



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Les composés du chrome hexavalent

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Octobre 2010

Édition scientifique



Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Les composés du chrome hexavalent

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Octobre 2010

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 07 octobre 2010

AVIS

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

Relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition
sur le lieu de travail pour

Les composés du chrome hexavalent

L'Anses a pour mission de contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail et d'évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).

Le présent avis de l'Anses reprend à son compte les travaux d'expertise conduits par l'Afsset. En effet, l'Anses est devenue juridiquement opérationnelle au 1er juillet 2010 suite à la parution du décret d'application de l'ordonnance du 8 janvier 2010 instituant sa création, et a repris les missions, les acquis et les valeurs de l'Afsset et l'Afssa.

1. PRÉSENTATION DE LA QUESTION POSÉE

L'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour une vingtaine de substances dont les composés du chrome hexavalent.

2. CONTEXTE

Le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (CSLEP ou SCOEL dans sa dénomination anglaise) a publié en décembre 2004 un rapport¹ où il retient l'effet cancérigène comme effet critique pour les composés du chrome hexavalent.

Les calculs d'excès de risque effectués dans ce rapport à partir d'un modèle linéaire sans seuil indiquent 5 à 28 cas de cancers pulmonaires supplémentaires sur une population de

¹ Rapport SCOEL/SUM/86 rev final, décembre 2004.

1000 travailleurs pour une exposition professionnelle de 50 µg de chrome VI par m³. Ce rapport ne recommande pas l'attribution de la « mention peau ».

3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Ces problématiques relèvent des compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP »). Ce dernier a mandaté quatre rapporteurs (3 experts du CES et un agent de l'Anses) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques et les conclusions ont été présentées et approuvées lors de la séance du 17 septembre 2009 par le CES « VLEP ».

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport final issu de cette expertise collective (rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de septembre 2009, portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les composés du chrome hexavalent). Ce rapport a été approuvé par le comité d'experts spécialisés lors de sa séance du 17 septembre 2009.

4. AVIS ET RECOMMANDATIONS

Position de principe

Pour le chrome hexavalent et ses composés, cancérrogènes avérés chez l'homme, l'Anses estime que la VLEP actuelle fixée à 50 µg.m⁻³ fait courir aux travailleurs un risque de cancer de poumon très important qu'il convient de réduire sans délai par une démarche obligatoire de substitution.

A cet effet, l'Anses demande un renversement de la charge de la preuve pour que l'employeur n'utilise les composés hexavalents du chrome que si l'application envisagée est dûment justifiée et qu'aucune substitution n'est possible. Cette demande est en cohérence avec d'autres travaux menés au sein de l'agence notamment dans le cadre du règlement REACH où l'Anses a été chargée de la préparation de dossiers pour 4 composés du chrome hexavalent (chromate de sodium, dichromate d'ammonium, dichromate de potassium, chromate de potassium) dans le cadre de la procédure d'autorisation².

² Le but de l'autorisation est de garantir que les risques résultant de substances extrêmement préoccupantes soient valablement maîtrisés et que ces substances soient progressivement remplacées par d'autres substances ou technologies appropriées, lorsque celles-ci sont économiquement et techniquement viables.

Éléments de proposition pour fixer les VLEP

L'Anses, s'appuyant sur les conclusions du rapport d'expertise collective du comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », considère que :

- dans la mesure où tous les composés du chrome hexavalent sont susceptibles d'induire un cancer chez l'homme par inhalation, il n'y a pas lieu de les différencier en fonction de leur nature ou de leur solubilité en vue de la recommandation d'une valeur limite d'exposition professionnelle ;
- en l'état actuel des données disponibles, aucun seuil d'effet sanitaire ne peut être mis en évidence au regard de la cancérogénicité avérée chez l'homme des dérivés du chrome hexavalent. La cancérogénicité de ces dérivés s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil ;
- les données scientifiques humaines sont suffisantes pour dériver une relation dose-réponse aux faibles doses et leur associer des excès de risque en retenant le cancer du poumon comme effet critique ;

L'Anses recommande au gestionnaire de risque de s'appuyer sur une évaluation des risques individuels additionnels de cancers de poumon pour fixer la valeur limite d'exposition professionnelle sur 8 heures aux composés du chrome hexavalent.

Après analyse de l'ensemble des calculs d'excès de risques sanitaires disponibles à ce jour dans la littérature et en considérant des scénarii d'exposition professionnelle, les calculs d'excès de risque effectués par l'agence OSHA³ (Occupational Safety and Health Agency) à partir de la cohorte de travailleurs de l'étude de Gibb sont retenus pour les raisons suivantes :

- les estimations réalisées à partir de cette cohorte sont jugées solides, le NIOSH⁴ (National Institute for Occupational Safety and Health) et l'industrie du chrome ont utilisé cette même cohorte avec des modèles mathématiques différents et ils arrivent à des résultats sensiblement identiques ;
- les données du tabagisme ont été prises en compte pour minimiser l'influence de ce facteur de confusion dans les calculs ;
- la population de référence retenue pour effectuer les calculs est celle possédant les données d'exposition les mieux documentées et les plus spécifiques par rapport à une exposition des travailleurs au chrome hexavalent et ses dérivés ;
- l'étude de cette cohorte de travailleurs a été financée par des fonds publics (US EPA) ;
- le scénario d'exposition est celui classiquement pris en compte pour les calculs d'excès de risque en population professionnelle (8 heures par jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an, pendant 45 ans de 20 à 65 ans, en exposition cumulée) et les résultats sont exprimés en risque « vie entière ».

³ Organisme américain de réglementation qui a pour mission notamment la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle.

⁴ Organisme fédéral américain chargé de la prévention des risques professionnels.

Parmi les différents modèles utilisés par l'OSHA pour effectuer les calculs d'excès de risques, le modèle linéaire est celui qui s'ajuste le mieux aux données. L'application de ce modèle conduit aux résultats suivants :

- 1 cas de décès par cancer de poumon supplémentaire pour 1000 travailleurs exposés à une concentration de $0,1 \mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$;
- 1 cas de décès par cancer de poumon supplémentaire pour 10 000 travailleurs exposés à une concentration de $0,01 \mu\text{g Cr VI.m}^{-3}$.

Il a été jugé plus prudent de ne pas donner d'estimation à des niveaux d'exposition plus faibles. En effet, en deçà, les approximations deviennent trop importantes par rapport aux calculs d'origine.

Ces excès de risque « vie entière » de cancer pulmonaire ont été calculés en prenant comme hypothèse une exposition aux composés du chrome hexavalent de 8 heures par jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an sur une période de 45 ans.

Ces valeurs constituent les références que l'Anses propose aux gestionnaires du risque pour fixer une VLEP.

Les données de la littérature n'ont pas été jugées de qualité suffisante pour pouvoir recommander une valeur limite court terme (VLCT-15min) sur des bases sanitaires pour les composés du chrome hexavalent et ce d'autant plus qu'il s'agit d'agents cancérogènes sans seuil.

La mention «peau » doit être attribuée afin de prévenir d'éventuels effets systémiques. En effet, il existe des données quantitatives indiquant la possibilité d'une contribution substantielle à l'exposition professionnelle de la voie cutanée par rapport à la voie inhalatoire.

En outre, l'Anses tient à souligner que les composés du chrome hexavalent sont des sensibilisants cutanés et sont donc susceptibles de produire un effet local.

Éléments de proposition pour fixer une méthode de mesure des expositions

Les méthodes de mesure des expositions recommandées sont celles préconisant un prélèvement de la fraction inhalable, une extraction séquentielle, d'abord, des composés solubles du chrome hexavalent dans une solution tampon pH 8, puis des composés insolubles dans une solution fortement alcaline aux ultrasons à chaud, et enfin une analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la diphénylcarbazide.

L'adaptation des méthodes NIOSH 7605 et OSHA ID 215 (V2) pour tenir compte des préconisations ci-dessus est possible.

L'Anses tient à signaler qu'en deçà d'une concentration en chrome hexavalent de $1 \mu\text{g.m}^{-3}$, les limites de quantifications des méthodes citées rendent leur application inadéquate.

Éléments d'information complémentaires

A l'issue de cette expertise, l'Anses estime utile d'attirer l'attention des gestionnaires du risque sur les éléments suivants :

- comme toute évaluation de risques basée sur des données épidémiologiques, celle conduite pour les composés du chrome hexavalent a été établie en considérant certaines approximations qu'il est difficile de chiffrer :
 - incertitudes quant à l'exposition réelle des travailleurs,
 - incertitudes liées au modèle appliqué,
 - incertitudes corrélées à l'existence d'un seuil ou relatives à la forme de la courbe relation dose-effet,
 - influence de facteurs tels que l'âge,
 - extrapolation des calculs de risques établis sur une cohorte de travailleurs donnée à des travailleurs d'un autre pays voire d'un autre secteur.

Il est donc nécessaire de l'examiner en prenant en compte les limites inhérentes aux calculs.

- le Danemark comme les Etats-Unis ont mis en place une VLEP-8h pour les composés du chrome hexavalent de $5 \mu\text{g.m}^{-3}$; cette valeur actuellement recensée comme la plus basse en vigueur, correspond en appliquant le modèle linéaire utilisé dans cette expertise, à un excès de risque individuel de cancer de poumon estimé à 5.10^{-2} ;
- en deçà d'une concentration en chrome hexavalent de $1 \mu\text{g.m}^{-3}$, les limites de quantifications des méthodes de mesures en milieu professionnel recommandées dans ce rapport rendent leur application inadéquate ;
- les résultats de l'enquête Sumer⁵ 2003 (publié en 2006) montrent que 108 000 travailleurs sont exposés aux composés du chrome hexavalent, ce qui correspond à une proportion de 0,6% de l'ensemble des salariés en France ;

⁵ Direction de l'animation de la recherche des études et des statistiques : DARES. Les expositions aux risques professionnels : Les produits chimiques, résultats SUMER 2003. Juillet 2006.

- la base de données COLCHIC recense de 2002 à 2008, 458 mesures représentatives d'une exposition professionnelle sur 8 heures pour les composés du chrome hexavalent. L'analyse statistique de ces données montre que les résultats de mesures d'exposition supérieurs à $50 \mu\text{g.m}^{-3}$, $5 \mu\text{g.m}^{-3}$ et $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ sont respectivement de 2,6%, 20,3% et 46,1% ;
- bien que l'interrogation de la base de données RNV3P⁶ sur la période 2001-2007 ne permette pas de distinguer la spéciation des composés du chrome ayant donné lieu à des problèmes de santé au travail et ne puisse être considérée comme représentative des pathologies professionnelles liées au chrome hexavalent, il est intéressant de noter que :
 - la dermatite allergique de contact est la pathologie qui apparaît dans 48% des problèmes de santé au travail rapportés en lien avec un dérivé chromé (illustrant ainsi les propriétés avérées de sensibilisant cutané des composés du chrome),
 - les tumeurs malignes (des bronches ou du poumon) représentent 13,7% des problèmes de santé au travail, rapportés en lien avec un dérivé chromé.

Conclusions de l'Anses

L'Anses via cette expertise collective fournit aux gestionnaires du risque de nombreux éléments leur permettant de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle pour les composés du chrome hexavalent.

Face à ce cancérogène puissant, l'Anses estime que seule la valeur la plus basse possible est acceptable. La présente expertise montre que les techniques d'analyse actuellement en vigueur en milieu professionnel permettent de mesurer une VLEP-8h jusqu'à un niveau de concentration en chrome hexavalent de $1 \mu\text{g.m}^{-3}$. L'Anses incite le ministère chargé du travail à considérer cette valeur comme une étape pertinente pour contribuer à la réduction des risques sanitaires liés aux composés du chrome hexavalent.

L'Anses recommande en parallèle le développement de méthodes d'analyse plus fines afin de permettre la mesure de niveaux d'exposition en chrome hexavalent plus faibles. En effet, il est rappelé que la valeur de $1 \mu\text{g.m}^{-3}$ correspond, en appliquant le modèle linéaire utilisé dans cette expertise, à un excès de risque individuel de cancer de poumon égal à 10^{-2} .

Par ailleurs, l'Anses tient à rappeler que :

- la substitution des substances cancérogènes par des substances ou des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ; dans le cas des composés du chrome hexavalent, la procédure d'autorisation prévue par le règlement REACH pourrait être utilisée comme un levier utile pour renforcer l'application de la démarche de substitution ;
- le principe ALARA⁷ (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérogène sans seuil ;

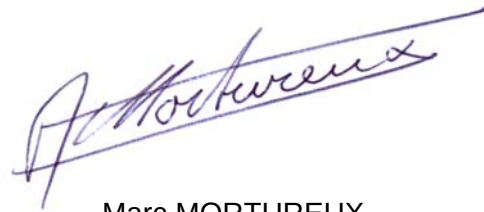
⁶ Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles.

⁷ As Low As Reasonably Achievable.

- dans la mesure où il n'est pas possible de recommander une VLCT sur des bases sanitaires, il est préconisé de ne pas dépasser sur 15 minutes une concentration correspondante à 5 fois la VLEP-8h qui sera fixée⁸. Cette VLCT aura pour objectif de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes durées d'exposition.
- l'Anses préconise de poursuivre ce travail d'expertise par le développement de valeurs de référence biologique pour les composés du chrome hexavalent afin de pouvoir compléter le dispositif de prévention du risque chimique sur les lieux de travail.

Fait en six exemplaires,

Le directeur général

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Mortureux', written over a horizontal line.

Marc MORTUREUX

⁸ Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie1).



Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux
d'exposition sur le lieu de travail pour
Les composés du chrome hexavalent**

Mission permanente VLEP

RAPPORT d'expertise collective

**CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en
milieu professionnel »**

Septembre 2009

Mots clés

VLEP, valeurs limites, fixation, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, expertise, effets sur la santé, métrologie, méthodes de mesure, lieu de travail, valeur référence, métaux lourds, cancérigène

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Le présent rapport d'expertise collective a été adopté par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » **le 17 septembre 2009**

Président

M. François PAQUET

Membres

M. BINET Stéphane ;

Mme BISSON Michèle

Mme DIERS Brigitte ;

Mme DONNADIEU-CLARAZ Marie ;

M. FALCY Michel ;

Mme FALSON Françoise ;

M. FASTIER Antony ;

Mme GRIMBUHLER Sonia

Mr HAGUENOER Jean-Marie

Mme IWATSUBO Yuriko ;

Mme Kerdine-Roemer Saadia ;

M. LECARPENTIER Christian ;

Mme MACE Tatiana

Mme MATRAT Mireille ;

Mme NISSE Catherine

Mme PILLIERE Florence

Mme RAMBOURG Marie-Odile

M. SANDINO Jean-Paul ;

M. SLOIM Michel

M. SOYEZ Alain

Mme STOKLOV Muriel ;

Mme TELLE-LAMBERTON Maylis

M. VIAU Claude ;

M. VINCENT Raymond.

PARTICIPATION AFSSET

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani – secrétaire scientifique du CES

Mme Dominique Brunet – référente scientifique du CES

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure Cointot

M. Hugues Modelon

Mme Eléna Nerrière-Catelinois

Mme Amandine Paillat

Secrétariat administratif

Mme Véronique Quesnel

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les composés du chrome hexavalent

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour les composés du chrome VI.

Contexte

Le SCOEL dans un rapport publié en décembre 2004 retient que les composés du chrome hexavalent provoquent les effets suivants : irritation par inhalation, sensibilisation cutanée et respiratoire, néphrotoxicité et cancer du poumon.

Le SCOEL a focalisé son analyse sur l'effet cancérogène, qui a été jugé le plus important, et pour lequel les données chez l'homme sont disponibles en grande quantité.

Pour établir une relation dose-réponse, le SCOEL s'est basé sur une méta-analyse (Steenland et al., 1996) regroupant 10 études épidémiologiques sur travailleurs exposés à différents composés du chrome hexavalent. Les calculs d'excès de risque à partir d'un modèle linéaire sans seuil, ont donné les risques de cancer suivants: 5 à 28 cas de cancers pulmonaires supplémentaires dans une population de 1000 travailleurs pour une exposition professionnelle à 50 µg de chrome VI/m³.

La direction générale du travail a demandé à l'Afsset de prendre en compte le rapport du SCOEL et de proposer des valeurs limites d'exposition en milieu professionnel pour les composés du chrome hexavalent.

Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) l'instruction de cette saisine. Ce dernier a mandaté 4 rapporteurs (3 experts du CES et un agent de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires des composés du chrome hexavalent est issu du

travail de plusieurs rapporteurs désignés en fonction des compétences requises pour instruire un dossier de substance cancérigène sans seuil d'effets selon la méthodologie du CES. Les rapporteurs ont réévalué les articles sources cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande. Le choix d'un modèle d'évaluation de risque aussi bien que de l'ensemble d'études épidémiologiques ont fait l'objet d'une lecture attentive.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Description de la méthode

1- pour l'évaluation des effets sur la santé :

L'analyse de la littérature amène à considérer que le chrome VI et ses composés sont génotoxiques et mutagènes et conduisent à des effets cancérigènes.

L'effet critique retenu par inhalation est le cancer des voies pulmonaires. Les dérivés du chrome VI sont des substances pour lesquelles il n'existe pas de seuil de toxicité

Une approche sans seuil d'effet est donc retenue, la richesse de la base de données chez l'homme a permis à différentes équipes scientifiques et organismes de références de calculer des excès de risque sanitaires pour cet effet critique en milieu professionnel.

Le CES VLEP a sélectionné les cohortes de Painesville (Gibb et al., 2000) et de Baltimore (Luippold et al., 2003) car il les a considérées comme étant celles qui disposent des meilleures données d'exposition et celles les plus spécifiques d'une exposition au chrome VI. Il a discuté, comme il est d'usage dans tout calcul d'excès de risques à partir de données épidémiologiques, sur les limites des extrapolations et notamment les incertitudes liées à l'exposition réelle des travailleurs, aux modèles, à l'existence d'un seuil ou celles de la forme de la courbe relation dose-réponse. L'influence de facteurs tels que le tabagisme, l'âge ou l'effet « travailleur sain » et la possibilité d'extrapoler les calculs de risques établis sur une cohorte de travailleur américains de l'industrie du chrome à des travailleurs d'autres secteurs ont également été discutés.

2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Le rapport de synthèse est basé sur une fiche de recueil de données métrologie qui répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en janvier 2009. La liste des principales sources consultées est indiquée dans le rapport correspondant.

Le CES-VLEP a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 18 juin 2009
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 18 juin 2009

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES-VLEP le 17 septembre 2009.

Conclusions de l'expertise collective

Le CES-VLEP ne recommande pas d'élaborer des valeurs professionnelles différentes en fonction de la nature des composés du chrome VI et en particulier de leur solubilité. Une valeur unique valable pour tous les dérivés du chrome VI est à prendre en considération. L'évaluation de risque sanitaire proposée ci-dessous s'adresse donc à tout type de composés de chrome VI.

Dans la mesure où, en l'état actuel des données disponibles, aucun seuil d'effet sanitaire ne semble pouvoir être mis en évidence, notamment au regard de la cancérogénicité avérée chez l'homme des dérivés du chrome hexavalent, le CES-VLEP considère que la toxicité de ces dérivés s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil, le cancer du poumon étant l'effet critique retenu.

Etant donné que les données disponibles sur la cancérogénicité sont suffisantes pour dériver une relation dose-réponse aux faibles doses et leur associer des excès de risque, le CES fait le choix de ne pas recommander de valeurs limites d'exposition professionnelle pour les dérivés du chrome hexavalent mais d'évaluer les risques individuels additionnels de décès par cancer du poumon.

Le calcul d'excès de risque de l'intervalle supérieur de l'estimation de l'OSHA, obtenu à partir de la cohorte de Gibb est retenu pour les raisons suivantes :

- Les estimations réalisées à partir de ces calculs semblent solides, puisque vérifiées par le NIOSH et l'industrie du chrome, elles ont donné des résultats sensiblement identiques.
- les données du tabagisme ont été prises en compte pour minimiser l'influence de ce facteur de confusion.
- la population de référence choisie pour appliquer ce modèle est la cohorte de Baltimore utilisant les meilleures données d'exposition et les plus spécifiques par rapport à une exposition au chrome VI et ses dérivés
- l'étude de cohorte de Gibb à l'origine des calculs de risque a été financée par des fonds publics (US EPA), de nombreuses mesures ayant permis la mise en place d'une matrice emploi-exposition
- le scénario d'exposition est celui classiquement pris en compte pour les calculs de risque en population professionnelle (8 heures/jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an, pendant 45 ans de 20 à 65 ans, en exposition cumulée) et les résultats sont exprimés en risque « vie entière »

Le modèle linéaire (excès de risque relatif) a été choisi car s'ajustant mieux aux données. Le CES a ainsi conduit une extrapolation linéaire passant par l'origine en considérant comme point de départ une concentration de $1\mu\text{g CrVI}/\text{m}^3$ associée à un risque de 10 cas de cancers supplémentaires pour 1000 travailleurs, par approximation des résultats de l'OSHA sur la cohorte Gibb. Il arrive aux résultats suivants :

- $0,1\mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$ pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10^{-3}
- $0,01\mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$ pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10^{-4}

Le CES-VLEP juge plus prudent de ne pas donner d'estimation à des excès de risque plus bas. En effet les approximations à faire pour exprimer les excès de risque individuels à 10^{-5} et 10^{-6} sont trop importantes par rapport aux calculs d'origine.

Cependant, le CES-VLEP souligne que lorsqu'un ajustement est effectué sur les durées d'exposition, ces valeurs sont cohérentes avec celles données par divers organismes comme l'OEHHA, l'OMS ou l'US EPA pour une exposition en population générale.

Aucune étude n'établit de seuil d'effet pour les expositions aiguës aux dérivés du chrome VI. Cependant, certaines données de la littérature rapporte des irritations des voies respiratoires à partir de $1,3 \mu\text{g Cr VI/ m}^3$ et des perforations nasales à la suite d'expositions répétées à des pics d'acide chromique (concentration équivalente de $10 \mu\text{g CrVI/ m}^3$). La valeur d'exposition court terme est à fixer non seulement en cohérence avec la VLEP retenue mais également en prenant en compte les effets susmentionnés.

La mention « Peau » doit être attribuée car des éléments quantitatifs ont permis de calculer, pour certains dérivés du chrome VI, une contribution de la voie cutanée bien supérieure à 10% pour des niveaux d'expositions correspondant à la valeur limite recommandée par le NIOSH lors de la rédaction du rapport ($\text{REL-TWA} = 1 \mu\text{g/m}^3$) et au niveau de risque le plus élevé calculé par le CES : 10^{-3} . De plus certaines formes du chrome VI sont irritantes pour la peau et peuvent conduire à une sensibilisation cutanée.

Les méthodes de mesure des expositions recommandées sont celles préconisant un prélèvement de la fraction inhalable, une extraction séquentielle, d'abord, des composés solubles du chrome hexavalent dans une solution tampon pH 8, puis des composés insolubles dans une solution fortement alcaline aux ultrasons à chaud, et enfin une analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la diphenylcarbazine.

L'adaptation des méthodes NIOSH 7605 et OSHA ID 215 (V2) pour tenir compte des préconisations ci-dessus est possible.

La norme ISO 16740 (bien que d'une présentation relativement confuse) contient de façon suffisamment détaillée les différentes étapes d'extraction et d'analyse préconisées ci-dessus pour pouvoir fournir un protocole expérimental satisfaisant en sélectionnant les options.

Le protocole MétroPol 84 (nouvelle version septembre 2008) répond aux exigences de préparation de l'échantillon et sa sensibilité est satisfaisante pour une VLEP abaissée jusqu'à $1 \mu\text{g/m}^3$ avec la méthode d'analyse par chromatographie ionique.

Si la VLEP recommandée est située en deçà d'une concentration en Chrome VI de $1 \mu\text{g/m}^3$, les limites de quantifications des méthodes citées rendent leur application inadéquate.

