. Cet effet additif ne résulte donc pas d'un cumul des effets ou «effect addition» mais d'un cumul des doses: «dose addition».

Dans le cas d'expositions à de multiples substances, il faut cependant souvent compter sur des interactions. Dans ce cas, cela influe sur la concentration des substances toxiques ou des métabolites (produits de transformation) dans l'organe cible, et les paramètres du monitoring biologique sont alors modifiés. En règle générale, les interactions peuvent apparaître au niveau de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation/métabolisme (activation de substances en métabolites actifs ou neutralisation en métabolites inactifs) ou de l'élimination. C'est ce que l'on nomme les interactions toxicocinétiques. Les interactions peuvent aussi apparaître dans l'organe cible au niveau des récepteurs des substances. On parle alors d'interactions toxicodynamiques.

Si une substance inhibe le métabolisme d'une autre substance, la neutralisation de la substance active en un métabolite (in)actif ralentit. Il existe aussi le cas d'une inhibition réciproque du métabolisme: l'effet simultané de ces substances conduit à une augmentation de la concentration dans le sang des substances ayant un effet toxique, avec un effet global supra- ou hyper-additif, voire multiplicatif. L'élimination des métabolites inactifs dans l'urine est retardée et présente un pic plus faible. Cela peut conduire à une erreur d'interprétation, car on se base alors sur une charge interne trop faible chez les travailleurs exposés à ces substances.

L'effet d'une substance peut également être affaibli par une autre substance (effet infra-additif ou antagonisme), p. ex. en accélérant le métabolisme.

En pratique, on utilise la formule qui suit lorsqu'on a affaire à des mélanges de substances qui agissent sur le même organe ou dont les effets se potentialisent au sens de la «dose addition» mentionnée plus haut (comme c'est le cas, par exemple, pour les mélanges de solvants):

$$C_1/VME_1 + C_2/VME_2 + C_3/VME_3 + \dots + C_i/VME_i$$

Si la somme des fractions relatives de chaque substance en présence dépasse 1, il faut prendre les mesures nécessaires pour abaisser leur concentration globale, afin que la somme de ces indices soit ramenée sûrement au-dessous de 1.

Si l'on a affaire à des mélanges de substances qui agissent sur des organes différents ou dont les effets toxiques ne se potentialisent pas (gaz d'échappement d'automobiles, p. ex.), il faut alors s'assurer que la VME de chacune des substances est < à 1.

Lors d'une analyse de risque, en plus des influences multiples au poste de travail, il faut aussi prendre en compte des facteurs extraprofessionnels, tels que la consommation d'alcool, de médicaments ou de tabac, qui peuvent interagir avec les facteurs professionnels. Par ailleurs, il faut aussi considérer la toxicocinétique différente ou la demi-vie des métabolites pour chaque substance. Dans le cadre de l'appréciation des risques, il faut également intégrer l'interaction entre le bruit et les substances ototoxiques.

### **3.4. Evaluation des risques pour les substances sans VME (control banding)**

Pour fixer une VME, il faut que la substance étudiée soit suffisamment bien connue pour ce qui est de sa toxicologie et du point de vue de la médecine du travail. Pour de nombreuses substances utilisées professionnellement, il n'existe pas de VME. Ceci ne signifie pas que ces substances soient pour autant dépourvues de danger. La manière de se comporter avec ces substances ne diffère en aucune façon de celle adoptée à l'égard de celles dotées d'une VME, ce qui signifie qu'il faut également apprécier le risque pour la santé. Cette appréciation pré-suppose de connaître les conditions en entreprise et comprend :

- une analyse du risque
- une appréciation et évaluation du degré d'exposition
- une définition des mesures
- une nouvelle évaluation après un certain temps ou en présence d'éléments nouveaux

La source d'information la plus importante pour évaluer le risque pour la santé se trouve dans la fiche de données de sécurité. Cette fiche comporte entre autres des indications sur les caractéristiques principales de la substance, sur les mesures de protection à adopter et sur les premiers secours. La fiche de données de sécurité est jointe à chaque produit ou peut être réclamée au responsable de la mise en circulation.

S'il n'existe pas de VME pour une substance, il est parfois difficile d'établir une évaluation du degré d'exposition et d'en déduire des mesures adéquates. Dans la pratique, les procédures décrites ci-après ont fait leurs preuves pour résoudre ce problème. Elles nécessitent toutefois des connaissances approfondies en médecine du travail, toxicologie et hygiène du travail.

