

# Méthodes et pratiques de prise en compte de l'exposition cutanée dans les évaluations des risques sanitaires

*Etat de l'art*



**ÉTAT DE L'ART SUR LES METHODES ET PRATIQUES  
DE PRISE EN COMPTE DE L'EXPOSITION CUTANEE  
DANS LES EVALUATIONS DES RISQUES SANITAIRES**

**RAPPORT FINAL**

**octobre 2017**

**M. BISSON, C. KERSALE, A. TROISE – INERIS**

Créée en 1989 à l'initiative du Ministère en charge de l'Environnement, l'association RECORD – REseau COopératif de Recherche sur les Déchets et l'Environnement – est le fruit d'une triple coopération entre industriels, pouvoirs publics et chercheurs. L'objectif principal de RECORD est le financement et la réalisation d'études et de recherches dans le domaine des déchets et des pollutions industrielles.

Les membres de ce réseau (groupes industriels et organismes publics) définissent collégalement des programmes d'études et de recherche adaptés à leurs besoins. Ces programmes sont ensuite confiés à des laboratoires publics ou privés.

**Avertissement :**

Les rapports ont été établis au vu des données scientifiques et techniques et d'un cadre réglementaire et normatif en vigueur à la date de l'édition des documents.

Ces documents comprennent des propositions ou des recommandations qui n'engagent que leurs auteurs. Sauf mention contraire, ils n'ont pas vocation à représenter l'avis des membres de RECORD.

- ✓ Pour toute reprise d'informations contenues dans ce document, l'utilisateur aura l'obligation de citer le rapport sous la référence :

**RECORD**, Etat de l'art sur les méthodes et pratiques de prise en compte de l'exposition cutanée dans les évaluations des risques sanitaires, 2017, 109 p, n°15-0676/1A

- ✓ Ces travaux ont reçu le soutien de l'ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie)  
[www.ademe.fr](http://www.ademe.fr)

© RECORD, 2017

**Comité de suivi de l'étude :**

Julie CHARTON-BISSETTA – EDF, Bénédicte COUFFIGNAL – RECORD, Isabelle DESPORTES – ADEME, Hélène DESQUEYROUX - ADEME, Patrizia GREGORI – SNCF, Jean-Philippe JAEG – RECORD, Grégory LANFREY – SOCOTEC, Franck MAROT – ADEME, Sylvaine RONGA-PEZERET - EDF

## **RESUME**

Une analyse bibliographique complétée par le retour d'expérience en évaluation des risques sanitaires issu d'une enquête de terrain ont permis d'évaluer l'importance de l'exposition cutanée dans certaines situations et la nécessité de la prendre en compte en évaluation des risques sanitaires notamment pour les installations classées et les sites et sols pollués.

Même si les expositions par voie cutanée sont limitées chez les travailleurs par l'utilisation de moyens de protection et dans la population générale car généralement associées qu'à certains types d'activités ou de comportement, il paraît utile de pouvoir évaluer les risques potentiels liés à ces expositions. La peau constitue une barrière naturelle relativement efficace permettant de protéger l'homme. Aussi les substances seront regroupées en deux grandes catégories non exclusives : celles qui agissent localement et celles qui peuvent pénétrer et induire des effets systémiques.

Certaines réglementations telles que celles sur les biocides ou produits phytosanitaires prennent relativement bien en compte ces expositions cutanées alors qu'elles sont négligées au regard des voies d'exposition considérées comme principales i.e. orale et inhalatoire dans l'évaluation des risques sanitaires liés aux sites et sols pollués ou aux installations classées. Pour ces derniers qui, actuellement, ne retiennent pas la voie d'exposition cutanée, il est recommandé d'identifier les scénarii d'expositions les plus plausibles et les capacités de pénétration des substances concernées afin de pouvoir, si besoin, proposer un calcul de risque adapté ou des recommandations concernant les situations qui pourraient s'avérer préoccupantes. Une première approche voie à voie sur la base de la dose externe peut permettre d'y répondre facilement mais une approche plus globale par la dose interne serait préférable et constitue une piste d'évolution qui devrait être envisagée.

## **MOTS CLES**

Expositions Cutanées/ Evaluation des risques/Effets sur la santé

-----

## **SUMMARY**

A bibliographic analysis supplemented by the feedback of many years of practice in risk assessment and a field survey permit to evaluate the importance of dermal exposure and a need for considering in risk assessment.

Even if dermal exposure is limited by use of protection by workers and at some circumstances of exposure or behavior in general population, it seems to be useful to evaluate potential risks associated. Skin provides an efficient natural protection for human. Thus, substances may be divided into two categories those that could act directly and those that cross skin and produce systemic effects.

Dermal exposure in risk assessment depends on the regulatory context and is reasonably addressed under e.g. REACH, biocides, plant protection products regulations but might be underestimated in regulation on polluted sites and soils or on industrial installations listed for environmental protection.

In cases where dermal exposure is not evaluated, we recommend to identify exposure scenario and substances abilities to produce local or systemic effects and, if it necessary, to qualify or quantify potential risk associated.

## **KEY WORDS**

Dermal exposure/ Risk assessment/ Health effects

## SOMMAIRE

<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>8</b>
<b>1 INTRODUCTION ET CONTEXTE DE L'ETUDE .....</b>	<b>10</b>
1.1 Contexte de l'étude .....	10
1.2 Démarche d'évaluation des risques sanitaires pour les substances .....	10
1.3 Objet de la présente étude .....	11
<b>2 EXPOSITIONS CUTANÉES.....</b>	<b>12</b>
2.1 Spécificités de l'exposition cutanée .....	12
2.1.1 Expositions professionnelles.....	13
2.1.2 Expositions de la population générale .....	14
2.2 Méthodes d'estimation des expositions .....	16
2.3 Constitution de la peau .....	16
2.4 Toxicocinétiques des expositions cutanées.....	19
2.4.1 Absorption .....	19
2.4.1.1 Spécificité de la voie cutanée et modulation de l'exposition .....	19
2.4.1.2 Modulation de l'absorption .....	20
2.4.1.3 Description et mesure de l'absorption cutané .....	22
2.4.2 Distribution .....	22
2.4.3 Métabolisation .....	22
2.4.4 Elimination.....	23
<b>3 EFFETS POUVANT ETRE INDUITS PAR DES EXPOSITIONS CUTANÉES.....</b>	<b>23</b>
3.1 Types d'effets .....	23
3.1.1 Effets locaux.....	23
3.1.1.1 Irritation et corrosion.....	25
3.1.1.2 Sensibilisation cutanée.....	25
3.1.1.3 Réactions photo-induites .....	25
3.1.1.4 Autres pathologies.....	26
3.1.1.4.1 Acné .....	26
3.1.1.4.2 Désordres pigmentaires.....	26
3.1.1.4.3 Cancers de la peau.....	26
3.1.2 Effets systémiques .....	29
3.1.2.1 Effets à seuil .....	29
3.1.2.2 Effets sans seuil .....	29
3.2 Détermination de la relation dose/effet : valeurs disponibles et leurs méthodes de construction .....	29
3.2.1 Valeurs pour la population générale : Valeurs toxicologiques de référence (VTR) .....	30
3.2.2 Valeurs pour le travailleur : valeurs limites d'exposition professionnelle .....	31
3.2.3 Bilan des valeurs existantes et des manques.....	32
<b>4 METHODES D'EVALUATION DU RISQUE SELON LES CONTEXTES REGLEMENTAIRES</b>	<b>32</b>
4.1 Cosmétiques .....	33
4.1.1 Démarche générale.....	33
4.1.1.1 Identification et caractérisation des dangers .....	34
4.1.1.2 Caractérisation de l'exposition .....	34
4.1.1.3 Caractérisation des risques.....	35
4.1.1.4 Avis relatif à la mise sur le marché.....	36
4.1.2 Cas des enfants .....	36
4.1.3 Cas des Allergènes .....	36
4.1.4 Cas des nanomatériaux dans les cosmétiques .....	37

4.2	Médicaments .....	37
4.2.1	Démarche générale.....	37
4.2.2	Cas des enfants .....	38
4.2.3	Cas des mélanges .....	38
4.3	Substances chimiques (Reach) .....	38
4.3.1	Démarche générale.....	39
4.3.2	Cas des populations sensibles .....	41
4.3.3	Cas des mélanges .....	42
4.4	Biocides.....	42
4.4.1	Démarche générale.....	42
4.4.2	Cas des populations sensibles .....	43
4.4.3	Cas des mélanges .....	43
4.5	Phytopharmaceutiques .....	43
4.5.1	Démarche générale.....	44
4.5.2	Populations sensibles .....	47
4.5.3	Expositions cumulées .....	47
4.6	Classification des substances et des mélanges .....	47
4.7	Déchets .....	49
4.8	Installations classées pour l'environnement (ICPE).....	49
4.8.1	Démarche générale.....	50
4.8.2	Cas des expositions cutanées .....	50
4.8.3	Cas des mélanges .....	51
4.9	Sites et sols pollués .....	51
4.10	Synthèse .....	52
<b>5</b>	<b>ENQUETE DE TERRAIN .....</b>	<b>52</b>
5.1	Objet de l'enquête et mise en œuvre .....	52
5.2	Résultats .....	53
5.2.1.1.1	Expositions professionnelles .....	53
5.2.1.1.2	Expositions environnementales .....	54
<b>6</b>	<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>55</b>
6.1	Bilan des données disponibles et manquantes.....	55
6.2	Proposition d'une démarche pour la prise en compte des effets cutanés dans une démarche d'évaluation des risques.....	58
<b>7</b>	<b>CONCLUSION-PERSPECTIVES.....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>61</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>66</b>
	<b>ANNEXE I : ELEMENTS COMPLEMENTAIRES SUR LES EQUIPEMENTS DE PROTECTION INDIVIDUELLE ET COLLECTIVE .....</b>	<b>67</b>
	<b>ANNEXE II : METHODE ANALYTIQUES DE MESURE L'EXPOSITION CUTANEE .....</b>	<b>68</b>
	Méthodes analytiques .....	68
	Modèles de quantification de la dose d'exposition cutanée .....	68
	<b>ANNEXE III : ABSORPTION CUTANEE : DESCRIPTION MATHEMATIQUE ET METHODES DE MESURE.....</b>	<b>70</b>
	Description mathématique de l'absorption cutanée .....	70
	Méthodes de mesure.....	70
	A) Méthodes in vitro .....	71
	B) Méthodes in vivo.....	72

Méthodes de calcul et d'estimation .....	73
<b>ANNEXE IV : EFFETS LOCAUX : MECANISMES ET METHODES D'IDENTIFICATION DES EFFETS .....</b>	<b>75</b>
Mécanismes des effets irritants et corrosifs .....	75
Mécanisme de la sensibilisation cutanée .....	75
Méthodes d'identification des effets irritants et sensibilisants .....	76
Méthodes d'identification des effets sensibilisants .....	80
Méthode d'identification des effets photoinduits .....	83
<b>ANNEXE V : ELEMENTS COMPLEMENTAIRES RELATIFS AUX COSMETIQUES .....</b>	<b>85</b>
<b>ANNEXE VI : QUESTIONNAIRES D'ENQUETE .....</b>	<b>87</b>
Enquête sur les expositions cutanées en milieu professionnel .....	87
Enquête sur les expositions cutanées en milieu environnemental .....	90
<b>ANNEXE VII : RESULTATS DE L'ENQUETE .....</b>	<b>93</b>
Enquête sur les expositions cutanées en milieu professionnel .....	93
Enquête sur les expositions cutanées lors d'expositions environnementales .....	99
<b>ANNEXE VIII : METHODE DE CALCUL D'UNE VALEUR REPERE POUR DES EFFETS SENSIBILISANTS (INERIS, 2009) .....</b>	<b>106</b>
Doses critiques .....	106
Facteurs d'incertitude .....	107
Facteurs liés à la sensibilisation .....	108