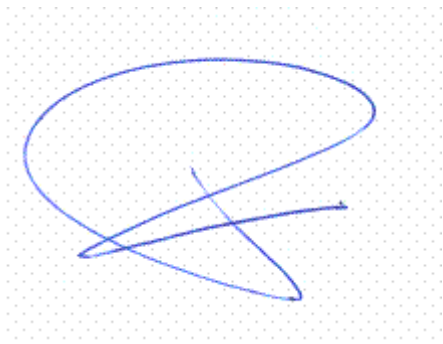
Enfin le CES tient à rappeler :

- que le principe ALARA¹ (aussi bas que raisonnablement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérogène sans seuil ;
- que dans la mesure où les données disponibles ne permettent pas la fixation d'une VLCT, il est préconisé de ne pas dépasser 5 fois la VLEP-8h pendant 15 min² afin de limiter l'importance des niveaux d'exposition sur de courtes périodes d'exposition.

Maisons-Alfort, le 17 septembre 2009

Au nom des experts du CES

François Paquet, président du CES



¹ As Low As Reasonably Achievable

² Pour plus de détails, se reporter au rapport d'expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel de décembre 2008, portant sur les recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail (partie 1)

SOMMAIRE

Préambule	13
Expertise collective : synthèse et conclusions	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations.....	20
Glossaire	22
 Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé.....	 23
 1 Informations générales.....	 24
1.1 Identification et propriétés physico-chimiques.....	24
1.2 Classifications et tableaux professionnels.....	25
 2 VLEP existantes.....	 25
2.1 VLEP européennes.....	25
2.1.1 France.....	25
2.2 Pays-bas.....	25
2.3 Danemark	26
2.4 VLEP américaines	26
2.4.1 OSHA.....	26
2.4.2 ACGIH.....	26
2.4.3 NIOSH : oxyde de chrome et chromates	27
 3 Résumé de la synthèse du SCOEL	 28
 4 Toxicocinétique – Métabolisme.....	 28
4.1 Absorption	29
4.2 Distribution	29
4.3 Métabolisme.....	30
4.4 Elimination	30
4.5 Modèles pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.....	30
 Toxicité générale	 31
4.6 Toxicité chez l'homme	31
4.6.1 Effets aigus	31
4.6.2 Effets respiratoires.....	31
4.6.3 Effets dermatologiques et oculaires	32
4.6.4 Effets sur la reproduction.....	32
4.6.5 Autres effets non cancérogènes	32
4.6.6 Effets cancérogènes	32
4.7 Toxicité chez l'animal.....	35

4.7.1 Exposition aiguë	35
4.7.2 Exposition subchronique et chronique par inhalation	35
4.7.3 Irritation et sensibilisation	35
4.7.4 Effets sur la reproduction et le développement	35
4.7.5 Génotoxicité et mutagénécité	36
4.8 Mécanisme d'action et cohérence homme-animal.....	36
 5 Construction des VLEP	 38
5.1 Les calculs d'excès de risque sanitaires pour le chrome VI.....	38
5.1.1 Calculs d'excès de risque effectués à partir de la cohorte de Gibb	43
5.1.2 Calculs d'excès de risque effectués à partir de la cohorte de Luippold	44
5.1.3 Discussion et conclusion sur les calculs d'excès de risque	45
5.2 Valeur Limite Court Terme.....	46
5.3 Mention peau	46
 6 Conclusions	 47
 Bibliographie	 48
 Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail	 53
 1- Rappel sur la chimie du chrome	 54
1-1 Influence du pH.....	55
1-2 Influence du pH en présence de Fe	55
1-3 Choix du média filtrant.....	55
1-4 Prévention de l'oxydation du Cr III	56
1-5 Extraction du CrVI soluble.....	56
1-6 Dissolution des composés de CrVI insoluble.....	57
 2- Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues	 57
2-1 Méthodes 1 : Prélèvement de la fraction inhalable, extraction du chrome VI et analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC	58
2-2 Méthodes 2 : Prélèvement de la fraction inhalable, extraction du chrome VI et analyse par colorimétrie du dérivé à la DPC.....	58
 3-Conclusions et recommandations du groupe	 59
 4- Annexes et compléments spécifiques aux méthodes de mesure	 62
 ANNEXES	 90
Annexe 1 : Suivi des mises à jour du rapport	91

Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine.....	92
--	-----------

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil supérieur de prévention des risques professionnels (CSPRP) et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture (CNSHTA). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST).

Les VLEP telles que recommandées par le CES « expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs de correction aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Deux types de valeurs sont recommandées par le CES :

-une valeur limite d'exposition 8 heures : Il s'agit, sauf indication contraire, de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un agent chimique, dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une journée de travail de 8 heures.

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.

- une valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : Il s'agit d'une valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.

Ces deux types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg/m^3 , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg/m^3 uniquement, pour les aérosols liquides et solides.
- soit en f/cm^3 , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois:

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée.
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée importante est possible. Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). La pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. Les différents protocoles sont classés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières sont ensuite évaluées et classées en fonction de leur conformité à la norme de 2006, EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des agents chimiques ». Le classement est réalisé selon deux catégories :

- la catégorie 1 pour des méthodes entièrement validées : fiabilité, précision, spécificité, sensibilité, conservation des prélèvements...
- la catégorie 2 pour des méthodes indicatives (des critères de validation ne sont pas précisés dans le protocole ou ne sont pas suffisamment explicités).

Les méthodes de catégorie 1 sont celles qui sont recommandées de façon préférentielle pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires contraignantes. En l'absence de méthodes de catégorie 1, les méthodes de catégorie 2 sont recommandées pour les contrôles d'exposition en référence à des VLEP réglementaires indicatives.

EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Portant sur l'évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour les composés du chrome hexavalent

Ce document synthétise et présente les travaux du Comité d'Experts Spécialisés.

1.1

1.2 Présentation de la question posée

L'Afsset a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour les composés du chrome VI.

1.3 Contexte

Le SCOEL dans un rapport publié en décembre 2004 retient que les composés du chrome hexavalent provoquent les effets suivants : irritation par inhalation, sensibilisation cutanée et respiratoire, néphrotoxicité et cancer du poumon.

Le SCOEL a focalisé son analyse sur l'effet cancérogène, qui a été jugé le plus important, et pour lequel les données chez l'homme sont disponibles en grande quantité.

Pour établir une relation dose-réponse, le SCOEL s'est basé sur une méta-analyse (Steenland et al., 1996) regroupant 10 études épidémiologiques sur travailleurs exposés à différents composés du chrome hexavalent. Les calculs d'excès de risque à partir d'un modèle linéaire sans seuil, ont donné les risques de cancer suivants: 5 à 28 cas de cancers pulmonaires supplémentaires dans une population de 1000 travailleurs pour une exposition professionnelle à 50 µg de chrome VI/m³.

La direction générale du travail a demandé à l'Afsset de prendre en compte le rapport du SCOEL et de proposer des valeurs limites d'exposition en milieu professionnel pour les composés du chrome hexavalent.

1.4 Organisation de l'expertise

L'Afsset a confié au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES-VLEP) l'instruction de cette saisine.

Ce dernier a mandaté 4 rapporteurs (3 experts du CES et un agent de l'Afsset) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Le rapport de synthèse relatif aux effets sanitaires des composés du chrome hexavalent est issu du travail de plusieurs rapporteurs désignés en fonction des compétences requises pour instruire un dossier de substance cancérigène sans seuil d'effets selon la méthodologie du CES. Les rapporteurs ont réévalué les articles sources cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande. Le choix d'un modèle d'évaluation de risque aussi bien que de l'ensemble d'études épidémiologiques ont fait l'objet d'une lecture attentive.

Les travaux des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Les rapports produits tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les autres membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

1.5 Description de la méthode

2- pour l'évaluation des effets sur la santé :

L'analyse de la littérature amène à considérer que le chrome VI et ses composés sont génotoxiques et mutagènes et conduisent à des effets cancérigènes.

L'effet critique retenu par inhalation est le cancer des voies pulmonaires. Les dérivés du chrome VI sont des substances pour lesquelles il n'existe pas de seuil de toxicité

Une approche sans seuil d'effet est donc retenue, la richesse de la base de données chez l'homme a permis à différentes équipes scientifiques et organismes de références de calculer des excès de risque sanitaires pour cet effet critique en milieu professionnel.

Le CES VLEP a sélectionné les cohortes de Painesville (Gibb et al., 2000) et de Baltimore (Luippold et al., 2003) car il les a considérées comme étant celles qui disposent des meilleures données d'exposition et celles les plus spécifiques d'une exposition au chrome VI. Il a discuté comme il est d'usage dans tout calcul d'excès de risques sur des données épidémiologiques, les limites des extrapolations et notamment les incertitudes liées à l'exposition réelle des travailleurs, aux modèles, à l'existence d'un seuil ou celles de la forme de la relation dose-effet. L'influence de facteurs tels que le tabagisme, l'âge ou l'effet « travailleur sain » et la possibilité d'extrapoler les calculs de risques établis sur une cohorte de travailleur américains de l'industrie du chrome à des travailleurs d'autres secteurs ont également été discutés.

2- pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Le rapport de synthèse est basé sur une fiche de recueil de données métrologie qui répertorie et classe les méthodes de mesure existantes jusqu'en janvier 2009. La liste des principales sources consultées est indiquée dans le rapport correspondant.

Le CES-VLEP a adopté :

- le rapport de synthèse pour l'évaluation des effets sur la santé lors de sa séance du 18 juin 2009
- le rapport de synthèse relatif aux méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail lors de la séance du 18 juin 2009

La synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES-VLEP le 17 septembre 2009.

1.6 Conclusions de l'expertise collective

Le CES-VLEP ne recommande pas d'élaborer des valeurs professionnelles différentes en fonction de la nature des composés du chrome VI et en particulier de sa solubilité. Une valeur unique valable pour tous les dérivés du chrome VI est à prendre en considération. L'évaluation de risque sanitaire proposée ci-dessous s'adresse donc à tout type de composés de chrome VI.

Dans la mesure où, en l'état actuel des données disponibles, aucun seuil d'effet sanitaire ne semble pouvoir être mis en évidence, notamment au regard de la cancérogénicité avérée chez l'homme des dérivés du chrome hexavalent, le CES-VLEP considère que la toxicité de ces dérivés s'exerce selon un mécanisme d'action sans seuil, le cancer du poumon étant l'effet critique retenu.

Etant donné que les données disponibles sur la cancérogénicité sont suffisantes pour dériver une relation dose-effet aux faibles doses et leur associer des excès de risque, le CES fait le choix de ne pas recommander de valeurs limites d'exposition professionnelle pour les dérivés du chrome hexavalent mais d'évaluer les risques individuels additionnels de décès par cancer du poumon.

Le calcul d'excès de risque de l'intervalle supérieur de l'estimation de l'OSHA, obtenu à partir de la cohorte de Gibb est retenu pour les raisons suivantes :

- Les estimations réalisées à partir de ces calculs semblent solides, puisque vérifiées par le NIOSH et l'industrie du chrome, elles ont donné des résultats sensiblement identiques.
- les données du tabagisme ont été prises en compte pour minimiser l'influence de ce facteur de confusion.
- la population de référence choisie pour appliquer ce modèle est la cohorte de Baltimore utilisant les meilleures données d'exposition et les plus spécifiques par rapport à une exposition au chrome VI et ses dérivés
- l'étude de cohorte de Gibb à l'origine des calculs de risque a été financée par des fonds publics (US EPA), de nombreuses mesures ayant permis la mise en place d'une matrice emploi-exposition
- le scénario d'exposition est celui classiquement pris en compte pour les calculs de risque en population professionnelle (8 heures/jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an, pendant 45 ans de 20 à 65 ans, en exposition cumulée) et les résultats sont exprimés en risque « vie entière »

Le modèle linéaire (excès de risque relatif) a été choisi car s'ajustant mieux aux données. Le CES a ainsi conduit une extrapolation linéaire passant par l'origine en considérant comme point de départ une concentration de $1\mu\text{g CrVI}/\text{m}^3$ associée à un risque de 10 cas de cancers supplémentaires pour 1000 travailleurs, par approximation des résultats de l'OSHA sur la cohorte Gibb. Il arrive aux résultats suivants :

- $0,1\mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$ pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10^{-3}

- 0,01 µg Cr VI / m³ pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10⁻⁴

Le CES-VLEP juge plus prudent de ne pas donner d'estimation à des excès de risque plus bas. En effet les approximations à faire pour exprimer les excès de risque individuels à 10⁻⁵ et 10⁻⁶ sont trop importantes par rapport aux calculs d'origine.

Cependant, le CES-VLEP souligne que lorsqu'un ajustement est effectué sur les durées d'exposition, ces valeurs sont cohérentes avec celles données par divers organismes comme l'OEHHA, l'OMS ou l'US EPA pour une exposition en population générale.

Aucune étude n'établit de seuil d'effet pour les expositions aiguës aux dérivés du chrome VI. Cependant, certaines données de la littérature rapporte des irritations des voies respiratoires à partir de 1,3 µg Cr VI/ m³ et des perforations nasales à la suite d'expositions répétées à des pics d'acide chromique (concentration équivalente de 10 µg CrVI/ m³). La valeur d'exposition court terme est à fixer non seulement en cohérence avec la VLEP retenue mais également en prenant en compte les effets susmentionnés.

La mention « Peau » doit être attribuée car des éléments quantitatifs ont permis de calculer, pour certains dérivés du chrome, une contribution de la voie cutanée bien supérieure à 10% pour des niveaux d'expositions correspondant à la valeur limite recommandée par le NIOSH lors de la rédaction du rapport (REL-TWA= 1µg/m³); de plus certaines formes du chrome VI sont irritantes pour la peau et peuvent conduire à une sensibilisation cutanée.

Les méthodes de mesure des expositions recommandées sont celles préconisant un prélèvement de la fraction inhalable, une extraction séquentielle, d'abord, des composés solubles du chrome hexavalent dans une solution tampon pH 8, puis des composés insolubles dans une solution fortement alcaline aux ultrasons à chaud, et enfin une analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la diphenylcarbazide.

L'adaptation des méthodes NIOSH 7605 et OSHA ID 215 (V2) pour tenir compte des préconisations ci-dessus est possible.

La norme ISO 16740 (bien que d'une présentation relativement confuse) contient de façon suffisamment détaillée les différentes étapes d'extraction et d'analyse préconisées ci-dessus pour pouvoir fournir un protocole expérimental satisfaisant en sélectionnant les options.

Le protocole MétroPol 84 (nouvelle version septembre 2008) répond aux exigences de préparation de l'échantillon et sa sensibilité est satisfaisante pour une VLEP abaissée jusqu'à 1 µg/m³ avec la méthode d'analyse par chromatographie ionique.

Si la VLEP recommandée est située en deçà d'une concentration en Chrome VI de 1 µg/m³, les limites de quantifications des méthodes citées rendent leur application inadéquate.

Enfin le CES tient à rappeler :

- que le principe ALARA³ (aussi bas que techniquement possible) doit être appliqué en présence d'une substance cancérigène sans seuil ;

Maisons-Alfort, le 17 septembre 2009

Au nom des experts du CES

François Paquet, président du CES

³ As Low As Reasonably Achievable

Abréviations

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists

ADN : acide désoxyribonucléique

AFNOR : association française de normalisation

BMD : benchmark dose

BMDL : limite inférieure de l'intervalle de confiance généralement à 95% de la BMD

BMR : benchmark response : il s'agit du niveau de réponse associé à la benchmark dose

CES : comité d'experts spécialisés

CPG : chromatographie en phase gazeuse

CSLEP : comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques ou SCOEL en anglais

CE : commission européenne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CV : coefficient de variation

DECOS : dutch expert committtee on occupational safety

DFG : deutsche forschung gemeinschaft (Allemagne)

DMF : diméthylformamide

EINECS : european inventory of existing commercial substances (inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes)

ELINCS : european list of notified substances (liste européenne des substances notifiées)

EQRS : évaluation quantitative des risques sanitaires

ERU : excès de risque unitaire

GC/FID : chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme

GESTIS : gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

HSE : health and safety executive (Grande-Bretagne)

IC: Intervalle de confiance

IDLH : immediately dangerous to life or health (valeurs définies par le NIOSH)

INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

INSHT : instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo (Espagne)

LOAEL : lowest observed adverse effect level; dose minimale entraînant un effet néfaste observé

LOD : limit of detection (limite de détection)

LOQ : limit of quantification (limite de quantification)

MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)

MDHS : methods for the determination of hazardous substances (méthodes définies par le HSE)

NIOSH : National institut for occupational safety and health (USA)

NOAEL : No observed adverse effect; dose maximale sans effet néfaste observé

NOEC : No observed effect concentration, concentration sans effet observé

NR : non renseigné

OMS : organisation mondiale de la santé (ou WHO en anglais)

OSHA : occupational safety and health administration (USA)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA)

PM : poids moléculaire

ppm : parties par millions

RCC : research and consulting company

RCFC : refractory ceramic fibres coalition

REL : Recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)

RR : Risque relatif

SCOEL : scientific committee for occupational exposure limits (ou CSLEP en français)

STEL : short term exposure limit (limite d'exposition court terme)

TSH: Thyroid Stimulating Hormone (hormone thyroïdienne)

TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)

US-EPA : united-states environmental protection agency

VLCT : valeur limite court terme

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VME : valeur moyenne d'exposition

VTR : valeur toxicologique de référence

Glossaire

BMD (benchmark dose) : dose correspondant à un niveau de réponse fixé à priori (généralement 1, 5 ou 10%), calculée à partir de la relation dose-réponse chez l'animal ou l'homme.

Numéro CAS (numéro du Chemical Abstract Service) d'une substance chimique : c'est le numéro d'enregistrement de cette substance auprès de la banque de données du Chemical Abstract Service, qui est une division de l'American Chemical Society. Un numéro unique et spécifique est ainsi assigné à chaque substance qui a été décrite dans la littérature.

Numéro CE : il s'agit suivant le cas du numéro EINECS ou du numéro ELINCS. Le numéro EINECS identifie la substance dans l'inventaire des substances chimiques existantes commercialisées en Europe avant le 18 septembre 1981. Le numéro ELINCS identifie la substance dans la liste des substances chimiques introduites sur le marché européen après le 18 septembre 1981 et notifiées conformément à la directive 67/548/CEE.

Numéro Index : il s'agit du numéro attribué aux substances dangereuses inscrites sur la liste de l'Annexe I de la directive 67/548/CEE.

LOAEL : il s'agit de la dose minimale entraînant un effet considéré comme néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin.

NOAEL : il s'agit de la dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste statistiquement significatif par rapport au témoin, issue de l'identification du LOAEL. Autrement dit, c'est la dose testée qui précède directement le LOAEL.

Valeur limite 8 heures ou VME 8 heures : il s'agit de la valeur pour la moyenne dans le temps des concentrations auxquelles un travailleur est effectivement exposé au cours d'un poste de 8 heures.

VLCT : il s'agit d'une valeur limite qui se rapporte à une période de référence de 15 minutes (sauf indication contraire) pendant le pic d'exposition.

VLE : il s'agit d'une valeur qui ne devrait jamais être dépassée et qui est mesurée sur une durée maximale de 15 minutes : le prélèvement est limité à la durée du pic d'exposition (quand cela est techniquement possible) sans dépasser 15 minutes.

Partie A – Rapport d'évaluation des effets sur la santé

2 Informations générales

2.1 Identification et propriétés physico-chimiques

Ce document concerne l'ensemble des composés du chrome hexavalent, indépendamment de leur solubilité. Le tableau 1 donne quelques exemples de la grande diversité sous laquelle peut être retrouvée la forme hexavalente du chrome.

Les propriétés physico-chimiques dépendent bien évidemment de la forme chimique dans laquelle se trouve l'ion chrome VI et en particulier du cation qui lui est associé (exception faite du trioxyde de chrome). La solubilité, propriété physico-chimique particulièrement importante pour la toxicité de ces éléments, est donc très variable en fonction de l'élément considéré (de très soluble pour l'oxyde de chrome et le dichromate de sodium à insoluble pour le chromate de plomb ou de baryum).

Ainsi dans ce document, le chrome VI sera traité comme une seule entité (si la forme chimique n'est pas précisée), les études disponibles n'étant pas suffisantes pour distinguer chaque composé (en particulier du point de vue de l'évaluation du risque).

Tableau 1: Composés du chrome VI ; liste non exhaustive, données issues de « Handbook of Chemistry and physics, 86^e édition, 2005-2006 »

Composé	Numéro CAS	Classification CMR4	Formule	Solubilité (g/100 g d'eau)
Trioxyde de chrome	1333-82-0	C1M2R3	CrO ₃	169 à 20°C
Chromate de plomb	7758-97-6	C2R1	PbCrO ₄	0,000017 à 20°C
Chromate d'ammonium	7788-98-9	Non classé	(NH ₄) ₂ CrO ₄	37 à 25°C
Chromate de baryum	10294-40-3	Non classé	Ba ₃ (CrO ₄) ₂	0,00026 à 20°C
Chromate de strontium	7789-06-2	C2	SrCrO ₄	0,106 à 20°C
Chromate de zinc	13530-65-9	Non classé	ZnCrO ₄	3,08 à 20°C
Chromate de calcium	13765-19-0	C2	CaCrO ₄	13,2 à 20°C
Chromate de potassium	7789-00-6	C2M2	K ₂ CrO ₄	65 à 25°C
Dichromate de potassium	7778-50-9	C2M2R2	K ₂ Cr ₂ O ₇	15,1 à 25°C
Chromate de sodium	7775-11-3	C2M2R2	Na ₂ CrO ₄	87,6 à 25°C
Dichromate de sodium	10588-01-9	C2M2R2	Na ₂ Cr ₂ O ₇	187 à 25°C

⁴ Classification de l'annexe 1 de la Directive 67/548/CEE. « Non classé » peut signifier qu'il n'a pas été proposé de dossier de classification pour la substance (« non listée »).

2.2 Classifications et tableaux professionnels

Classification européenne	<i>Composés du Cr(VI) (à l'exception du chromate de baryum et des composés spécifiés dans l'annexe 1 de la Directive 67/548/CEE) :</i> Carc. Cat 2 (R49) ; R43 ; R50-53 <i>Trioxyde de chrome (VI) :</i> Carc. Cat 1 (R45), Muta. Cat. 2 (R46), Repr. Cat. 3; (R62) R26 ; R24/25 ; R48/23; R35 ; R42/43; R50/53 ; R9
CIRC	Chrome VI et composés : Groupe 1 « cancérogène certain pour l'homme »
ACGIH (2007)	A1« Confirmed Human carcinogen » pour “Water-soluble and Insoluble Cr VI compounds”
Tableau des maladies professionnelles	10, 10bis et 10ter

3 VLEP existantes

Toutes les valeurs réglementaires sont reprises dans les tableaux A-4 à A-20 de l'annexe A du rapport de synthèse sur la métrologie du chrome VI.

3.1 VLEP européennes

3.1.1 France

Source / date	Circulaire du 13 mai 1987	
Contraignant / indicatif	Valeur limite indicative non réglementaire	
VLEP – 8h	mg Cr/m ³	0,05
	ppm	
VLCT – 15 min	mg Cr/m ³	
	ppm	
Mention peau		

3.2 Pays-bas

Source / date	Base de données gestis (http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html , consulté le 05/05/09)	
TWA	mg Cr/m ³	0,025

– 8h	ppm	
STEL	mg Cr/m ³	0,05
	ppm	
Mention peau		

3.3 Danemark

Source / date		Base de données gestis (http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html , consulté le 05/05/09)
TWA – 8h	mg Cr/m ³	0,005
	ppm	
STEL	mg Cr/m ³	0,01
	ppm	
Mention peau		

3.4 VLEP américaines

3.4.1 OSHA

Source / date		Site de l'Osha : http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=13096 , consulté le 05/05/2009
TWA	mg Cr/m ³	0,005
	ppm	
STEL	mg/m ³	
	ppm	
Mention peau		

3.4.2 ACGIH

Source / date		Livre : 2006 TLVs and BEIs
TLV-TWA	mg Cr/m ³	0,05 (water soluble) and 0,01 (insoluble)
	ppm	
TLV-STEL	mg/m ³	
	ppm	
TLV-C	mg/ m ³	
	ppm	
Mention peau		

3.4.3 NIOSH : oxyde de chrome et chromates

Source / date		NIOSH pocket guide hazard (http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0138.html , consulté le 05/05/2009)
REL-TWA	mg Cr/m ³	0,001
	ppm	
REL-ST	mg/ m ³	
	ppm	
Mention peau		

Dans son draft de 2008, le NIOSH propose une REL pour les composés du chrome VI à 0,2µg Cr(VI)/m³. De plus, une mention peau est proposée pour prendre en compte le caractère irritant et sensibilisant du chrome VI (NIOSH, 2008).