Si suffisamment de données toxicologiques propres à l'entreprise sont disponibles et/ou si l'effet pharmacologique est suffisamment connu, il est dans certaines conditions possible d'établir une valeur, qui, en cas de respect, permettra d'éviter toute atteinte dommageable pour la santé (NOAEL). Grâce au NOAEL et en tenant compte de facteurs de sécurité supplémentaires, des valeurs de référence propres à ces substances peuvent alors être définies. C'est p. ex cette procédure que l'industrie pharmaceutique utilise afin de déduire des valeurs de référence pour des substances qu'elle a elle-même fabriquées. Les mesures doivent dans ce cas être définies de façon à respecter les valeurs de référence.

En l'absence d'informations suffisantes pour déterminer des valeurs de référence, il est dans certains cas tout de même possible de catégoriser les substances sur la base des connaissances disponibles concernant leurs propriétés physiques et chimiques et d'en déduire des mesures. Il est p. ex. possible d'utiliser la procédure du «control banding». Cette méthode consiste à définir des groupes ou «bandes» dans lesquels sont regroupées les substances présentant des risques pour la santé similaires, sur la base de leurs propriétés. Ce système prévoit ensuite un ensemble de mesures adaptées au niveau de risque de chaque groupe.

## 4. Notations

Outre les VME, la liste comporte encore d'autres indications; celles-ci concernent l'importance de la résorption transcutanée (R), la fréquence des allergies (S), l'effet sur la fertilité (R<sub>F</sub>) ou le développement fœtal (R<sub>D</sub>) ainsi qu'un possible effet cancérigène (C) ou mutagène (M). Les notations CMR sont alignées, depuis 2016, sur les règles de construction du règlement CLP ou du GSH, mais la classification des substances dans une classe CMR est indépendante du règlement CLP et peut en être différente.

Les notations CMR ne donnent aucune indication sur la puissance de l'effet. Elles signalent seulement qu'une substance a un potentiel cancérigène, mutagène ou reprotoxique démontré chez l'homme (ou l'animal), mais ne donnent aucune estimation du risque de maladie en cas d'exposition au poste de travail: le responsable MSST doit pour cela évaluer la situation sur site et consulter la littérature scientifique.

Les notations de la liste suisse des valeurs limites d'exposition sont succinctement expliquées ci-après:

- **R** (possibilité d'intoxication par **résorption transcutanée**).  
Certaines substances pénètrent dans l'organisme non seulement par les voies respiratoires, mais aussi au travers de la peau. Il peut en résulter un accroissement sensible de la charge toxique de l'individu exposé. Le dosage d'une substance donnée réalisé uniquement dans l'air peut aboutir à sous-estimer la charge toxique interne réelle due à cette substance. La résorption transcutanée de certains produits (notamment l'aniline, le nitrobenzène, le nitroglycol, les phénols et quelques pesticides) est du reste si importante qu'elle peut provoquer des intoxications dangereuses même en l'absence de toute inhalation. Pour évaluer les dangers d'intoxication au poste de travail, il est préférable d'avoir recours en plus dans ces cas-là à une surveillance biologique.
- **S (sensibilisateurs)**  
Les substances marquées d'un **S** provoquent souvent des réactions d'hypersensibilité (maladies allergiques) des voies respiratoires et/ou de la peau. Comme on l'a déjà souligné (voir chapitre 2.4.), même le respect de la VME ne donne aucune assurance contre la survenue de telles réactions. Le risque de sensibilisation concerne notamment les acrylates, les poussières de céréales (seigle, froment), l' $\alpha$ -amylase, la colophane et le latex. La mention S doit inciter à une prudence toute particulière lors de l'emploi de ces substances.
- **C (substances cancérigènes)**
  - Catégorie **C1** (anciennement C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>): catégorie C1<sub>A</sub> (anciennement C<sub>1</sub>): substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme. Le classement s'appuie principalement sur des preuves obtenues chez l'homme.  
Catégorie C1<sub>B</sub> (anciennement C<sub>2</sub>): substances probablement cancérigènes pour l'homme. Le classement s'appuie principalement sur des preuves obtenues chez l'animal.
  - Catégorie **C2** (anciennement C<sub>3</sub>): substances peut-être cancérigènes pour l'homme. Le classement dans la catégorie 2 s'appuie sur des preuves apportées par des études chez l'homme et/ou l'animal, justifiant une suspicion d'effet cancé-

rogène, mais insuffisantes pour un classement de la substance dans la catégorie C1.

