

Signification des principales Valeurs Biologiques d'Interprétation (VBI)

(Document extrait de l'annexe 4 des Recommandations de bonne pratique de la SFMT intitulées « Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques » ; mai 2016)

Mise à jour, Décembre 2017

Les Valeurs Biologiques d'Interprétation	2
1 Valeurs Biologiques d'Interprétation en France pour le milieu de travail	2
1.1 Les valeurs limites biologiques réglementaires contraignantes en France	2
1.2 Les Valeurs Limites Biologiques françaises (VLB) recommandées par l'ANSES	2
1.3 Les Valeurs Guides Françaises (VGF) du GSSAT.....	3
2 Valeurs Biologiques d'Interprétation internationales pour le milieu de travail .	4
2.1 Valeurs européennes recommandées par le SCOEL (Scientific Committee of Occupational Exposure Limits).....	4
2.2 Autres Valeurs Biologiques d'Interprétation internationales pour le milieu de travail	4
2.2.1 Valeurs américaines de l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)	4
2.2.2 Valeurs allemandes de la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft)	5
2.2.3 Valeurs finlandaises du FIOH (Finnish Institute of Occupational Health)	5
2.2.4 Valeurs anglaises du HSL (Health and Safety Laboratory)	6
2.2.5 Valeurs suisses de la SUVA (Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents)....	6
2.2.6 Valeurs québécoises de l'IRSST (Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au travail, Montréal)	6
3 Valeurs Biologiques d'Interprétation issues de la population générale adulte ..	7
3.1 Valeurs basées sur l'approche descriptive des données d'imprégnation d'une population de référence	7
3.1.1 Valeurs proposées par des comités d'experts français ou européens (VBR de l'ANSES, BGV du SCOEL, BAR de la DFG).....	7
3.2 Valeurs issues d'études d'imprégnation en population générale	8
3.2.1 Valeurs issues de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) française	8

3.2.2 Valeurs issues d'études d'imprégnation en population générale à l'étranger (National Health and Nutrition Examination Survey NHANES, German Environmental Survey GerES)	8
3.3 Valeurs basées sur l'approche du risque sanitaire (HBM-I et HBM-II, BEs)	9

Les Valeurs Biologiques d'Interprétation

1 Valeurs Biologiques d'Interprétation en France pour le milieu de travail

1.1 Les valeurs limites biologiques réglementaires contraignantes en France

Les **valeurs limites biologiques (VLB)** sont définies comme les « limites de concentration dans le milieu biologique approprié de l'agent concerné, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet » (Décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003, article R. 4412-4 du Code du travail et article 2 de la directive 98/24/CE du conseil du 7 avril 1998).

Dans le dispositif réglementaire actuel français, seul le dosage de la plombémie fait l'objet à ce jour d'une surveillance biologique des expositions obligatoire et de la fixation de **VLB réglementaires contraignantes**, c'est à dire de valeurs « à ne pas dépasser » réglementairement (article R. 4412-152 du Code du travail) : à savoir 400 microgrammes de plomb par litre de sang pour les hommes et 300 microgrammes de plomb par litre de sang pour les femmes. Des niveaux de plombémie conditionnant la mise en surveillance médicale renforcée sont également indiqués (article R. 4412-160 du Code du travail) : à savoir 200 microgrammes de plomb par litre de sang pour les hommes et 100 microgrammes de plomb par litre de sang pour les femmes.

1.2 Les Valeurs Limites Biologiques françaises (VLB) recommandées par l'ANSES

Lorsqu'elle le juge pertinent, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) peut recommander plusieurs types de valeurs biologiques pouvant être utiles pour l'interprétation lors de la mise en place d'un suivi biologique des expositions professionnelles. Ces valeurs sont validées et recommandées par le Comité d'experts spécialisés de l'ANSES « valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP). Elles sont issues des travaux d'expertise réalisés par le groupe de travail « Indicateurs Biologiques d'Exposition » (GT IBE) composé d'experts pluridisciplinaires.

Deux types de valeurs biologiques sont ainsi définies et recommandées par l'ANSES : des valeurs limites biologiques (VLB) et/ou des valeurs biologiques de référence (VBR) qui font référence à la population générale ou à une population de témoins non professionnellement exposés à l'agent chimique étudié.