4 Résumé de la synthèse du SCOEL

Rapport SCOEL/SUM/86 rev final, décembre 2004 (SCOEL, 2004)

De façon globale, les composés du chrome hexavalent sont connus pour provoquer les effets suivants : irritation par inhalation jusqu'à l'inflammation des voies respiratoires supérieures et ulcérations nasales, sensibilisation cutanée et respiratoire, néphrotoxicité et cancer du poumon. Le SCOEL a focalisé son analyse sur l'effet cancérogène, qui a été jugé le plus important, et pour lequel on dispose du plus de données chez l'homme.

Le SCOEL a répertorié de nombreuses études épidémiologiques associées à différents procédés et donc différents composés de chrome hexavalent : 16 dans la production de chromates, 10 dans la fabrication de pigments, 4 dans la galvanoplastie, 10 chez des soudeurs et 2 dans la fabrication de ferrochrome. L'association chrome hexavalent – cancer du poumon est par ailleurs confirmée par 17 études chez l'animal (dont 4 par inhalation) avec de nombreux composés.

Pour établir une relation dose-réponse, le SCOEL s'est basé sur une méta-analyse (Steenland et al., 1996) regroupant 10 études épidémiologiques représentant des composés différents du chrome hexavalent (Enterline, 1974; Hayes et al., 1979; Alderson et al., 1981; Satoh et al., 1981; Frentzel-Beyme, 1983; Davies, 1984; Sorahan et al., 1987; Hayes et al., 1989; Takahashi and Okubo, 1990; Korallus et al., 1993). Plusieurs scénarii ont été utilisés concernant les expositions de ces cohortes (suivi des travailleurs de l'âge de 20 ans à 85 ans, retraite à 65 ans, exposition professionnelle de 15 ans). Les calculs d'excès de risque à partir d'un modèle linéaire sans seuil, ont donné les risques de cancer suivants: 5 à 28 cas de cancers pulmonaires supplémentaires dans une population de 1000 travailleurs pour une exposition professionnelle à 50 μg de chrome VI / m^3 (2-14 pour 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 1-6 pour 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 0,5-3 pour 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et 0,1-0,6 pour 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Selon le SCOEL ces chiffres doivent être pondérés par le fait qu'il y a de fortes indications que les composés du chrome hexavalent peu solubles sont moins dangereux.

Le rapport du SCOEL mentionne aussi des relations dose-réponse pour des effets autres que cancérogènes chez l'homme. Ainsi de « brèves expositions » à 10-24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'acide chromique (soit 5-12 Cr/m^3) causent chez des volontaires une irritation, avec un seuil rapporté pour l'irritation de 2,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'acide chromique (soit 1,3 $\mu\text{g Cr}/\text{m}^3$) (étude de 1964 incomplète et mal décrite chez 10 volontaires exposés à du trioxyde de chrome). Par ailleurs des atteintes nasales ont été observées, pour des expositions chroniques, chez des galvanoplastes à des concentrations moyennes en acide chromique de 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (soit 1 $\mu\text{gCr(VI)}/\text{m}^3$). Sur la base de ces données limitées et des informations disponibles chez l'animal, le SCOEL ne recommande pas de limite d'exposition pour les effets non-cancérogènes.

5 Toxicocinétique – Métabolisme

Les données ayant trait à la cinétique et au métabolisme du chrome VI sont issues des monographies de l'US EPA ou de l'ATSDR sur le sujet (US EPA, 1998; ATSDR, 2008). Des éléments des documents SCOEL, OSHA et OMS (WHO, 2000; SCOEL, 2004; OSHA, 2006) utiles pour la construction des VLEP sont repris dans ce document. D'une façon générale, les propriétés toxicocinétiques sont liées à l'état de valence de l'atome de chrome (VI dans ce document) et à la nature du ligand (qui conditionne en premier lieu la solubilité, voir les quelques exemples fournis en préambule).

5.1 Absorption

En milieu professionnel, l'absorption se fait de façon prédominante par inhalation et éventuellement par voie cutanée.

D'une façon générale, la quantité, le dépôt ou l'absorption de chrome inhalé sont déterminés par les facteurs influençant le comportement des particules dans les voies aériennes. Ainsi le chrome déposé dans le tractus respiratoire est soumis aux 3 mécanismes de clairance couramment décrits : transport mucociliaire, phagocytose par les macrophages et absorption (puis transfert) dans le sang ou dans la lymphe. Ainsi, la contribution relative de ces 3 processus dans l'absorption du chrome dépend des propriétés physico-chimiques (taille des particules), de la forme chimique (solubilité dans l'eau) et des autres propriétés des particules vectrices du chrome. L'identification du chrome dans les urines, le sang et les tissus (exemple de mesure dans les cheveux) de travailleurs exposés confirment la pénétration systémique des composés du chrome VI après inhalation.

Très schématiquement, le chrome VI est mieux absorbé que le chrome III, en particulier grâce à sa meilleure pénétration à travers les membranes biologiques ; la pénétration dans le flux sanguin est favorisée pour les formes solubles du chrome VI ; moins les formes sont solubles et plus lente est leur absorption, augmentant ainsi la rétention pulmonaire. Des données quantitatives sur l'absorption des différentes formes de chrome VI sont fournies dans le document de l'ATSDR : peuvent alors y être associés différents profils toxicocinétiques en fonction des modèles compartimentaux retenus. Par exemple, des études par injection intra trachéale chez le rat, ont permis d'établir des pics d'absorption dans le sang en fonction de la solubilité : ces pics étaient observés 30 min après injection pour le chromate de sodium à 24 heures après injection pour le chromate de plomb ou de zinc (Bragt and van Dura, 1983). De plus, la nature du ligand conditionne la rétention pulmonaire ; en effet, un pic retardé aussi important que celui du chromate de sodium a été observé avec le zinc alors que le pic d'absorption observé avec le chromate de plomb était très faible avec une rétention pulmonaire plus importante pour cette dernière forme.

Pour l'absorption gastro-intestinale, il a été estimé que, chez l'homme, l'absorption de chrome VI était inférieure à 5% de la quantité totale ingérée ; au pH des sucs gastriques, le chrome VI est réduit en chrome III (US EPA, 1998). Cette voie d'absorption peut donc être considérée comme marginale dans un contexte professionnel (le chrome VI ingéré dans ce contexte provient du mécanisme d'élimination par l'ascenseur mucociliaire)

L'absorption cutanée du chrome, en particulier sur peau lésée, a été mise en évidence chez l'homme et l'animal par des mesures dans les urines ou le sang ; de même que pour l'inhalation, la pénétration du chrome VI par voie cutanée est meilleure que pour le chrome III. Une étude chez 4 volontaires sains, immergés dans une solution d'eau chlorée contenant 22mg de chrome VI par litre (dichromate de potassium), pendant 3 heures, rapporte un coefficient d'absorption de $1,5 \times 10^{-4}$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ (soit un Kp de $0,068 \cdot 10^{-4}$ cm/h) sur la base de mesures urinaires (Corbett et al., 1997). D'autres données d'absorption et calculs de Kp sont rapportés et suggèrent une pénétration importante à travers la peau pour le dichromate de sodium (coefficient de pénétration entre 1 à 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ et Kp entre $3,1 \cdot 10^{-4}$ et $6,9 \cdot 10^{-4}$ cm/h) ; le coefficient de pénétration variait en fonction de la concentration molaire du dichromate de sodium en solution aqueuse, pour un temps d'application d'une heure chez l'homme (Baranowska-Dutkiewicz, 1981). La pénétration cutanée est bien sûr influencée par le solvant utilisé, les conditions occlusives et la concentration en chrome VI de la préparation appliquée (ATSDR, 2008). Enfin le SCOEL rapporte que l'absorption cutanée de composés solubles du chrome VI est de l'ordre de 4% de la dose appliquée par contact cutanée direct avec une solution aqueuse (SCOEL, 2004).

5.2 Distribution

Les examens et autopsies effectués chez des travailleurs exposés au chrome (majoritairement à la forme VI) ont révélé des taux de chrome dans les différents tissus et organes (foie, cerveau, poumons, cœur, nodules lymphatiques, moelle osseuse, muscle, glandes surrénales...) supérieurs à

ceux observés chez des personnes non exposées professionnellement (ATSDR, 2008). La concentration pulmonaire en chrome VI augmente avec l'âge ainsi qu'en fonction d'autres facteurs comme les habitudes tabagiques.

Un passage transplacentaire et dans le lait maternel a été mis en évidence chez des femmes professionnellement exposées (mesure du chrome dans le cordon ombilical, le placenta et le lait), ainsi que chez le fœtus après avortement, par rapport à des femmes non exposées (Shmitova, 1980). Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution, des taux anormalement élevés ayant été observés chez les contrôles, pouvant traduire des problèmes analytiques. Un passage mère-enfant du chrome est probable, à minima par le lait, au vu des mesures effectuées dans le lait de femmes américaines (Casey and Hambidge, 1984).

Les études de distribution chez l'animal ont confirmé cette répartition assez ubiquitaire du chrome dans l'organisme après étude par injection intra-trachéale mais aussi après exposition cutanée. De même, il a été mis en évidence un passage transplacentaire après administration parentérale de chrome VI. Des études mécanistiques ont confirmé la capacité du chrome VI à traverser les membranes biologiques et à se lier avec les protéines intracellulaires de différents tissus ; ce passage transmembranaire se fait essentiellement par l'intermédiaire des systèmes de transport membranaires des anions phosphate et sulfate (d'où la répartition ubiquitaire du chrome VI). Enfin, les études mettent en évidence une accumulation préférentielle du chrome VI dans les cellules circulantes du sang (globules rouges) par rapport au plasma (Costa and Klein, 2006; ATSDR, 2008).

5.3 Métabolisme

Le chrome VI est instable dans l'organisme et est réduit en chrome III par différents agents réducteurs : dans le poumon et plus largement dans les fluides cellulaires, l'acide ascorbique semble être l'agent principal de réduction du chrome VI ; une déplétion des stocks pouvant être observée. Une réduction par le glutathion et la cystéine est efficace, bien que moins rapide (US EPA, 1998). De façon similaire, une fois le chrome VI à l'intérieur des hématies, il est réduit en chrome III par l'intermédiaire du glutathion. Lors de cette réduction, l'élément chrome passe par différents états de transition (chrome V et IV) pour aboutir à l'état de valence III du chrome, qui a alors une forte capacité à former des complexes stables avec les macromolécules.

5.4 Elimination

Après réduction en chrome III, le chrome est rapidement éliminé par le rein (demi-vie d'élimination par le rein comprise entre 4 à 10 heures, modèles ouvert mono-compartmental) (Kiilunen et al., 1983). Cette propriété est d'ailleurs utilisée pour suivre l'exposition des travailleurs au chrome et pour la fixation de valeurs limites biologiques. Les ions chromium peuvent aussi être éliminés par les fèces en fonction de leur solubilité et de la voie d'administration (voie d'élimination prépondérante lors de l'ingestion).

5.5 Modèles pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

Un modèle PBPK pour le chrome a été développé pour le rat (O'Flaherty, 1996) et pour l'homme (O'Flaherty et al., 2001). Il modélise les différentes étapes de la cinétique du chrome III et chrome VI, les 2 étant intimement liés. Une accumulation dans les os du chrome VI y est décrite ; le chrome est aussi concentré dans les tissus du foie, de la rate et du rein. Ce modèle suggère que la bio-accessibilité pour les processus d'absorption des ions chromium est le facteur le plus important de la toxicité liée à ces ions (US EPA, 1998).

Toxicité générale

Des données détaillées peuvent être retrouvées dans la littérature pour un profil toxicologique complet du chrome VI chez l'animal et chez l'homme (US EPA, 1998;WHO, 2000;OSHA, 2006;ATSDR, 2008;NIOSH, 2008) ; seuls les éléments importants pour la construction des VLEP sont repris dans cette synthèse.

De plus, comme déjà discuté, la toxicité du chrome peut être très différente en fonction de son état de valence (III et VI) et de sa forme chimique, en particulier de sa solubilité : par exemple, l'inhalation de trioxyde de chrome, très soluble, entraîne des dommages sur la muqueuse nasale et des perforations de la cloison nasale alors que des formes moins solubles voire insolubles ont plutôt des effets sur la partie inférieure de l'arbre bronchique.

5.6 Toxicité chez l'homme

Les effets du chrome VI sur la santé humaine et en particulier chez le travailleur sont décrits dans de nombreuses études épidémiologiques ; par inhalation, deux effets se distinguent : le caractère irritant voire corrosif pouvant conduire à des ulcérations et perforations nasales et le caractère cancérigène du chrome VI (différentes localisations, classification C1 par le CIRC (IARC, 1990)). Le caractère sensibilisant du chrome VI a été démontré par voie cutanée et par voie respiratoire.

Ainsi, si le cancer du poumon est l'effet critique généralement retenu pour la construction de valeurs de référence pour l'exposition chronique par inhalation (en population générale et professionnelle), les autres effets ne sont que brièvement décrits dans la suite du document.

5.6.1 Effets aigus

La plupart des données d'exposition aiguë chez l'homme sont issues d'expositions accidentelles et concernent des composés solubles du chrome VI.

Il n'a pas été rapporté de décès après une exposition aiguë au chrome VI chez l'homme. Le SCOEL rapporte une étude sur une dizaine de volontaires exposés à du trioxyde de chrome. En dépit du fait qu'il est mentionné que l'étude est rapportée de façon incomplète, il est donné un seuil d'effet pour l'irritation nasale à $1,3\mu\text{g}/\text{m}^3$ en équivalent chrome. Ces informations issues d'un document NIOSH de 1964 ne sont malheureusement pas retrouvées dans le draft du NIOSH de 2008 ou dans les autres synthèses bibliographiques. Une étude chez des travailleurs (activité de chromage) (Lindberg and Hedenstierna, 1983) rapporte que des ulcérations et des perforations des cloisons nasales sont observées chez 2/3 des sujets exposés à des pics de $20\mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ (étude chez 100 sujets).

5.6.2 Effets respiratoires

Des difficultés respiratoires, de la toux et la dyspnée ont été rapportées lors d'expositions « massives » à du trioxyde de chrome ; une exposition aiguë au chrome VI peut aussi déclencher une crise d'asthme chez une personne sensibilisée. Cependant il est rapporté que le nombre de personnes sensibilisées est faible et qu'il est difficile d'attribuer au chrome VI le déclenchement de ces crises d'asthme en milieu industriel où d'autres agents confondants peuvent être présents (OSHA, 2006;ATSDR, 2008).

Des expositions sub-chroniques et chroniques au chrome VI peuvent conduire à des pathologies respiratoires non cancéreuses ; ainsi sont rapportés, dans la littérature, des rhinorrhées, des démangeaisons ou douleurs nasales, des saignements du nez, des ulcérations et perforations du septum nasal, une augmentation de la fréquence de toux (Gibb et al., 2000a) ; ces symptômes sont liés au caractère irritant du chrome VI. La médiane d'exposition lors du premier diagnostic d'un de ces symptômes était comprise entre 20 et $28\mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$. L'étude de Lindberg rapporte des seuils d'effets chez les travailleurs exposés à de l'acide chromique : des irritations nasale sont décrites par

les travailleurs à partir de concentrations journalières de $1 \mu\text{gCrO}_3/\text{m}^3$ (à ce niveau d'exposition, la fréquence des bronchites chroniques est similaire aux contrôles). Des modifications des paramètres respiratoires (FEV et FVC) sont rapportées pour des travailleurs exposés à des concentrations inférieures à $2 \mu\text{gCrO}_3/\text{m}^3$ (Lindberg and Hedenstierna, 1983).

5.6.3 Effets dermatologiques et oculaires

Les composés du chrome VI peuvent provoquer des irritations, des ulcérations cutanées, une sensibilisation et des dermites allergiques de contact. Cependant il n'a pas été clairement établi de relation dose réponse entre ces expositions et les effets cutanés. Des médianes d'exposition entre 49 et $58 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sont rapportées lors d'un diagnostic d'irritation et d'ulcération cutanée chez le travailleur (Gibb et al., 2000a). D'autres publications apportent des informations sur des seuils de déclenchement de dermites allergiques et d'irritation cutanée, avec des résultats positifs avec des patchs tests à des concentrations en dichromate de sodium aussi basses que 0,005% (soit 20ppm de chrome VI) (Shelnutt et al., 2007). Les auteurs concluent que les concentrations en chrome VI ne provoquant pas d'ulcération n'ont pas pu être mises en évidence et que l'exposition à des concentrations n'induisant pas une dermatite allergique de contact ne provoque probablement pas d'irritation cutanée.

Pour les effets oculaires, la littérature rapporte des effets avec en particulier des conjonctivites chez les personnes exposées chroniquement (Gibb et al., 2000a) des congestions de la conjonctive, des larmoiements, des cicatrices de la cornée ou des brûlures lors d'expositions accidentelles (ATSDR, 2008).

5.6.4 Effets sur la reproduction

Les quelques études disponibles chez l'homme pour les effets sur la reproduction sont de mauvaise qualité, en particulier, en ce qui concerne les données d'exposition ; le DECOS rapporte une diminution de la qualité du sperme chez des travailleurs, mais les éventuels facteurs confondants (autres produits chimiques, habitudes tabagiques...) ne sont pas rapportés (DECOS, 2001). Depuis, des études sur cohortes de travailleurs semblent confirmer une relation entre exposition au chrome VI et modifications des critères de qualité du sperme (en particulier mobilité et anomalies morphologique) (Kumar et al., 2005) ; cependant ces études souffrent toujours de biais méthodologiques (prise en compte des facteurs de confusion) et n'apportent pas de données d'exposition. Le NIOSH insiste sur le besoin de recherche complémentaire (NIOSH, 2008).

5.6.5 Autres effets non cancérogènes

De nombreux autres effets sont décrits dans la littérature concernant le chrome VI : dommage sur le rein et le foie, congestion pulmonaire et œdème, douleur épigastriques, érosion et décoloration des dents, leucocytose, leucopénie, éosinophilie... (NIOSH, 2008) ; cependant la description de ces effets n'est à ce jour pas assez solide qualitativement et quantitativement pour construire une VLEP.

5.6.6 Effets cancérogènes

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre exposition au chrome VI (formes solubles ou insolubles) et survenue de divers cancers. Ainsi, l'exposition professionnelle au chrome VI a clairement un rôle dans la survenue de cancers des cavités sino-nasales, des poumons, bronches ou trachées ; le CIRC a classé le chrome et ses composés en catégorie 1 (IARC, 1990). Pour les localisations autres que le tractus respiratoire (cavité buccale, œsophage, estomac, foie, rein ou tout autre localisation) le CIRC avait conclu en 1990 qu'il n'y avait pas de preuves assez convaincantes ; même si depuis, des méta-analyses ont été réalisées pour essayer d'établir des liens entre le chrome VI et ces autres localisations, elles ne semblent pas modifier ces conclusions (Cole and Rodu, 2005; Costa and Klein, 2006; NIOSH, 2008).

Dans la suite de ce document sont détaillées les principales cohortes fournissant des données quantitatives suffisamment solides pour calculer des excès de risques sanitaire pour les cancers, essentiellement pulmonaires, chez le travailleur (revue des cohortes non exhaustive).

Historiquement, on dispose de cohortes assez anciennes (données à partir de la première moitié du 20^e siècle) pour qualifier les effets du chrome (et en particulier des composés du chrome VI) chez les travailleurs (Langård and Norseth, 1975; Mancuso, 1997a). Dans l'analyse des résultats de ces cohortes, l'une des premières difficultés est de bien identifier la cohorte d'origine et de distinguer les mises à jour effectuées par différentes équipes scientifiques pour ensuite expliciter et comparer les calculs d'excès de risque. Une deuxième difficulté consiste à identifier les équipes (et surtout leur financement institutionnel ou industriel) qui ont exploité les données de ces cohortes, pour des objectifs parfois clairement divergents. En effet, le chrome et ses composés ont fait l'objet de vives controverses scientifiques, en particulier à l'occasion de la révision des valeurs limites d'exposition professionnelle de l'OSHA (Michaels et al., 2006) ; lors de ces débats, ce n'est pas tant l'effet cancérigène du chrome VI qui est remis en cause mais le mécanisme d'action et les effets aux faibles doses (ou extrapolations) qui sont l'enjeu des différents calculs d'excès de risque.

Ainsi, l'exemple d'une étude mise en place par la société de consulting Environ (financement par Industrial Health Foundation ou IHF) illustre la complexité de l'interprétation des résultats des différentes cohortes. Le protocole de cette étude avait été proposé à la fin des années 1990 pour étudier les effets du chrome VI à des expositions plus faibles que celles historiquement enregistrées, cette étude étant justifiée par l'hypothèse d'une diminution des expositions des travailleurs consécutivement à l'amélioration des procédés de fabrication. Le protocole initial prévoyait que les résultats de 4 usines de production de chromates (2 américaines et 2 allemandes) seraient regroupés pour augmenter la puissance des calculs (Michaels et al., 2006). Le rapport⁵ fourni par Environ à l'IHF ne semble jamais avoir été publié dans son intégralité et/ou fourni aux autorités réglementaires (dont OSHA). Par contre, les données de mortalité et d'exposition des 4 entreprises de production de chromates ont été analysées et publiées séparément. Les résultats publiés à partir des 2 usines américaines ne montrent pas une augmentation significative, avec seulement 3 cas observés de cancer du poumon (faible puissance statistique) (Luippold et al., 2005). Selon les auteurs cela pourraient aussi être mis en relation avec les faibles expositions observées (0,36 à 4,36 µg/m³ en moyennes annuelles). Pour la partie allemande de l'étude dans laquelle les travailleurs ont été classés en 3 groupes d'exposition selon leur excrétion urinaire de chrome, une augmentation significative du risque de cancer du poumon est observée pour le groupe le plus exposé lorsqu'on le compare aux 2 groupes combinés d'exposition moindre (odds ratio 6,9 [2,6-18,2]) (Birk et al., 2006). Les résultats, tels que présentés, ne permettent pas de discuter de le taux de mortalité par cancers du poumon aux faibles doses (pas de comparaison entre les 2 groupes de doses inférieures). L'analyse par régression logistique des résultats des 2 études (comme prévue dans le protocole initial) montre des odds ratios pour les décès par cancers pulmonaires de respectivement 20,2 [6,2-65,4] et 4,9 [1,5-16,0] pour le groupe le plus exposé (>5,8 µg/m³) et le groupe intermédiaire (1,2-5,8 µg/m³), lorsque ceux-ci sont comparés au groupe le moins exposé (< 1,2 µg/m³) (Michaels et al., 2006).

Ces derniers résultats sont d'ailleurs en accord avec les données issues d'une cohorte de l'US-EPA obtenues précédemment (Gibb et al., 2000a) et qui montrent aussi une augmentation du risque aux faibles expositions. Simultanément, l'IHF a commissionné des études sur les effets sanitaires du chrome VI aux faibles doses (Proctor et al., 2003; Crump et al., 2003; Luippold et al., 2003; Proctor et al., 2004).

⁵ Applied Epidemiology. Collaborative Cohort Mortality Study of Four Chromate Production Facilities, 1958-1998, Final Report to Industrial Health Foundation, Pittsburg USA, September 27, 2002.