- **#**: les substances cancérigènes C1 avec seuil d'effet sont signalées par l'ajout d'une notation «#» (voir l'explication au chapitre 2.3.)
- **M (substances produisant un effet mutagène sur les cellules germinales)**
  - Catégorie **M1** (anciennement M<sub>1</sub> et M<sub>2</sub>): catégorie M1<sub>A</sub> (anciennement M<sub>1</sub>): substances que l'on sait être mutagènes pour l'homme. Le classement dans la catégorie M1<sub>A</sub> se fonde sur des résultats positifs d'études épidémiologiques chez l'homme. Catégorie M1<sub>B</sub> (anciennement M<sub>2</sub>): substances qui provoquent probablement des mutations héréditaires dans les cellules germinales humaines et doivent être considérées comme mutagènes. Le classement dans la catégorie M1<sub>B</sub> s'appuie sur des résultats positifs d'essais in vivo de mutagénicité héréditaire chez des mammifères ou des résultats positifs de tests de mutagénicité in vivo sur des cellules somatiques de mammifères, associés à des indices suggérant que la substance a le potentiel de provoquer des mutations des cellules germinales (par exemple essais de mutagénicité et génotoxicité in vivo sur des cellules germinales, mise en évidence de la capacité de la substance ou de ses métabolites à agir sur le matériel génétique des cellules germinales) ou des résultats positifs d'essais démontrant des effets mutagènes sur les cellules germinales humaines, sans démonstration d'une transmission à la descendance (par exemple augmentation du taux d'aneuploïdie dans les spermatozoïdes des sujets exposés).
  - Catégorie **M2** (anciennement M<sub>3</sub>): substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets mutagènes possibles sur les cellules germinales humaines. Le classement en catégorie M2 se fonde sur des résultats positifs de tests sur des mammifères et/ou, dans certains cas, d'essais de mutagénicité in vivo sur des cellules somatiques de mammifères ou d'autres tests de génotoxicité in vivo sur des cellules somatiques, étayés par des résultats positifs de tests de mutagénicité in vitro mais qui ne justifient pas un classement en catégorie M1.
- **R (substances toxiques pour la reproduction)**

La notion de «reprotoxicité» (toxicité pour la reproduction) désigne l'altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez l'homme ou la femme et l'induction d'effets néfastes sur la descendance.

L'altération des fonctions ou de la capacité de reproduction inclut à son tour des lésions des organes reproducteurs, des anomalies de la formation des gamètes et de leur transport, du cycle reproductif, du comportement sexuel, de la fécondité, de l'accouchement, de la grossesse, de la puberté, ainsi que le vieillissement prématuré ou des altérations d'autres fonctions dépendant de la bonne santé de l'appareil reproducteur.

Les effets néfastes sur la descendance désignent, au sens très large, toutes les anomalies du développement normal de l'enfant avant et après la naissance qui résultent de l'exposition de l'un des parents avant la conception ou de l'exposition de l'enfant au cours de son développement in utero ou après sa naissance jusqu'à sa maturité sexuelle.

Les troubles de la lactation ou les effets indésirables consécutifs à l'allaitement font également partie de la toxicité pour la reproduction, mais sont classés séparément

dans le règlement CLP. La liste suisse des valeurs limites d'exposition ne prévoit pas de notation spécifique pour les troubles de la lactation et la mise en danger par l'allaitement.

La mise en danger du fœtus fait également l'objet d'une autre classification: la notation «SS» (voir *ibidem*). Ces classes indiquent si une atteinte du fœtus est à craindre ou pas lorsque la VME est respectée. Pour sa part, la notation «R» dont il est question dans le présent chapitre concerne la substance elle-même, sans précision quant au potentiel nocif pour le fœtus lorsque la VME est respectée.

- Catégorie **R1** (anciennement R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>): catégorie R<sub>1A</sub> (anciennement R<sub>1</sub>): substances que l'on sait être reprotoxiques pour l'homme. Ce classement se fonde, dans une grande mesure, sur des observations chez l'homme. R<sub>1AF</sub> (anciennement R<sub>F1</sub>) signifie que la reprotoxicité affecte la fertilité ou la sexualité; R<sub>1AD</sub> (anciennement R<sub>E1</sub>) signale une reprotoxicité affectant le fœtus in utero.  
Catégorie R<sub>1B</sub> (anciennement R<sub>2</sub>): substances probablement reprotoxiques. Ce classement se fonde, dans une grande mesure, sur des données d'expérimentation animale.  
R<sub>1BF</sub> (anciennement R<sub>F2</sub>) signifie que la reprotoxicité affecte la fertilité ou la sexualité; R<sub>1BD</sub> (anciennement R<sub>E2</sub>) signale une reprotoxicité affectant le fœtus in utero.
- Catégorie **R2** (anciennement R<sub>3</sub>): substances potentiellement reprotoxiques pour l'homme. Sont classées dans la catégorie R2 des substances pour lesquelles on dispose, chez l'homme ou dans l'expérimentation animale, d'indices d'une atteinte de la fonction sexuelle et de la fertilité (R<sub>2F</sub>, anciennement R<sub>F3</sub>) ou du développement de la descendance (R<sub>2D</sub>, anciennement R<sub>E3</sub>), mais qui ne sont toutefois pas suffisants pour un classement dans la catégorie 1. Le classement est effectué après examen de tous les faits et audition d'experts.