La VLB est définie comme la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents. Elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

En fonction des données disponibles et du type d'effet (avec ou sans seuil), les VLB recommandées n'ont pas la même signification (<https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2009sa0339Ra.pdf>) :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les VLB seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérigènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérigènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet critique qu'une VLB sera calculée (**VLB pragmatique**). Ces dernières valeurs ne garantissent pas l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

La liste des VLB recommandées par l'ANSES est disponible sur le site internet de l'ANSES (<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VLB.pdf>).

1.3 Les Valeurs Guides Françaises (VGF) du GSSAT

La liste des 76 **VGF**, provisoires et expérimentales, a été élaborée par le GSSAT (Groupe scientifique pour la surveillance des atmosphères de travail) en 1993, sous le patronage du Ministère du Travail, et n'a pas été revue depuis 1997. Ces valeurs sont des recommandations, non parues au Journal Officiel, elles n'ont donc pas de valeur réglementaire (uniquement une valeur conseil) et **doivent aujourd'hui être considérées comme obsolètes** car des abaissements des valeurs limites atmosphériques pour certains agents chimiques ont été définis par arrêté, ou des modifications de classification et d'étiquetage, sans que les modifications de valeurs-guides françaises ne suivent.

Les VGF ont été :

- soit élaborées à partir des valeurs allemandes de la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) ou de valeurs publiées par l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), après discussion par le GSSAT pour l'adapter à la situation française. Elles correspondent alors aux niveaux auxquels les paramètres mesurés sont le plus susceptibles de se situer chez des travailleurs en bonne santé, après une exposition atmosphérique à des concentrations de l'ordre de la Valeur Moyenne d'Exposition (VME) de l'agent chimique (les niveaux des VGF peuvent être différents de ceux de l'ACGIH ce d'autant que la liste des VGF n'a pas été modifiée depuis 1997, alors que ceux de l'ACGIH sont réévalués chaque année) ;
- soit issues d'expériences françaises, basées sur une relation exposition interne - exposition externe à la VME (8 heures pour jour, 40 heures par semaine) ;
- soit basées sur la notion de bonne pratique industrielle.

Des abaissements de valeurs limites atmosphériques pour certains agents chimiques ont été définis par arrêté, ou des modifications de classification et d'étiquetage, sans que les modifications de valeurs-guides françaises ne suivent, remettant en cause leur validité.

2 Valeurs Biologiques d'Interprétation internationales pour le milieu de travail

2.1 Valeurs européennes recommandées par le SCOEL (Scientific Committee of Occupational Exposure Limits)

Le comité d'experts européen du SCOEL recommande des valeurs limites basées sur la santé (health-based Biological Limit Values) (**BLVs**). Elles constituent des valeurs de référence pour évaluer le risque sanitaire dans le cadre de la santé au travail. Elles sont établies sur la base des données scientifiques disponibles. Elles correspondent généralement aux concentrations n'affectant pas la santé du travailleur pour un scénario d'exposition professionnelle de 8 heures par jour et 5 jours par semaine, excepté en cas d'hypersensibilité. La liste des VLB est publiée régulièrement et consultable à l'adresse (<http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&intPageId=684&langId=en>).

Le SCOEL recommande, en fonction des données scientifiques disponibles des BLVs élaborées selon trois méthodes :

- sur des données humaines liant les effets toxiques aux concentrations d'IBE pour lesquelles il n'y a pas d'effet toxique clinique observé ;
- sur des données humaines pour lesquelles des concentrations de l'IBE n'entraînant pas d'élévation de biomarqueurs d'effet précoces ;
- sur le niveau qui est le plus probablement observé chez un groupe de travailleurs exposés à l'agent chimique par inhalation à des concentrations semblables aux limites d'exposition atmosphérique (OEL = Occupational Exposure Limit).

Le SCOEL recommande de préférence les BLVs issues des deux premiers types de méthode car elles lient directement une concentration avec un effet sur la santé.

2.2 Autres Valeurs Biologiques d'Interprétation internationales pour le milieu de travail

2.2.1 Valeurs américaines de l'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)

Les « **Biological Exposure Indices** » (**BEI**) sont des valeurs de référence ou recommandations élaborées et proposées par des hygiénistes américains de l'ACGIH, qui n'ont pas d'application réglementaire. Elles sont introduites depuis 1982 avec des mises à jour régulières pour introduire les nouvelles valeurs (la liste des BEI est mise à jour chaque année et est disponible sous forme d'un CD-Rom ou d'une publication payante ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2016 TLVs and BEIs. Cincinnati : ACGIH ; 2016: 250 p.). En 2015, il y a 61 BEI différents. Elles sont établies à la fois pour des agents chimiques cancérigènes et non cancérigènes.