## GLOSSAIRE

ACGIH :	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADME :	Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AEL :	Acceptable Exposure Level (Niveau d'exposition acceptable)
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (cette agence est devenue l'ANSM depuis 2012)
ANSES :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOEL :	Niveau d'Exposition Acceptable pour l'Opérateur
AOP :	Adverse Outcome Pathway
ARE :	Antioxidant Response Element
ATSDR :	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BrudU-ELISA :	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
CEL :	Consumer Exposure Level
DGS :	Direction Général de la Santé
DMEL :	Derived Minimal Effect Level (Dose calculée d'effet minimum)
DNEL :	Derived No Effect Level (Dose maximale calculée sans effet)
DPRA :	Direct Peptide Reactivity Assay
EC3 :	Dose critique du test LLNA
ECHA :	European Chemicals Agency
EFSA :	European Food Safety Authority (Autorité européenne de sécurité des aliments)
ELGL :	Essai de stimulation local des ganglions lymphatiques
EPI :	Equipement de protection individuelle
EPC :	Equipement de protection collective
EURL-ECVAM :	The European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing - The European Centre for the Validation of Alternative Methods
GPMT :	Guinea Pig Maximization Test (test de maximization chez le cobaye)
HAP :	Hydrocarbure aromatique polycyclique
h-CLAT :	Human Cell Line Activation Test (test d'activation des lignées cellulaires humaines)
HRIPT :	Human Repeated Insult Patch Test
IATA :	Integrated Approach on Testing and Assessment
ICPE:	Installation Classée
INERIS :	Institut national de l'environnement industriel et des risques
IPCS :	The International Program on Chemical Safety
LD :	Ligne directrice
LLNA :	Local Lymph Node Assay (essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques)
MAK :	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (concentration maximale au poste de travail)
MOS :	Margin of Safety (marge de sécurité)
NESIL :	No Expected sensibilisation Induced Level (dose à laquelle l'induction de sensibilisation n'est pas attendue)
NIOSH :	National Institute of Safety and Health

NOAEL :	No Observed Adverse Effect Level (dose maximale sans effet néfaste observable)
OCDE :	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OEHHA :	The Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PCB :	Polychlorobiphényles
PM :	Poids Moléculaire
QSAR :	Quantitative Structure Activity Relationships
RAC :	Risk Assessment Committee
REACH :	Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals
RIVM :	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national de la Santé publique et de l'Environnement, Pays-Bas)
SCCNFP :	The Scientific Committee on Cosmetic Products and non-food products intended for consumers (ce comité scientifique de la commission européenne est devenu le SCCP <sup>1</sup> en 2004, puis le SCCS en 2009)
SCCS :	The Scientific Committee on Consumer Safety (ce comité scientifique de la commission européenne remplace les anciens comités, SCCP et SCCNFP)
SCOEL :	The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
SED :	Systemic Exposure Dose (dose d'exposition systémique)
SSP :	Sites et Sols Pollués
US-EPA :	US Environment Protection Agency of United States
UV :	UltraViolet
VLCT :	Valeur Limite Court Terme
VLE :	Valeur Limite d'Exposition
VLEP :	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VTR :	Valeur Toxicologique de Référence
WOE :	Weight of Evidence (méthode fondée sur le « poids de la preuve »)

---

<sup>1</sup> The Scientific Committee Consumer Products

# **1 INTRODUCTION ET CONTEXTE DE L'ETUDE**

## **1.1 CONTEXTE DE L'ETUDE**

La démarche d'évaluation des risques sanitaires a été développée dans un but de prévention des populations vis-à-vis des expositions aux substances chimiques, tout au long du cycle de vie de celles-ci.

Une évaluation des risques sanitaires est réalisée dans le cadre de la mise sur le marché d'un produit ou pour estimer les risques encourus par des populations, liés à l'exposition de substances issues de sources environnementales telle que celles issues des installations classées et des sites et sols pollués. Cette évaluation se déroule en 4 étapes :

- caractérisation du site (pour les évaluations spécifiques installations classées (ICPE) ou sites et sols pollués (SSP),
- identification des dangers et relation dose-réponse,
- évaluation de l'exposition, et
- caractérisation des risques.

Les dangers sont les propriétés d'une substance ou d'un mélange relatives aux effets sur la santé. Le risque se définit comme la probabilité d'apparition d'un effet néfaste dans des conditions d'exposition données.

Compte tenu des données disponibles et de l'impact présumé, actuellement en France l'évaluation des risques sanitaires est menée de manière quantitative essentiellement pour des expositions par les voies orale et respiratoire. La prise en compte de l'exposition cutanée est le plus souvent absente voire limitée à une approche qualitative, à l'exception des milieux professionnels. Pourtant, la part de l'exposition cutanée pourrait contribuer de manière non négligeable à la dose interne pour un certain nombre de substances (Weschler et al., 2015). Certains groupes de substances, comme les phytopharmaceutiques, les solvants, et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont d'ailleurs connus pour induire des pathologies suite à une absorption cutanée (Semple, 2004). De plus, l'exposition cutanée peut survenir dans de nombreuses circonstances : au travail, dans des lieux publics ou au sein de son habitat (OMS, 2014).

## **1.2 DEMARCHE D'EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES POUR LES SUBSTANCES**

### **Caractérisation du site**

Cette étape est réalisée lorsque l'évaluation porte sur un site spécifique, dans le cadre des ICPE ou SSP. Pour les évaluations correspondant aux réglementations sur la mise sur le marché des substances, la définition du site est générique. Le cas échéant, la caractérisation du site consiste en l'identification des sources de pollution, choix des polluants traceurs, détermination des populations exposées et les conditions de cette exposition (scénario d'exposition).

### **Identification des dangers et relation dose-réponse**

Cette étape consiste à identifier les dangers c'est à dire les effets indésirables qu'une substance est intrinsèquement capable de provoquer chez l'homme, tels que l'irritation et la corrosion, la sensibilisation, les effets à doses répétées, y compris les effets mutagènes, cancérigènes et reprotoxiques, quelle que soit la voie d'exposition. La caractérisation de la dose-réponse permet de déterminer quelles sont les doses ou concentrations auxquelles ces effets sont susceptibles de survenir.

La prise en compte de l'incertitude associée à cette dose réponse conduit à la détermination d'un repère de risque en toxicologie comme une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) utilisée pour la population générale ou une Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (VLEP) utilisée chez le travailleur.

Les dangers peuvent être induits par des contaminants chimiques, physiques ou des micro-organismes, Dans le cas spécifique d'expositions cutanées, les micro-organismes ne peuvent franchir la peau que si elle est lésée (US EPA, 2012). Ainsi dans le contexte d'une évaluation des risques sanitaires liés à des expositions cutanées, seules les contaminations par les substances chimiques seront retenues dans le présent rapport.

### **Evaluation de l'exposition**

Dans tous les cas, cette étape considère l'ensemble des voies d'exposition potentielles et retient les scénarios les plus adaptés pour une population donnée, correspondant le plus souvent au pire cas réaliste. Il s'agit ensuite de procéder à une mesure ou une estimation de l'exposition humaine à la substance ou au mélange considéré pour chacune des voies d'exposition potentielles. Une approche par la dose interne peut permettre une estimation de l'exposition pour l'ensemble des voies d'exposition.

La démarche d'évaluation de l'exposition cutanée est dépendante des contextes réglementaires, et sera précisée dans ce rapport.

### **Caractérisation des risques**

Cette dernière étape consiste à calculer le risque, c'est-à-dire à la probabilité d'apparition d'un effet néfaste pour la population en fonction des conditions d'exposition définies dans l'étape précédente. Il s'agit de comparer les niveaux d'exposition à une valeur repère, ou valeur toxicologique de référence (VTR), et d'identifier si les conditions sont suffisamment protectrices ou s'il est nécessaire de mettre en œuvre des conditions de protection des pollutions exposées. Il existe des critères différents selon la réglementation concernée.

## **1.3 OBJET DE LA PRESENTE ETUDE**

Un bilan des connaissances et outils disponibles pour la voie cutanée a été demandé par l'association Record à l'INERIS.

Le but de cette étude est de faire une analyse bibliographique :

- des méthodes d'estimation ou de mesure des expositions cutanées,
- des différents types d'effets induits par des expositions cutanées,
- des types de valeurs repères disponibles et des méthodes de construction de ces valeurs,
- de leur utilisation dans différents contextes réglementaires et en fonction des conditions d'exposition.

L'analyse documentaire s'est basée sur analyse systématique de la littérature récente (Pubmed, science direct). Elle a été complétée avec les monographies récentes notamment celle de l'OMS (OMS, 2014) et le document déjà réalisé sur cette thématique par l'INERIS (INERIS, 2009). Une recherche spécifique a été menée sur les réglementations. Cette approche bibliographique a été complétée par une enquête de terrain auprès des différents acteurs directement impliqués dans la problématique afin de s'assurer des pratiques actuelles et de pouvoir proposer des perspectives d'évolution réalistes.

Les informations collectées concernent essentiellement les expositions cutanées par les substances chimiques.

La structure du rapport s'appuie sur la démarche générale d'évaluation des risques sanitaires en se focalisant sur les spécificités des expositions cutanées, sur les effets potentiellement induits par des expositions cutanées, et enfin sur les méthodes utilisées pour évaluer les risques induits par des expositions cutanées dans différentes réglementations ainsi que sur le terrain.

A partir du bilan des données disponibles, des différentes méthodes identifiées ainsi que les résultats de l'enquête de terrain, il est ensuite proposé une réflexion sur la prise en compte de ces effets cutanés dans l'évaluation des risques sanitaires dans les ICPE et SSP ainsi que des évolutions possibles.

## 2 EXPOSITIONS CUTANÉES

### 2.1 SPECIFICITES DE L'EXPOSITION CUTANÉE

L'exposition cutanée est définie comme un processus dynamique et complexe d'interaction entre un agent (substance ou produit) et la peau d'un individu pendant une période donnée (OMS, 2014). Trois catégories d'exposition sont possibles :

- Contact direct, la substance entre en contact par une projection ou l'immersion de toute ou une partie du corps ;
- Dépôt, la substance présente dans la vapeur, les poussières ou les fumées vont se redéposer sur le l'individu ;
- Transfert par contact avec une surface contaminée, la substance qui est déposée sur un équipement de protection, des outils entre contact avec l'individu secondairement c'est à dire lors de leur manipulation

Il peut exister des processus d'atténuation de l'exposition du fait des caractéristiques physico-chimiques de l'agent (re-suspension ou évaporation) ou d'une action extérieure de type lavage ou essuyage (retrait ou redistribution) (Schneider *et al.*, 1999).

#### Modulation de la dose d'exposition

L'exposition cutanée est dépendante du *scénario* d'exposition, c'est-à-dire de la source (origine, quantité utilisée, concentration, caractéristiques physico-chimiques) et d'autres facteurs tels que la population cible, les activités pratiqués, la zone de contact, ou encore les comportements (fréquence, durée, intensité du contact, ...). Toutefois, l'influence des différents facteurs ne peut pas être généralisée. Par exemple, un paramètre physico-chimique n'a pas la même influence selon le type de contact cutané : dépôt, contact direct ou indirect par une surface contaminée (Tableau 1).

Tableau 1. Exemples de facteurs influençant l'exposition cutanée en fonction du type de contact cutané d'après Marquart *et al.*, 2003.

Type de contact	Facteurs augmentant l'exposition cutanée	Facteurs diminuant l'exposition cutanée
Contact direct	Faible volatilité (évaporation limitée) Solides humides (facilite l'adsorption) Faible taille des particules (facilite l'adsorption)	Grande taille des particules (limite l'adsorption)
Dépôt	Forte volatilité (augmente le contact) Grande taille des particules (par retombée)	Faible taille des particules (retombée limitée)
Contact avec une surface contaminée	Faible volatilité (reste en contact avec la surface) Objets fortement contaminés (> 80 % de saturation) Solides humides (meilleure adsorption)	Objets faiblement contaminés (< 20 %)

L'identification des *scénarii* d'exposition permet de déterminer la voie d'exposition majoritaire, et la durée d'exposition pour adapter la méthode d'estimation. Ainsi, les estimations de l'exposition seront différentes en fonction de la population exposée : travailleurs ou population générale, incluant les enfants (Tableau 2).

Tableau 2. Comparaison des principales différences entre les expositions pour la population professionnelle et générale.

Paramètre	Exposition professionnelle	Exposition population générale
Populations concernées	Adulte en capacité de travail	Toutes populations d'âge (nourrisson à personne âgée) et d'état de santé
Circonstances d'exposition	Au poste de travail	multiples via la nourriture ou l'air inhalé mais aussi des comportements spécifiques : baignade ou ingestion chez les très jeunes enfants
Voies d'exposition	Essentiellement inhalation voire cutanée	Principalement voie orale ou inhalation ; la voie cutanée étant considérée comme minoritaire
Fréquence de l'exposition	Intermittente Environ 8h/24h et 5j/7j	Continue 24h/24h et 7j/7j Ou ponctuelle dans le cas d'activités spécifiques
Durée de l'exposition	Période de l'activité professionnelle Environ 40 ans	Vie entière Ou spécifique à une période de la vie

### 2.1.1 EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

L'exposition cutanée professionnelle concerne le contact avec une substance ou un produit chimique lors de sa mise en œuvre ou sa manipulation dans un procédé ou une tâche effectuée sur la journée de travail. Les tâches professionnelles susceptibles d'induire des expositions cutanées sont variées et nombreuses (Figure 1), ce qui rend complexe son estimation :

- manipulation d'objets contaminés,
- dispersion manuelle,
- dispersion par le biais d'un outil manuel,
- pulvérisation (spray),
- traitement mécanique,...