- **SS (lien entre l'effet toxique sur le fœtus et la VME)**

Les VME sont valables pour des individus en bonne santé en âge d'exercer une activité lucrative. Des observations épidémiologiques et expérimentales montrent cependant qu'elles ne sont pas applicables sans réserve pour les femmes enceintes en bonne santé, car, même si elles sont respectées, on ne peut pas toujours garantir la protection du fœtus contre certaines atteintes.

Lors de l'emploi de femmes enceintes ou allaitantes, on se reportera à l'ordonnance 1 du 10 mai 2000 relative à la loi sur le travail (OLT 1), ainsi qu'à l'ordonnance du DFE du 20 mars 2001 sur les activités dangereuses ou pénibles en cas de grossesse et de maternité (ordonnance sur la protection de la maternité).

Les substances fœtotoxiques sont classées en trois groupes dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition:

Catégorie **SS<sub>A</sub>**: le fœtus peut présenter des lésions même lorsque la VME a été respectée.

Catégorie **SS<sub>B</sub>**: on ne peut pas exclure des atteintes fœtales même si la VME a été respectée.

Catégorie **SS<sub>C</sub>**: si la VME a été respectée, il n'y a pas à craindre de lésions du fœtus.

Cette catégorisation se base sur les réflexions de la DFG et concorde, dans une grande mesure, avec la classification de cette organisation. Contrairement à la notation «R», cette classification décrit la relation entre le développement des propriétés toxiques d'une substance par rapport à la VME, alors que la notation «R» caractérise la toxicité pour le développement en tant que propriété d'une substance en soi, sans référence à la VME. Il se peut donc qu'une substance soit notée RD, mais ne possède pas de notation SS: dans un tel cas, on ne sait pas à partir de quelle concentration la propriété reprotoxique de la substance commence à montrer ses effets. A l'inverse, il existe des substances qui ont une notation SS, mais ne sont pas notées RD, parce que les deux notations ont été attribuées par des groupes de travail différents et n'ont pas été harmonisées.

Les substances cancérigènes sans seuil d'effet ne sont pas classées dans le système de notation SS. L'exposition à ces substances doit, de toute manière, être évitée dans tous les cas ou réduite au maximum.

- **O<sup>B</sup> (Interaction entre le bruit et les substances ototoxiques)**

Une exposition au bruit peut endommager les cellules de l'oreille interne et provoquer un déficit auditif temporaire (assourdissement) ou permanent (surdité). Des expérimentations animales ou épidémiologiques ont révélé que certaines substances pouvaient causer un déficit auditif ou renforcer l'effet nocif du bruit sur l'ouïe. Divers mécanismes sont en discussion pour comprendre ces effets: inhibition centrale du réflexe de l'oreille moyenne ou effets toxiques directs sur les cellules ciliées externes de l'organe de Corti de l'oreille interne.

Dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition, les substances ototoxiques qui renforcent l'effet nuisible du bruit pour l'ouïe sont marquées «O<sup>B</sup>». Les substances ototoxiques qui endommagent l'ouïe mais pour lesquelles une interaction avec le bruit ne peut être démontrée de manière suffisamment évidente ne sont pas signalées.

Le marquage d'un «O<sup>B</sup>» s'appuie sur des études menées par diverses institutions comme le Nordic Expert Group (NEG) for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, de l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (EU-OSHA) ainsi que sur celles menées par l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) ou l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).

L'interaction entre le bruit et les substances ototoxiques marquées d'un «O<sup>B</sup>» doit être prise en compte dans l'appréciation des risques. En cas d'exposition significative à ces substances (principalement au-dessus de la VME), des mesures techniques et organisationnelles de réduction du bruit ou le port de protecteurs d'ouïe doivent être recommandés, parfois même si l'exposition est inférieure à 85 dB(A). La question de savoir si les valeurs limites offrent une protection suffisante contre l'ototoxicité ou contre l'interaction des substances mentionnées avec le bruit n'aura de réponse précise que dans le futur, une fois que des examens supplémentaires auront été menés.