Les BEI sont :

- pour la plupart des valeurs proposées sur la base d'une relation entre l'exposition externe à la TLV-TWA 8h (Threshold Limit Value - Time Weighted Average 8h) et l'exposition interne. Ce sont les niveaux moyens auxquels les paramètres sont les plus susceptibles de se situer dans les milieux biologiques de travailleurs en bonne santé, après une exposition par inhalation à des concentrations égales à la valeur limite atmosphérique (8 heures par jour, 5 jours par semaine).
- Enfin, certaines sont des valeurs directement reliées à un effet toxique (plombémie, cadmium et mercure urinaires...).

- Certaines des valeurs sont proposées en raison d'une bonne pénétration cutanée et indépendamment de la TLV-TWA basée sur un effet non systémique.

2.2.2 Valeurs allemandes de la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft)

Ce sont des recommandations faites par la DFG qui est une commission non gouvernementale et indépendante comprenant des médecins du travail, des toxicologues et des chimistes. Elles sont introduites depuis 1979 et il en existe pour plus d'une centaine d'agents chimiques à ce jour. La liste des valeurs BAT est publiée annuellement et disponible aux adresses suivantes : <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527695539> ou sur http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

Les BAT (« Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwerte ») ne concernent que les agents chimiques non cancérogènes. Elles sont établies sur la base des connaissances scientifiques actuelles. La valeur BAT correspond à la concentration d'un IBE pour laquelle il n'y a généralement pas d'impact sanitaire pour les travailleurs même pour des expositions répétées et sur de longues périodes. Elles sont proposées soit sur la base d'une relation exposition externe-exposition interne, soit sur la base d'une relation exposition interne-effet lié à l'agent chimique. L'élaboration de ces valeurs est basée sur la moyenne d'expositions internes.

Les BLW (« Biologischer Leit-Wert ») sont établies par la DFG pour des agents cancérogènes, dont les effets toxiques apparaissent pour de faibles doses ou pour les agents chimiques non cancérogènes pour lesquels les données disponibles sont insuffisantes pour l'établissement d'une BAT. Elles sont également établies à partir de moyennes de l'IBE retenu. Si la BLW est respectée la plupart des effets toxiques seront évités mais on ne pourra exclure le risque cancérogène.

Les EKA (« Expositionsäquivalente für Krebserzeugende Arbeitsstoffe ») sont établies pour les agents chimiques cancérogènes sur la base d'une relation entre les concentrations atmosphériques de ces agents chimiques au poste de travail et leurs concentrations ou celles de leurs métabolites dans les milieux biologiques. L'intérêt est de déterminer, à partir de la connaissance de la corrélation entre dose interne et concentration atmosphérique, la part de la dose interne relative à l'inhalation et de conclure à l'existence d'éventuelles autres voies de pénétration, généralement cutanée.

2.2.3 Valeurs finlandaises du FIOH (Finnish Institute of Occupational Health)

Les « **Biological Action Levels** » (**BAL**) sont recommandées par le FIOH et correspondent à la valeur la plus basse entraînant un effet toxique. Elles sont introduites depuis 1970 ; la liste des valeurs est publiée annuellement et disponible à l'adresse (<https://www.ttl.fi/en/service/biomonitoring/>). Pour la Finlande, elles peuvent être réglementaires (comme la plombémie) ou n'être qu'indicatives et sont dans ce dernier cas fixées par le Ministère de la Santé et des Affaires Sociales.

Les BAL peuvent être :

- basées sur une relation entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de l'agent chimique étudié (relation exposition externe-exposition interne), ou
- basées sur la relation entre concentration de l'IBE et un effet jugé critique, ou
- basées sur la distribution des concentrations de biomarqueurs dans une population sélectionnée de travailleurs respectant les bonnes pratiques d'hygiène du travail, ou
- proposées pour une catégorie de sujets spécifiques (femmes enceintes,...). Elles correspondent alors le plus souvent au 95^{ème} percentile des concentrations observées dans la population générale finlandaise auxquelles on ajoute le dixième de la valeur des BAL.