Une des premières cohortes à avoir établi un lien de causalité entre cancers pulmonaires et expositions professionnelles au chrome VI (composés solubles ou insolubles) est la cohorte de Painesville, Ohio, USA (usine de fabrication de chromate) (Mancuso, 1997a; Mancuso, 1997b). L'étude de Mancuso a été faite sur une cohorte de petite taille (332 employés), la cohorte ayant été suivie de 1946 à 1993 (exposition de 1931 à 1937). Les niveaux d'exposition étaient élevés (et établis à partir d'une seule étude d'hygiène industrielle) et les habitudes tabagiques non connues. Une autre cohorte a été construite dans la même usine mais sur les générations de travailleurs suivantes (Luippold et al., 2003) : la cohorte a été suivie de 1941 à 1997 avec une exposition au chrome entre 1940 et 1972. Cette cohorte est un peu plus grande que celle de Mancuso (482 travailleurs soit un total de 14048 personnes-années) et compile des données sur l'exposition beaucoup plus précises, issues de 21 études d'hygiènes industrielles (Proctor et al., 2003; Proctor et al., 2004) permettant la construction d'une matrice emplois-expositions en fonction de différents postes de travail. L'histoire tabagique des sujets était mal documentée (connue chez seulement 35% de la cohorte) et n'a pas été prise en compte dans les calculs de SMR (Standardized Mortality Ratio); le rôle confondant d'autres expositions professionnelles a été limité lors de l'inclusion dans la cohorte (exclusion des sujets). Les SMR pour les cancers du système respiratoire étaient significativement augmentés par rapport aux taux de référence de l'Ohio ou de la population générale américaine (respectivement 239 [179-313] et 266 [199-347]) ; une tendance statistiquement significative était retrouvée pour le cancer du poumon avec la latence depuis le premier emploi, la durée de l'emploi et le niveau d'exposition cumulé. Dans la discussion, les auteurs comparent leurs résultats avec la cohorte de Baltimore et émettent la possibilité de l'existence d'un seuil d'effet pour le cancer pulmonaire chez l'homme. Cette étude a été financée par l'industrie du chrome.

Une deuxième cohorte de taille plus importante a été identifiée dans une autre usine de production de chromate, la cohorte de Baltimore, Maryland, USA (Hayes et al., 1979; Hayes et al., 1989). Cette cohorte était constituée de 4 217 travailleurs employés de 1945 à 1974 et la cohorte a été suivie jusqu'en 1977. Une équipe de L'US EPA a construit une cohorte légèrement différente à partir des travailleurs de ce site (Gibb et al., 2000b) ; seuls les travailleurs embauchés après 1950 ont été retenus (construction d'une nouvelle unité de production et collecte des données d'exposition jugées plus fiables à partir de cette date), la taille de la cohorte ainsi définie étant de 2357 travailleurs (soit 70 736 personnes-années) ; le suivi de cette cohorte a été effectué de 1950 à 1992 avec des expositions entre 1950 et 1985 (date de fermeture de l'usine). L'exposition de cette cohorte a été largement documentée avec la réalisation de 70000 mesures contemporaines au fonctionnement de l'usine : jusqu'en 1978, l'exposition des sujets de la cohorte a été estimée à partir de matrices emploi-exposition (non présentées), puis, après 1978, les expositions par mesures personnelles étaient disponibles. L'historique sur les habitudes tabagiques est documenté pour 91% des sujets. La durée d'exposition moyenne était 3,1 années (médiane de 0,39 ans) ; cette faible durée d'exposition s'explique par l'intégration de travailleurs ayant été exposés moins de 90 jours au chrome VI. En dépit de niveaux d'exposition faibles (4 catégories : 0-1,5 ; 1,5-8,9 ; 9-76,9 ; 77-5250 $\mu\text{gCr O}_3/\text{m}^3\cdot\text{an}$), l'analyse de la cohorte a montré une relation croissante entre l'exposition cumulée au chrome VI et le ratio des taux de cancer du poumon observé/attendu (respectivement 0,96 [0,63-1,38], 1,42 [0,95-2,01], 1,57 [1,07-2,20], 2,24 [1,60-3,03]). Le statut tabagique a été pris en compte dans ces analyses ; des analyses en sous groupe ont aussi été effectuées, en particulier en fonction de l'origine ethnique.

Des cohortes ont été construites dans d'autres secteurs d'exposition au chrome VI et ont pu servir à l'élaboration d'excès de risque de cancers ; cependant, ces cohortes sont jugées généralement moins complètes et moins informatives que celles citées ci-dessus. Des cohortes ont été par exemple construites chez des soudeurs (Gerin et al., 1993; Steenland, 2002; Sorensen et al., 2007), chez les travailleurs de l'industrie aéronautique (Alexander et al., 1996), dans la fabrication de plaques de chrome (Sorahan et al., 1987; Sorahan and Harrington, 2000) ou dans des usines de production de ferrochrome (Langård et al., 1990). Globalement, toutes ces données sont concordantes avec une augmentation du risque de cancer du poumon même si le lien de causalité est plus difficile à établir en raison d'expositions moins bien documentées (autres produits chimiques) que dans l'industrie des chromates (cohorte Baltimore ou Painesville).

5.7 Toxicité chez l'animal

Cette partie rapporte de façon très synthétique des éléments qualitatifs de toxicologie chez l'animal pour pouvoir juger de la cohérence avec les éléments concernant la toxicité chez l'homme. Très peu d'éléments quantitatifs sont rapportés, les données humaines étant a priori suffisantes pour construire des VLEP chez l'homme.

5.7.1 Exposition aiguë

La LC50 pour l'inhalation aiguë chez le rat de plusieurs composés du chrome VI (chromate de sodium, dichromate de sodium, dichromate de potassium et chromate d'ammonium) est comprise entre 29 et 45 mg de Cr VI/ m³ chez la femelle et entre 33 à 82 mg Cr VI/ m³ chez le mâle. Elles sont à 87 et 137 mg Cr VI/ m³ respectivement pour la femelle et le rat mâle pour l'oxyde de chrome ; les signes de toxicité comprennent des détresses respiratoires, de l'irritation et une perte de poids (ATSDR, 2008).

Une exposition unique par inhalation à des composés du chrome hexavalent induit une inflammation et des modifications nécrotiques du tractus respiratoire chez le rat, à partir de concentrations de 7,4 mg CrVI/ m³ (Last et al., 1979; Suzuki et al., 1984).

5.7.2 Exposition subchronique et chronique par inhalation

Globalement, les effets observés chez les animaux (essentiellement rongeurs) lors de l'administration de composés du chrome VI sont cohérents avec ceux observés chez l'homme.

Pour les expositions subchroniques, il a été observé des effets sur le système immunitaire (augmentation des lymphocytes T, dépression de la phagocytose...), une toxicité sur les poumons (dyspnée obstructive, augmentation du poids des poumons...) et hyperplasie bronchoalvéolaire. Ces effets sont observés pour des concentrations d'exposition de l'ordre de la centaine de microgramme de chrome VI par m³.

Les quelques études d'exposition chronique confirment le potentiel cancérigène du chrome VI chez l'animal (souris et rat). Ainsi, il est observé des perforations des cloisons nasales, des hyperplasies trachéales, des métaplasies, des adénomes et des adénocarcinomes pulmonaires (NIOSH, 2008).

Le SCOEL conclut, qu'à partir des études par inhalation à doses répétées, il n'est pas possible d'identifier, avec confiance, un NOAEL pour les composés du chrome hexavalent (SCOEL, 2004).

5.7.3 Irritation et sensibilisation

L'application dermique de composés du chrome VI a conduit à des irritations et ulcérations chez l'animal. L'application oculaire unique de chromate de sodium ou de dichromate de sodium n'a par contre pas produit d'effets irritant ou corrosif chez le lapin. Les composés du chrome VI sont sensibilisants chez l'animal (souris et cochon d'Inde) (ATSDR, 2008).

5.7.4 Effets sur la reproduction et le développement

Il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité de l'animal après exposition par inhalation. Aucune étude sur le développement n'a été retrouvée dans la littérature par cette voie d'exposition chez l'animal (ATSDR, 2008).

Les études par exposition orale chez l'animal ont mis en évidence une diminution de la fertilité chez la souris (diminution du nombre d'implantation et de fœtus viables) à des doses élevées d'exposition. De même, des effets sur le développement ont été mis en évidence à la suite d'administrations de chrome VI chez l'animal (DECOS, 2001).

Certains composés du chrome VI sont ainsi classés reprotoxiques dans la classification européenne.

5.7.5 Génotoxicité et mutagénécité

La mutagénécité du chrome hexavalent a bien été étudiée par test in vitro sur bactérie. Tous les composés solubles du chrome VI testés se sont avérés clairement positifs dans les tests sur souches bactériennes indiquant que les composés solubles du chrome VI sont mutagènes. L'activité mutagène des composés du chrome VI peu solubles est augmentée par une pré-solubilisation par de l'hydroxyde de sodium. Après pré-incubation avec des microsomes de mammifères, la mutagénécité du chrome VI est réduite ; la présence de glutathion, de cystéine ou de NADPH explique ces réductions d'activité en réduisant le chrome VI en chrome III moins génotoxique (SCOEL, 2004; ATSDR, 2008).

La grande majorité des études in vitro rapportent des effets génotoxiques du chrome VI sur les cellules de mammifères. Le chrome VI induit des dommages sur l'ADN de type pontage inter-brin de l'ADN, cassure de l'ADN et liaisons protéine-ADN (ATSDR, 2008).

Des études ont été faites par différentes voies d'administration chez l'animal pour évaluer la génotoxicité du chrome VI in vivo. Par administration par voie orale, une augmentation des liaisons protéines-ADN dans les hépatocytes du foie a été observée chez le rat (chromate de potassium dans eau de boisson) et des effets clastogéniques sur cellules de la moelle osseuse ont été mis en évidence chez la souris après gavage par trioxyde de chrome. Ainsi, même si certaines études ont des résultats contradictoires, le chrome VI apparaît clairement mutagène et génotoxique in vivo (ATSDR, 2008).

5.8 Mécanisme d'action et cohérence homme-animal

Les mécanismes d'action conduisant à la toxicité du chrome ont été bien étudiés et sont bien décrits bien que non totalement élucidés.

Au pH physiologique, le chrome VI est présent sous la forme d'un anion-oxyde avec 2 charges négatives qui ressemble aux ions sulfates et phosphates ; ainsi il pénètre à l'intérieur des cellules par les systèmes de transport de ces anions, conduisant à une accumulation intracellulaire. Une fois à l'intérieur des cellules, le chrome VI est réduit en chrome III par différents systèmes d'oxydoréduction (agents réducteurs : acide ascorbique, glutathion, cystéine, NADPH...), en passant par les stades intermédiaires chrome V et chrome IV très réactifs et avec production d'espèces réactives de l'oxygène. Des concentrations élevées en agents réducteurs augmentent la captation du chrome VI par les cellules et augmentent sa toxicité ; paradoxalement, les systèmes de détoxification du chrome VI entraînent ainsi sa toxicité cellulaire.

Le chrome est clairement mutagène et génotoxique, quels que soient les systèmes d'études et les espèces, homme compris (Maeng et al., ; Wise et al., 2008; Halasova et al., 2008). D'un point de vue mécanistique, le chrome VI, réduit en chrome III, interagit avec les macromolécules par la formation de complexes. La cible privilégiée du chrome III au niveau de l'ADN est la guanine, ce qui conduit à la formation de bases guanines oxydées. De plus, le chrome VI forme des adduits avec l'ADN, des cassures doubles brins, des pontages ADN-protéines ou ADN-ADN pouvant conduire à mutations géniques et des aberrations chromosomiques.

Au niveau cellulaire, le chrome III formé à partir du chrome VI réagit aussi avec les autres constituants cellulaires comme les protéines ou les lipides, conduisant à des effets cytotoxiques. Enfin, la réduction du chrome VI en chrome III peut générer des espèces réactives de l'oxygène et ainsi induire une toxicité cellulaire par ce mécanisme ; il semble que ces altérations cellulaires conduisent à l'apoptose de la cellule, en particulier par l'intermédiaire des systèmes de régulation génique type p53 (Russo et al., 2005; Goulart et al., 2005).

En résumé, la toxicité du chrome VI est due à la fois à son fort potentiel d'oxydoréduction et sa biodisponibilité. Cette toxicité est modulée par la solubilité du composé du chrome VI, en particulier au niveau du site d'action. Les composés solubles ont une meilleure pénétration des barrières physiologiques, en particulier au niveau des muqueuses, favorisant ainsi une répartition systémique

du chrome VI en comparaison avec les composés moins solubles ou insolubles qui ont une action plutôt de type local (Costa and Klein, 2006; ATSDR, 2008).

Concernant les effets cancérogènes du chrome VI au niveau du tractus respiratoire, il est actuellement difficile de différencier le potentiel cancérogène des composés solubles de ceux insolubles ; en effet si les données épidémiologiques permettent difficilement d'établir des relations quantitatives solides pour les effets des composés insolubles, les expérimentations animales semblent indiquer que les composés insolubles ont un potentiel cancérogène au moins aussi important que les composés solubles (NIOSH, 2008). L'existence d'un seuil d'effet a été discutée pour le cancer pulmonaire chez l'homme (effets aux faibles doses d'expositions) ; ce seuil est défendu par l'industrie du chrome, les équipes institutionnelles étant plutôt en faveur de l'absence de seuil (Park and Stayner, 2006). Quoi qu'il en soit, les différentes équipes ont calculés des excès de risques sanitaires à partir de différentes cohortes permettant ainsi des extrapolations aux faibles doses.

Le chrome VI et ses composés sont génotoxiques et mutagènes et conduisent à des effets cancérogènes. Dans le cadre de la démarche du CES VLEP, l'effet critique retenu par inhalation est donc cet effet cancérogène et plus particulièrement le cancer des voies pulmonaires. Une approche sans seuil d'effet est donc retenue, la relative richesse de la base de données chez l'homme ayant permis à différentes équipes scientifiques et organismes de références de calculer des excès de risque sanitaires pour cet effet critique en milieu professionnel.

6 Construction des VLEP

En accord avec la méthodologie du CES VLEP, il n'est pas proposé de VLEP-8h pour des cancérogènes sans seuil ; par contre, une analyse de la littérature et en particulier des différents travaux ayant visés à calculer des excès de risques est effectuée pour aider le gestionnaire dans ses choix. Pour le chrome VI, il existe de nombreux calculs d'excès de risque de cancer des voies aériennes chez l'homme (exprimé en général pour une concentration en élément chrome VI, la distinction entre les toxicités en fonction de la forme chimique et de la solubilité n'ayant pas pu être effectuée) ; ces calculs ont été possibles grâce à la richesse de la base de donnée et en particulier des études épidémiologiques chez les travailleurs. De plus, la production scientifique pour le chrome VI a été stimulée par la révision des valeurs de référence de l'OSHA dans les années 2000 ; la suite du document est en partie construite à partir de l'analyse des recommandations de l'OSHA (OSHA, 2006); de même, le NIOSH a récemment publié un draft pour consultation publique sur l'évaluation des risques professionnels liés au chrome VI (NIOSH, 2008).

6.1 Les calculs d'excès de risque sanitaires pour le chrome VI

Comme déjà signalé dans ce document, les données épidémiologiques pour le chrome VI sont nombreuses et d'une rare qualité dans ce domaine, et ceci du fait que :

la société a pris très tôt conscience (fin du 19e siècle) des effets toxiques (dont cancérogènes) du chrome, autorisant ainsi des suivis de cohortes professionnelles (dès le milieu du 20e siècle) et de nombreuses mesures d'exposition en milieu industriel ;

l'existence d'un débat scientifique et de controverses, essentiellement entre institutionnels nord-américains d'une part et industriels du chrome d'autre part, qui a conduit à des analyses croisées des travaux de chaque partie, en particulier lors de la révision des valeurs de l'OSHA au début des années 2000.

Ainsi, seuls les éléments de contexte et principales conclusions sont reprises dans la suite de ce document, les données scientifiques ayant nourri les débats étant aisément disponibles dans les références citées.

S'il existe de nombreuses cohortes et quelques méta-analyses sur les données épidémiologiques concernant le chrome VI, il semble y avoir un consensus scientifique sur le fait que assez peu sont suffisamment informatives (et en particulier en termes d'exposition) pour obtenir des calculs d'excès de risque relativement fiables. Le Tableau 2 reprend les principales analyses retrouvées dans la littérature ainsi que des éléments très généraux de description. Il est proposé par la suite de restreindre l'analyse aux calculs effectuées à partir des mises à jour des cohortes de Painesville (Gibb et al., 2000b) et de Baltimore (Luippold et al., 2003) qui sont actuellement considérées comme étant les cohortes avec les meilleures données d'exposition et les plus spécifiques d'une exposition au chrome (minimisant ainsi dans les analyses le rôle des facteurs de confusion dus aux co-expositions à d'autres produits industriels) ; le principal facteur de confusion est alors le tabagisme pour lequel il existe des stratégies pour évaluer et corriger les biais éventuels sur la survenue de cancer des voies pulmonaires et de décès associés.

Enfin, il est à signaler que des calculs d'excès de risque ont aussi été effectués pour la population générale par différentes équipes ; les expositions professionnelles sont souvent à l'origine de ces calculs pour la population générale. L'US EPA et l'OEHHA ont utilisé les données issues de la cohorte de Mancuso (US EPA, 1998;OEHHA, 2008), l'OMS celles de la cohorte de Hayes et des données de Langård (Langård and Norseth, 1975;Langård and Vigander, 1983;Langård et al., 1990;WHO, 2000) sur des travailleurs et des équipes scientifiques proposent des réactualisations à partir des cohortes les plus récentes (Crump et al., 2003).

Tableau 2 : Synthèse des différents calculs de risques de décès par cancer des voies pulmonaire retrouvés dans la littérature pour une exposition professionnelle au chrome VI (sans distinction entre composés de solubilités variables)

	Cohorte Paineville							Cohorte Baltimore					Méta-analyse Steenland 1996
	Cohorte Mancuso, 1975, 1997				Cohorte Liuppold, 2003			Cohorte Hayes, 1979,1989		Cohorte Gibb, 2000			ICDA ⁶ 1997
	US EPA 1984	KS Crump 1995	Decos 1998	Goldbolm 2006	Crump 2003	Environ 2003	Goldbolm 2006	Gibb 1986	KS Crump 1995	Park 2004	Goldbolm 2006	Environ 2003	
Excès de risque à 1 µg Cr(VI)/m3 (nb de décès pour 1000) [intervalle de confiance à 95%]	1,8	5,8-8,9	2	5,9	2,1 [1,3-2,9]	2,2 [1,3-3,5]	3	1,4	1,8	6 [3-12]	16,4	9,1 [4-16]	0,1-0,6
Source bibliographique	Niosh 2008	Niosh 2008	Niosh 2008	Oui	Oui	Osha 2006	Oui	Niosh 2008	Niosh 2008	Oui	Oui	Osha 2006	Scoel 2000
Lien avec l'industrie du chrome (financement)	Non	?	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	?	Non	Non	Non	Oui
Détails du modèle (modèle mathématique et population d'origine pour taux de mortalité et cancer du poumon)				Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population de référence des Pays-Bas	Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population générale USA	Modèle linéaire, risque relatif, population de référence de l'Ohio	Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population de référence des Pays-Bas			Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population de référence des USA	Modèle linéaire, risque relatif (régression de Poisson), population de référence des Pays-Bas	Modèle linéaire, risque relatif, population de Baltimore	

⁶ The international Chromium Development Association

Caractéristiques de l'exposition pour la construction de la table de survie	Calculs effectués pour une exposition environnementale et ajustement sur exposition professionnelle	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 100 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 89 ans		Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 85 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 89 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 100 ans	Exposition professionnelle continue de 20 à 65 ans; risque jusqu'à 85 ans
---	---	--	--	---	--	---	---	--	---

La comparaison des différents résultats à une concentration d'exposition de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ est possible du fait de l'utilisation de modèles mathématiques proches par toutes les équipes ; les équipes ont testé plusieurs modèles, le linéaire ressortant en général comme celui qui décrivait le mieux les données indépendamment du modèle de régression retenu (maximum de vraisemblance, régression de Poisson ou de Cox...). De même, il apparaît que l'expression des résultats en risque relatif est plus adaptée au mécanisme d'action cancérigène du chrome VI (et aux cancérigènes en général) que les risques additifs du fait de la prise en compte des autres causes de décès en fonction des tranches d'âge, point particulièrement important pour des mécanismes d'action à forte latence, et donc avec des effets observés sur les tranches d'âge supérieures de la population (Crump et al., 2003). La population de référence retenue permet d'ajuster les données en particulier pour intégrer le rôle du tabagisme dans la table de survie ; ainsi pris en compte, le tabac ne semble pas introduire de biais importants dans les analyses. Les caractéristiques des expositions professionnelles sont celles classiquement retenues pour les calculs de risque en population professionnelle aux USA (8 heures/jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an, pendant 45 ans de 20 à 65 ans, exposition cumulée) et les résultats sont harmonisés et exprimés en risque « vie entière » (jusqu'à 100 ans pour certains modèles) selon une exposition constante (concentration à $1 \mu\text{g CrVI}/\text{m}^3$ dans le Tableau 2) ; de part le caractère linéaire de la relation, des comparaisons et des extrapolations peuvent donc être effectuées aux faibles doses, toujours avec la réserve que, par définition, ces extrapolations (en particulier aux faibles doses) sortent du domaine d'observation des données (zone d'interpolation). Pour rappel, le domaine d'observation correspond aux niveaux d'exposition à partir desquels apparaissent un risque significativement augmentés (notion de puissance statistique et de taille des groupes) pour la mortalité ou le taux de cancer des voies aériennes supérieures, en fonction de la cohorte considérée dans l'analyse.

Une analyse rapide des données du Tableau 2 permet d'évaluer qualitativement la cohérence entre ces différents calculs de risque ; la fourchette relativement restreinte des résultats (compris dans un intervalle d'un facteur 10 dans sa majorité) plaide en faveur d'une bonne homogénéité des résultats des différentes équipes ; cependant, ces calculs ont été effectués sur les résultats de 2 cohortes. Les résultats de l'ICDA (The international Chromium Development Association), repris par le SCOEL dans son analyse de risque de 2004, se situent dans la partie basse des estimations ; cette analyse reprend une méta-analyse (Steenland et al., 1996) ce qui rend l'évaluation des niveaux d'exposition complexes. L'analyse critique de ces données par le NIOSH conclut que « les hypothèses et la méthode retenue pour cette analyse de risque conduisent à une analyse moins fiable que les analyses qui reprennent des données d'exposition dans certaines usines, données corrélées avec les cancers du poumon » (NIOSH, 2008). De même, l'équipe de Goldbolm a écarté cette source de donnée (utilisation d'une méta-analyse), jugeant qu'il existait des données suffisamment fiables sur des cohortes de travailleurs (Goldbolm et al., 2006). Les calculs effectués sur des cohortes de travailleurs dans d'autres secteurs que la fabrication de chromate (Gerin, Alexanders) manquent de puissance selon l'OSHA : de plus, ces études souffrent de biais plus importants, en particulier au niveau de l'évaluation des expositions et de la prise en compte des facteurs de confusion (expositions moins spécifiques au chrome que pour les cohortes des usines de chromates).

Enfin, il a été choisi de privilégier les résultats de calculs effectués à partir de la mise à jour des cohortes car parallèlement, les équipes ont effectuées d'importants efforts pour documenter les expositions améliorant ainsi sensiblement les calculs.

6.1.1 Calculs d'excès de risque effectués à partir de la cohorte de Gibb

Les calculs effectués à partir de cette cohorte correspondent à l'intervalle haut retenu par l'OSHA dans ses conclusions. Les résultats des différents calculs sont très cohérents, les différences pouvant s'expliquer en partie par le choix de populations de référence différentes.