- **TC (toxicité critique)**

Lorsqu'une personne est exposée à une substance, des effets indésirables spécifiques à celle-ci peuvent survenir (effets adverses). Leur intensité dépend notamment des facteurs suivants: concentration de la substance dans l'air ambiant, absorption par la peau (voie cutanée), ingestion (voie digestive), augmentation du volume respiratoire

en cas d'effort physique. Les effets adverses se manifestent le plus souvent sous forme d'irritations ou de brûlures des muqueuses des voies respiratoires supérieures et inférieures ou des yeux, de troubles du rythme cardiaque, de perturbations des fonctions cérébrales, de toxicité chronique entraînant des dommages aux organes (poumons, foie, reins, peau, moelle épinière, squelette, cerveau, nerfs, etc.) ainsi que de tumeurs malignes. Les effets adverses sont d'autant moins observés que la concentration de la substance est faible. En dessous d'une certaine concentration, ils sont même inexistants. Quant à l'existence d'un seuil pour certaines substances ayant un effet génotoxique direct, la question n'est pas encore tranchée.

L'effet indésirable pertinent, pris en compte pour calculer la VME, est appelé «toxicité critique». Il s'agit généralement de l'effet adverse qui survient même lorsque les concentrations sont très faibles.

La toxicité critique est déterminée sur la base d'études épidémiologiques et d'expériences sur l'animal. Pour définir la VME, les concentrations de substances utilisées dans ces études sont extrapolées des conditions expérimentales aux conditions de travail en tenant compte de divers facteurs de sécurité et d'autres conditions spécifiques aux postes de travail. Ces études ne sont néanmoins pas toujours suffisamment performantes pour qualifier un seul effet adverse de toxicité critique. Dans ce cas, il est possible de prendre en compte plusieurs effets indésirables survenant en faibles concentrations pour déterminer la valeur limite. De plus, il n'est pas toujours clair quelles sont les réactions du corps qui peuvent être qualifiées d'indésirables et quel effet adverse est suffisamment pertinent pour être qualifié de toxicité critique (modifications infra-cliniques dans les analyses biochimiques, p. ex.).

Dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition, une colonne spécifique indique la toxicité critique ou certains effets adverses importants pour définir la VME. Cette liste donne soit les structures anatomiques touchées (organes cibles) sur lesquelles la substance induit un effet indésirable, soit les modifications pathologiques elles-mêmes (fibrose pulmonaire, œdème de la cornée, p. ex.).

En plus de la toxicité critique, d'autres effets adverses qui surviennent en concentrations plus faibles et qui peuvent jouer un rôle pour le calcul de la VME sont présentés dans la colonne en question. Il ne s'agit cependant pas, dans ce cas, d'une toxicité critique au sens strict. Il est à relever qu'il ne s'agit pas d'une énumération exhaustive des principaux effets indésirables mais uniquement de ceux qui sont importants pour la définition des valeurs limites. Il convient par conséquent toujours de consulter la littérature spécialisée.

- **i et a (fractions inhalable et alvéolaire)**

La liste des valeurs limites d'exposition distingue deux fractions:

- **i = fraction inhalable (précédemment: poussières inhalables i)**  
La fraction inhalable est définie comme l'ensemble des particules en suspension dans l'air qui peuvent être aspirées à travers la bouche et le nez.
- **a = fraction alvéolaire (précédemment: poussières alvéolaires a)**

La fraction alvéolaire est définie comme l'ensemble des particules en suspension dans l'air qui peuvent parvenir jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

## 5. VBT et monitoring biologique

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 [32]. 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 valeur VBT est considérée comme dépassée, lorsque la concentration moyenne du paramètre est au-dessus de la VBT lors d'examen répétés du travailleur.

Les valeurs mesurées au-dessus de la VBT doivent être évaluées sur le plan de la toxicologie professionnelle. En principe, on ne peut pas nécessairement conclure à une atteinte à la santé sur la base d'un dépassement unique de la VBT. Pour quelques substances, compte tenu de la situation toxicologique, la VBT est toutefois considérée comme valeur maximale dans des cas particuliers; ceci concerne par exemple les inhibiteurs de la cholinestérase ou le monoxyde de carbone. Ces substances sont signalées de manière correspondante dans la liste.

Les VBT sont calculées de préférence par l'examen de travailleurs exposés, en se basant sur la corrélation entre les valeurs biologiques mesurées et les atteintes à la santé des personnes exposées. Ceci est par exemple possible pour déduire les VBT du plomb, du mercure et du cadmium. Pour les substances pour lesquelles de telles études font défaut, les VBT sont calculées indirectement à partir de la connaissance de la corrélation entre la charge externe et interne, de façon à ce qu'il existe un rapport entre la VBT et la VME. On tient par ailleurs compte de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion de la substance considérée ainsi que des effets dus à d'autres paramètres.