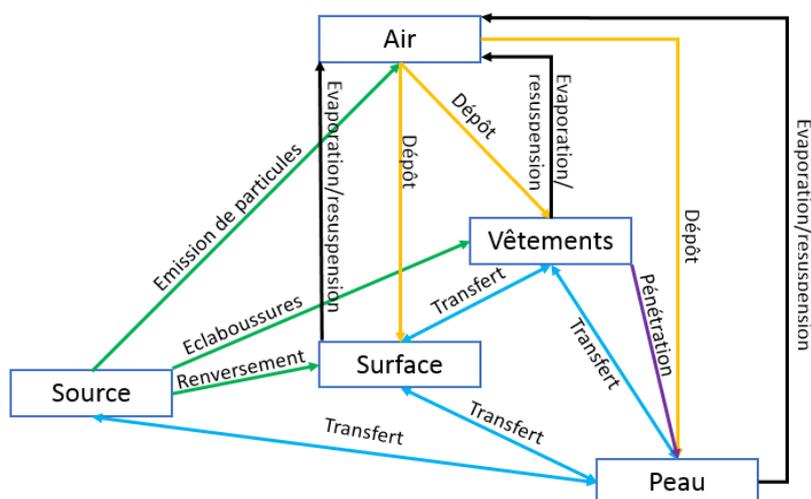


Figure 1. Représentation des échanges entre la source et le milieu de l'environnement de travail (vêtements et surface des outils et/ou plan de travail) susceptibles de conduire à une exposition cutanée professionnelle, d'après Schneider et al., 1999.

La surface du corps potentiellement exposée et l'intensité de l'exposition sont dépendantes de la tâche effectuée, mais également des outils ou machines utilisés. Toutefois, les mains restent presque toujours la zone cutanée la plus exposée (Rajan-Sithamparanadarajah *et al.*, 2004).

### **Modulation de la dose d'exposition**

De nombreux facteurs influencent l'exposition cutanée professionnelle, selon Marquat *et al.* (2003) il en existe 6 catégories :

- Caractéristiques physico-chimiques des substances et des produits et dose d'exposition : taille des particules, viscosité, volatilité, dose de contaminants, ...
- Tâches effectuées par les professionnels,
- Procédés, techniques et équipements : automatisation, ...
- Caractéristiques des professionnels : peau, hygiène, préhension (intensité du contact exercée dans la tâche), ...
- Mesures de limitation de l'exposition : ventilation locale par aspiration, ségrégation du professionnel ou du procédé, ...
- Situation et zone d'exposition : vent, type de surface, ...

### **Mesures de protection de l'exposition cutanée :**

Afin d'éviter ou de limiter le contact avec des produits chimiques, et ainsi de protéger les professionnels d'une exposition cutanée, des équipements de protection individuelle (EPI) ou collective (EPC) sont utilisés. Ces derniers doivent toutefois être employés en complément de mesures d'élimination des sources ou de gestion des risques. Il peut notamment s'agir de gants, de combinaisons, de lunettes ou encore de procédés de ventilation (présenté en annexe I).

Les équipements de protection ont leur importance, par exemple, pour les opérateurs exposés aux phytopharmaceutiques lors d'opération de traitement dans les champs, l'utilisation d'un EPI entraînerait une diminution de l'exposition de 85 à 95 % pour le corps, de 89 à 99 % pour les mains, et de 98 % pour la tête selon le scénario utilisé (Grosskopf *et al.*, 2013). Néanmoins, il est important de noter qu'il n'existe pas d'EPI générique qui protège de toutes les substances chimiques ou qui résiste de façon permanente. Les EPI doivent donc être adaptés aux agents auxquels le professionnel est en contact afin qu'ils soient efficaces en résistant à la perméation (AFSSET, 2010). La durée et les conditions d'utilisation doivent également être respectées afin d'éviter une contamination de la couche interne d'un équipement de protection et donc une réduction de son efficacité (Benford *et al.*, 1999). La manipulation lors du retrait des EPI doit être réalisée afin de limiter les risques de recontamination.

## **2.1.2 EXPOSITIONS DE LA POPULATION GENERALE**

La population peut être exposée à une large gamme de substances par la voie cutanée au cours d'activités de nature très variée. De plus, pour une même substance il peut exister plusieurs sources d'exposition via l'environnement ou par les produits de consommation (comme les produits phytopharmaceutiques ou les biocides, détergents, etc...). De plus, parmi les produits de consommation, les cosmétiques et produits pharmaceutiques peuvent également être une source d'exposition cutanée. Cependant ces produits sont destinés à être appliqués au niveau cutané à des doses sans effets néfastes pour la santé. Les informations relatives à ces expositions sont rapportées ici car c'est le domaine pour lequel les méthodes d'évaluation sont les plus développées pour la voie cutanée.

- **Expositions environnementales**

L'environnement peut être la source d'expositions cutanées de la population générale. Dans ces cas, l'exposition est consécutive à l'activité pratiquée (US EPA, 2011) :

- Eau : baignade, lavage, natation...
- Sol : loisirs en plein air, jardinage, construction, bac à sable...
- Sédiments : pataugeoire, pêche...
- Vapeurs/Fumées : utilisation de produits commerciaux...
- Poussières d'intérieur : tapis, sols, comptoirs...

Une variabilité entre individus existe en fonction des activités de chacun. Le temps passé et la fréquence des activités sont variables en fonction de l'âge, du genre, de l'origine ethnique, de caractères socio-économiques, de l'éducation, de la région, ou encore en fonction de la saison (US EPA, 2011).

- **Expositions par les produits phytopharmaceutiques ou les biocides**

La population générale (adultes ou enfants) peut être exposée à des produits phytopharmaceutiques ou des biocides, en tant qu'utilisateur du produit ou *via* l'environnement sans utiliser le produit. Les voies d'exposition prépondérantes sont les voies respiratoire et cutanée (OMS, 2014).

**Exposition des utilisateurs :**

L'exposition des utilisateurs est occasionnelle, toutefois les quantités employées sont souvent plus élevées que celles utilisées par les professionnels lorsqu'elles sont rapportées à la surface traitée. En outre, la population générale utilise souvent peu ou pas de moyens de protection et ne suit pas toujours le mode d'emploi (ECHA, 2015b).

**Expositions environnementales :**

L'exposition cutanée de la population générale *via* l'environnement peut se faire par dérive de la pulvérisation ou dépôt lors de l'application d'un produit phytopharmaceutique ou d'un biocide à proximité, ou par contact avec une surface contaminée lors d'une entrée dans un champ préalablement traité (résidus). Deux catégories de la population générale sont alors considérées :

- Les **résidents** sont des individus qui vivent ou ont une activité (travail, école, ou autres institutions) près de zones traitées, mais dont l'exposition n'est pas liée au travail (durée d'exposition souvent longue).
- Les **passants** sont des individus qui se trouvent dans ou proche d'une zone en traitement ou ayant été traitée récemment (courte exposition).

- **Expositions par les cosmétiques ou les produits pharmaceutiques**

La population générale utilise régulièrement des produits cosmétiques et des produits de soins personnels ainsi que des produits pharmaceutiques qui peuvent contenir des substances préoccupantes comme des fragrances, des conservateurs, des métaux voire des substances actives utilisées à but thérapeutique (OMS, 2014). Toutefois, pour ces substances les niveaux d'expositions cutanées ont été calculés afin de ne pas induire d'effets néfastes pour la santé. Dans ce cas, leur utilisation et leur application cutanée est volontaire, et la voie d'exposition est majoritairement cutanée.

Pour les produits cosmétiques, l'exposition est généralement quotidienne, et peut être fréquente. En effet, la fréquence d'application est considérée variant entre une fois par jour (shampoing, fond de teint, parfum) et plusieurs fois par jour (savons pour les mains, lotions pour le corps, maquillage), à l'exception des produits employés lors de permanentes (colorations). De plus, l'exposition cutanée peut toucher une surface corporelle relativement importante (crème solaire, gels douche, lotion pour le corps) (SCCS/1564/15, 2015).

- **Cas particulier des enfants**

Les enfants constituent une sous population sensible. Outre les différences influençant l'absorption cutanée les enfants sont susceptibles d'être plus exposés que les adultes.

- **Ratio surface cutanée /poids corporel**

Les enfants ont un ratio entre la surface cutanée et le poids corporel qui est supérieur à celui des adultes. Par exemple, les nouveaux nés et les enfants de 10 ans ont respectivement un ratio 2,3 et 1,3 fois supérieur à celui des adultes (Renwick, 1998). Par conséquent, la dose d'exposition cutanée est relativement supérieure chez les enfants.

- **Comportement**

Les enfants constituent également une population à risque notamment par leurs comportements. (US EPA, 2008). Les enfants ont tendance à jouer et ramper sur le sol, provoquant des contacts

cutanés directs avec des surfaces contaminées (sol, tapis) ou de la poussière. La poussière forme alors une importante voie de transport de contaminants chimiques (OMS, 2006b). Par ailleurs, lorsque les parents sont en contact avec des substances chimiques dans leurs milieux professionnels, ils sont susceptibles de contaminer les surfaces de l'habitat, et par conséquence les enfants également.

L'exposition cutanée des enfants aux contaminants environnementaux est donc souvent supérieure à celle des adultes (Cohen Hubal *et al.*, 2000). Elle est d'ailleurs d'autant plus grande que les enfants portent généralement moins de vêtements que les adultes (shorts, pieds nus, ...)(US EPA, 2008).

- **Zone d'application**

Les enfants peuvent également être plus exposés que les adultes aux produits de soin corporel (produits douche, shampooing, ...) et aux cosmétiques. Leurs applications se font sur des zones relativement plus importantes que chez les adultes.

## 2.2 METHODES D'ESTIMATION DES EXPOSITIONS

Différentes méthodes permettent de mesurer l'exposition cutanée. Elles peuvent mesurer la quantité d'agent en contact avec la peau (dose externe) ou qui a été absorbée (dose interne) dans une condition particulière. L'exposition cutanée peut être mesurée directement par des méthodes analytiques ou estimée au moyen de modèles (annexe II). La première méthode a l'avantage de refléter la réalité, alors que la seconde peut couvrir une large gamme de scénarii et permettre une estimation en l'absence de données spécifiques.

Deux types d'exposition externe sont distingués :

- L'exposition cutanée potentielle représente la quantité de produit chimique totale en contact avec le vêtement de protection individuelle, le vêtement de travail et la peau.
- L'exposition cutanée réelle comprend la quantité de produit chimique en contact avec la peau dénudée (non recouverte) et la fraction qui a traversé les vêtements de protection individuelle ou de travail. Elle représente donc la quantité de produit disponible pour une absorption percutanée (OCDE, 1997).

Selon la terminologie utilisée par le pays ou le contexte réglementaire pour décrire ces expositions cutanées, l'unité n'est pas la même (OMS, 2014) :

- masse présente sur la peau (mg),
- masse présente sur la peau par unité de surface (ex : mg.cm<sup>-2</sup>).

L'estimation de l'exposition est exprimée pour une durée (ex : mg.cm<sup>-2</sup>.j<sup>-1</sup>) ou rapportée en dose interne (ex : mg.kg pc<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>).

En général, il est également nécessaire de connaître la contribution de la voie cutanée à la dose interne, correspondant à la dose réelle présente dans le corps après absorption et par cumul des expositions par toutes les voies.

## 2.3 CONSTITUTION DE LA PEAU

La peau est davantage considérée comme une barrière, contrairement aux poumons et à l'intestin qui sont de véritables zones d'échanges. En effet, les poumons et l'intestin ont une structure et une surface développée conséquente afin de favoriser l'apport d'oxygène (poumons : 80 m<sup>2</sup>) ou d'assimilation de nutriments (intestin : 300 à 400 m<sup>2</sup>) nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

### Couches cutanées

La peau est considérée comme l'organe le plus volumineux de notre corps. Elle est composée de 2 000 milliards de cellules réparties sur une surface d'environ 2 m<sup>2</sup> (INERIS, 2009). Les cellules sont organisées en trois couches de tissus : l'épiderme (*stratum corneum* et épiderme viable), le derme et l'hypoderme (Figure 2). De par la composition de ces couches, la peau a notamment pour fonction de protéger le corps contre des agressions extérieures par des agents physiques, chimiques, et biologiques (Tableau 3).