L'OSHA a fait appel à la société Environ pour effectuer des calculs de risques à partir des données qui avaient été mises à sa disposition ; la critique de la validité de ces calculs a été faite par l'OSHA et comparée aux calculs d'autres équipes à partir des mêmes données d'origine ; ainsi les calculs d'Environ effectués à partir des données de la cohorte de Gibb ont été vérifiés par le NIOSH et l'industrie du chrome (par l'intermédiaire de la société Exponent) ; les résultats étaient sensiblement identiques, quels que soient les modèles mathématiques utilisés, validant ainsi les calculs de Environ. Une équipe du NIOSH a publié ses calculs à partir des données de Gibb (Park et al., 2004); cette analyse est d'ailleurs retenue dans le draft 2008 du NIOSH concernant l'évaluation des risques professionnels dus à l'exposition au chrome VI.

Une des principales critiques sur l'utilisation de la cohorte de Gibb pour les calculs d'excès de risque est l'inclusion dans cette cohorte de travailleurs ayant une durée d'emploi inférieure à un an, diminuant ainsi la durée moyenne d'emploi dans cette cohorte (durée moyenne inférieure à 4 ans); des analyses ont été effectuées en incluant et en excluant cette catégorie de travailleurs et montrent que la restriction aux travailleurs ayant des durées d'emploi supérieures à 1 ans ne modifie pas les estimations d'excès de cancers du poumon et que ce n'est donc pas une source d'incertitude substantielle dans les calculs de risque. Concernant la prise en compte du tabagisme, l'OSHA indique que les précautions sont prises dans les calculs pour minimiser l'influence de ce facteur de confusion.

Ainsi, en se basant sur l'analyse d'Environ et du NIOSH (les résultats d'Exponent n'ayant pas permis de les remettre en cause), l'OSHA conclut que les modèles linéaires s'ajustent mieux aux données de la cohorte de Gibb que les modèles non-linéaires, en particulier pour la modalité risque relatif. De plus, le choix de la population de référence a peu d'impact sur le résultat final et l'OSHA argumente sur le fait qu'il est préférable de retenir la population de référence de Baltimore dont les caractéristiques sont plus proches de la population d'étude en particulier en ce qui concerne le fond de pollution urbaine et la consommation de tabac ; l'OSHA retient, comme meilleure estimation des risques pour la cohorte Gibb, les calculs de Environ (Tableau 3) tout en rappelant que les résultats sont très proches des autres calculs.

Tableau 3: Estimation de l'OSHA du risque d'excès (relatif) de décès par cancer du poumon pour 1000 travailleurs (exposition à des TWA -8h constantes) (rapport OSHA, 2006)

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

Si on considère une courbe linéaire (forme $y=ax+b$) entre les concentrations $0,25 \mu\text{g}.\text{m}^{-3}$ et $10 \mu\text{g}.\text{m}^{-3}$, on peut calculer, à partir des valeurs centrales des intervalles de confiance, les paramètres pour estimer les concentrations en fonction des excès de risque. L'équation est alors :

$$y = 0,116x + 0,024$$

Si $y = 1/1000$ alors $x = 0,14 \mu\text{g.m}^{-3}$

Si $y = 1/10000$ alors $x = 0,04 \mu\text{g.m}^{-3}$

Si $y = 1/100000$ alors $x = 0,02 \mu\text{g.m}^{-3}$

Si on renouvelle les calculs sur l'intervalle de concentration de 0,25 à $1 \mu\text{g.m}^{-3}$, l'équation devient alors :

$$y = 0,11x - 0,004$$

Si $y = 1/1000$ alors $x = 0,11 \mu\text{g.m}^{-3}$

Si $y = 1/10000$ alors $x = 0,007 \mu\text{g.m}^{-3}$

Si $y = 1/100000$ alors $x = -0,0029 \mu\text{g.m}^{-3}$

Ainsi, l'influence du paramètre b est prépondérante à partir du risque 10^{-4} , ce qui rend aléatoire une extrapolation à l'origine pour estimer des risques inférieurs à cette valeur.

Les calculs effectués par l'équipe de Goldbolm n'ont pas été analysés ni par l'OSHA, ni par le NIOSH ; cependant la principale différence provient de la population de référence et les résultats sont très proches de ceux de l'OSHA. Dans leur discussion, les auteurs rappellent qu'ils ont fait ces calculs pour documenter la démarche de sélection d'un calcul de risque pour un cancérigène sans seuil, en l'illustrant par le cas du chrome VI. Le but de la publication n'est donc pas d'établir formellement de nouveaux calculs de risque ; ceux-ci sont rapportés pour comparaison mais ne sont pas retenus dans les propositions finales.

6.1.2 Calculs d'excès de risque effectués à partir de la cohorte de Luippold

L'OSHA a aussi retenu la cohorte de Luippold pour ses calculs de risques. Ainsi, si cette cohorte est plus petite que celle de Gibb, elle présente l'avantage d'avoir des travailleurs avec une durée d'emploi supérieure à 1 an par rapport à la cohorte de Gibb. Cependant le statut tabagique est moins bien documenté que dans l'autre cohorte. Enfin, les expositions sont très bien documentées, argument intéressant pour une évaluation du risque..

Les calculs d'excès de risque ont été effectués par Environ et Crump sur la base des données fournies par Luippold et ces résultats ont été revus par l'OSHA (le NIOSH n'ayant analysé que les résultats de Crump pour cette cohorte). Les résultats sont extrêmement proches, les 2 équipes ayant utilisé les mêmes modèles linéaires pour les calculs de risques relatif et additif ; il existe des différences minimales dans le nombre de groupes d'exposition utilisés par les 2 équipes (5 groupes pour Environ versus 10 pour Crump) ainsi que dans la population de référence retenue.

L'OSHA a décidé de conserver les calculs effectués par Crump, en accord avec la répartition qui a été faite dans les différents groupes d'exposition ; ces résultats sont repris dans le Tableau 4.

Tableau 4: Estimation du risque d'excès (relatif) de décès par cancer du poumon pour 1000 travailleurs à partir de la cohorte Luippold et sur la base des coefficients d'exposition de Crump (rapport Osha, 2006)

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

[intervalle 95%]							
------------------	--	--	--	--	--	--	--

6.1.3 Discussion et conclusion sur les calculs d'excès de risque

Comme tout calcul d'excès de risques sur des données épidémiologiques, ceux du chrome VI sont à considérer avec les limites inhérentes à ces calculs : incertitudes quant à l'exposition réelle des travailleurs, incertitudes liés aux modèles, à l'existence d'un seuil ou de la forme de la relation dose-effet, influence de facteurs tels que le tabagisme, l'âge ou l'effet « travailleur sain » et la possibilité d'extrapoler les calculs de risques établis sur une cohorte de travailleur à des travailleurs d'autres secteurs. Ces limites sont longuement discutées dans le document de l'OSHA, en particulier pour répondre aux commentaires ou critiques qui ont été émises lors de la consultation publique du document. Les principales conclusions de l'OSHA, dans le cadre du chrome VI sont reprises ci-dessous.

Les meilleures estimations quantitatives d'excès de risque sont obtenues à partir des cohortes de Gibb et de Luippold. Un des points forts de ces cohortes est l'évaluation très détaillée des expositions. Les modèles linéaires (risques relatifs) permettent un meilleur ajustement des données sur ces cohortes mais aussi sur les autres cohortes. L'OSHA propose d'exprimer les excès de risque en les encadrant par les estimations de ces 2 cohortes, la qualité des données étant jugées équivalentes et l'écart raisonnable (inférieur d'un facteur 10).

En ce qui concerne la nature du chrome VI, il existe peu d'information sur la cancérogénicité chez l'homme des composés peu solubles; cependant, les expérimentations chez l'animal ont démontré un potentiel cancérogène des composés peu solubles au moins aussi important que les composés solubles, à partir desquels ont été faits ces calculs de risques. Ainsi l'OSHA juge pertinent d'utiliser ces calculs de risques dans d'autres types d'industrie, en particulier pour les situations exposant à des composés insolubles.

L'estimation des expositions induit une incertitude dans ces calculs de risque ; en effet, dans les 2 cohortes, des expositions relativement élevées sur des courtes périodes sont extrapolées à des expositions cumulées à de faibles doses sur une carrière professionnelle. Enfin, sur l'effet critique retenu, l'exposition au tabac peut être un facteur de confusion important ; cependant, l'OSHA indique, qu'en l'absence d'interaction d'effet entre le tabac et le chrome VI, il n'y a pas de raison que le risque soit sous ou surestimé dans des proportions importantes.

Le NIOSH conclut quant à lui sa revue sur les différents calculs d'excès de risque en retenant une fourchette de risque bornée par les calculs de Crump pour la cohorte Paineville (Luippold) et de Park pour la cohorte Baltimore (Gibb); il est mentionné que les estimations analysées sont à peu près toutes du même ordre de grandeur et qu'elles indiquent des excès de risque de décès par cancer du poumon considérables pour les travailleurs exposés aux valeurs limites actuellement en vigueur aux USA. Il est rapporté que selon les estimations de Park, une exposition de $0,2\mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant une carrière de 45 ans correspond à un excès de risque de décès par cancer du poumon de 1 cas pour 1000 travailleurs (NIOSH, 2008).

6.2 Valeur Limite Court Terme

Le chrome VI est irritant pour les membranes du système respiratoire (entre autres). Aucune étude n'établit de seuil d'effet pour les expositions aiguës aux dérivés du chrome VI. Cependant, quelques données sont retrouvées dans la littérature :

Le SCOEL rapporte un seuil d'effet (irritation) à $1,3 \mu\text{g Cr VI/m}^3$ chez des volontaires exposés à de l'acide chromique ; ces données n'ont cependant pas pu être vérifiées.

Une étude (Lindberg and Hedenstierna, 1983) rapporte des perforations nasales chez des travailleurs exposés à des pics de $20 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ (soit $10 \mu\text{g CrVI/m}^3$) et des irritations nasales chez des travailleurs exposés à des concentrations journalières supérieures à $1 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$.

La valeur d'exposition court terme est à fixer en cohérence avec la VLEP retenue. Les experts du CES VELP tiennent à souligner que cette valeur devra prendre en compte les éléments suscités ; de plus, l'exposition à du chrome VI pourrait déclencher des crises d'asthme chez des personnes préalablement sensibilisées, aucun élément quantitatif ne pouvant être donné sur ce point à ce jour.

6.3 Mention peau

La fixation de la mention peau selon la méthodologie et les éléments quantitatifs retenus par le CES est délicate.

D'un point de vue quantitatif, la pénétration cutanée est très dépendante de la solubilité de la forme chimique (ainsi que de sa réactivité, non prise en compte dans les calculs suivants), solubilité très variable entre les différents composés du chrome VI ; il en résulte que la pénétration cutanée du chrome VI varie largement en fonction de l'élément considéré, comme l'illustrent les coefficients de pénétration cités dans la partie 4 (Absorption). L'application des critères de ECETOC7 pour déterminer un apport relatif par la voie cutanée par rapport à l'inhalation, à un niveau d'exposition correspondant à la REL actuelle du NIOSH (TWA de $1 \mu\text{g CrVI/m}^3$) donne une contribution comprise entre 6% pour le dichromate de potassium et 40 000% pour le dichromate de sodium.

D'un point de vue qualitatif, certaines formes du chrome VI sont irritantes pour la peau (voir corrosives) et peuvent conduire à une sensibilisation cutanée.

Ainsi, pour prendre en compte ces différents éléments, le CES recommande d'attribuer la mention peau aux dérivés du Chrome VI.

⁷ La quantité de composé absorbé après exposition des mains et des avant-bras (2000 cm^2) pendant 1h doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur 1 journée de travail de 8h à la VLEP-8h, en considérant une absorption inhalatoire de 50% et un volume d'air inspiré de 10 m^3 (ECETOC, 1993).

7 Conclusions

Le CES ne recommande pas d'élaborer des valeurs professionnelles différentes en fonction de la nature du composés du chrome VI et en particulier de sa solubilité ; il recommande de retenir une valeur unique valable pour tous les dérivés du chrome VI. L'évaluation de risque sanitaire proposée ci-dessous s'adresse donc à tout type de composés de chrome VI.

Selon la méthodologie du CES VLEP, il n'est pas proposé de VLEP-8h pour un cancérigène sans seuil. Il existe dans la littérature scientifique plusieurs calculs d'excès de risque de décès par cancer du poumon consécutif à une exposition professionnelle au chrome VI et à ses dérivés. Les calculs disponibles pour des scénarii d'expositions professionnelles ont été détaillés dans ce document et le CES VLEP s'est prononcé pour retenir le calcul d'excès de risque de l'intervalle supérieur de l'estimation de l'OSHA, obtenu à partir de la cohorte de Gibb notamment pour les raisons suivantes :

- Les estimations réalisées à partir de ces calculs semblent solides, puisque vérifiées par le NIOSH et l'industrie du chrome, elles ont donné des résultats sensiblement identiques, quels que soient les modèles mathématiques utilisés.
- les données du tabagisme ont été prises en compte pour minimiser l'influence de ce facteur de confusion.
- la population de référence choisie pour appliquer ce modèle est la cohorte de Baltimore utilisant les meilleures données d'exposition et les plus spécifiques par rapport à une exposition au chrome IV et ses dérivés
- l'étude de cohorte de Gibb à l'origine des calculs de risque a été financée par des fonds publics (US EPA), de nombreuses mesures ayant permis la mise en place d'une matrice emploi-exposition
- le scénario d'exposition retenu est celui classiquement retenue pour les calculs de risque en population professionnelle (8 heures/jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an, pendant 45 ans de 20 à 65 ans, en exposition cumulée) et les résultats sont exprimés en risque « vie entière »

Le modèle linéaire (excès de risque relatif) a été retenu car s'ajustant mieux aux données. Le CES a ainsi conduit une extrapolation linéaire passant par l'origine en considérant comme point de départ une concentration de $1\mu\text{g CrVI}/\text{m}^3$ associée à un risque de 10 cas de cancers supplémentaires pour 1000 travailleurs, par approximation des résultats de l'OSHA sur la cohorte Gibb. Il arrive aux résultats suivants :

$0,1\mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$ pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10^{-3}

$0,01\mu\text{g Cr VI} / \text{m}^3$ pour un excès de risque individuel de décès par cancer pulmonaire de 10^{-4}

Le CES-VLEP juge plus prudent de ne pas donner d'estimation à des excès de risque plus bas. En effet les approximations à faire pour exprimer les excès de risque individuels à 10^{-5} et 10^{-6} sont trop importantes par rapport aux calculs d'origine (voir calculs en dessous du tableau 3).

Cependant, le CES-VLEP souligne que lorsqu'un ajustement est effectué sur les durées d'exposition, ces valeurs sont cohérentes avec celles données par divers organismes comme l'OEHHA, l'OMS ou l'US EPA pour une exposition en population générale.

Aucune étude n'établit de seuil d'effet pour les expositions aiguës aux dérivés du chrome VI. Cependant, certaines données de la littérature rapporte un seuil d'effet à des valeurs entre à 1,3 µg Cr VI/ m³ (irritation) 10 µg CrVI/ m³ (perforation nasales). La valeur d'exposition court terme est à fixer non seulement en cohérence avec la VLEP retenue mais également en prenant en compte les effets susmentionnés.

L'attribution d'une mention « Peau » est retenue car des éléments quantitatifs ont permis de calculer pour certains dérivés du chrome une contribution de la voie cutanée bien supérieure à 10% ; de plus certaines formes du chrome VI sont irritantes pour la peau et peuvent conduire à une sensibilisation cutanée.

Bibliographie

Alderson, M. R., N. S. Rattan, and L. Bidstrup, 1981, Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain: Br.J.Ind.Med., v. 38, no. 2, p. 117-124.

Alexander, B. H., H. Checkoway, L. Wechsler, N. J. Heyer, J. M. Muhm, and T. P. O'Keeffe, 1996, Lung cancer in chromate-exposed aerospace workers: Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine, v. 38, no. 12, p. 1253-1258.

ATSDR. Toxicological profile for chromium. Draft for public comment. 2008. Atlanta, USA, Agency for Toxic Substance and Disease Registry.

Baranowska-Dutkiewicz, B., 1981, Absorption of hexavalent chromium by skin in man: Arch.Toxicol., v. 47, no. 1, p. 47-50.

Birk, T., K. A. Mundt, L. D. Dell, R. S. Luippold, L. Miksche, W. Steinmann-Steiner-Haldenstaett, and D. J. Mundt, 2006, Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998: Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine, v. 48, no. 4, p. 426-433.

Bragt, P. C., and E. A. van Dura, 1983, Toxicokinetics of hexavalent chromium in the rat after intratracheal administration of chromates of different solubilities: Ann.Occup.Hyg., v. 27, no. 3, p. 315-322.

Casey, C. E., and K. M. Hambidge, 1984, Chromium in human milk from American mothers: Br.J.Nutr., v. 52, no. 1, p. 73-77.

Cole, P., and B. Rodu, 2005, Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: A series of meta-analyses: Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. 43, no. 3, p. 225-231.

Corbett, G. E., B. L. Finley, D. J. Paustenbach, and B. D. Kerger, 1997, Systemic uptake of chromium in human volunteers following dermal contact with hexavalent chromium (22 mg/L): J.Expo.Anal.Environ.Epidemiol., v. 7, no. 2, p. 179-189.

Costa, M., and C. B. Klein, 2006, Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans: Critical Reviews in Toxicology, v. 36, no. 2, p. 155-163.

Crump, C., K. Crump, E. Hack, R. Luippold, K. Mundt, E. Liebig, J. Panko, D. Paustenbach, and D. Proctor, 2003, Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality: Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis, v. 23, no. 6, p. 1147-1163.

Davies, J. M., 1984, Long term mortality study of chromate pigment workers who suffered lead poisoning: Br.J.Ind.Med., v. 41, no. 2, p. 170-178.

DECOS. Chromium VI and its compounds: evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. 2001/01OSH. 2001. The Hague, Health Council of the Netherlands.

ECETOC. Percutaneous absorption. Monograph n°20. 1993. Brussels, Belgium, European Centre for Ecotoxicology and toxicology of Chemicals.

Enterline, P. E., 1974, Respiratory cancer among chromate workers: J.Occup.Med., v. 16, no. 8, p. 523-526.

Frentzel-Beyme, R., 1983, Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. A multicentric European epidemiological study: J.Cancer Res.Clin.Oncol., v. 105, no. 2, p. 183-188.

Gerin, M., A. C. Fletcher, C. Gray, R. Winkelmann, P. Boffetta, and L. Simonato, 1993, Development and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders: Int.J.Epidemiol., v. 22, no. suppl_2, p. S22-S28.

Gibb, H. J., P. S. Lees, P. F. Pinsky, and B. C. Rooney, 2000a, Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers: American Journal of Industrial Medicine, v. 38, no. 2, p. 127-131.

Gibb, H. J., P. S. Lees, P. F. Pinsky, and B. C. Rooney, 2000b, Lung cancer among workers in chromium chemical production: American Journal of Industrial Medicine, v. 38, no. 2, p. 115-126.

Goldbohm, R. A., E. L. J. P. Tielemans, D. Heederik, C. M. Rubingh, S. Dekkers, M. I. Willems, and E. van't Kroese, 2006, Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: A structured approach, illustrated by an example on chromium: Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. 44, no. 3, p. 294-310.

Goulart, M., M. C. Batoréu, A. S. Rodrigues, A. Laires, and J. Rueff, 2005, Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers: Mutagenesis, v. 20, no. 5, p. 311-315.

Halasova, E., T. Matakova, L. Musak, V. Polakova, and P. Vodicka, 2008, Chromosomal damage and polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 in workers exposed to chromium: Neuro Endocrinology Letters, v. 29, no. 5, p. 658-662.

Hayes, R. B., A. M. Lilienfeld, and L. M. Snell, 1979, Mortality in chromium chemical production workers: a prospective study: Int.J.Epidemiol., v. 8, no. 4, p. 365-374.

Hayes, R. B., A. Sheffett, and R. Spirtas, 1989, Cancer mortality among a cohort of chromium pigment workers: *Am.J.Ind.Med.*, v. 16, no. 2, p. 127-133.

IARC. Chromium and chromium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Vol. 49, 463-474. 1990. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.

Ref Type: Report

Kiilunen, M., H. Kivisto, P. Ia-Laurila, A. Tossavainen, and A. Aitio, 1983, Exceptional pharmacokinetics of trivalent chromium during occupational exposure to chromium lignosulfonate dust: *Scand.J.Work Environ.Health*, v. 9, no. 3, p. 265-271.

Korallus, U., K. Ulm, and W. Steinmann-Steiner-Haldenstaett, 1993, Bronchial carcinoma mortality in the German chromate-producing industry: the effects of process modification: *Int.Arch.Occup.Environ.Health*, v. 65, no. 3, p. 171-178.

Kumar, S. et al., 2005, Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium: *Journal of Occupational Health*, v. 47, no. 5, p. 424-430.

Langård, S., A. Andersen, and J. Ravnstad, 1990, Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers: an extended observation period: *British Journal of Industrial Medicine*, v. 47, no. 1, p. 14-19.

Langård, S., and T. Norseth, 1975, A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments: *British Journal of Industrial Medicine*, v. 32, no. 1, p. 62-65.

Langård, S., and T. Vigander, 1983, Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments: *British Journal of Industrial Medicine*, v. 40, no. 1, p. 71-74.

Last, J. A., O. G. Raabe, P. F. Moore, and B. K. Tarkington, 1979, Chromate inhibition of metabolism by rat tracheal explants. II. In vivo exposures: *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, v. 47, no. 2, p. 313-322.

Lindberg, E., and G. Hedenstierna, 1983, Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function: *Arch.Environ.Health*, v. 38, no. 6, p. 367-374.

Luippold, R. S., K. A. Mundt, R. P. Austin, E. Liebig, J. Panko, C. Crump, K. Crump, and D. Proctor, 2003, Lung cancer mortality among chromate production workers: *Occupational and Environmental Medicine*, v. 60, no. 6, p. 451-457.

Luippold, R. S., K. A. Mundt, L. D. Dell, and T. Birk, 2005, Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees: *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, v. 47, no. 4, p. 381-385.

Maeng, S. H., H. W. Chung, K. J. Kim, B. M. Lee, Y. C. Shin, S. J. Kim, and I. J. Yu, Chromosome aberration and lipid peroxidation in chromium-exposed workers: *Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals*, v. 9, no. 6, p. 418-434.

Mancuso, T. F., 1997a, Chromium as an industrial carcinogen: Part I: *American Journal of Industrial Medicine*, v. 31, no. 2, p. 129-139.

Mancuso, T. F., 1997b, Chromium as an industrial carcinogen: Part II. Chromium in human tissues: American Journal of Industrial Medicine, v. 31, no. 2, p. 140-147.

Michaels, D., C. Monforton, and P. Lurie, 2006, Selected science: an industry campaign to undermine an OSHA hexavalent chromium standard: Environmental Health: A Global Access Science Source, v. 5, p. 5.

NIOSH. Occupational Exposure to Hexavalent Chromium. External review draft. 2008. National Institut for Occupationnal Safety and Health.

O'Flaherty, E. J., 1996, A physiologically based model of chromium kinetics in the rat: Toxicol.Appl.Pharmacol., v. 138, no. 1, p. 54-64.

O'Flaherty, E. J., B. D. Kerger, S. M. Hays, and D. J. Paustenbach, 2001, A physiologically based model for the ingestion of chromium(III) and chromium(VI) by humans: Toxicol.Sci., v. 60, no. 2, p. 196-213.

OEHHA. Toxicity Criteria Database. 2008. CA, USA, Office of Environmental Heath Hazard Assessment.

OSHA, 2006, Occupational exposure to hexavalent chromium. Final rule: Federal Register, v. 71, no. 39, p. 10099-10385.

Park, R. M., J. F. Bena, L. T. Stayner, R. J. Smith, H. J. Gibb, and P. S. J. Lees, 2004, Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment: Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis, v. 24, no. 5, p. 1099-1108.

Park, R. M., and L. T. Stayner, 2006, A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer: Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis, v. 26, no. 1, p. 79-88.