Le monitoring biologique permet d'évaluer la charge interne due à une substance ou à une mise à l'épreuve correspondant à la réaction de l'organisme à la substance en cause. Pour les substances toxiques systémiques, l'évaluation du risque est avant tout basée sur la charge interne, c'est-à-dire la quantité de substance toxique absorbée. Ceci permet de prendre en compte toutes les voies de pénétration de la substance, y compris la résorption par voie digestive et transcutanée. Une augmentation de la captation d'une substance lors d'un effort physique (en raison de l'accroissement du débit ventilatoire), ainsi que des expositions se produisant dans le cadre des loisirs ou dues à l'environnement sont également prises en considération. L'augmentation de l'absorption d'une substance peut aussi résulter d'une hygiène personnelle insuffisante, et celle-ci est également prise en compte lors de l'évaluation de la charge interne. Le monitoring biologique permet par ailleurs d'apprécier l'efficacité des mesures de protection comme la protection de la peau et des voies respiratoires. Les autres avantages du monitoring biologique tiennent à la continuité de la surveillance et – pour autant qu'un paramètre biologique ait une longue demi-vie – à l'évaluation d'une exposition au poste de travail sur une certaine période.

L'interprétation des résultats du monitoring biologique chez les travailleurs doit tenir compte du contexte de l'exposition dans la population non professionnellement exposée. Les valeurs de référence pour une telle population (valeurs BAR de la DFG) doivent donc être distinguées

des valeurs biologiques tolérables pour les personnes professionnellement exposées (valeurs BAT). Les valeurs de référence pour la population générale sont en général exprimées sous forme de valeurs au 95<sup>e</sup> percentile, sans faire référence à des effets sur la santé.

En Suisse, des VBT sont publiées aussi pour les substances cancérigènes classées C1<sub>A</sub> (dont on sait qu'elles sont cancérigènes chez l'homme) et C1<sub>B</sub> (qui devraient être considérées comme cancérigènes chez l'homme) parce que la surveillance biologique est utile dans de nombreuses situations, y compris en cas d'exposition à des substances cancérigènes au travail. Les VBT des substances cancérigènes sont cependant soumises aux mêmes restrictions que leurs VME et le principe de minimisation doit être respecté, en particulier pour les cancérigènes sans seuil d'effet. L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists ACGIH publie également des indices d'exposition biologiques (BEI) pour les substances cancérigènes. En revanche, la DFG ne publie pas de VBT à proprement parler pour les substances cancérigènes, mais seulement des équivalents d'exposition (EKA). Ces équivalents décrivent le rapport entre la concentration de la substance dans l'air au poste de travail et la concentration de la substance ou de ses métabolites dans un substrat biologique.

## **6. Fixation des valeurs limites en Suisse et distinction avec les DNEL**

### **6.1. VME de la Suva**

En Suisse, la Suva émet, en vertu de l'art. 50 al. 3 OPA (ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles), des directives sur les valeurs limites de concentration des substances toxiques et les valeurs admissibles des agents physiques aux postes de travail. Les valeurs limites en discussion sont évaluées une par une par les spécialistes de la Suva en faisant appel aux résultats les plus récents de la recherche, selon les méthodes décrites au chapitre 2. Ces spécialistes examinent en outre également les facteurs techniques de mesure et de mise en œuvre s'y rapportant.

Les propositions de valeurs limites de la Suva sont soumises pour avis à la Commission des valeurs limites de Suissepro (Association suisse pour la médecine du travail, l'hygiène professionnelle et la sécurité au travail). Cette commission est composée de scientifiques universitaires, de représentants du Secrétariat d'Etat à l'économie SECO, d'inspecteurs du travail cantonaux, de médecins du travail en activité et d'autres spécialistes de la sécurité au travail (MSST) ainsi que d'experts de la Suva (médecine du travail, chimie, analytique). Cet organe statue de l'inscription obligatoire des substances répertoriées dans la liste suisse des valeurs limites qui est mise à jour une fois par an ([www.suva.ch/valeurs-limites](http://www.suva.ch/valeurs-limites)).

### **6.2. DNEL selon le règlement REACH**

Les DNEL<sup>1</sup> ou niveaux dérivés sans effet sont déterminés par l'industrie, dans le cadre de l'enregistrement des substances chimiques dans l'EEE en vertu du règlement REACH<sup>2</sup> (CE 1907/2006) [42]. Cette réglementation exige des fabricants et importateurs dans l'EEE qu'ils

---

<sup>1</sup> DNEL = Derived No Effect Level (dose dérivée sans effet)

<sup>2</sup> REACH = Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques)

calculent un DNEL pour chaque substance chimique fabriquée ou importée dans l'EEE en quantités égales ou supérieures à 10 tonnes par an. A ce jour (2016), cela concerne environ 30 000 substances, soit un nombre bien supérieur à celui des VME.