2.2.4 Valeurs anglaises du HSL (Health and Safety Laboratory)

Les « **Biological Monitoring Guidance Values** » (**BMGV**) sont des recommandations non réglementaires proposées par le HSL. Elles peuvent être basées sur la relation entre la concentration de l'IBE et un effet sanitaire, sur la relation entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de l'agent chimique, ou encore issues des données de concentrations de l'IBE observées dans des groupes professionnels respectant les règles de bonnes pratiques d'hygiène industrielle (les valeurs limites pragmatiques représentent le 90^{ème} percentile des niveaux observés dans l'entreprise la plus protectrice).

2.2.5 Valeurs suisses de la SUVA (Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents)

Les « **valeurs biologiques tolérables** » (**VBT**) sont des valeurs recommandées, élaborées par la SUVA, introduites depuis 1994. Les VBT sont accessibles en ligne via l'adresse suivante : <https://www.suva.ch/fr-ch/prevention/themes-specialises/maladies-professionnelles-et-prevention>.

Une VBT est la concentration d'une substance, de ses métabolites ou d'un paramètre indicateur d'effet dans un liquide biologique correspondant, pour laquelle la santé d'un travailleur n'est, dans la vaste majorité des cas, pas mis en danger, même lors d'exposition répétée ou à long terme.

Les valeurs VBT reposent sur une relation entre l'exposition externe et interne ou entre l'exposition interne et l'effet causé par la substance. La détermination de la valeur VBT prend comme base de référence les expositions internes moyennes. Elles correspondent très souvent aux valeurs de l'ACGIH et de la DFG (et ne sont pas citées dans Biotox).

2.2.6 Valeurs québécoises de l'IRSST (Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité au travail, Montréal)

Ces valeurs sont pour la plupart des valeurs auxquelles l'intervenant en santé au travail peut se référer, recommandées par l'IRSST ; elles sont introduites depuis 1994, mises à jour en 1999, 2004 puis en 2012 dans le cadre de la publication du Guide de surveillance biologique de l'IRSST (accessible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).

Elles s'inspirent très largement des valeurs de l'ACGIH et de la DFG (et ne sont pas citées dans Biotox).

3 Valeurs Biologiques d'Interprétation issues de la population générale adulte

3.1 Valeurs basées sur l'approche descriptive des données d'imprégnation d'une population de référence

A partir de la distribution de l'indicateur biologique étudié dans une population dite de référence (population générale d'adultes ou groupe de travailleurs témoins non exposés à l'agent chimique étudié), il est possible de déterminer une valeur dite « de référence », qui correspond à la valeur en dessous de laquelle se situe la plupart de la population. La valeur habituellement choisie est celle qui correspond à la valeur de l'IBE au niveau du 95^{ème} percentile de la distribution (valeur arrondie de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du 95^{ème} percentile).

Ces valeurs de référence sont rapportées dans les publications relatives à la description des populations de différents pays. Il peut être intéressant de s'y référer pour juger d'une surexposition professionnelle éventuelle par rapport au niveau d'imprégnation de base de la population générale. La population de référence choisie doit posséder des caractéristiques (âge, sexe, habitudes de vie, période d'évaluation...) aussi proches que possible de la population professionnelle que l'on souhaite comparer.

3.1.1 Valeurs proposées par des comités d'experts français ou européens (VBR de l'ANSES, BGV du SCOEL, BAR de la DFG)

a. Valeurs biologiques de référence (VBR) de l'ANSES

Le CES VLEP de l'ANSES recommande des **valeurs biologiques de référence (VBR)**. Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale d'adultes dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou à défaut, dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez les professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible de recommander sur la base des données scientifiques disponibles une valeur limite biologique (VLB). La liste des VBR recommandées par l'ANSES est disponible sur le site internet de l'ANSES (<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VLB.pdf>).

b. Biological Guidance Values (BGV) du SCOEL

Des **BGV (Biological Guidance Values)** sont déterminées par le SCOEL. Une BGV représente généralement le 90^{ème} ou 95^{ème} percentile de la concentration supérieure de la substance ou d'un de ses métabolites dans une population de référence définie. Si les niveaux de fond ne peuvent pas être identifiés, la BGV recommandée peut correspondre à la limite de détection de la méthode de biométrie, qui est alors spécifiée dans la recommandation scientifique. Une valeur supérieure à la BGV permet d'identifier la nécessité d'un examen approfondi des conditions de travail. Contrairement aux BLVs, les BGVs ne sont pas basées sur l'évaluation des effets sanitaires et ne permettent pas de se positionner quant à l'existence ou non d'effets nocifs sur la santé.

c. Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR) de la DFG

Les **BAR (Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwerte)** allemandes sont établies par le groupe de travail "Setting of threshold limit values in biological materials of the DFG commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area". Elles correspondent en général au 95^{ème} percentile des concentrations retrouvées dans une population en âge de travailler sans exposition professionnelle à cet agent chimique. Elles peuvent être consultées à l'adresse :

(http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html) ou à l'adresse (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527695539>).

3.2 Valeurs issues d'études d'imprégnation en population générale

3.2.1 Valeurs issues de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) française

La récente étude nationale nutrition santé (**ENNS**) (2006-2007) a fourni les premières « valeurs de référence françaises » pour 42 biomarqueurs de métaux, pesticides et polychlorobiphényles « non dioxine-like » dans la population générale adulte française comprise entre 18 et 74 ans. Voir les documents aux adresses suivantes :

- <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2011/Exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement-Tome-1-Presentation-generale-de-l-etude-Metaux-et-metalloides>
- <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2013/Exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement-Tome-2-Polychlorobiphenyles-PCB-NDL-Pesticides>

3.2.2 Valeurs issues d'études d'imprégnation en population générale à l'étranger (National Health and Nutrition Examination Survey NHANES, German Environmental Survey GerES)

D'autres pays mènent également des études de biosurveillance au niveau national ce qui permet alors de disposer de données d'imprégnation de la population générale et de déterminer éventuellement des valeurs de référence, par exemple :

- aux Etats-Unis, depuis le début des années 1960, les Centers for Disease Control and Prévention organisent périodiquement une collecte de données dans le cadre d'un programme évaluant l'état de santé, l'état nutritionnel et l'imprégnation aux polluants (**National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)**). Les concentrations de référence de la population d'enfants et d'adultes sont régulièrement réévaluées. Voir le document à l'adresse suivante : <http://www.cdc.gov/exposurereport/>.
- en Allemagne, l'agence Fédérale allemande de l'environnement organise également depuis 1985 des campagnes de mesures d'imprégnation à différents polluants sur un échantillon représentatif de la population allemande (d'adultes et d'enfants), dans le cadre du programme de biosurveillance **GerES (German Environmental Survey)**. Des valeurs de référence basées sur le 95^{ème} percentile de l'IBE sont proposées. Voir le document à l'adresse suivante : <http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-surveys/german-environmental-survey-1997-1999-geres-iii>.

3.3 Valeurs basées sur l'approche du risque sanitaire (HBM-I et HBM-II, BEs)

Malgré des données souvent insuffisantes, certains organismes proposent des valeurs seuil correspondant à des concentrations considérées comme préoccupantes pour la population générale lorsque qu'elles sont dépassées. Elles sont élaborées en fonction de données toxicologiques et épidémiologiques disponibles.

En Allemagne, la Commission Nationale de Biosurveillance propose pour certains agents chimiques des « Human Biomonitoring Values » (HBM values). La HBM-I correspond à la concentration d'IBE en dessous de laquelle les données scientifiques du moment permettent d'estimer qu'il n'y a pas de risque d'impact sur la santé. La HBM-II correspond à la concentration d'IBE au-dessus de laquelle, on peut estimer en fonction des connaissances scientifiques du moment qu'il existe un risque pour la santé chez les individus de la population générale. Cette valeur doit être considérée comme un niveau d'action. Voir le document à l'adresse suivante : <http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>.

Enfin, des valeurs de **Biomonitoring Equivalents (BEs)** commencent à être proposées ; elles sont définies comme la concentration ou plage de concentration d'un agent chimique ou de ses métabolites dans un milieu biologique, correspondant à une valeur guide sanitaire, telles que la dose journalière tolérable par ingestion (DJT), ou la dose de référence par inhalation (RfC) ou la dose de référence par ingestion (RfD). Voir le document à l'adresse suivante : http://www.biomonitoringequivalents.net/html/chemical_specific_bes.html.