Proctor, D. M., J. P. Panko, E. W. Liebig, and D. J. Paustenbach, 2004, Estimating historical occupational exposure to airborne hexavalent chromium in a chromate production plant: 1940--1972: Journal of Occupational and Environmental Hygiene, v. 1, no. 11, p. 752-767.

Proctor, D. M. et al., 2003, Workplace airborne hexavalent chromium concentrations for the Painesville, Ohio, chromate production plant (1943-1971): Applied Occupational and Environmental Hygiene, v. 18, no. 6, p. 430-449.

Russo, P., A. Catassi, A. Cesario, A. Imperatori, N. Rotolo, M. Fini, P. Granone, and L. Dominioni, 2005, Molecular mechanisms of hexavalent chromium-induced apoptosis in human bronchoalveolar cells: American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, v. 33, no. 6, p. 589-600.

Satoh, K., Y. kukuda, K. Torii, and N. Katsuno, 1981, Epidemiological study of workers engaged in the manufacture of chromium compounds: J.Occup.Med., v. 23, p. 835-838.

SCOEL. Risk assessment for Hexavalent Chromium. SCOEL/SUM/86. 2004. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.

Shelnutt, S. R., P. Goad, and D. V. Belsito, 2007, Dermatological toxicity of hexavalent chromium: Critical Reviews in Toxicology, v. 37, no. 5, p. 375-387.

Shmitova, L. A., 1980, [Content of hexavalent chromium in the biological substrates of pregnant women and puerperae engaged in the manufacture of chromium compounds]: Gig.Tr.Prof.Zabol., no. 2, p. 33-35.

Sorahan, T., D. C. Burges, and J. A. Waterhouse, 1987, A mortality study of nickel/chromium platers: Br.J.Ind.Med., v. 44, no. 4, p. 250-258.

Sorahan, T., and J. M. Harrington, 2000, Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97: Occupational and Environmental Medicine, v. 57, no. 6, p. 385-389.

Sorensen, A. R., A. M. Thulstrup, J. Hansen, C. H. Ramlau-Hansen, A. Meersohn, A. Skytthe, and J. P. Bonde, 2007, Risk of lung cancer according to mild steel and stainless steel welding: Scand.J.Work Environ.Health, v. 33, no. 5, p. 379-386.

Steenland, K., D. Loomis, C. Shy, and N. Simonsen, 1996, Review of occupational lung carcinogens: American Journal of Industrial Medicine, v. 29, no. 5, p. 474-490.

Steenland, K., 2002, Ten-year update on mortality among mild-steel welders: Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, v. 28, no. 3, p. 163-167.

Suzuki, Y., K. Homma, M. Minami, and H. Yoshikawa, 1984, Distribution of chromium in rats exposed to hexavalent chromium and trivalent chromium aerosols: Ind.Health, v. 22, no. 4, p. 261-277.

Takahashi, K., and T. Okubo, 1990, A prospective cohort study of chromium plating workers in Japan: Arch.Environ.Health, v. 45, no. 2, p. 107-111.

US EPA. Toxicological Review of Hexavalent Chromium. 1998. Washington D.C., US Environmental Protection Agency.

WHO. Air Quality Guidelines for Europe- Second Edition. 91. 2000. WHO Regional publications, European Series, World Health Organization.

Wise, S. S., A. L. Holmes, and J. P. Wise, 2008, Hexavalent chromium-induced DNA damage and repair mechanisms: Reviews on Environmental Health, v. 23, no. 1, p. 39-57.

Partie B – Rapport d'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur les lieux de travail

1- Rappel sur la chimie du chrome

Dans l'industrie le chrome peut exister sous les valences 0, +2, +3, +6

Dans la nature sont rencontrées essentiellement les valences +3 et +6 à noter que le Cr VI est d'origine anthropique et se transforme naturellement en CrIII

Les paramètres ci dessous vont influencer de manière importante cette transformation

Cr VI ↔ CrIII

- le rapport CrVI/CrIII
- les interférents en particulier : FeII, des substances organiques, les peroxydes...
- le pH : va agir sur la stabilité thermodynamique relative des 2 espèces CrVI / CrIII

Les méthodes sont essentiellement basées sur l'échantillonnage de l'aérosol sur filtre à partir d'un échantillonneur de la fraction inhalable. En pratique la cassette fermée ouverture 4 mm reste très utilisée bien que n'étant pas conforme à la fraction inhalable au sens strict et en particulier pour les particules de diamètre aérodynamique > à 20 µm. Cependant on considère que cet échantillonneur donne des résultats satisfaisants notamment lorsque l'on prend en compte les dépôts sur les parois. Les protocoles proposant un traitement par réactif chimique directement dans la cassette (MétroPol INRS) ou prévoyant une récupération des dépôts sur les parois par frottis (OSHA ID 215) peuvent être retenus.

La méthode analytique de base consiste à traiter l'aérosol prélevé par extraction avec un acide (sulfurique ou nitrique) suivi d'une analyse par la diphenylcarbazide (DPC). Il se forme un complexe coloré CrII-diphenylcarbazone qui absorbe à $\lambda = 540$ nm. Cette réaction fournit une méthode d'analyse extrêmement sensible avec une limite de détection de l'ordre de 0,1 ng de CrVI par échantillon. Cependant un certain nombre de cations peuvent interférer avec la diphenylcarbazide notamment le CuII, le Fe III, Hg II, le MoVI, et le V(V). Aussi l'utilisation d'une technique de chromatographie ionique séparant les ions en présence sera à privilégier, la réaction avec la DPC se faisant post colonne.

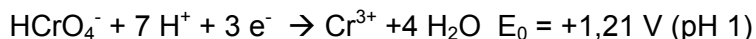
L'intérêt de déterminer séparément le CrVI soluble et CrVI insoluble, les possibilités d'oxydo réduction CrVI/CrIII, l'influence importante du pH dans ces réactions redox font que l'on doit accorder une importance toute particulière à ces aspects de la chimie du chrome⁸, qui vont conditionner les méthodes analytiques qui sont présentées ci-après.

⁸ Voir en particulier K. ASHLEY, A. HOWE, M. DEMANGE et O. NYGREN - Sampling and analysis considerations for the determination of hexavalent chromium in workplace air. J. Environ. Monit., 2003, 5, 707-716 (ou Réflexions sur le prélèvement et l'analyse du chrome hexavalent dans l'air des lieux de travail, Hygiène et Sécurité du travail, 2004, ND 2209-195-04, pp. 38-51, INRS).

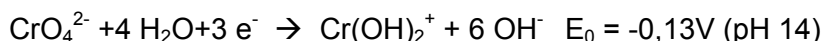
1-1 Influence du pH

L'extraction directe du CrVI en milieu acide pose problème du fait que la réduction CrVI en CrIII est facilitée en milieu acide en présence notamment de certains agents réducteurs comme FeII.

En milieu acide la réaction de réduction est la suivante :



En milieu alcalin



En milieu alcalin on a donc une stabilisation du Cr VI par déplacement de la réaction sur la gauche

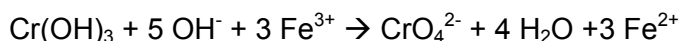
Pour des pH < 10 CrVI est présent sous forme anionique CrO_4^{2-} et HCrO_4^-

CrIII est sous forme de cations Cr^{3+} , Cr(OH)_2^+ , Cr(OH)^{2+}

1-2 Influence du pH en présence de Fe

Le fer est un élément souvent rencontré qui est susceptible d'interférer.

En présence de fer la réaction d'oxydo réduction est donnée par la réaction :



Si le pH diminue CrVI >>> CrIII

Si le pH augmente CrIII >>> CrVI

Ceci conduit à la conclusion que le pH idéal pour extraire le Cr VI est un pH d'environ 8.

De plus on note que l'augmentation d'alcalinité n'augmente pas significativement l'oxydation du CrIII ceci étant attribué à une cinétique faible de cette oxydation pour des températures inférieures à 100°C.

1-3 Choix du média filtrant

Il est primordial car il peut jouer un rôle dans les processus redox CrVI CrIII

On peut noter que certains polymères ne conviennent pas. Les filtres en fibres de cellulose ou de verre contenant certains liants sont à exclure.

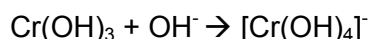
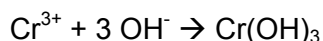
Les filtres ci-dessous conviennent généralement :

- PTFE
- Fluorure de polyvinyle
- Fibres de quartz

- Le PVC peut convenir à condition de s'assurer de l'absence de certains plastifiants qui peuvent rendre les membranes réductrices. Ceci peut conduire à écarter certains types de filtres en PVC, et impose qu'une vérification soit faite avant toute sélection d'un média filtrant.

1-4 Prévention de l'oxydation du Cr III

En milieu alcalin :

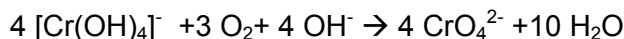


$[\text{Cr(OH)}_4]^-$ se décompose à des températures proches du point d'ébullition de l'eau :



L'augmentation du pH diminuera la tendance du complexe à se décomposer et ce dernier pourra être oxydé par l'air.

L'oxydation du CrIII peut avoir lieu à partir du complexe $[\text{Cr(OH)}_4]^-$ par l'oxygène de l'air suivant :



Pour pallier cette oxydation il a été proposé l'ajout d'hydroxyde de Mg qui forme un précipité qui adsorbe le complexe CrO(OH) . De ce fait la réaction (1) ci dessus est favorisée, le complexe $[\text{Cr(OH)}_4]^-$ se décompose et n'est plus disponible pour conduire à un processus d'oxydation du CrIII en Cr VI.

Le dégazage de la solution est aussi une autre possibilité. Cependant il apparaît que la nécessité d'éviter l'oxydation par l'air ne serait justifié qu'en cas de fortes concentrations en CrIII, et en cas de traitement de forte alcalinité et à chaud.

1-5 Extraction du CrVI soluble

L'extraction en milieu acide doit être évitée comme pouvant conduire à une réduction de Cr VI en présence d'agents réducteurs (Fe^{II} ...). D'autre part les milieux alcalins vont entraîner une solubilisation également du CrVI insoluble et la distinction soluble /insoluble ne pourra plus être faite. Une simple extraction par l'eau a été envisagée mais ici le pH n'est plus contrôlé et va dépendre de la composition de l'échantillon prélevé ; or on connaît l'importance du pH dans les phénomènes d'oxydo réduction du Cr. D'où pour l'extraction du CrVI soluble l'utilisation d'un tampon de pH à un pH modérément alcalin : sulfate d'ammonium/ hydroxyde d'ammonium (pH 8). L'utilisation de ce tampon ammonium diminuerait également les possibilités d'oxydation du CrIII par formation d'un complexe $[\text{Cr(NH}_3)_6]^{3+}$.

A noter que ce traitement tend également à enlever du CrIII qui pourrait être oxydé en CrVI dans les étapes ultérieures notamment dissolution des composés insolubles du CrVI. Pour cette raison le mesurage de manière séparée du CrVI soluble et non soluble peut se justifier même en l'absence de VLEP spécifique pour les deux types de Cr VI.

1-6 Dissolution des composés de CrVI insoluble

On utilisera ici un milieu fortement alcalin carbonate de sodium/hydroxyde de sodium à chaud (plaque chauffante). Un procédé par ultra sons a été également proposé qui permet également avec ce même réactif alcalin mais à une température beaucoup plus modérée (60°C) une solubilisation des composés insolubles de CrVI comme par exemple SrCrO_4 et PbCrO_4 . En revanche le résultat serait avec ce traitement ultra sons déficitaire pour BaCrO_4 .

2- Présentation et discussion des méthodes de mesurage retenues

Les méthodes examinées sont celles étudiées lors du mandat Européen (revue des méthodes achevée en 2005, données consignées dans la base de données GESTIS, en libre accès sur Internet⁹) dont certaines ont été révisées depuis la fin de ces travaux, quelques méthodes un peu plus anciennes mais toujours proposées aux utilisateurs par les mêmes organismes et une méthode de terrain. On trouvera un bref résumé de chacune de ces méthodes au paragraphe 0 de l'annexe A.

Les méthodes relatives au chrome hexavalent ont été tout d'abord évaluées par rapport à trois critères:

- prélèvement de l'aérosol (la méthode préconise-t-elle le prélèvement de la fraction d'intérêt?)
- préparation de l'échantillon (ce qui inclut la mise en solution si la technique analytique le demande)
- technique analytique.

On trouvera un résumé des conclusions relatives à l'examen de chacun des points pris individuellement au paragraphe 0 de l'annexe A.

La norme ISO 16740 donne un éventail de possibilités compatibles avec ces exigences et propose des solutions bien documentées. Il semble toutefois difficile de la prendre pour méthode de référence pour l'évaluation du respect de la VLEP car la diversité des solutions proposées peut conduire à des résultats très différents pour des prélèvements d'aérosols identiques, sans que le nom de la méthode utilisée ne puisse donner d'indice sur la raison des divergences. Les méthodes retenues sont donc des méthodes compatibles avec cette norme mais qui proposent un choix particulier parmi les options proposées. Elles répondent aux exigences de l'EN 482.

⁹ http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html

2-1 Méthodes 1 : Prélèvement de la fraction inhalable, extraction du chrome VI et analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC

Les méthodes ID-215 (OSHA), NMAM 7605 (NIOSH) et MétroPol 084 (INRS) proposent des variantes de la norme ISO 16740.

Au niveau du prélèvement, aucune de ces trois méthodes ne demande l'utilisation d'un échantillonneur spécifique de la fraction inhalable, mais les méthodes OSHA et INRS imposent l'analyse des particules déposées sur les parois, ce qui peut être considéré comme équivalent pour la plupart des aérosols contenant du chrome VI (divergence importante avec cette fraction uniquement pour les aérosols de granulométrie très élevée, voir plus loin). La méthode NIOSH ne peut être utilisée que si elle est modifiée pour permettre cette analyse (essuyage des parois comme dans l'ID-215 de l'OSHA ou extraction dans la cassette comme dans la MétroPol 084).

Pour la méthode OSHA, le prélèvement est effectué sur un filtre imprégné de soude, ce qui limite les risques d'interférence par d'autres composés ou de réduction des composés de Cr VI pendant le prélèvement mais les risques d'oxydation de Cr III soluble éventuellement présent dans l'air (cas des ateliers de traitement de surface en particulier) ne sont pas exclus (pas de données de validation sur ce point dans la méthode). Les interférences éventuelles sont prises en compte par l'utilisation de tampons et d'agents de précipitation spécifiques. Les données de validation correspondant à l'emploi de ces tampons figurent dans la méthode.

Dans la méthode du NIOSH, l'utilisation de filtres non-imprégnés ne permet pas d'éviter les interférences pendant le prélèvement, mais ceux-ci sont limités lors de l'extraction du chrome VI qui s'effectue sous purge d'azote ou en présence d'un agent de précipitation. Dans la méthode INRS, les interférences sont limitées par l'extraction des composés solubles de chrome VI en milieu ammoniac/sulfate d'ammonium préalablement à l'extraction alcaline des composés insolubles de chrome VI. Les performances analytiques (gamme d'analyse et limite de quantification) sont conformes aux exigences de l'EN482 à la fois pour une VLEP de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mais également si la VLEP est abaissée à 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Bien que rien ne permette de les écarter, les méthodes BIA 6665 Methode Nr. 2 et BGI 505-5/2 n'ont pas été retenues. Tout d'abord, elles ne sont disponibles qu'en allemand ou éventuellement en anglais (BIA 6665 seulement) et ne sont pas accessibles par μ Internet. Ensuite, elles préconisent bien l'emploi d'un échantillonneur de la fraction inhalable (PGP) équipé de filtres non imprégnés mais les solutions d'extraction proposées ne sont pas celles citées dans l'ISO 16740 et leur choix n'est pas documenté dans la méthode.

2-2 Méthodes 2 : Prélèvement de la fraction inhalable, extraction du chrome VI et analyse par colorimétrie du dérivé à la DPC

Les méthodes MétroPol 084 (INRS, méthode alternative), MDHS 61, BIA 6665 Methode Nr. 1, BGI 505-5/1 et NMAM 7605 (NIOSH) présentent de nombreuses caractéristiques semblables.

Au niveau du prélèvement, elles préconisent soit l'utilisation d'un échantillonneur spécifique de la fraction inhalable (PGP pour les méthodes allemandes) ou l'analyse des parois d'une cassette fermée (MétroPol) ce qui peut être considéré comme équivalent pour la plupart des aérosols contenant du chrome VI (divergence avec cette fraction essentiellement pour les aérosols de

granulométrie très élevée, voir plus loin). La méthode NIOSH ne peut être utilisée que si elle est modifiée pour permettre cette analyse (essuyage des parois comme dans l'ID-215 de l'OSHA ou extraction dans la cassette comme dans la MétroPol 084). Aucune de ces méthodes ne recommande l'emploi de filtres imprégnés. La méthode anglaise propose l'emploi de plusieurs échantillonneurs dont aucun n'est connu pour échantillonner la fraction inhalable, mais un changement d'échantillonneur (ou l'analyse des parois en cas d'emploi d'une cassette fermée) suffirait pour parer à cet inconvénient.

La méthode MétroPol propose une extraction séquentielle du chrome VI soluble puis insoluble, selon un mode opératoire compatible avec l'ISO 16740. L'utilisation d'une extraction préalable des composés solubles dans une solution sulfate d'ammonium/ammoniac prévient l'oxydation des composés de Cr III soluble pendant l'extraction alcaline à chaud, ce qui évite le besoin d'effectuer cette extraction sous courant d'azote ou en présence d'agents de précipitation comme dans les méthodes NIOSH ou OSHA ou dans la BGI 505-5/1. Toutes ces méthodes utilisent les solutions d'extraction préconisées par l'ISO 16740 et ne devraient en théorie pas conduire à des résultats divergents.

Les performances analytiques (gamme d'analyse et limite de quantification) sont conformes aux exigences de l'EN482 pour une VLEP de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mais ne permettront en aucun cas d'effectuer des mesures utilisables si la VLEP est abaissée à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, la plupart d'entre elles ayant des limites de quantification supérieures à cette valeur. L'utilisation de la chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC pour l'analyse des solutions obtenues par ces méthodes permettrait d'obtenir les limites de détection souhaitées.

Une mention spéciale peut être faite aux méthodes MDHS 52/3, dédiée aux prélèvements dans les ateliers de traitement de surface et NMAM 7300 (NIOSH). La première de ces méthodes préconise l'emploi de filtres imprégnés de soude, principe qui a été repris dans l'ISO 16740 et dans la méthode OSHA ID-215 (voir commentaires ci-dessus). La seconde a été développée pour être utilisable sur le terrain, ce qui peut présenter certains avantages.

Les limites de quantification de ces deux méthodes, ainsi que celle de la NMAM 7605 leur permettraient d'être utilisées pour une VLEP abaissée jusqu'à environ $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mais ne leur permettent pas d'être envisageables si celle-ci devait descendre en deçà.

3-Conclusions et recommandations du groupe

L'emploi d'un échantillonneur de la fraction inhalable¹⁰ ou d'une technique permettant de s'en rapprocher en cas d'emploi d'une cassette fermée doit être imposé.

Le choix de la combinaison filtre /solution d'extraction ainsi que de tous les paramètres utilisés pour réaliser celle-ci (température, durée, méthode d'agitation, etc.) influant de façon considérable sur le résultat¹¹, il est souhaitable de définir une méthode de consensus servant de référence dans un cadre légal, même s'il est évident que la plupart des méthodes citées dans ce document

¹⁰ FD CEN/TR 15230 (X43-203) Guide pour l'échantillonnage des fractions d'aérosols inhalables, thoraciques et alvéolaires

¹¹ K. ASHLEY, A. HOWE, M. DEMANGE et O. NYGREN - Sampling and analysis considerations for the determination of hexavalent chromium in workplace air. J. Environ. Monit., 2003, 5, 707-716 (ou Réflexions sur le prélèvement et l'analyse du chrome hexavalent dans l'air des lieux de travail, Hygiène et Sécurité du travail, 2004, ND 2209-195-04, pp. 38-51, INRS).

présentent leurs avantages et leurs inconvénients vis-à-vis de la résolution d'éventuelles interférences.

Le choix d'une méthode proposant une extraction séquentielle des composés du chrome VI solubles et insolubles peut sembler judicieux dans la mesure où cette technique permet d'éliminer simplement un certain nombre d'interférences dont celle liée aux composés de Cr III solubles, et qu'elle permet de différencier des composés dont les propriétés vis-à-vis de la santé pourraient être différentes (cf. valeurs limite ACGIH par exemple). De plus les résultats obtenus par sommation de ses deux composantes peuvent être facilement comparés à une valeur limite en Cr VI total alors qu'un examen rétrospectif de données d'analyse directe du Cr VI total ne permet pas d'obtenir les mêmes informations.

L'emploi de filtres imprégnés pour effectuer les prélèvements devrait être soumis à une étude complémentaire préalable quant aux risques de surestimation des valeurs trouvées en présence de composés solubles de Cr III pendant le prélèvement, et les méthodes utilisant un sel de Mg pour éviter l'oxydation de ce même Cr III soluble pendant une extraction à chaud en milieu alcalin fort de Cr VI total doivent être évaluées quant au risque de sous-estimation du Cr VI par co-précipitation avec les composés formés¹².

L'extraction à l'eau du chrome soluble devrait être écartée car elle favorise la réduction du chrome (sous-estimation du chrome VI) de façon nettement plus importante que ne le fait une extraction dans le tampon pH 8 préconisé dans l'ISO 16740.

On peut noter que la mise en solution des composés insolubles du chrome sur plaque chauffante est délicate à réaliser du fait qu'elle doit être menée à "presque ébullition" avec un volume très faible de solution (5 à 10 mL selon les méthodes), en maintenant le filtre immergé et sans jamais aller à sec (sinon la solution doit être écartée). Cette recommandation est d'autant plus difficile à respecter que la température à la surface de ces plaques est souvent hétérogène, ce qui impose une surveillance très attentive de l'opération. Une extraction aux ultrasons (à 60°C par exemple) est beaucoup moins délicate et l'équivalence de son efficacité a été prouvée¹³ (sauf pour le chromate de baryum avec un taux de récupération de seulement 63%).

Les méthodes présentées ci-dessus sont toutes utilisables si la VLEP du chrome VI ne devait pas être modifiée. Par contre, si la VLEP devait être abaissée, jusqu'à 1 µg/m³, les méthodes utilisant l'analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC seraient les seules suffisamment sensibles pour satisfaire aux exigences précitées.

Recommandations

Les méthodes de mesure conseillées sont celles préconisant un prélèvement de la fraction inhalable, une extraction séquentielle, d'abord, des composés solubles du chrome hexavalent dans une solution tampon pH 8, puis des composés insolubles dans une solution fortement alcaline aux ultrasons à chaud, et enfin une analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC.

L'adaptation des méthodes NIOSH 7605 et OSHA ID 215 (V2) pour tenir compte des préconisations ci-dessus est possible.

¹² Boiano JM, Wallace ME, Sieber W K, Groff JH, Wang J, Ashley K [2000]. Comparison of three sampling and analytical methods for the determination of airborne hexavalent chromium. J Environ Monit 2: 329-333.

¹³ Ashley K, Andrews RN, Cavazos L, Demange M [2001]. Ultrasonic extraction as a sample preparation technique for elemental analysis by atomic spectrometry. J Anal At Spectrom 16:1147-1153.

La norme ISO 16740 (bien que d'une présentation relativement confuse) contient de façon suffisamment détaillée les différentes étapes d'extraction et d'analyse préconisées ci-dessus pour pouvoir fournir un protocole expérimental satisfaisant en sélectionnant les options.

Le protocole MétroPol 84 (nouvelle version septembre 2008) répond aux exigences de préparation de l'échantillon et sa sensibilité est satisfaisante pour une VLEP abaissée jusqu'à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ avec la méthode d'analyse par chromatographie ionique.

Si la VLEP recommandée est située en deçà d'une concentration en Chrome VI de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, les limites de quantifications des méthodes citées rendent leur application inadéquate.