Les DNEL ne sont pas fixés par un comité scientifique, mais déterminés par l'entreprise concernée, suivant une méthode mise au point par l'ECHA<sup>3</sup> dont l'algorithme est décrit dans une directive de l'ECHA<sup>4</sup>. Les valeurs calculées sont publiées sur le site Internet de l'ECHA. Le comité d'évaluation des risques (CER) de l'ECHA définit des DNEL dits de référence pour les substances extrêmement préoccupantes (SVHC) soumises à autorisation et quelques autres substances.

La démarche stricte employée permet de calculer rapidement des DNEL pour les très nombreux produits chimiques commercialisés par l'entreprise. Il est possible que les DNEL soient différents d'un fabricant à l'autre pour une même substance parce qu'ils ont été calculés différemment (sur la base d'études différentes, avec d'autres facteurs d'extrapolation, avec une composition différente, etc.). Ils peuvent aussi se différencier très fortement des VME officielles parce que l'évaluation et les buts du calcul ne sont pas les mêmes.

Les VME et les DNEL sont indiqués sur la fiche de données de sécurité des substances et doivent être respectés conformément à la législation sur les produits chimiques. S'il existe à la fois une VME suisse et un DNEL pour une substance, c'est la VME qui fait foi en Suisse pour la protection des travailleurs dans le cadre de la LAA, puisqu'elle est juridiquement contraignante. Si un DNEL est plus bas que la VME et ne peut pas être atteint avec les mesures de gestion des risques de l'entreprise, une publication de l'UE recommande de prendre contact avec le fournisseur pour qu'il vérifie ses DNEL.<sup>5</sup> S'il n'existe pas de VME pour une substance en Suisse (ce qui est le cas de la grande majorité des substances chimiques), l'employeur doit évaluer le risque, soit lui-même soit en faisant appel à un spécialiste MSST. Il peut utiliser pour cela la fiche de données de sécurité indiquant le DNEL (le cas échéant), les VME d'autres comités et leurs justifications, des études, d'autres publications de référence, etc. L'activité spécifique au poste de travail en question doit aussi être prise en considération.

## 7. Abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Etats-Unis)
adverse	indésirable
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe (Allemagne)
MSST	Médecins du travail et autres spécialistes de la sécurité au travail
VBT	Valeur biologique tolérable
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose Lower Bond
BMR	Benchmark Response
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft (Allemagne)

<sup>3</sup> ECHA = Agence européenne des produits chimiques

<sup>4</sup> Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health

<sup>5</sup> Recommandations provisoires pour les inspections nationales du travail concernant l'utilisation des valeurs limites d'exposition professionnelle (LEP), des niveaux dérivés sans effet (DNEL) et des niveaux dérivés avec effet minimal (DMEL) lors de l'examen de l'efficacité du contrôle de l'exposition à des substances chimiques sur le lieu de travail.

DMEL	Derived Minimal Effect Level
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency (UE)
CFST	Commission fédérale de coordination pour la sécurité au travail (Suisse)
EU-OSHA	Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (UE)
Extrapolation	Calcul de valeurs en dehors de la série des valeurs observées
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (France)
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (Canada)
LOAEL	Low Observed Adverse Effect Level
Domaine Low-Dose	Domaine des faibles doses
VME	Valeur limite d'exposition au poste de travail
NAEL	No Adverse Effect Level
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (Etats-Unis)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOGEL	No Observed Genotoxic Effect Level
OSHA	Occupational Safety and Health Administration (Etats-Unis)
POD	Point of Departure
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
CSLEP	Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle (UE)
T25	Dose augmentant la fréquence de survenue d'une tumeur de 25 % dans les études chez l'animal