4- Annexes et compléments spécifiques aux méthodes de mesure

Annexe A

Fiche de recueil de données « métrologie » : CHROME HEXAVALENT.

1- Informations générales

1-1 Identification de la substance

Le chrome hexavalent est présent dans nombre de substances chimiques et peut se former au cours de certains procédés industriels comme le soudage inox par exemple. Le Tableau A - 1 présente une liste de substances contenant du chrome VI telle qu'elle est référencée dans la base de données Gestis en 2008¹⁴, avec les numéros CAS correspondants.

Tableau A - 1 : Substances contenant du chrome VI, référencées dans GESTIS¹⁴

Substance	CAS No.
Acide Chromique et chromates en Cr (SrCrO4 excepté)	7738-94-5
Dichromate d'ammonium	05/09/7789
Chromate de barium	10294-40-3
Chromate de Calcium	13765-19-0
Chromate de Chrome (III)	24613-89-6
Oxyde de chrome (VI)	1333-82-0
Chromate de plomb (en Cr)	7758-97-6
Chromate de plomb (as Pb)	7758-97-6
Chromate de potassium	7789-00-6
Dichromate de potassium	7778-50-9
Hydroxychromate de potassium en Cr	11103-86-9
Chromate de sodium	03/11/7772

¹⁴ Source : GESTIS International limit values 2008 (http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/limit_values/index.html), accédé le 19/05/08 (dernière mise à jour en mars 2008)

Dichromate de sodium	10588-01-9
Chromate de strontium (en Cr)	02/06/7789
Chromate de tert-butyle, en CrO ₃	1189-85-1
Chromates de zinc (en Cr)	13530-65-9
Composés de chrome (VI) (en Cr)	
Composés de chrome (VI), insoluble (en Cr VI)	

Pour mémoire, le Tableau A - 2 ci-dessous présente une liste des substances qui contiennent du chrome non-VI et leurs valeurs limite telles que référencées dans GESTIS. Le problème de l'analyse de ces substances ne sera pas traité dans ce document, mais peut être évoqué, les deux analyses étant généralement étroitement liées.

Tableau A - 2 : Substances contenant du chrome non-VI, référencées dans GESTIS¹⁴

Substance	CAS No.
Chrome (et composés de Cr II et Cr III)	7440-47-3
Chrome (II) (composés inorganiques)	
Chrome (III) composés inorganiques insolubles	
Chrome métal et sels insolubles	7440-47-3
Chlorure de chromyle (en Cr)	14977-61-8

1-2 Solubilité des composés de chrome

Le Tableau A - 3 donne des indications sur la solubilité de quelques composés de chrome VI, celle-ci pouvant influencer sur les propriétés toxicologiques de la substance. Elles sont à mettre en relation avec les valeurs limites présentées au paragraphe 0.

Tableau A - 3 : Solubilité de quelques composés de chrome VI¹⁵

Composés hydro-solubles de Cr VI (> 100 g/l)	Composés légèrement solubles de Cr VI (1 - 10 g/l)	Composés hydro-insolubles de Cr VI (< 1 g/l)
Acide chromique	Chromate de calcium	Chromate de baryum
Anhydride chromique	Chromate de strontium	Chromate de plomb
Chromate d'ammonium	Chromate de zinc basique	Chromate de zinc
Dichromate d'ammonium	Chromate de zinc	Trioxyde de chrome (fritté)
Chromate de sodium		Molybdenum orange

¹⁵ D'après le "Criteria Document for Hexavalent Chromium", International Chromium Development Association, Avril 1997

Dichromate de sodium	Chromate de plomb basique
Chromate de potassium	Chromate de nickel
Dichromate de potassium	
Chromate de césium	
Dichromate de césium	
Chromate de lithium	
Dichromate de sodium	
Chromate de rubidium	
Dichromate de rubidium	

2- VLEP existantes

La liste de VLEP indiquée dans les tableaux A - 4 à A - 20 ci-dessous est tirée de la base de données Européenne GESTIS¹⁴ (mise à jour mars 2008). Cette base contient les valeurs limite des pays suivants : Autriche, Belgique, Canada (Québec), Danemark, Union Européenne, France, Allemagne (AGS), Allemagne (DFG), Hongrie, Italie, Japon, Espagne, Suède, Suisse, Pays-Bas, USA (OSHA), Royaume Uni.

Tableau A - 4

Substance	Composés de Chrome (VI) (en Cr)	
CAS No.		
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Autriche	0,05 aérosol inhalable	0,2 aérosol inhalable
Belgique	0,05 (en Cr VI) composés solubles	
Danemark	0,005	0,01
France	0,05	
Hongrie		0,05
Japon	0,05	
Espagne	0,05 (en Cr) composés insolubles	
Espagne	0,01 (en Cr) composés solubles	
Suède	0,005 aérosol total	0,015 aérosol total
Suisse	0,05 aérosol inhalable	
Pays-Bas	0,025	0,05
USA - OSHA	0,005	
Royaume Uni	0,05	

	Remarques
Autriche	valeur TRK (basée sur la faisabilité technique)

Tableau A - 5

Substance	Composés de Chrome (VI) insolubles (en Cr VI)	
CAS No.		
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Belgique	0,1	
Espagne	0,05	

Tableau A - 6

Substance	Acide chromique et chromates en Cr (à l'exception de SrCrO_4)	
CAS No.	7738-94-5	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Autriche	0,05 aérosol inhalable	0,2 aérosol inhalable
Danemark	0,005	0,01
Japon	0,05 (en chromates)	
USA - OSHA	0,005	
	Remarques	
Autriche	valeur TRK (basée sur la faisabilité technique)	

Tableau A - 7

Substance	Oxyde de chrome (VI)	
CAS No.	1333-82-0	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Autriche	0,05 aérosol inhalable	0,2 aérosol inhalable
Belgique	0,1	
France	0,05	0,1
Hongrie		0,05
Espagne	0,05	
Suède	0,02	
Suisse	0,05 aérosol inhalable	
Pays-Bas	0,025 (en Cr)	0,05 (en Cr)
	Remarques	
Autriche	valeur TRK (basée sur la faisabilité technique)	

Tableau A - 8

Substance	Dichromate d'ammonium	
CAS No.	7789-09-5	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Espagne	0,05 (en Cr)	

Tableau A - 9

Substance	Chromate de baryum	
CAS No.	10294-40-3	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Pays-Bas		0,025 (en Cr)

Tableau A - 10

Substance	Chromate de tert-Butyle, en CrO ₄	
CAS No.	1189-85-1	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Belgique	0,1	
Canada - Québec		0,1 (1)
France		0,1
Espagne	0,1	
Suisse	0,05 aérosol inhalable	
Pays-Bas		0,1 (en Cr)
USA - OSHA		0,1
	Remarques	
Canada - Québec	(1) Ceiling value	

Tableau A - 11

Substance	Chromate de calcium	
CAS No.	13765-19-0	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Belgique	0,001	
Hongrie		0,05
Espagne	0,001 (en Cr)	
Pays-Bas		0,01 (en Cr)

Tableau A - 12

Substance	Chromate de chrome (III)	
CAS No.	24613-89-6	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Autriche	0,05 aérosol inhalable	0,2 aérosol inhalable
Belgique	0,05 (en Cr VI)	
Hongrie		0,05
Espagne	0,05 (en Cr)	
Pays-Bas		0,01 (en Cr)
	Remarques	
Autriche	valeur TRK (basée sur la faisabilité technique)	

Tableau A - 13

Substance	Chromate de plomb (en Cr)	
CAS No.	7758-97-6	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Autriche	0,05 aérosol inhalable	0,2 aérosol inhalable
Belgique	0,012	
Canada - Québec	0,012	
Espagne	0,012	
Pays-Bas		0,025
Royaume Uni	0,05	

Tableau A - 14

Substance	Chromate de potassium (en Cr)	
CAS No.	7789-00-6	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Espagne	0,05 (en Cr)	

Tableau A - 15

Substance	Dichromate de potassium (en Cr)	
CAS No.	7778-50-9	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Espagne	0,05 (en Cr)	

Tableau A - 16

Substance	Hydroxychromate de potassium (en Cr)	
CAS No.	11103-86-9	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Belgique	0,01	
Canada - Québec	0,01	
Espagne	0,05 (en Cr)	

Tableau A - 17

Substance	Chromate de sodium (en Cr)	
CAS No.	7772-11-3	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Espagne	0,05 (en Cr)	

Tableau A - 18

Substance	Dichromate de sodium (en Cr)	
CAS No.	10588-01-9	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Espagne	0,05 (en Cr)	

Tableau A - 19

Substance	Chromate de strontium (en Cr)	
CAS No.	7789-06-2	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Belgique	0,0005	
Canada - Québec	0,0005	
Danemark	0,0005	0,001
Hongrie		0,05
Espagne	0,0005	
Pays-Bas		0,01 (en Cr)

Tableau A - 20

Substance	Chromates de zinc (en Cr)	
CAS No.	13530-65-9	
	Valeur Limite - 8 hours	Valeur Limite - Court terme
	mg/m ³	mg/m ³
Belgique	0,01	
Canada - Québec	0,01	
Hongrie		0,01

Espagne	0,01 (en Cr)	
Suisse	0,01 aérosol inhalable	
Pays-Bas		0,01
Royaume Uni	0,05	

Il est intéressant de noter également les valeurs de l'ACGIH pour le Chrome et ses composés inorganiques¹⁶ :

Composés de Cr VI Solubles dans l'eau:

TLV-TWA, 0.05 mg/ m³ , en Cr

A1 — Cancérogène Confirmé pour l'homme

Composés de Cr VI insolubles dans l'eau:

TLV-TWA, 0.01 mg/m³ , en Cr

A1 — Cancérogène Confirmé pour l'homme

et pour mémoire :

Métal et composés de Cr trivalent : CAS number: 7440-47-3 (Chrome élémentaire)

TLV-TWA, 0.5 mg/m³ , en Cr

A4 — Non Classifiable en tant que cancérogène pour l'homme

D'autre part, dans l'appendice C du "NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards" de 1995, le NIOSH propose une REL de 0,001 mg Cr(VI)/m³ pour tous les composés de chrome hexavalent [Cr(VI)] (moyenne pondérée sur 10 h). Le NIOSH considère tous les composés du Cr(VI) (y compris l'acide chromique, le tert-butyle chromate, le chromate de zinc et le chlorure de chromyle) comme cancérogènes potentiels dans le cadre du travail.

La PEL de l'OSHA est de 0.005 mg CrO₃/m³ (8-hour TWA) pour l'acide chromique et les chromates, y compris le chromate de tert-butyle (notation peau) et les chromates de zinc¹⁷.

Le chrome hexavalent figure sur la liste des produits chimiques cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) : voir Annexe 1 de la directive 67/548/CEE).

3-Utilisations professionnelles de la substance

- Trioxyde de chrome (CrO₃)¹⁸ :

Le trioxyde de chrome est utilisé dans les activités suivantes :

- Traitement de surface et protection des métaux contre la corrosion (chromage électrolytique);
- Fabrication des produits de traitement du bois;
- Fabrication de catalyseurs, de pigments;
- Intermédiaire de fabrication d'autres composés du chrome (dioxyde de chrome)."

- Chromates et dichromates de sodium et de potassium¹⁹ :

¹⁶ ACGIH Documentation of The TLVs And BEIs – CD ROM 2007

¹⁷ http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=FEDERAL_REGISTER&p_id=19009

¹⁸ Fiche Toxicologique 1 (INRS, édition 2007) (<http://www.inrs.fr/>)

- Fabrication de pigments et de colorants;
- Fabrication de composés du chrome (trioxyde de chrome, sels de chrome (III) pour le tannage du cuir, CCA, ou arséniate de cuivre-chrome pour le traitement des bois, vitamine K, catalyseurs);
- Formulation de produits pour le traitement de surface des métaux (galvanoplastie, passivation);
- Agent mordant pour la coloration des textiles;
- Inhibiteur de corrosion;
- Agent oxydant pour la fabrication du chrome métal (essentiellement le dichromate de potassium);

Le dichromate de sodium est le composé le plus utilisé; le chromate de potassium a peu d'applications et tend à être remplacé par le sel de sodium.

- Chromate de zinc²⁰ :
 - Industrie des peintures pour métaux (peintures d'apprêt anti-corrosion) et des vernis;
 - Pigment pour peintures automobiles
 - Couleur pour artistes
 - Agent anti-corrosion pour stratifiés époxy.

¹⁹ Fiche Toxicologique 180 (INRS, édition 2006) (<http://www.inrs.fr/>)

²⁰ Fiche Toxicologique 256 (INRS, édition 2005) (<http://www.inrs.fr/>)

3- Méthodes de prélèvement et d'analyse de l'air des lieux de travail

3-1 Recensement des méthodes disponibles pour le chrome hexavalent

Les méthodes examinées sont celles étudiées lors du mandat Européen (revue des méthodes achevée en 2005, données consignées dans la base de données GESTIS, en libre accès sur Internet²¹) dont certaines ont été révisées depuis la fin de ces travaux, quelques méthodes un peu plus anciennes mais toujours proposées aux utilisateurs par les mêmes organismes et une méthode de terrain. Pour mémoire, une méthode dédiée aux prélèvements surfaciques (lingettes) est citée également. Le Tableau A - 21 (ci-après) liste les méthodes examinées avec leur date de publication et leur origine. On trouvera un bref résumé de chacune de ces méthodes ci-après, au paragraphe 0.

Tableau A - 21 : Liste des méthodes examinées

	Numéro méthode	Titre	Date de parution de la version examinée	Statut
	ISO 16740	Determination of hexavalent chromium in airborne particulate matter	juin-05	Norme Internationale (ISO)
	MDHS 52/3	Hexavalent chromium in chromium plating mists – Colorimetric field method using 1,5-diphenylcarbazide	avr-98	Méthode HSL
	MDHS 61	Total hexavalent chromium in compounds in air – Colorimetric laboratory method using 1,5-diphenylcarbazide	mars-88	Méthode HSL
	MétroPol 084 (méthode de base)	Chrome hexavalent	octobre-08	Méthode INRS
	MétroPol 084 (méthode alternative)	Chrome hexavalent	octobre-08	Méthode INRS
	BIA 6665 Methode Nr. 1	Chromate	2000	Méthode BGIA
	BIA 6665 Methode Nr. 2	Chromate	1990	Méthode BGIA
	NMAM 7600	Chromium, hexavalent	Issue 1: 15 May 1989 Issue 2: 15 August 1994	Méthode NIOSH
	NMAM 7605	Chromium, hexavalent, by Ion Chromatography	15 March 2003	Méthode NIOSH
	ID-215	Hexavalent chromium in workplace atmospheres	September 1998 Revised April 2006	Méthode OSHA
	NMAM 7604	Chromium, hexavalent	Issue 1: 15 May 1989 Issue 2: 15 August 1994	Méthode NIOSH
	BGI 505-5/1	Verfahren zur Bestimmung von sechswertigem Chrom	mai-93	Méthode allemande

²¹ http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html

BGI 505-5/2	Verfahren zur Bestimmung von sechswertigem Chrom	mai-93	Méthode allemande
ID-103	HEXAVALENT CHROMIUM IN WORKPLACE ATMOSPHERES	1982 (February, 1990)	Méthode OSHA
NMAM 7703	<i>Chromium, hexavalent, by Field-Portable Spectrophotometry</i>	15 March 2003	<i>Méthode NIOSH (Méthode de terrain, pour mémoire)</i>
W4001	HEXAVALENT CHROMIUM	avr-01	<i>Méthode OSHA (Analyse de surfaces : Lingettes, pour mémoire)</i>

3-1-1 Description succincte des méthodes examinées

Méthode	Description succincte
ISO 16740	Méthode générale avec de multiples variantes possibles - Prélèvement de la fraction inhalable sur filtre non réducteur - Extractions séquentielles du Cr VI soluble (agitation mécanique dans l'eau ou dans $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4/\text{NH}_4\text{OH}$) et insoluble ($\text{NaOH} + \text{Na}_2\text{CO}_3$ aux ultrasons ou sur plaque chauffante), ou extraction directe du Cr VI total avec la méthode Cr VI insoluble - Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC^(*)
MDHS 52/3	Méthode dédiée aux ateliers de traitement de surface - Prélèvement de la fraction inhalable sur membrane PVC acrylonitrile imprégnée de NaOH - Extraction du Cr VI total (H_2SO_4) - Analyse par colorimétrie du dérivé à la DPC^(*)
MDHS 61	Méthode relativement ancienne - Prélèvement avec "7 holes" ou cassettes 25 mm sur membrane PVC acrylonitrile (pas de prise en compte des parois) - Extraction du Cr VI total ($\text{NaOH} + \text{Na}_2\text{CO}_3$) sur plaque chauffante - Analyse par colorimétrie du dérivé à la DPC^(*)
MétroPol 084 (méthode de base)	Méthode équivalente à une série d'options de l'ISO en ce qui concerne prélèvement et mise en solution ^(**) - Prélèvement en cassette fermée 37 mm sur filtre en fibre de quartz - Extractions séquentielles en cassette (<i>prise en compte des parois</i>) du Cr VI soluble (agitation mécanique dans $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4/\text{NH}_4\text{OH}$) puis insoluble ($\text{NaOH} + \text{Na}_2\text{CO}_3$) aux ultrasons - Analyse des 2 solutions d'extraction par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC^(*)
MétroPol 084 (méthode alternative)	Méthode équivalente à une série d'options de l'ISO en ce qui concerne prélèvement et mise en solution ^(**) - Prélèvement en cassette fermée 37 mm sur filtre en fibre de quartz - Extractions séquentielles en cassette (<i>prise en compte des parois</i>) du Cr VI soluble (agitation mécanique dans $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4/\text{NH}_4\text{OH}$) puis insoluble ($\text{NaOH} + \text{Na}_2\text{CO}_3$) aux ultrasons - Analyse de Cr VI soluble par colorimétrie du dérivé à la DPC^(*) et du Cr VI insoluble par spectrométrie à plasma (analyse de Cr total dans la 2^{ème} solution d'extraction)
BIA 6665 Methode Nr. 1	Méthode équivalente à une série d'options de l'ISO 16740 en ce qui concerne prélèvement et mise en solution - Prélèvement de la fraction inhalable (PGP ou CIS) sur filtre en fibre de quartz - Extraction directe du Cr VI total ($\text{NaOH} + \text{Na}_2\text{CO}_3$ sur plaque chauffante) - Analyse du Cr VI par colorimétrie du dérivé à la DPC^(*) après acidification aux acides sulfurique et phosphorique
BIA 6665 Methode Nr. 2	Méthode équivalente à une série d'options de l'ISO 16740 - Prélèvement de la fraction inhalable (PGP ou CIS) sur filtre en fibre de verre sans liant - Extraction directe du Cr VI aux ultrasons avec l'éluant - Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC^(*)
NMAM 7600	Méthode proposant plusieurs variantes Prélèvement en cassette fermée sur membrane en PVC (analyse de la membrane seule)

		- Extractions du Cr VI soluble (H_2SO_4 0,5 N) ou insoluble (NaOH + Na_2CO_3 sur plaque chauffante <u>avec purge d'azote ou agent de précipitation si présence de Cr III</u>) - Analyse de Cr VI par colorimétrie du dérivé à la DPC^(*)
	NMAM 7605	Méthode équivalente à une série d'options de l'ISO 16740 - Prélèvement en cassette fermée sur membrane en PVC (analyse de la membrane seule) - Extraction aux ultrasons ou sur plaque chauffante du Cr VI soluble ($(NH_4)_2SO_4/NH_4OH$) ou total (NaOH + Na_2CO_3 <u>avec purge d'azote ou agent de précipitation si présence de Cr III</u>) - Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC^(*)
	ID-215	Méthode révisée après la publication de l'ISO 16740 et comportant une option spécifique aux ateliers de traitement de surface (TS) - Prélèvement en cassette fermée sur filtre en fibre de quartz imprégnés de NaOH ou membranes PVC (traitement spécial au labo) pour brouillards en traitement de surface (TS) et membranes PVC avec tampon cellulose dans tous les autres cas. - Extraction séquentielle cassette (<i>prise en compte des parois</i>) à "presque ébullition" du Cr VI soluble (tampon carbonate + tampon phosphate + $MgSO_4$) <u>puis</u> insoluble (NaOH + Na_2CO_3 concentré + tampon phosphate + $MgSO_4$) - Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC^(*)
	NMAM 7604	Méthode ancêtre de la NMAM 7605 - Prélèvement en cassette fermée sur membrane en PVC 5 μm (analyse de la membrane seule) - Extraction sur plaque chauffante du Cr VI soluble (eau) ou total (NaOH + Na_2CO_3 <u>avec purge d'azote si présence de Cr III</u>) - Analyse par chromatographie ionique avec détection conductimétrique

	Méthode (suite)	Description succincte (suite)
	BGI 505-5/1	Méthode équivalente à une série d'options de l'ISO 16740 en ce qui concerne prélèvement et mise en solution - Prélèvement de la fraction inhalable (PGP) sur filtre en fibre de verre sans liant calciné - Extraction directe du Cr VI total (NaOH + Na₂CO₃ à température ambiante <u>sous azote ou argon</u>) - Analyse du Cr VI par colorimétrie du dérivé à la DPC(*) après acidification aux acides sulfurique et phosphorique
	BGI 505-5/2	Méthode originale en ce qui concerne la solution d'extraction - Prélèvement de la fraction inhalable (PGP) sur filtre en fibre de verre sans liant calciné - Extraction directe du Cr VI total (PDCA + NaOH + NaH₂PO₄ + CH₃COONa + LiOH) aux ultrasons - Analyse du Cr VI par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC(*)
	ID-103	Méthode utilisant une technique d'analyse complètement différente des autres - Prélèvement en cassette fermée sur membrane en PVC 5µm (analyse de la membrane seule) - Extractions du Cr VI (NaOH + Na₂CO₃ sur plaque chauffante) ou attaque HNO₃ + H₂O₂ pour les peintures - Analyse de Cr VI par polarographie
	NMAM 7703	Méthode développée pour être utilisée sur site - Prélèvement en cassette fermée sur membrane en PVC 5µm, ester de cellulose (MEC) 0,8 µm ou PTFE (analyse de la membrane seule) - Extractions du Cr VI ((NH₄)₂SO₄/NH₄OH) aux ultrasons - Analyse de Cr VI par colorimétrie du dérivé à la DPC(*)
	W4001	<u>Méthode traitant uniquement de l'analyse des surfaces, citée ici juste pour mémoire et pas prise en compte dans l'évaluation des méthodes.</u> - Prélèvement de surface à l'aide d'une membrane PVC 5,0 µm ou d'un filtre en fibre de quartz - Extraction séquentielle à "presque ébullition" du Cr VI soluble (tampon carbonate + tampon phosphate + MgSO₄) <u>puis</u> insoluble (NaOH + Na₂CO₃ concentré + tampon phosphate + MgSO₄) - Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC(*)

(*) DPC = Diphenylcarbazide

(**) La méthode MétroPol est en cours de modification doit comporter dans un avenir proche une méthode d'analyse alternative supplémentaire : la chromatographie ionique. Elle sera alors totalement compatible avec l'un des choix proposés par la NF ISO 16740.