## 8. Bibliographie

1. Pesch B. et al.: Low-dose extrapolation in toxicology: an old controversy revisited; Arch Toxicol (2009); 83: 639-640
2. Suva: Valeurs limites d'exposition aux postes de travail, réf. 1903
3. AFSSET (ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail): Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel; mission permanente VLEP (mars 2010)
4. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 901, Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten (April 2010)
5. Blome H. et al.: Von den Technischen Richtkonzentrationen zu den Arbeitsplatzgrenzwerten der neuen Gefahrstoffverordnung; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2005); 65: 23-30
6. EPA (United States Environmental Protection Agency): Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (October 1994)
7. INRS (Institut national de recherche et de sécurité): Principes de construction des valeurs limites d'exposition professionnelle françaises et comparaison avec la méthodologie adoptée au niveau européen, dossier médico-technique TC 133; Documents pour le Médecin du Travail, No 124 (4<sup>e</sup> trimestre 2010): 399-412
8. CSLEP (Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle): Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits; Key Documentation (version 6) (2009)
9. OMS (Organisation mondiale de la santé): Principles For Modeling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals (February 2004)
10. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, seventh edition (2008); Mc Graw Hill
11. Jayjock M. A.: Quantitative Level of Protection Offered to Workers by ACGIH Threshold Limit Values Occupational Exposure Limits; Am Indust Hyg Ass J (2001); 62: 4-11
12. Kalberlah F. und Schneider K.: Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren, Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes; BAuA (1998)
13. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): Derivation of Assessment Factors for Human Healths Risk Assessment, Technical Report No. 86 (2003)
14. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL, Technical Report No. 110 (2010)
15. Schenk L. und Johanson G.: Use of Uncertainty Factors by the SCOEL in their derivation of health-based Occupational Exposure Limits; Critical Reviews in Toxicology (2010); 40: 791-798
16. OMS (Organisation mondiale de la santé): IPCS (Programme international sur la sécurité des substances chimiques): Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits; Environmental Health Criteria 170 (1994)
17. Rhomberg L. R.: Linear Low-Dose Extrapolation for Noncancer Responses Are Not Generally Appropriate; Environ Health Perspectives (2009); 117: A141-A142
18. APUG (Aktionsprogramm Gesundheit und Umwelt): Kalberlah F., Hassauer M.: Vergleich der Verfahren zur Ableitung gesundheitsbezogener Wirkungsschwellen (Benchmark - NOAEL), Abschlussbericht Forschungs- und Entwicklungsvorhaben KFZ 201 65 201/01, novembre 2003

19. EPA (United States Environmental Protection Agency): Benchmark Dose Software Tutorial, [http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds\\_training/index.htm](http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds_training/index.htm) (consulté le 26.07.2011)
20. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz (2008)
21. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 910: Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen
22. Bender H. F.: Ergebnisse der Projektgruppe Risikoakzeptanz des AGS; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2008); 68: 287-288
23. Bolt H. M.: Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz; Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed (2008); 43: 485-493
24. Bolt H. M., Huci-Montagud A.: Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens; Arch Toxicol (2008); 82: 61-64
25. EPA (United States Environmental Protection Agency): Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (March 2005)
26. Kalberlah F. et al.: Toleranz- und Akzeptanzschwelle für Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz, Forschung Projekt F 2010; BAuA (2005)
27. Kalberlah F.: Quantitative Risikoabschätzung für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz - der Leitfaden des "Arbeitskreises Risikoableitung"; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2008); 68: 295-298
28. Kalberlah F. et al.: Exzessrisiko oder verlorene Lebensjahre? Positionspapier zur Ableitung von Risikowerten für krebserzeugende Stoffe; Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed (2011); 46: 111-117
29. Wriedt H.: Das Risikoakzeptanzkonzept für krebserzeugende Gefahrstoffe, Zwischenbilanz und Ausblick; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2010); 70: 351-355
30. Sanner T. et al.: A Simple Method for Quantitative Risk Assessment of Non-Threshold Carcinogens Based on the Dose Descriptor T25; Pharm Tox (2001); 88: 331-341
31. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): The Use of T25 Estimates and Alternative Methods in the Regulatory Risk Assessment of Non-threshold Carcinogens in the European Union, Technical Report No. 83 (2002)
32. Suva: Monitoring biologique et valeurs biologiques tolérables; Factsheet <https://www.suva.ch/fr-CH/materiel/documentation/monitoring-biologique-et-valeurs-biologiques-tolerables/> (consulté le 27.12.2011)
33. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices
34. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 900, Arbeitsplatzgrenzwerte
35. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire): VLEP: valeurs limites d'exposition professionnelle, <http://www.afsset.fr/index.php?pageid=828&parentid=523> (consulté le 27.12.2011)
36. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Wertliste. Verlag Wiley-VCH
37. INRS (Institut national de recherche et de sécurité): Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=ED%20984> (consulté le 27.12.2011)
38. NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health): Recommended Exposure Limits REL, <http://www.cdc.gov/niosh/npg/> (consulté le 27.12.2011)
39. OSHA US (Occupational Safety & Health Administration): Permissible Exposure Limits, <http://www.osha.gov/SLTC/pel/> (consulté le 27.12.2011)
40. SER (The Social and Economic Council of the Netherlands): OEL database [http://www.ser.nl/en/oel\\_database.aspx](http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx) (consultée le 27.12.2011)

41. GESTIS International Limit Values: [http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm\\_gw.aspx](http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm_gw.aspx) (consulté le 27.12.2011)
42. Règlement de la Communauté européenne concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques: REACH, (CE) 1907/2006 (juin 2007)
43. ECHA (Agence européenne des produits chimiques: Guide des exigences d'information et évaluation de la sécurité chimique, chapitre R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health (version 2, décembre 2010)
44. Suva: Factsheet «Substances cancérigènes à seuil d'effet»; version janvier 2018