3-1-2 Données de validation et performances des méthodes examinées

	Méthode	Performances annoncées	LOQ(*)
	ISO 16740	LOD 0,01 et 0,02 µg/filtre pour 1ère et 2ème extractions 94,5 % récupération pour 0,5 µg/m³	0,07 µg/m³ soluble 0,14 µg/m³ insoluble
	MDHS 52/3	LOD : 0,04 µg par échantillon Récupération : 98,4 ± 4,4% entre 0,3 µg et 24,0 µg	0,28 µg/m³ soluble
	MDHS 61	LOQ : 0,001mg CrVI/m³ pour 120 litres d'air minimum. CV < 10% entre 0,025 et 0,1 mg(?) pour 120 litres d'air minimum.	1 µg/m³
	MétroPol 084 (Méthode de base)	LOD pour 480 litres d'air : CrVI soluble 0,00002 mg/m³ CrVI insoluble 0,00002 mg/m³ CrVI total 0,00004 mg/m³ Récupération : 99,2 % du CMR 545	0,07 µg/m³ soluble 0,06 µg/m³ insoluble 0,13 µg/m³ total
	MétroPol 084 (Méthode alternative)	LOD pour 480 litres d'air : CrVI soluble 0,0001 mg/m³ CrVI insoluble 0,0001 mg/m³ CrVI total 0,0002 mg/m³ Récupération : 99,2 % du CMR 545	0,3 µg/m³ soluble 0,2 µg/m³ insoluble 0,5 µg/m³ total
	BIA 6665 Methode Nr. 1	LOQ : 0,005 mg/m³ pour 420 litres d'air.	5 µg/m³
	BIA 6665 Methode Nr. 2	LOQ : 0,00024 mg/m³ pour 420 litres d'air.	0,24 µg/m³
	NMAM 7600	LOD: 0,05 µg par échantillon sr : 0.029 de 0,3 à 1,2 µg par échantillon	0,35 µg/m³
	NMAM 7605	LOD: 0,02 µg par échantillon sr : 0.015 de 0,5 à 5 µg par échantillon	0,14 µg/m³
	ID-215	LOQ : de 2,9 à 3,2 ng/m³ SEE (total standard error of estimate) : 5,1 à 5,2 %	0,006 µg/m³
	NMAM 7604	LOD: 3,5 µg par échantillon sr : 0.043 de 22 à 62 µg par échantillon	24 µg/m³ total
	BGI 505-5/1	LOQ: 4,8 µg CrO₃/m³ pour 420 L air	4,8 µg/m³ total
	BGI 505-5/2	LOQ: 0,24 µg CrO₃/m³ pour 420 L air	0,24 µg/m³ total
	ID-103	LOQ: 0,019 mg CrO₃/m³ pour 30 L air	1,2 µg/m³ total
	NMAM 7703	LOD : 0.08 µg Cr[VI] par échantillon	0,56 µg/m³ total
	W4001	LOD : 3 ng par échantillon	

(*) Limite de quantification recalculée comme les 10/3 de la LOD pour un prélèvement de 4 h (480 L d'air) quand elle ne figure pas dans la méthode

3-2 Éléments d'évaluation des méthodes

Les méthodes relatives à des aérosols métalliques peuvent être évaluées par rapport à trois critères:

- prélèvement de l'aérosol (la méthode préconise-t-elle le prélèvement de la fraction d'intérêt?)
- préparation de l'échantillon (ce qui inclut la mise en solution si la technique analytique le demande) technique analytique.

Pour être acceptables, les méthodes doivent satisfaire aux exigences liées à ces trois points et l'ensemble de leurs performances satisfaire aux exigences de l'EN 482:2006 (Annexe D)

On trouvera un résumé des conclusions relatives à l'examen de chacun des points pris individuellement au paragraphe 0 de l'Annexe A.

3-2-1 Prélèvement de l'aérosol

Échantillonneur

Pour les aérosols de chrome hexavalent, la fraction de l'aérosol à prélever est la fraction inhalable.

- Un certain nombre de méthodes préconise (en les citant ou non) l'utilisation d'un échantillonneur de la fraction inhalable (ISO 16740, MDHS 52/3, BIA 6665 (méthodes 1 et 2), BGI 505-5/1 et /2)²².
- D'autres méthodes préconisent l'utilisation de la cassette "fermée" (37 ou 25 mm, orifice 4 mm) en incluant dans l'échantillon les particules déposées sur les parois de ces cassettes, ce qui est équivalent à un prélèvement de la fraction inhalable lorsque le diamètre aérodynamique de ces particules n'est pas trop élevé²³ (MétroPol 084, OSHA ID-21524).
- D'autres méthodes enfin décrivent l'analyse du seul filtre placé dans ces mêmes cassettes (NMAM 7600, 7605, 7604 et 7703, OSHA ID-10324) ou laissent le choix à l'utilisateur, cas de certaines méthodes, plus anciennes (MDHS 61).

Alors que les deux premiers types de méthodes de prélèvement sont acceptables, le troisième devrait être écarté car il ne correspond pas à un prélèvement de la fraction inhalable. Il s'agit d'un prélèvement de particules collectées (« total dust » dans la littérature anglo-saxonne) pour lequel le biais par rapport à la fraction inhalable peut être très important, en particulier pour les poussières de granulométrie élevée. Les méthodes correspondantes peuvent toutefois être examinées également car leur adaptation en une méthode "filtre + parois" est en général facile à réaliser, sans altération notable du principe de la méthode d'analyse.

²² Attention : certains échantillonneurs de la fraction inhalable ont été validés en tenant compte des poussières déposées sur les parois (cassette IOM par exemple) et d'autres non (GSP, "bouton", etc.). Il est important de s'assurer que la méthode utilisée pour l'analyse tient compte de ces spécificités.

²³ Voir l'Annexe A de la Norme NF X 43-257 (mai 2008) ou le commentaire de la méthode MétroPol dans la base de données GESTIS (<http://bgia-online.hvbg.de/AMCAW/substance/sheets/116-04-S-Chromium%20hexavalent.pdf>): "The method specifies the use of a filter cassette that is not an inhalable sampler. However, this method involves the analysis of wall deposits, for which the collection efficiency of the filter cassette has not been determined. Published comparisons with inhalable samplers indicate that such methods might meet the EN 482 performance requirements, at least for a restricted range of particle size distributions. Therefore, the overall and expanded uncertainty data above have been calculated assuming that the filter cassette used in this method acts as an inhalable sampler."

²⁴ Il est à noter que l'OSHA a modifié un certain nombre de ses méthodes - dont l'ID 215 - pour prendre en compte les dépôts sur les parois et qu'elle annonce sur la page d'accueil de ses méthodes son intention de renforcer cette politique.

Filtre

Les filtres utilisés pour le prélèvement du chrome hexavalent ne doivent pas contenir de Cr VI, mais aussi et surtout ne doivent pas être susceptibles de modifier le degré d'oxydation des différents composés du chrome prélevés. Certaines méthodes le rappellent et d'autres non. On peut noter en particulier que de nombreuses méthodes préconisent l'emploi de membranes en PVC, sans toujours préciser que la provenance de celles-ci doit être soigneusement sélectionnée, le plastifiant présent dans certaines de ces membranes pouvant présenter un caractère réducteur, de même que les liants de certains filtres en fibre de verre.

Quelques méthodes, en particulier celles dédiées au prélèvement des brouillards émis par les activités de traitement de surface (ISO 16740, MDHS 52/3, ...) proposent l'emploi de filtres imprégnés de soude. Il est souhaitable de s'assurer que ces filtres ne risquent pas alors d'oxyder le chrome III (présent également dans de tels ateliers, en particulier au cours du vieillissement des bains), cette oxydation étant établie lors de l'extraction par des milieux très alcalins.

3-2-2 Préparation de l'échantillon

La préparation de l'échantillon est une étape cruciale pour la détermination des composés de chrome VI¹¹. Comme il n'y a pas à ce jour de technique analytique fiable et performante permettant de déterminer le chrome VI à l'état solide dans les aérosols prélevés sur les lieux de travail, les méthodes publiées comportent toutes une phase de mise en solution de celui-ci. Selon les cas, le but recherché est la solubilisation de l'ensemble des composés de chrome hexavalent (chrome VI total : ISO 16740, MDHS 61, BIA 6665 (méthodes 1 et 2), BGI 505-5/1 et /2), NMAM 7604 et 7703, OSHA ID-103) ou deux extractions sélectives successives des composés de chrome VI solubles (composés solubles dans l'eau ou dans un tampon légèrement basique) puis insolubles (dans une solution fortement alcaline) (ISO 16740, MétroPol 084, NMAM 7600 et 7605, OSHA ID-215). Cette deuxième solution devrait être privilégiée dans la mesure où les valeurs limites sont distinctes dans nombre de pays et risquent de l'être également au niveau européen.

Toutefois, à proximité de bains de traitement de surface, on sait que les composés du chrome (III et VI) sont émis sous forme de solution (brouillard) et il peut être pertinent de mesurer le chrome VI total et de comparer le résultat obtenu à une valeur limite relative au chrome VI soluble (acide chromique et/ou chromates solubles) (MDHS 52/3).

3-2-3 Technique analytique

Les méthodes citées préconisent 2 techniques d'analyse principales pour l'analyse du chrome VI :

- la spectrométrie d'absorption moléculaire (colorimétrie) du complexe formé avec la diphényl carbazide (MDHS 52/3, MDHS 61, MétroPol 084 (pour le chrome VI soluble, méthode alternative), BIA 6665 (méthode 1), BGI 505-5/1, NMAM 7600 et 7703)
- la chromatographie ionique suivie d'une dérivation post-colonne avec la diphényl carbazide et d'une détection colorimétrique (ISO 16740, BIA 6665 (méthode 2), NMAM 7605, OSHA ID-215, BGI 505-5/2), MétroPol 084 (méthode de base))

On peut encore citer trois autres techniques analytiques, basées sur des moyens de détection différents : la polarographie (OSHA ID-103), la chromatographie ionique avec détection conductimétrique (NMAM 7604) et la spectrométrie d'émission à plasma ICP (utilisée pour le dosage du chrome VI insoluble dans la méthode MétroPol 084).

3-3 Eléments pour le classement des méthodes selon les performances annoncées et les données de validation

Méthode	Critères de choix
Mise en solution séquentielle du chrome VI soluble et du chrome VI insoluble ou mise en solution directe du chrome VI total Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC	
ISO 16740 (en français ou en anglais)	<u>Méthode de référence</u> générale pour le prélèvement et l'analyse du chrome hexavalent, qui propose une synthèse des autres méthodes publiées acceptables. Les performances de la méthode sont conformes aux exigences de l'EN482 pour une VLEP de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mais insuffisantes si elle est abaissée à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Elle donne toutes les indications souhaitables, mais propose un choix trop large d'options pouvant conduire à des résultats très différents. Un choix doit être effectué entre ces options pour que cette méthode puisse servir come référence.
Mise en solution séquentielle du chrome VI soluble et du chrome VI insoluble Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC	
ID-215 (en anglais)	Méthode OSHA conforme à l'ISO 16740 dont le domaine d'application correspond aux mêmes critères. Prélèvements sur filtres imprégnés de soude ou non suivant les cas. Conforme aux exigences de l'EN482.
MétroPol 084 (méthode de base) (en français)	Prélèvement assimilable à la fraction inhalable. Extraction conforme à l'une des options de l'ISO 16740. Performances conformes aux exigences de l'EN482 en ce qui concerne la gamme de concentrations et la limite de détection si la VLEP reste à $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ aussi si elle est abaissée à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
Mise en solution du chrome VI soluble ou du chrome VI total Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC	
NMAM 7605 (en anglais)	La méthode NIOSH ne décrit que l'analyse du filtre seul, mais peut être adaptée selon la méthode décrite dans l'ID-215 de l'OSHA (essuyage des parois) ou celui de la MétroPol 084 (extraction dans la cassette) pour fournir des résultats acceptables. Les filtres utilisés ne sont pas imprégnés. La partie analytique est conforme à l'ISO 16740. Elle décrit la mise en solution de Cr VI soluble <u>ou</u> de Cr VI total. Si on considère l'analyse des parois, les performances de la méthode sont conformes aux exigences de l'EN482 pour une VLEP de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mais insuffisantes si elle est abaissée à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Mise en solution du chrome VI total Analyse par chromatographie ionique avec détection colorimétrique du dérivé à la DPC	
BIA 6665 Methode Nr. 2 (en allemand ou en anglais)	Prélèvement de la fraction inhalable. Solutions d'extraction différentes de celles proposées dans l'ISO 16740.
BGI 505-5/2 (en allemand)	Pas de données de validation dans la méthode quant à l'efficacité des solutions d'extraction. Performances conformes aux exigences de l'EN482 en ce qui concerne la gamme de concentrations mais insuffisantes pour la limite de quantification si la VLEP est abaissée à 1 µg/m ³ .
Mise en solution séquentielle du chrome VI soluble et du chrome VI insoluble Analyse par colorimétrie du dérivé à la DPC et par ICP	
MétroPol 084 (en français)	Prélèvement assimilable à la fraction inhalable. Extraction conforme à l'une des options de l'ISO 16740. Performances conformes aux exigences de l'EN482 en ce qui concerne la gamme de concentrations et la limite de détection si la VLEP reste à 50 µg/m ³ . <u>LOQ très insuffisante si la VLEP est abaissée à 1 µg/m³.</u>
Mise en solution alcaline du chrome VI total Analyse par colorimétrie du dérivé à la DPC	
MDHS 61 (en anglais)	Prélèvement de la fraction inhalable pour les méthodes allemandes, mais choix autres possibles dans la méthode anglaise. La méthode NIOSH ne décrit que l'analyse du filtre seul, mais peut être adaptée selon la méthode décrite dans l'ID-215 de l'OSHA (essuyage des parois) ou celui de la MétroPol 084 (extraction dans la cassette) pour fournir des résultats acceptables. Extraction alcaline conforme à l'une des options de l'ISO 16740, mais pas d'indications quant au risque d'oxydation de Cr III soluble pendant celle-ci dans la première méthode allemande. Possibilité d'extraction à l'acide sulfurique pour la méthode NIOSH quand il s'agit de chrome soluble prélevé sur filtres imprégnés (cf. MDHS 52/3). Performances conformes aux exigences de l'EN482 en ce qui concerne la gamme de concentrations et la limite de détection si la VLEP reste à 50 µg/m ³ . <u>LOQ très insuffisante si la VLEP est abaissée à 1 µg/m³.</u>
BIA 6665 Methode Nr. 1 (en allemand ou en anglais)	
BGI 505-5/1	
NMAM 7600 (en anglais)	

Extraction du chrome VI soluble à pH8 Analyse par colorimétrie du dérivé à la DPC	
NMAM 7703	Méthode de terrain. Décrit l'analyse du filtre seul, mais peut être adaptée selon la méthode décrite dans l'ID-215 de l'OSHA (essuyage des parois) ou celui de la MétroPol 084 (extraction dans la cassette) pour fournir des résultats acceptables. Extraction aux ultrasons à pH 8 des composés solubles conforme à l'une des options de l'ISO 16740. Possibilité d'extraction alcaline en présence de composés insolubles. Performances conformes aux exigences de l'EN482 en ce qui concerne la gamme de concentrations et la limite de détection si la VLEP reste à 50 µg/m³ mais <u>LOQ très insuffisante si la VLEP est abaissée à 1 µg/m³.</u>
Mise en solution acide du chrome VI soluble Analyse par colorimétrie du dérivé à la DPC	
MDHS 52/3 (en anglais)	Méthode dédiée aux traitements de surface. Prélèvement de la fraction inhalable sur filtres imprégnés. Extraction à l'acide sulfurique. Performances conformes aux exigences de l'EN482 en ce qui concerne la gamme de concentrations et la limite de détection si la VLEP reste à 50 µg/m³. <u>LOQ un peu juste la VLEP est abaissée à 1 µg/m³.</u> <i>(Remarque : méthode identique proposée également dans la NMAM 7605)</i>

Mise en solution du chrome VI soluble ou du chrome VI total Analyse par chromatographie ionique avec détection conductimétrique	
NMAM 7604	Décrit l'analyse du filtre seul, mais peut être adaptée selon la méthode décrite dans l'ID-215 de l'OSHA (essuyage des parois) ou celui de la MétroPol 084 (extraction dans la cassette) pour fournir des résultats acceptables. Extraction conforme à l'une des options de l'ISO 16740 : composés solubles dans l'eau et totaux en solution alcaline. <u>Performances non conformes aux exigences de l'EN482</u> en ce qui concerne la gamme de concentrations et la limite de détection.
Mise en solution alcaline du chrome VI Analyse par polarographie	
D-103	Décrit l'analyse du filtre seul, mais peut être adaptée selon la méthode décrite dans l'ID-215 de l'OSHA (essuyage des parois) ou celui de la MétroPol 084 (extraction dans la cassette) pour fournir des résultats acceptables. Extraction alcaline conforme à l'une des options de l'ISO 16740 mais attaque $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$ pour les peintures. Performances conformes aux exigences de l'EN482 en ce qui concerne la gamme de concentrations et la limite de détection si la VLEP reste à $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mais LOQ très insuffisante si la VLEP est abaissée à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Annexe B

Références à consulter fournissant des informations sur les constantes physico-chimiques des substances et leurs domaines d'utilisation.

- European Union Risk Assessment Reports. Consultables sur le site <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals>).
- IUCLID Dataset - European Commission - European Chemicals Bureau, consultable sur le site Internet <http://ecb.jrc.it>.
- KIRK-OTTMER – Encyclopedia of Chemical Technology, New York, John Wiley and sons
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 5^e éd., New-York, John Wiley and sons
- Environmental Health Criteria. World Health Organization, Genève, disponible sur le site: <http://www.inchem.org/>
- International Chemical Safety Cards. IPCS. Disponibles sur le site : <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html>
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon. Disponibles sur le site : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/allmonos90.php>
- Index Merck (Index MERCK : The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Thirteenth edition. Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. 2001),
- Toxnet, Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases. Disponibles sur le site : <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Handbook of Chemistry and Physics, Editor David R. LIDE, (CRC). Une version électronique est disponible sur le site : <http://www.hbcpnetbase.com/welcome.asp> (accès payant)
- Fiches toxicologiques INRS. Disponibles sur le site : <http://www.inrs.fr>
- J.L. Vignes, G André, F. Kapala. Données industrielles, économiques, géographiques sur les principaux produits chimiques, métaux et matériaux 7^{ème} édition 1997 –2006. Voir mise à jour sur <http://www.sfc.fr/Donnees/acc.htm>

Annexe C

Méthodes de prélèvement analyse pour l'évaluation de l'exposition professionnelle.

Principales sources à consulter.

- France : INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm>
- Europe : Base de données Gestis : regroupement méthodes européennes validées, centralisées au BGIA (Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitsschutz) Allemagne
http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/analytical_methods/index.html
- Espagne : INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)
http://www.mtas.es/insht/en/MTA/I_sustancias_en.htm
- UK: HSE (Health and Safety Executive)
<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/index.htm>
- Canada : IRSST (Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail)
<http://www.irsst.qc.ca/fr/listersst.html#B>
- USA: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
<http://www.cdc.gov/niosh/nmam/default.html>
- USA: OSHA (Occupational Safety and Health Administration)
<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>

Annexe D

Normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité - base de données MétroPol)
<http://www.inrs.fr/metropol/sommet.htm> : liste des normes applicables à l'évaluation de l'exposition professionnelle (dans fiches « générales » : normalisation). La liste est mise à jour au moins une fois par an :
- AFNOR : Normes préparées ou examinées par la commission X43C « Air des lieux de travail » (code ICS 13.040.30) : <http://www.afnor.fr>

Principaux critères et exigences de la norme NF EN 482 :2006.

Critères	Exigences
Origine de la méthode	La méthode doit avoir été publiée dans une source acceptable (Cf. liste en annexe).
Description de la procédure de mesurage	La description doit comprendre toutes les informations nécessaires pour mener à bien la procédure et indique, en outre, l'incertitude élargie qui peut être atteinte, l'intervalle de mesure, la durée d'échantillonnage, les interférences et les informations relatives aux conditions environnementales ou autres qui peuvent avoir une influence sur les performances de la procédure de mesurage.
Conditions d'échantillonnage	Les conditions d'échantillonnage doivent être précisées, notamment les éléments suivants : • Description de l'échantillonneur • Débit de prélèvement • Volume d'air recommandé (ou durée de prélèvement) • Débit de diffusion • Conditions environnementales

Critères	Exigences	
	<u>Exigences supplémentaires :</u> Dans le cas d'un échantillonnage d'un aérosol, le dispositif d'échantillonnage doit être conforme aux exigences de la norme EN 13205 pour le type d'aérosol prélevé (inhalable ou alvéolaire) Des exigences supplémentaires spécifiées dans l'EN838, EN1076, EN1231, EN 1232, EN 12919, EN 13205, EN 13890 et EN 45544 doivent être satisfaites pour des types particuliers de procédures et de dispositifs de mesurage.	
Transport et stockage	Une description précise des conditions de transport et de stockage (conditionnement, température, durée...) ainsi que des informations sur la stabilité des échantillons doivent être mentionnées dans le cas d'échantillons critiques. Dans les autres cas, un bref descriptif doit être mentionné. La durée de conservation des échantillons avant analyse doit être précisée.	
Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites	
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées	
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VL (8h) 0.5 à 2 VL (court terme)	
Incertitude élargie	0.5 à 2 VL $\leq$ 50 % (VL court terme)	0.1 à 0.5 VL $\leq$ 50 % (VL 8h) 0.5 à 2 VL $\leq$ 30 % (VL 8h)
Sélectivité	La procédure de mesurage doit spécifier les informations appropriées sur la nature et l'ampleur des interférences	
Durée d'échantillonnage	La durée de prélèvement doit être inférieure ou égale à la période de référence de la VL.	

Préparation de l'échantillon	Les conditions de manipulation de l'échantillon doivent être décrites
Technique analytique	Les conditions analytiques doivent être précisées
Etendue minimale de mesurage	0.1 à 2 VLEP-8h 0.5 à 2 VLCT

ANNEXES

Annexe 1 : Suivi des mises à jour du rapport

[illegible]

Annexe 2 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM **Prénom** **Dates de déclaration des intérêts**
Rubrique de la DPI
Description de l'intérêt
Analyse Afsset : *en cas de lien déclaré*

BINET	Stéphane Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
BISSON	Michèle Aucun lien déclaré	18 octobre 2007 17 mars 2008 17 avril 2008
Analyse Afsset :	/	

DIERS	Brigitte	14 décembre 2006 09 juillet 2007
	VB	
	Actions de formation auprès d'entreprises de la Chimie et de la Pharmacie donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (CNRS)	
Analyse Afsset :	Pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la thématique de la saisine	
DONNADIEU-CLARAZ	Marie Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
FALCY	Michel Aucun lien déclaré	27 octobre 2006 30 octobre 2007 17 mars 2008 15 avril 2008
Analyse Afsset :	/	
FALSON	Françoise Aucun lien déclaré	17 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
FASTIER	Antony Aucun lien déclaré	14 décembre 2006 11 juillet 2007 04 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
GRIMBUHLER	Sonia	18 octobre 2007
Analyse Afsset :	N'a pas participé aux travaux /	
HAGUENOER	Jean-Marie Aucun lien déclaré	29 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
IWATSUBO	Yuriko Aucun lien déclaré	18 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
KERDINE-ROEMER	Saadia Aucun lien déclaré	03 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	

LECARPENTIER	Christian Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
MACÉ	Tatiana Aucun lien déclaré	13 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
MATRAT	Mireille Aucun lien déclaré	19 janvier 2007 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	
NISSE	Catherine Aucun lien déclaré	29 octobre 2007
Analyse Afsset :	/	
PAQUET	François Aucun lien déclaré	16 novembre 2006 10 juillet 2007 05 juin 2008
Analyse Afsset:	/	
PILLIÈRE	Florence Aucun lien déclaré	26 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset:	/	
RAMBOURG	Marie-Odile Aucun lien déclaré	16 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
SANDINO	Jean-Paul Aucun lien déclaré	09 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
SLOIM	Michel Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 14 décembre 2007
Analyse Afsset :	/	
SOYEZ	Alain Aucun lien déclaré	02 janvier 2007 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
STOKLOV	Muriel Aucun lien déclaré	20 décembre 2006 10 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	

TELLE-LAMBERTON	Maylis Aucun lien déclaré	15 octobre 2007 17 mars 2008
Analyse Afsset :	/	
VIAU	Claude Aucun lien déclaré	08 novembre 2006 11 juillet 2007
Analyse Afsset :	/	
VINCENT	Raymond Aucun lien déclaré	15 novembre 2006 14 septembre 2007
Analyse Afsset :	/	



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr