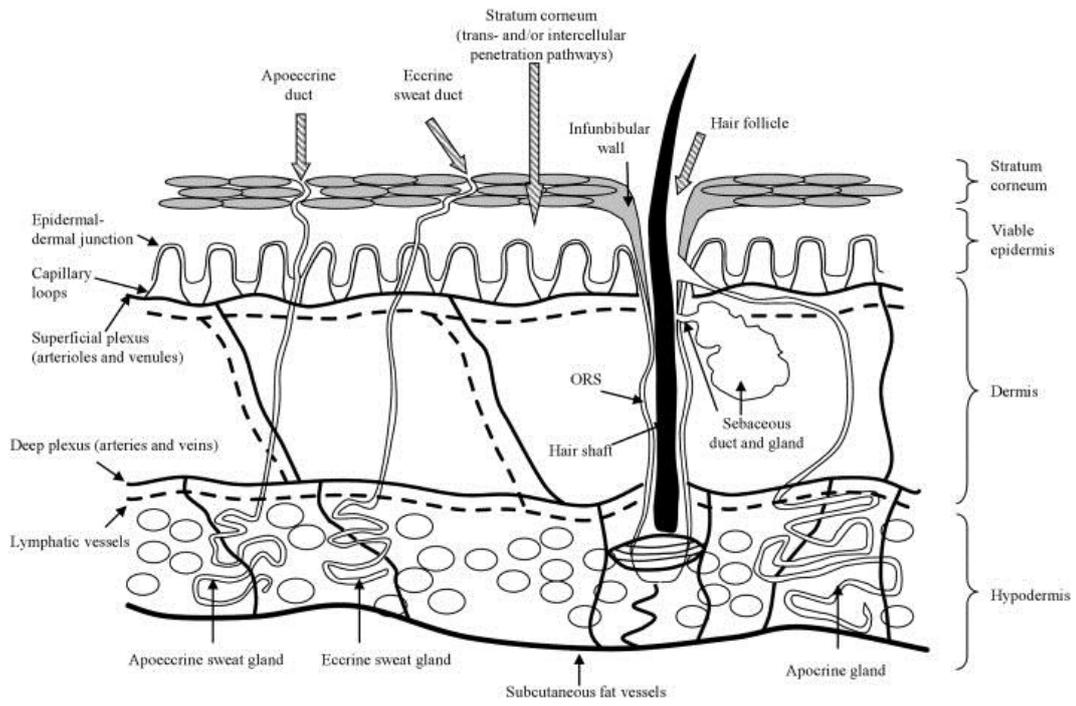


Figure 2 : Schéma d'une coupe de la peau (Jepps et al., 2013).

Tableau 3. Description de la structure de la peau et de ses différentes fonctions.

	Strates de la peau chez l'homme	Généralités	Structure	Rôle
Environnement extérieur	Couches de l'épiderme (entre 40µm et 1,5 mm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun vaisseau sanguin</li> <li>Alimenté par diffusion depuis le derme</li> <li>Nombreuses terminaisons nerveuses</li> <li>Migration continue des cellules de la jonction derme-épiderme jusqu'au <i>stratum corneum</i></li> </ul>	<b>Couche cornée ou <i>stratum corneum</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Couche fine et lipophile</li> <li>Cellules biologiquement mortes (majoritairement composées de kératine) : Cornéocytes</li> <li>Cornéocytes enserrées dans une matrice complexe de lipides organisés</li> </ul>	<b>Barrière de protection</b> Peu perméable (laisse s'évaporer de la vapeur d'eau, et pénétrer certaines substances chimiques)
			<b>Couche granuleuse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cellules viables : Kératinocytes</li> <li>« Ciment » à base de lipides libéré par les kératinocytes</li> </ul>	<b>Barrière de protection</b>
			<b>Couche Malpighi ou couche muqueuse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Couche la plus épaisse de l'épiderme</li> <li>Cellules commencent à synthétiser de la kératine (protéine fibreuse) et à dégénérer</li> <li>Notamment des cellules de Langerhans</li> </ul>	Défense immunologique
			<b>Couche germinative ou couche basale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Une rangée de kératinocytes.</li> </ul>	
Intérieur du corps	Jonction	<ul style="list-style-type: none"> <li>Papilles dermiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saillies fibreuses, vasculaires et nerveuses</li> </ul>	Favorise les échanges (derme-épiderme)
	Derme (entre 0,6 et 4 mm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 à 40 fois plus épais que l'épiderme</li> <li>Vascularisé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Constitué principalement d'eau mais aussi de fibres protéiques telles que l'élastine et le collagène</li> </ul>	Apporte les nutriments et l'énergie à l'épiderme. Assure sa résistance, son extensibilité, son élasticité et joue un rôle cicatriciel (collagène)
	Hypoderme (jusqu'à plusieurs mm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Couche la plus épaisse de la peau</li> <li>Riche en vaisseaux sanguins et en graisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principales cellules : adipocytes (réserve de graisse)</li> <li>Fibres de collagène</li> </ul>	Réserves énergétiques Protection contre les variations de températures Amortisseur des pressions physiques

## Différents appendices

Dans la peau se trouve également différents appendices comme des follicules pileux avec des glandes sébacées, des glandes sudoripares ou des ongles. Ils contribuent à la protection du corps :

- Les glandes sébacées produisent un sébum lipophile qui intervient dans la protection antibactérienne.
- Les glandes sudoripares sont quant à elles responsables de la transpiration qui permet de réguler la température du corps.

## 2.4 TOXICOCINETIQUES DES EXPOSITIONS CUTANÉES

### 2.4.1 ABSORPTION

Les substances en contact avec la peau sont susceptibles d'être absorbées, c'est-à-dire de passer à travers la peau, de manière plus ou moins profonde :

- **La pénétration** : passage de la substance dans une couche ou structure particulière de la peau, par exemple le passage dans le *stratum corneum*.
- **La résorption** : passage de la substance dans le système vasculaire sanguin ou dans les vaisseaux lymphatiques.

#### 2.4.1.1 SPECIFICITE DE LA VOIE CUTANÉE ET MODULATION DE L'EXPOSITION

Lorsqu'une substance est appliquée sur la peau, une partie peut s'évaporer tandis que l'autre reste sur la peau. A ce niveau la substance peut subir des dégradations par la lumière, l'humidité, la présence de microorganismes,... Après une phase de contact plus ou moins longue avec la peau, les substances sont susceptibles d'être absorbées. Pour la plupart, l'absorption cutanée est limitée par le *stratum corneum*. Toutefois, certaines substances pénètrent le *stratum corneum*, la principale limite à la pénétration provient alors de la peau viable aqueuse (Jepps *et al.*, 2013).

L'absorption se fait généralement par diffusion passive, que ce soit par passage cellulaire ou par passage intercellulaire (Figure 3). Toutefois, l'absorption est également possible par le biais des follicules pileux ou des glandes sébacées (Jepps *et al.*, 2013). Cette absorption n'a cependant pas un rôle prédominant dans l'absorption cutanée chez l'homme. Enfin, lorsque la peau est lésée, les substances peuvent atteindre directement les couches plus profondes de la peau par pénétration transcutanée.

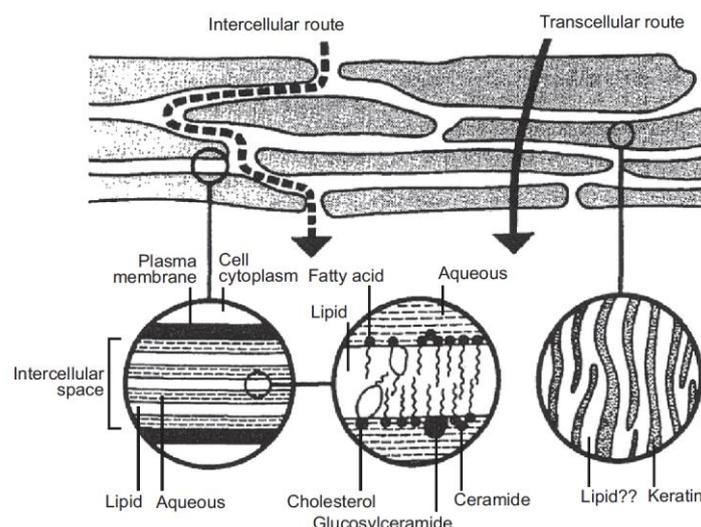


Figure 3. Diagramme des deux voies de diffusion à travers le *stratum corneum* (Barry, 1991 cité dans OMS, 2006a).

Le passage d'une substance à travers la peau est conditionné par son affinité et varie en fonction des différentes couches cutanées (Tableau 4).

Tableau 4. Rôle des différentes couches cutanées dans l'absorption en fonction de leur composition.

Couches cutanées	Composition	Rôle dans l'absorption
<b>Stratum corneum</b>	Seule couche lipophile	- 1 <sup>er</sup> barrière ou barrière limitante - Limite le passage des substances hydrophiles
	Corneocytes (contient un réseau de filaments de kératine)	- Diffusion transcellulaire
	Matrice lipidique intercellulaire	- Diffusion intercellulaire de substances lipophiles
<b>Epiderme viable</b>	Couches plus hydrophile que le <i>Stratum corneum</i> : 40 % d'eau	- Moins favorable aux substances lipophiles - Meilleure affinité pour les composés polaire
	40 % de protéines	- Passage entravé par les protéines
<b>Derme</b>	Fibres protéiques, glycosaminoglycanes, appendices	- Possibles liaisons ou séquestration de substances
	Vascularisation	- Contribution du système sanguin et lymphatique. Vasodilatation : devrait augmenter le passage transcutané des substances Vasoconstriction : devrait diminuer le passage transcutané des substances
	Appendices (Follicules pileux ou glandes sudoripares)	- Le sébum lipophile fournit une voie de diffusion pour les substances lipophiles - Limite le passage des substances hydrophiles

La présence de la couche cornée limite la pénétration des substances, ce qui n'est pas retrouvé au niveau des autres épithéliums.

#### 2.4.1.2 MODULATION DE L'ABSORPTION

- **Propriétés physico-chimiques**

Les propriétés physico-chimiques constituent un des facteurs influençant l'absorption cutanée (Tableau 5). Les substances organiques lipophiles de moyenne et petite taille avec une pression de vapeur faible présentent les taux d'absorption cutanée les plus élevés en lien avec la loi de Fick et la diffusion passive (OEHHA, 2000). En pratique, il faut à la fois que la molécule soit lipophile et suffisamment hydrophile (importance de Kow). Si la molécule est lipophile et pratiquement pas hydrophile, le passage cutané sera faible, la molécule restera au niveau de la couche cornée.

Tableau 5. Influence des propriétés physico-chimiques sur l'absorption cutanée.

	Favorise l'absorption cutanée	Réduise l'absorption cutanée
<b>Propriétés physico-chimiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lipophilie</b> : les composés lipophiles pénètrent mieux que les composés hydrophiles.</li> <li>• <b>Faible poids moléculaire</b> : facteur souvent utilisé pour prédire la perméabilité.</li> <li>• <b>Polarité</b> : les composés apolaires pénètrent plus facilement que les composés polaires.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Structure électronique</b> : les composés fortement ionisés diffusent très mal à travers la peau.</li> <li>• <b>Affinité aux protéines de la peau</b> : certains composés sont ralentis par la formation de liaisons aux protéines. Exemple : certains ions métaux (Ag<sup>+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Be<sup>+</sup>,...), les ions acrylates, les ions ammoniums quaternaires, les sulfonates et les ions ammoniums hétérocycliques</li> </ul>

- **Vecteurs et formulation**

Les différents éléments de la formulation peuvent modifier le comportement de la substance.

La présence et la nature du solvant ou d'un surfactant peut également influencer l'absorption cutanée des substances. Ces vecteurs sont susceptibles d'interagir avec le *stratum corneum* et de

modifier sa fonction de barrière. L'OCDE propose une liste pour un certain nombre de solvants et co-formulants qui agissent au niveau cutané et entraînent une augmentation de la pénétration de certaines substances (*Tableau 6*) (OCDE, 2011).

*Tableau 6. Liste de certains solvants et co-formulants qui augmentent la pénétration de certaines substances (OCDE, 2011).*

Composé	Mécanisme
Huiles minérales et co-solvants	Augmentent la solubilité
Diméthylsulfoxyde (DMSO), diméthylformamide (DMF), décylméthylsulfoxyde (DCMS)	Solvants aprotiques - Altèrent la kératine et la bicouche lipidique
Acides gras, e.g. acide laurique, acide oléique	Altère la bicouche lipidique
Pyrrolidones e.g. N-méthyl- 2 -pyrrolidone (NMP)	Solvant aprotique - Amélioration de la solubilité dans le <i>stratum corneum</i>
Irritants cutanées, dont l'urée	Hydrotrope et kératolytique Vasodilatation / amélioration de la circulation sanguine et modulation de la fluidité des lipides de la peau.
Alcools	Améliorent la solubilité dans le vecteur et le <i>stratum corneum</i> , extraction lipidique lors d'exposition prolongée
Surfactants	Solubilisent les lipides dans le <i>stratum corneum</i> , interagit avec la kératine
Terpènes—composés d'huiles essentielles	Augmentent la solubilité dans le <i>stratum corneum</i> , perturbe la bicouche lipidique

- **Variations inter-espèces**

La structure de la peau, sa composition lipidique et l'épaisseur du *stratum corneum* sont des facteurs importants dans l'absorption cutanée, et varient selon les espèces. Pour la majorité des substances, la peau des animaux de laboratoire (rat, souris et lapin) est considérée comme plus perméable que celle de l'homme (ECETOC, 1993 ; Vecchia et Bunge, 2005). Certains auteurs considèrent que l'absorption cutanée chez l'animal est plus élevée que celle des hommes (ECETOC, 1993 ; Stevenson *et al.*, 1994 ; US EPA, 1992) mais cela n'est pas toujours le cas (OCDE, 2011).

- **Variations intra-espèces**

Il semblerait que la pénétration cutanée ne varie pas en fonction du sexe ou l'appartenance ethnique, mais avec l'âge.

Il est rapporté que l'intégrité de la peau n'est pas encore fonctionnelle chez les nourrissons prématurés (Barker *et al.*, 1987 ; US EPA, 1992). En revanche, les nouveau-nés développent une barrière compétente dès 4 semaines après leur naissance (Kalia *et al.*, 1996).

Ensuite, avec l'âge la peau subit quelques variations. Certaines études montrent que la fonction de barrière de la peau augmente avec l'âge des individus (Roskos *et al.*, 1989).

- **Conditions d'exposition**

De nombreuses études démontrent que l'absorption cutanée varie chez l'homme en fonction de la région exposée (Feldmann et Maibach, 1967, 1969 ; Maibach *et al.*, 1971 ; Wester et Maibach, 1985, 1999). Le coude, la paume des mains et la plante des pieds constituent les régions les moins perméables du corps, au contraire du visage, du cou et surtout des zones génitales qui sont les zones les plus perméables.

Pour la plupart des substances, l'absorption cutanée est limitée par le *stratum corneum*. Par conséquent lorsque la barrière épidermique est endommagée, que ce soit par une lésion ou une pathologie cutanée, l'absorption percutanée peut être accrue (Brown *et al.*, 1984).

L'hydratation est également une cause probable d'augmentation de l'absorption cutanée, bien qu'il y ait des effets potentiellement confondants dans les études (augmentation de la température, ou sueur) (OMS, 2006a). Dans le cas d'occlusion<sup>2</sup>, l'hydratation associée à une augmentation de la température est susceptible de multiplier par deux l'absorption (US EPA, 1992).

#### 2.4.1.3 DESCRIPTION ET MESURE DE L'ABSORPTION CUTANE

La pénétration d'une substance à travers la peau peut être caractérisée par trois paramètres :

- **Le flux** : Il quantifie la vitesse de diffusion d'une substance, par unité de surface, à travers la peau. Le flux de diffusion est proportionnel au gradient de concentration.
- **Le coefficient de partage octanol/eau (Kow)** : Il caractérise l'affinité d'une substance, c'est-à-dire sa solubilité différentielle dans deux solvants. Elle est souvent modélisée par le coefficient de partage octanol/eau. La pénétration maximale concerne les substances ayant un log Kow compris entre +1 et +2.
- **Le coefficient de perméabilité** : Il caractérise l'aptitude de la peau à laisser passer une substance. Ce paramètre est utilisé pour comparer l'absorption de diverses substances dans les mêmes conditions expérimentales ou d'une même substance dans diverses conditions (par exemple : une peau saine vs une peau lésée).

L'absorption cutanée peut être mesurée expérimentalement à l'aide de différentes techniques, soit par des méthodes *in vitro*, soit par des méthodes *in vivo* (chez l'animal ou chez l'homme) (Annexe III). Ces techniques permettent de mesurer la dose de substance absorbée et la dose absorbable. La première correspond à la quantité de substance qui a traversé les différentes couches de la peau. Alors que la seconde équivaut à la quantité présente sur ou dans la peau après nettoyage de cette dernière.

En l'absence de données expérimentales, l'utilisation de modèles mathématiques permet une estimation de l'absorption (Annexe III). De nombreux modèles mathématiques ont été développés ce qui permet également une meilleure compréhension des mécanismes.

#### 2.4.2 DISTRIBUTION

Lorsqu'une substance a pénétré la peau, elle peut **s'accumuler** de manière temporaire dans le *stratum corneum*, dans le tissu non vascularisé (épiderme viable), et particulièrement dans le derme. C'est le phénomène de réservoir.

Les substances peuvent être retenues par leur lipophilie. En effet, cette propriété peut limiter leur passage d'un compartiment lipophile vers un compartiment plus hydrophile, c'est à dire leur passage du *stratum corneum* vers la partie vivante de la peau c'est à dire l'épiderme viable ou le derme.

Toutefois, les substances retenues ne sont pas uniquement des composés lipophiles. Les substances polaires et apolaires peuvent se lier aux protéines de la peau durant l'absorption (Yourick *et al.*, 2004).

Le phénomène de réservoir peut en partie être prédit par les propriétés de solubilité de la substance, son taux de pénétration à travers la peau, et sa capacité à se lier aux protéines (Miselnick *et al.*, 1988). Le temps de rétention de ces molécules dépend à la fois du vecteur, de la température de la peau, et de l'humidité relative (Vickers, 1972).

Les substances peuvent également **être résorbée** par le système sanguin après avoir atteint l'épiderme viable ou le derme, et ainsi être distribuée de la même manière qu'une substance ingérée ou inhalée.

#### 2.4.3 METABOLISATION

Le foie est l'organe principal de la métabolisation. Lors d'une exposition par voie orale, la substance une fois absorbée passe directement par le foie (premier passage hépatique) où elle peut être métabolisée avant de passer dans la circulation générale. Dans le cas des expositions cutanées, cette étape n'existe pas. En effet, si la substance passe la barrière cutanée elle rejoint

---

<sup>2</sup> L'occlusion est produite par la formation d'une barrière normalement imperméable à la surface de la peau (pansement, patch, etc...).

directement la circulation générale. Dans le cas d'un effet local, la substance ne passe pas la barrière cutanée et agit au niveau local, les métabolisations seront limitées.

- Au niveau cutané :

L'activité métabolique basale est faible au niveau de la peau, toutefois cet organe contient la majorité des enzymes importantes présentes dans le foie et les autres tissus (Pannatier *et al.*, 1978). En présence d'une substance exogène, l'activité métabolique cutanée augmente dans la zone d'exposition.

Les études expérimentales suggèrent que le métabolisme se déroule dans les couches basales de la peau (Jepps *et al.*, 2013), principalement dans la couche épidermique (sous le *stratum corneum*) et des glandes pilosébacées (EFSA, 2012).

Les enzymes présentes au niveau de l'épiderme et de la zone supérieure du derme peuvent rendre les substances lipophiles plus hydrosolubles, et ainsi faciliter leur pénétration à travers les différentes couches de la peau (OCDE, 2011).

La métabolisation dépend à la fois du composé et des enzymes impliquées. Certains groupes chimiques sont plus susceptibles d'être métabolisés dans la peau, c'est notamment le cas des esters, des amines primaires, des alcools et des acides (OMS, 2006a).

- Au niveau systémique :

Une fois distribuées dans le corps, les substances exogènes peuvent être métabolisées par les enzymes présentes dans les différents organes.

#### **2.4.4 ELIMINATION**

Les substances suivent les voies habituelles d'élimination ainsi celles qui ont été absorbées seront éliminées comme toutes les autres substances, majoritairement *via* les urines et les fèces.

Toutefois l'élimination des substances stockées au niveau cutané est fonction de leur lieu de stockage :

- Celles retenues dans l'épiderme sont éliminées directement par le renouvellement naturel de la peau (17 à 71 jours selon les zones du corps) (Holmgaard et Nielsen, 2009 ; OMS, 2006a).
- Celles retenues dans les couches plus profondes de la peau pourront passer progressivement dans le système sanguin ou lymphatique (Roberts *et al.*, 2004 ; Vickers, 1972). La clairance lymphatique joue un rôle dans l'élimination des macromolécules (Jepps *et al.*, 2013).

### **3 EFFETS POUVANT ETRE INDUITS PAR DES EXPOSITIONS CUTANÉES**

#### **3.1 TYPES D'EFFETS**

Il y a trois types d'interactions qui peuvent survenir :

- La substance reste à la surface de la peau et peut induire des effets locaux ;
- La substance induit une réaction allergique cutanée au point de contact et/ou sur d'autres sites corporels ;
- La substance passe la barrière cutanée et contribue à la dose interne.

La réalité est plus complexe puisque certaines substances peuvent agir par plusieurs de ces mécanismes.

Remarque : il peut survenir des effets cutanés suite à une exposition par voie orale ou par inhalation, comme par exemple des cancers cutanés ou la chloracnée. Ces aspects ne sont pas considérés dans le présent rapport.

##### **3.1.1 EFFETS LOCAUX**

L'exposition cutanée à des substances chimiques, des agents physiques ou le travail en condition humide sont susceptibles d'entraîner l'apparition de différentes pathologies au niveau local. Suivant les causes et les mécanismes impliqués, les pathologies varient (Tableau 7). Cependant, 3 groupes de pathologies se distinguent :

- Les **irritations et corrosions cutanées** (dermatite de contact irritative, photo-irritation, brûlure chimique, ...) sont majoritairement représentées par la dermatite de contact irritative. En effet, elle représente 50 à 90 % des pathologies cutanées professionnelles dues à un contact avec un produit chimique ou un milieu humide (OMS, 2014).
- Les **allergies** ou **sensibilisation cutanée** (dermatite de contact allergique, photo-allergie,...).
- Les **autres pathologies** incluant les cancers de la peau.

Tableau 7. Symptômes caractéristiques des principaux effets locaux survenant suite à une exposition cutanée (d'après OMS, 2014).

Effets locaux		Symptômes
<b>Irritations/ Corrosion cutanées</b>	Corrosion	Inflammation locale : Ulcères, saignements, croûtes sanguinolentes, ensuite, possible décoloration due au blanchissement de la peau et cicatrices.
	Irritation	Inflammation locale : Erythème, œdème, démangeaisons et douleur.
	Dermatite de contact irritative	De l'irritation à la brûlure. Inflammation locale : Eruption sèche, érythémateuse, vésicules rares, crevasses fréquentes.
	Urticaire non-immunologique	Eruption cutanée papulo-œdémateuse prurigineuse : Gonflement de la peau entouré de rougeur (papule et érythème).
	Photo-irritation	Inflammation locale : Coup de soleil exagéré : gonflement, rougeur, cloque, et dans certains cas hyper-pigmentation.
<b>Allergies ou sensibilisation cutanée</b>	Dermatite de contact allergique	Inflammation locale ou à distance : Eruption érythémato-vésiculo-squameuse, prurigineuse.
	Urticaire immunologique	Eruption cutanée papulo-œdémateuse prurigineuse qui peut devenir une urticaire généralisée, avec dans les cas sévères un choc anaphylactique.
	Photo-allergie	Lésions eczémateuses, dermatite.
<b>Autres pathologies</b>	Acné	Comédons à follicules rompus menant à une inflammation de la peau sous la forme de papules et pustules.
	Désordres pigmentaires	Hyperpigmentation (mélanose) ou perte de la pigmentation (leucoderme).
	Cancers de la peau	Développement de cellules anormales pouvant se propager dans d'autres tissus du corps.

### 3.1.1.1 IRRITATION ET CORROSION

L'irritation et la corrosion sont des effets survenant au point de contact initial avec la substance. Une substance irritante est une substance non corrosive, qui suite à un contact immédiat avec un tissu donné, peut causer une réaction inflammatoire réversible. Une substance corrosive entraîne quant à elle la destruction irréversible des tissus vivants avec lesquels elle entre en contact. Une substance est généralement irritante et/ou corrosive dès les premiers contacts (INERIS, 2007).

L'irritation et la corrosion cutanée se différencient notamment par la réversibilité ou non de l'effet, par la gravité des effets observés et le mécanisme impliqué (annexe IV). Pour la corrosion, il s'agit d'un mécanisme simple, principalement basé sur la destruction directe des cellules de la peau. A l'inverse, le mécanisme de l'irritation cutanée est plus complexe et n'est pas entièrement compris. Il fait intervenir le système de défense immunitaire (Worth *et al.*, 2014).

Plusieurs facteurs ont une influence sur le pouvoir irritant ou corrosif d'un produit, en agissant sur le mécanisme des réactions. Certains sont intrinsèques à la substance chimique, et d'autres sont liés à des substances chimiques adjointes dans le produit (exemple : mélange chloroforme-méthanol).

L'intensité de l'effet irritant dépendra de :

- Concentration de la substance dans le produit
- Durée du contact
- Fréquence des contacts

De nombreuses substances sont susceptibles d'induire une pathologie cutanée. Le tableau 10 est récapitulatif des principales substances connues pour être associées à certaines de ces pathologies, dont l'irritation cutanée.

### 3.1.1.2 SENSIBILISATION CUTANÉE

La sensibilisation est un processus immunologique résultant de l'exposition topique d'un sujet sensible ou sensibilisé à un allergène chimique, et qui se traduit par une réaction immunologique cutanée pouvant entraîner le développement d'une sensibilisation de contact (LD OCDE N°442B ; OCDE, 2010c). Cette réaction qui apparaît après des expositions répétées peut s'étendre au-delà de la zone de contact initiale.

La sensibilisation se déroule selon deux phases : la phase d'induction et la phase de déclenchement (annexe IV). La première correspond à l'induction d'une mémoire immunologique (réaction immunitaire spécifique activation des lymphocytes T) vis-à-vis de l'allergène chez une personne exposée. La seconde est la phase de déclenchement d'une réaction allergique chez une personne sensibilisée exposée à ce même allergène.

La limite de l'induction peut être déterminée mais pas celle entraînant des manifestations cliniques lors de la phase d'élicitation ce qui ne permet pas de protéger les individus sensibilisés du déclenchement d'une réaction allergique.

De plus, certains facteurs influencent la survenue de la sensibilisation :

- Durée et type exposition,
- Concentration et potentiel de l'allergène,
- Prédilection génétique,
- Polysensibilisation existante.

Les principales substances sensibilisantes sont citées dans le Tableau 8.

### 3.1.1.3 REACTIONS PHOTO-INDUITES

Selon l'OCDE, la phototoxicité est une réaction toxique aiguë apparaissant après une première exposition de la peau ou une administration systémique à certains produits chimiques et une exposition subséquente à la lumière (LD OCDE 432 ; OCDE, 2004d).

Plusieurs types de réaction sont susceptibles de survenir au niveau cutané par l'action combinée d'un produit chimique, quelle que soit sa voie d'exposition, et de la lumière :

- Photo-irritation
- Photo-génotoxicité<sup>3</sup> dont Photo-clastogénicité<sup>4</sup>
- Photo-cancérogénicité<sup>5</sup>
- Photo-allergie

Dans la plupart des réactions photo-toxiques, la photo-activation de la substance entraîne la formation d'espèces réactives qui endommagent les membranes cellulaires et l'ADN. Cela induit par la suite une réaction inflammatoire.

La photo-allergie correspond quant à elle à une réaction immunitaire. L'exposition à la lumière facilite la liaison du photo-sensibilisant aux protéines de la peau. Il s'en suit une cascade de réactions menant à l'activation et la prolifération des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques locaux (cellules du système immunitaire spécifique).

Les effets photo-induits sont provoqués par des substances qui ont la capacité d'absorber l'énergie lumineuse dans la plage de la lumière solaire, et ont au moins une double liaison raisonnée ou un cycle aromatique.

Les principales substances susceptibles d'induire un effet photo-toxique ou une photosensibilité sont citées dans le Tableau 8.

### **3.1.1.4 AUTRES PATHOLOGIES**

#### **3.1.1.4.1 ACNE**

L'acné est un désordre inflammatoire des follicules pilo-sébacés (OMS, 2014).

Il débute par une obstruction des glandes sébacées, soit par une accumulation de sébum dans le follicule, soit par l'application de substances variées. Un comédon se forme alors et évolue vers un follicule rompu menant à une inflammation de la peau (OMS, 2014).

L'acné peut survenir suite à une exposition à des substances chimiques variées ou des facteurs environnementaux (physique ou mécanique). Suivant la cause, plusieurs types d'acné se différencient (Tableau 8). Les principales substances susceptibles d'induire cette pathologie sont citées dans le Tableau 8.

#### **3.1.1.4.2 DESORDRES PIGMENTAIRES**

Les désordres pigmentaires correspondent à une modification pigmentaire de la peau, allant de la perte de pigmentation (leucoderme) à l'hyperpigmentation (mélanose). Le leucoderme est réversible si l'exposition s'arrête très rapidement après l'apparition des symptômes. Cependant, lorsqu'ils surviennent dans le cadre professionnel, il s'agit le plus souvent de mélanose (OMS, 2014).

L'hyperpigmentation est due à une augmentation de production de mélanine (facteur de couleur, responsable de la couleur de la peau) par les mélanocytes préexistants ou leur prolifération. A l'inverse, certaines substances chimiques sont capables de détruire spécifiquement les cellules productrices de mélanine (OMS, 2014).

Les principales substances chimiques susceptibles d'induire un désordre pigmentaire sont citées dans le Tableau 8.

#### **3.1.1.4.3 CANCERS DE LA PEAU**

Le cancer est une pathologie caractérisée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive et anarchique. Ces cellules dérégulées finissent par former une masse cellulaire appelée tumeur.

<sup>3</sup> Génotoxicité : Un terme générique qualifiant tous les types de lésions de l'ADN ou des chromosomes (cassures, délétions, adduits, liaisons et modifications de nucléotides, réarrangements, mutations génétiques, aberrations chromosomiques et aneuploïdies).

<sup>4</sup> Clastogénicité : Effet provoqué par une substance clastogène qui induit des aberrations chromosomiques structurales (fragmentation du support de l'information génétique) dans des populations cellulaires ou des organismes (LD OCDE, 487).

<sup>5</sup> Cancérogénicité : L'apparition ou l'augmentation de la fréquence de survenue de cancer.

Il existe principalement trois types de cancer de la peau qui touchent chacune des cellules de la peau différentes.

- Mélanome : Mélanocytes responsable de la production du pigment de la peau.
- Carcinome basocellulaire : Cellules basales présentent dans la couche la plus profonde de l'épiderme.
- Carcinome spinocellulaire : Cellules squameuses présentent dans les couches supérieures de l'épiderme.

L'exposition au soleil reste la principale cause des cancers de la peau. Toutefois, certaines substances sont également susceptibles d'induire ces effets, et sont citées dans les substances chimiques susceptibles d'induire un désordre pigmentaire sont citées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Principales substances induisant un effet local suite à une exposition cutanée (d'après OMS, 2014).

	Altérations cutanées	Réactions immunologiques
<b>Dermatite de contact</b>	Engrais, pesticides, produits de nettoyage, désinfectants, savons, solvants, collessolvants, Savons, détergents et solvants	Petites molécules qui ont déjà pénétrés la peau (haptènes) Liste classes chimique et substances (Haz-Map : NLM, 2012) Consommateurs : Nickel, Cobalt, fragrances, constituants du caoutchouc, colorants capillaire, conservateurs, médicaments
<b>Urticair de contact</b>	Aliments, conservateurs, fragrances, produits d'origine animale ou végétale, métaux, et latex de caoutchouc.  Souvent faible masse moléculaire (traverse barrière cutanée) Baume du Pérou, acide benzoïque, alcool cinnamique, aldéhyde cinnamique, acide sorbique, et diméthylsulfoxyde.	Professionnelle : latex de caoutchouc Certains antibiotiques, certains métaux (Platinum, nickel), parabènes, acides benzoïque, acide salicylique, ...
<b>Acné</b>	Huile : Pétrole et ses dérivés Goudron de houille : huile de goudron de houille, créosote Chloracné : composés aromatiques halogénés Cosmétiques : lanoline, vaseline, huiles végétales, stéarate de butyle, alcool laurique, acide oléique	
<b>Désordre pigmentaire</b>	Catéchols alkyles, les quinones, les thiols	
<b>Réactions photo-induite</b>	Activé par UV-A (320-400nm) Ils ont au moins une double liaison raisonnante, un cycle aromatique, et peuvent absorber l'énergie radiante.  Foucoumarines comme le 8-methoxypsoralène, HAP (anthracène, acridine, phénanthrène), tétracyclines, phénothiazines et thiazines Produits du goudron	Salicylanilides halogénés, sulfolides, les dérivés de la coumarine, des composants de protection solaire (glycérol, acide p-aminobenzoïque) et plusieurs produits végétaux
<b>Cancer de la peau</b>	Radiation ionisante, quelques métaux, HAP, ... Mélanome : PCB, chlorure de vinyle, radiation UV, ... Carcinome spinocellulaire : HAP, huiles minérales non raffinées	

### 3.1.2 EFFETS SYSTEMIQUES

Un effet systémique est un effet qui se développe dans des organes et/ou tissus différents de celui de premier contact avec l'organisme. Il concerne donc des substances ayant la capacité d'être absorbées puis de se distribuer au travers de l'organisme.

Différents types d'effets systémiques peuvent être induits soit lors d'effet allergisant soit lorsque la substance passe la barrière cutanée. La quantité de substances absorbées par cette voie contribue à la dose interne. L'effet systémique est alors de nature similaire à celui qui pourrait survenir lors d'une exposition par les autres voies d'exposition (OMS, 2014) sous réserve de la capacité d'absorption par chacune des voies considérées. Dans la mesure où ces effets ne sont pas spécifiques d'une exposition cutanée, ils ne sont pas détaillés ici. L'élément essentiel à ce niveau est la connaissance de la capacité de la substance à passer la barrière cutanée et la quantification de ce qui est réellement absorbée pour évaluer la dose interne et/ou la part relative de cette voie à la dose par rapport aux autres voies d'exposition (cf § 2.4.1.).

#### 3.1.2.1 EFFETS A SEUIL

Les substances chimiques "**à seuil**" sont des substances pour lesquelles il n'est pas observé d'effet néfaste en dessous d'une certaine dose administrée. Cette catégorie recouvre essentiellement les effets systémiques y compris les effets sur la reproduction, et les substances cancérigènes non génotoxiques.

Ces effets peuvent être observés pour des expositions courtes et/ou uniques ou des expositions répétées allant de quelques jours d'exposition à la vie entière. La mesure de la dose interne est réalisée comme décrit en annexe II et III par différentes méthodes *in vivo* et/ou *in vitro*. Les effets systémiques pour des expositions court terme peuvent également être identifiés lors de la période d'observation au cours de la réalisation des tests d'évaluation des effets cutanées (Lignes directrices OCDE 404, 406, 429, 442A, B) décrites précédemment.

Pour des expositions de durées plus longues, plusieurs lignes directrices sont développées pour les expositions par voie orale ou par inhalation et pourraient être utilisées pour des expositions cutanées mais en pratique cette approche n'est presque jamais retenue.

#### 3.1.2.2 EFFETS SANS SEUIL

Les substances chimiques "**sans seuil**" sont des substances pour lesquelles un effet peut apparaître quelle que soit la dose administrée, ce qui les rend particulièrement préoccupantes. Cette catégorie concerne principalement les cancérigènes génotoxiques.

Il s'agit de substances pour lesquelles le mécanisme de genèse des cancers passe par réaction directe avec l'ADN des cellules.

A noter, que ces mécanismes sont également retrouvés au niveau local dans la genèse des cancers de la peau décrits précédemment.

## 3.2 DETERMINATION DE LA RELATION DOSE/EFFET : VALEURS DISPONIBLES ET LEURS METHODES DE CONSTRUCTION

L'établissement de la relation dose effet varie en fonction du type d'effet :

**Pour les effets systémiques**, cette étape caractérise de manière quantitative la relation entre la dose d'une substance administrée ou reçue et l'incidence d'un effet néfaste dans la population exposée. Cette relation est spécifique d'une d'exposition et s'exprime généralement, pour un effet à seuil, par un NOAEL<sup>6</sup> (« No Observable Adverse Effect Level »), un LOAEL<sup>7</sup> (« Low Observable Adverse Effect Level ») ou par un BMD<sup>8</sup> (« Benchmark Dose »). Elle peut permettre par la suite

<sup>6</sup> La NOAEL est un point expérimental qui correspond à la plus haute dose testée qui peut être administrée sans observer d'augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif chez le groupe exposé par rapport au groupe témoin (N. Bonvallot et F. Dor, 2002).

<sup>7</sup> Le LOAEL est également un point expérimental, il correspond à la plus faible dose testée à partir de laquelle est observé une augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif chez le groupe exposé par rapport au groupe témoin (N. Bonvallot et F. Dor, 2002).

<sup>8</sup> La BMD est une dose produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse donné par rapport à un groupe témoin (ANSES, 2015).

d'établir un repère de risque en toxicologie comme une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) utilisée pour la population générale ou une Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (VLEP) utilisée chez le travailleur.

En revanche **pour les effets locaux**, les tests ne permettent pas de caractériser le danger de manière quantitative, excepté dans le cas particulier de la sensibilisation cutanée et sous réserve de données spécifiques. L'approche est donc essentiellement qualitative : les tests permettant la classification et l'étiquetage des substances.

### 3.2.1 VALEURS POUR LA POPULATION GENERALE : VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE (VTR)

- **Définitions**

Une valeur toxicologique de référence, est une valeur qui permet d'établir une relation entre la dose ou concentration d'exposition et l'absence d'effet c'est-à-dire les niveaux pour lesquels aucun effet néfaste n'est attendu.

Les VTR sont construites à partir d'études toxicologiques ou épidémiologiques établissant des relations quantifiées entre des niveaux d'exposition et des effets. La connaissance de l'ensemble des données relatives à la substance permet la prise en compte des incertitudes scientifiques et la protection des individus en tenant compte des sous-populations sensibles.

Ces valeurs permettent de faire une évaluation du risque par comparaison avec les niveaux d'exposition estimés ou mesurés. Selon le mécanisme d'action de la substance deux types de valeurs peuvent être déterminées des VTR « à seuil » ou « sans seuil » d'effet.

Une **VTR à seuil** est la quantité d'un produit, ou sa concentration dans l'air, à laquelle un individu peut être exposé sans constat d'effet néfaste sur une durée déterminée. Elle correspond donc à un niveau d'exposition en deçà duquel il n'est pas attendu d'effet sanitaire dans la population humaine exposée.

La **VTR sans seuil** est définie comme la dose, ou sa concentration, de la substance pour laquelle une probabilité de survenue de l'effet est établie. Elle correspond donc à la probabilité supplémentaire de survenue de l'effet sanitaire par unité d'exposition.

- **Organismes développant ces valeurs**

Il existe plusieurs organismes nationaux et internationaux qui développent des valeurs toxicologiques de référence. En France, les recommandations en termes d'évaluation des risques sanitaires préconisent de considérer en première intention les valeurs nationales développées par l'ANSES puis celles des organismes cités par la note d'information de la Direction Générale de la Santé (DGS/EA1/DGPR/2014/307 : l'United States –Environmental Protection Agency (**US-EPA**), l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (**ATSDR**) l'Organisation Mondiale de la Santé/ International Program on Chemical Safety (**OMS/IPCS**), **Santé Canada**, le Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (**RIVM**), Office of Environmental Health Hazard Assessment (**OEHHA**) ou l'European Food Safety Authority (**EFSA**). Lorsque plusieurs valeurs sont disponibles, il est nécessaire de retenir celle qui est la plus pertinente. A cet effet, l'ANSES et l'INERIS réalisent des choix de VTR selon leur méthode d'analyse (ANSES, 2012 ; INERIS, 2016) en suivant les recommandations de la note de DGS (2014).

Depuis peu au niveau européen l'European Chemicals Agency (ECHA) dans le cadre de ses activités en tant qu'Agence compétente pour les produits chimiques au travers des travaux d'expertises de son comité d'évaluation des risques (« Risk Assessment Committee » ou RAC) développe des valeurs pouvant être considérées au même titre que les autres valeurs toxicologiques de référence. Cet organisme dispose également de guides méthodologiques spécifiques (ECHA, 2012). La méthode suivie est décrite au §4.3.

Ces valeurs sont surtout développées pour des expositions par voie orale ou inhalation.

A notre connaissance, il n'existe pas de valeur développée pour des expositions cutanées à l'exception de celles développées par les industriels dans le cadre de la mise en œuvre de la réglementation Reach. Deux types de valeurs peuvent être développées pour des effets :

- à seuil appelée Dose sans effet néfaste (DNEL),
- sans seuil appelée Dose d'effet minimum (DMEL).

Dans ce cadre, les valeurs développées ne sont pas détaillées ici mais sont présentées au §4.3 et reposent le plus souvent sur une extrapolation voie à voie à partir de la dose pour une exposition voie orale. Ces valeurs développées par les industriels ne sont pas considérées comme des VTR au sens strict du terme car elles ne sont pas issues d'un groupe de travail d'experts spécialisés.

D'autres organismes développent également des VTR ou des valeurs peuvent être développées et faire l'objet de publication (INERIS, 2016).

### 3.2.2 VALEURS POUR LE TRAVAILLEUR : VALEURS LIMITES D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Les voies d'expositions professionnelles majoritaires sont l'inhalation et la voie cutanée.

- **Définitions**

Deux types de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) sont généralement développés, elles protègent essentiellement des expositions par inhalation :

**Durée d'exposition courte** : Les valeurs se rapportent à une durée de référence de 15 minutes (sauf indication contraire).

Jusqu'à présent les valeurs utilisées en France étaient les Valeurs Limites d'Exposition (VLE) qui étaient des valeurs plafond. Ces valeurs sont remplacées par les Valeurs Limite Court Terme (VLCT) qui sont des valeurs destinées à protéger des effets de pics d'exposition. Ces deux types de valeurs sont considérées comme équivalents.

**Durée d'exposition longue** : Les valeurs visent à protéger la santé des travailleurs exposés à une substance 8h/j, 5j/sem., 48 sem./an pendant 40 ans. En France, elles portent le nom de VME ou VLEP-8 h.

Selon les organismes d'autres valeurs ou mentions peuvent être proposées. Ainsi en France, l'ANSES peut développer :

- une **valeur plafond** : définie comme la limite de la concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment de la journée.
- une **mention peau** : est proposée lorsqu'il est mis en évidence qu'une exposition cutanée peut contribuer de manière significative à la dose interne de la substance.

- **Organismes développant ces valeurs**

Au niveau européen, la notion de valeur limite est actuellement définie par la directive 98/24/CE du 7 avril 1998. Un comité d'experts européen (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits ou SCOEL) est chargé de l'élaboration de valeurs limites d'exposition professionnelles. Deux types de valeurs existent les valeurs contraignantes et les valeurs indicatives selon leur statut réglementaire.

De nombreux pays disposent d'organismes nationaux développant leur propre valeur. En France, c'est l'ANSES qui a en charge le développement de nouvelles valeurs.

- **Éléments à prendre en compte et valeurs existantes pour des expositions cutanées**

La prise en compte de l'exposition cutanée chez le travailleur a longtemps été sous-estimée ou négligée, elle est maintenant intégrée sous différentes formes par un certain nombre d'organismes (SCOEL, NIOSH, ACGIH ou MAK).

Comme le rappelle l'ANSES (2010), l'absence de mention peau n'indique pas forcément l'absence de risque par exposition cutanée mais peut simplement refléter le manque de données pertinentes pour une substance. De plus, l'analyse des éléments disponibles montre que :

- l'absorption cutanée de gaz et de vapeurs est de peu d'importance par rapport à l'absorption pulmonaire au niveau de la VLEP,

- le contact direct de la peau avec des liquides hautement volatils, à bas point d'ébullition n'entraîne pas une absorption cutanée notable, du fait de l'évaporation rapide du liquide,
- les solides et les liquides ayant un point d'ébullition supérieur à la température ambiante et une faible pression de vapeur peuvent entraîner une exposition de la peau non seulement par contact direct, mais aussi par le dépôt d'aérosols sur la peau.
- La peau des mains, des avant-bras, du visage et du cou entre en contact avec un volume d'air beaucoup plus important que le volume inhalé au cours d'une journée de travail. C'est pourquoi, dans certaines circonstances, un dépôt même faible peut entraîner une augmentation significative de la charge corporelle.

Ainsi, en France, la mention peau :

- Concerne l'absorption cutanée de la substance,
- n'est prise en compte que par comparaison avec l'inhalation à un niveau d'exposition équivalent à la VLEP,
- n'est attribuée que si l'absorption cutanée conduit à une augmentation significative de l'exposition et qu'elle entraîne un effet systémique,
- ne concerne pas les effets directs sur la peau des substances ayant un effet irritant, corrosif ou sensibilisant.

Le développement de cette mention tient compte des données qualitatives et quantitatives. Concernant les méthodes quantitatives, il est recherché si sont disponibles :

- la mesure directe de l'absorption cutanée chez l'homme ou l'animal à l'aide de modèle *in vivo* ou *in vitro* de flux à travers la peau,
- la dose absorbée par la peau qui peut être appréhendée par la quantité de substance en contact direct avec la peau par unité de surface
- la quantité de substance absorbée après exposition des mains et avant-bras (2 000 cm<sup>2</sup>) pendant 1 h qui doit contribuer à plus de 10 % de la dose systémique absorbée par inhalation sur une journée de travail de 8 h en considérant l'absorption pulmonaire de 50 % et un volume d'air inspiré de 10 m<sup>3</sup>,

Pour les substances sans seuil d'effet (cas du cancer), la concentration retenue est celle induisant un excès de risque de 10<sup>-4</sup>.

### 3.2.3 BILAN DES VALEURS EXISTANTES ET DES MANQUES

#### Valeurs pour la population générale

Concernant les valeurs développées pour la protection de la population générale, il existe des méthodes complètes concernant la prise en compte des expositions par voie orale et par inhalation. A notre connaissance, il n'existe aucune valeur pour des expositions par voie cutanée hormis celles développées par les industriels dans le cadre de réglementation Reach.

#### Valeurs pour les expositions professionnelles

Si les effets pris en compte concernent essentiellement les expositions par inhalation, depuis quelques années la prise en compte des expositions cutanées s'est développée notamment en France avec le développement de la mention « peau », qui est informative, sans toutefois être associée à une valeur pouvant entrer dans un calcul de risque.

## 4 METHODES D'EVALUATION DU RISQUE SELON LES CONTEXTES REGLEMENTAIRES

Différentes méthodes existent en fonction de la nature du contaminant physique, chimique ou micro-organique. Concernant le calcul de risque pour les substances chimiques, deux approches sont distinguées en fonction de la nature de l'exposition issue soit d'une exposition environnementale soit d'un produit commercial :

**Pour les expositions environnementales**, une identification des expositions est menée en fonction de la connaissance de la source de contamination. Le risque est calculé en tenant compte de l'incidence des effets dans la population en fonction des conditions d'exposition définies.

**Pour les produits commerciaux**, les différentes réglementations imposent généralement la caractérisation des dangers de la substance active puis la caractérisation des risques du mélange final commercialisé (produit) pour un usage défini.

La caractérisation des risques permet de statuer sur la mise sur le marché :

- Autorisation ou avis favorable à la mise sur le marché.
- Autorisation sous conditions ou avis favorable avec restrictions (mode et précautions d'utilisation, ...) permettant d'atténuer le risque.
- Interdiction ou avis défavorable à la mise sur le marché.

Les modalités diffèrent selon la réglementation concernée.

## 4.1 COSMETIQUES

Un produit cosmétique correspond à « toute substance<sup>9</sup> ou tout mélange<sup>10</sup> destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » (UE, 2013).

### 4.1.1 DEMARCHE GENERALE

La mise sur le marché des produits cosmétiques à destination des utilisateurs finaux, c'est-à-dire des consommateurs ou des professionnels, est régie par le règlement (CE) 1223/2009. Selon cette réglementation, les produits cosmétiques devraient être sûrs pour la santé humaine lors d'une utilisation dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles. Une évaluation de la sécurité du produit cosmétique est ainsi menée de manière classique, avec quelques caractéristiques (UE, 2013) :

- **Interdiction de l'expérimentation animale**

Dans toutes les réglementations, il est recommandé de limiter l'expérimentation animale, mais la réglementation cosmétique va plus loin. Aujourd'hui, l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques doit être réalisée sans mener de test sur des animaux de laboratoire. Toutefois, cette interdiction ne s'applique pas directement pour les substances concernées par d'autres réglementations.

- **Insistance sur les effets locaux**

Lors de l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques, une attention particulière doit être portée sur la toxicité locale, la sensibilisation et, lorsque la substance ou le produit cosmétique absorbe les UV, sur la photo-toxicité (UE, 2013).

- **Evaluation de la sécurité des substances**

Chaque produit cosmétique est considéré comme une combinaison de substances<sup>11</sup>. Ainsi il est généralement accepté que l'évaluation de la sécurité d'un produit cosmétique puisse être réalisée par la vérification de la toxicité de chacune des substances, sous réserve de la disponibilité de données sur leurs effets toxicologiques les plus pertinents. Des tests complémentaires relatifs aux produits finis peuvent être réalisés en complément si nécessaire, notamment dans les situations suivantes :

---

<sup>9</sup> C'est un élément chimique et ses composés à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ou modifier sa composition.

<sup>10</sup> C'est un mélange composé de deux substances ou plus.

<sup>11</sup> Généralement les produits cosmétiques se composent d'un ou plusieurs principes actifs et de facilitateurs de l'absorption cutanée (excipients et amplificateurs de la pénétration de certaines substances).

Interactions des substances : Une attention particulière doit être accordée à l'interaction des substances. En effet, certaines substances sont susceptibles d'augmenter la pénétration cutanée et/ou l'irritation cutanée (solvants organiques, composés acides, ...), d'autres peuvent réagir ensemble et former de nouvelles substances, enfin, certaines ont un potentiel toxicologique revendiqué comme décroissant (UE, 2013). Pour ces raisons, des tests supplémentaires peuvent être effectués.

Limitation des essais : Les tests sur animaux et les méthodes alternatives peuvent être limités pour prédire un effet toxique. Par conséquent, un test de compatibilité avec des volontaires, confirmant qu'il n'y a pas d'effets nocifs lorsque le produit cosmétique est appliqué pour la première fois sur des membranes ou peaux humaines, peut être nécessaire scientifiquement et éthiquement. Cela est souvent le cas lorsqu'une évaluation approfondie a été réalisée et qu'aucun effet indésirable n'est attendu dans les conditions d'utilisations (SCCS/1564/15, 2015).

#### 4.1.1.1 IDENTIFICATION ET CARACTERISATION DES DANGERS

L'identification et la caractérisation des dangers liés aux **substances** sont basées à la fois sur les données préexistantes, obtenues par une revue de la littérature et des rapports disponibles, et sur les tests effectués lorsque leur mise en œuvre est nécessaire.

- **Effets systémiques** : Pour chaque substance, le profil toxicologique peut permettre de caractériser le danger par une NOAEL.
- **Effets locaux** : Le profil toxicologique d'une substance ne permet pas de caractériser ses éventuels effets locaux. En revanche, il est possible de classer ces effets en fonction du degré de l'effet observé.
- **Particularité des substances sensibilisantes** : A partir des données animales ou humaines (LNNA<sup>12</sup> ou HRIPT<sup>13</sup>), la sensibilisation peut être objectivée par une dose à laquelle l'induction de la sensibilisation n'est pas attendue (NESIL ou « No Expected sensitisation Induction Level »). Une caractérisation du danger peut alors être réalisée par le calcul du « niveau d'exposition acceptable » (AEL ou Acceptable Exposure Level) (annexe V).

#### 4.1.1.2 CARACTERISATION DE L'EXPOSITION

##### Exposition cutanée

L'exposition aux produits cosmétiques se fait principalement par la voie cutanée. L'estimation de cette exposition journalière est fonction des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation du produit fini (fréquence, dose, surface d'application, ...), mais également du facteur de rétention<sup>14</sup>, selon que le produit soit « à rincer » ou « sans rinçage ». Pour cela, le SCCS<sup>15</sup> a reporté dans un document guide plusieurs données de l'utilisation personnelle de produits cosmétiques issues d'études sur des consommateurs de différents états-membres de l'Europe (SCCS/1564/15, 2015).

- **Pour les effets systémiques**, la dose d'exposition systémique (SED) exprimée en  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$  est considérée. Elle peut être calculée grâce aux données relatives à l'absorption cutanée (annexe V).

<sup>12</sup> Le LLNA (« Local Lymph Node Essai ») ou essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques est un test de sensibilisation cutanée mené sur des animaux de laboratoires.

<sup>13</sup> Le HRIPT (« Human Repeat Insult Patch Test ») est un test clinique mené sur des volontaires en vue de confirmer l'absence de risque de sensibilisation cutanée.

<sup>14</sup> Le facteur de rétention sert à prendre en compte le rinçage et la dilution de certains produits cosmétiques dans le calcul de l'exposition. Un produit « non rincé » aura un facteur de rétention de 1, car la dose appliquée reste en contact avec la peau. En revanche, le gel douche qui est un produit « rincé », a un facteur de rétention de 0,01 car une partie de la dose appliquée sur le corps est tout de suite retirée.

<sup>15</sup> Scientific Committee on Consumer Safety. C'est un comité scientifique de la commission européenne.

- **Pour les effets locaux (sensibilisation cutanée)**, l'estimation de l'exposition du consommateur dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles (CEL ou Consumer Exposure Level) est exprimée par unité de peau ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{j}^{-1}$ ) (annexe V).

### **Exposition agrégée**

Toutefois, le consommateur peut également être exposé à la même substance par d'autres voies (inhalée, orale). L'exposition par voie respiratoire peut notamment être importante quand le produit est fait pour être utilisé sous la forme de spray, d'aérosol ou de poudre. (SCCS/1564/15, 2015). Par conséquent, une évaluation de l'exposition agrégée<sup>16</sup> peut être réalisée au cas par cas. Il est recommandé de le faire lorsque l'exposition à la substance ne se fait pas uniquement par les produits cosmétiques, que la voie majeure provient d'une autre source (autres produits, aliments, environnement), et que des données sont disponibles. Les données issues de biomonitoring peuvent alors être utiles pour l'estimer.

### **Cas spécifique des conservateurs**

Les conservateurs sont des substances synthétiques ou naturelles qui sont ajoutés dans de nombreux produits cosmétiques. Ils sont exclusivement ou principalement destinés à empêcher le développement de micro-organismes durant la période d'utilisation du produit. Dans ce cas spécifique, le Scientific Committee on Cosmetic Products and non-food products intended for consumers (SCCNFP<sup>17</sup>) a proposé de calculer l'exposition journalière globale aux conservateurs. Dans ce scénario du pire cas, il est considéré qu'un individu applique quotidiennement tous les produits cosmétiques contenant le même conservateur (SCCNFP/0321/00, 2000).

#### **4.1.1.3 CARACTERISATION DES RISQUES**

**Effets systémiques** : La sécurité des substances est évaluée par le calcul de la marge de sécurité (MoS), c'est à dire par le rapport entre la dose maximale sans effet nocif (NOAEL) au niveau systémique et l'exposition systémique.

Lorsque la MoS est supérieure ou égale à 100<sup>18</sup>, il est admis que la sécurité est garantie. En revanche, lorsque la MoS est inférieure à 100, la marge est insuffisante pour garantir la sécurité du consommateur. Pour rendre l'utilisation de la substance acceptable dans le produit cosmétique, une modification peut être faite :

- Formulation : Diminution de la concentration de la substance dans le produit cosmétique.
- Conditions d'utilisation : Diminution de la quantité et de la fréquence d'utilisation.

**Effets locaux** : Il n'y a pas de dose seuil, cependant lorsqu'un effet local est identifié, cela ne signifie pas que la substance est interdite dans les produits cosmétiques. Par exemple, l'effet corrosif d'une substance peut dépendre de sa concentration dans le produit, du pH, de la présence de substances « neutralisantes », des conditions d'utilisation, de la voie d'exposition, ... (SCCS/1564/15, 2015). Ainsi, l'évaluation de la sécurité est faite selon l'appréciation de l'évaluateur, pour s'assurer que le produit cosmétique est sûr.

**Particularité des substances sensibilisantes** : Pour les substances sensibilisantes ayant une dose à laquelle l'induction de la sensibilisation n'est pas attendue (NESIL) connue (annexe V), le risque peut être jugé comme acceptable ou inacceptable :

- Consumer Exposure Level (CEL)  $\leq$  Acceptable Exposure Level (AEL) : Acceptable  
Si l'estimation de l'exposition du consommateur est inférieure ou égale au niveau d'exposition acceptable, alors la concentration de la substance dans le produit est considérée comme acceptable.
- CEL > AEL : Inacceptable

<sup>16</sup> L'exposition agrégée englobe l'ensemble des voies d'exposition (cutanée, inhalée, orale).

<sup>17</sup> The Scientific Committee on Cosmetic Products and non-food products intended for consumers : c'est un ancien comité scientifique de la commission européenne, devenu le SCCP en 2004, puis le SCCS en 2009.

<sup>18</sup> La NOAEL est généralement caractérisée chez les animaux. Dans ce cas, cette dose peut être différente pour l'homme. Ainsi, des facteurs d'incertitudes sont adjoints à la NOAEL : la valeur de 100 correspond à la prise en compte de la variabilité inter-espèce et intra-espèce ( $10 \times 10 = 100$ ).

Si l'estimation de l'exposition du consommateur est supérieure au niveau d'exposition acceptable, alors la concentration de la substance dans le produit n'est pas considéré comme acceptable.

#### **4.1.1.4 AVIS RELATIF A LA MISE SUR LE MARCHÉ**

En tenant compte de l'utilisation des produits cosmétiques dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles qui devrait théoriquement être exempte de risque, l'avis peut être :

- Favorable à la mise sur le marché du produit
- Favorable à la mise sur le marché du produit avec restrictions (précautions d'emploi, tests complémentaires à réaliser, ...)
- Défavorable à la mise sur le marché du produit

Cet avis peut être modulé en fonction des populations concernées, notamment pour les populations sensibles (par exemple, les enfants de moins de 3 ans).

#### **4.1.2 CAS DES ENFANTS**

Les enfants constituent un groupe de population vulnérable. Si les produits cosmétiques qui leur sont dédiés sont soumis à la même réglementation que ceux pour adultes, les enfants de moins de 3 ans présentent toutefois quelques singularités. La peau est presque mature à la naissance à l'exception des prématurés, mais le rapport entre la surface et la masse corporelle évolue avec l'âge. A la naissance, ce rapport est 2,3 fois supérieur à celui calculé à l'âge adulte. Ainsi pour les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ANSM recommande de prendre en compte le rapport entre la surface et la masse corporelle (AFSSAPS, 2010) :

- Soit au niveau du calcul de la sécurité : Ajout d'un facteur de sécurité.
- Soit au niveau du calcul d'exposition : Extrapolation aux enfants de la quantité appliquée aux adultes.

##### Cas des produits pour le siège :

Ce site d'application peut potentialiser l'absorption des substances par voie cutanée de par ses caractéristiques (milieu occlusif et humide, surface non négligeable, faible épaisseur de l'épiderme des zones génitales, fréquence d'application importante et épiderme souvent altéré). Selon le SCCS, pour évaluer l'exposition à ce niveau il est recommandé d'appliquer le scénario du pire cas (absorption de 100%, surface d'application de 10% de la surface corporelle, et une fréquence d'application journalière de 6). Cependant, un facteur de sécurité supplémentaire n'est pas nécessaire (SCCS/1564/15, 2015).

##### Cas des produits « à rincer » :

Pour les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, un facteur de rétention de 10 % est utilisé. Ce dernier est supérieur à celui appliqué pour les produits cosmétiques « à rincer » destinés aux adultes, qui est jugé comme insuffisant pour protéger les enfants selon l'ANSM (AFSSAPS, 2010).

#### **4.1.3 CAS DES ALLERGENES**

Plus de 2 500 substances parfumantes sont utilisées dans les parfums ou les biens de consommation parfumés (SCCS/1459/11, 2011). Certaines d'entre elles sont susceptibles de provoquer une dermatite de contact allergique. En 1999, 26 fragrances ont été recensées et identifiées comme ayant un potentiel allergisant (substances chimiques susceptibles d'induire un désordre pigmentaire. Elles sont citées en annexe V. Depuis, pour informer les consommateurs et réduire l'incidence des réactions allergiques, leur présence dans les produits cosmétiques doit être mentionnée lorsque :

- supérieure à 10 ppm (0,001%) pour les produits non-rincés,
- supérieure à 100 ppm (0,01 %) pour les produits rincés (SCCS/1564/15, 2015).

Les substances sensibilisantes ne sont donc pas interdites dans la formulation des produits cosmétiques. Selon les études disponibles, il existerait un niveau d'exposition aux substances sensibilisantes en dessous duquel la majorité des consommateurs tolérèrent le produit : 0,01% dans les produits cosmétiques. D'après le SCCS ce niveau d'exposition serait suffisant pour prévenir la survenue d'effets pour la majorité des individus, même ceux allergiques (à l'exception de données contraires) (SCCS/1459/11, 2011).

#### **4.1.4 CAS DES NANOMATERIAUX DANS LES COSMETIQUES**

Les nanomatériaux sont des matériaux insolubles ou bio-persistants, fabriqués intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes ou une structure interne, contenues sur une échelle de 1 à 100 nm (règlement 1223/2009/CE). Ils peuvent différer des substances chimiques conventionnelles par leurs propriétés physico-chimiques, leurs comportements toxicocinétiques et leurs interactions avec les entités biologiques (SCCS/1484/12, 2012).

L'évaluation du risque lié aux nanomatériaux ne diffère pas grandement de celle réalisée pour les substances, si ce n'est qu'elle doit prendre en considération leurs caractéristiques. Elle est orientée en fonction de leur absorption, de leur forme lorsqu'ils atteignent la circulation systémique et de leurs effets locaux.

## **4.2 MEDICAMENTS**

Un produit médical est défini comme toute substance ou combinaison de substances, présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter ou de prévenir les pathologies chez l'homme ou comme toute substance ou combinaison de substances qui peut être utilisée ou administrée à l'homme soit dans l'objectif de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ou de réaliser un diagnostic médical (article L5111-1 du Code de la Santé Publique).

Les substances sont d'origine humaine, animale, végétale ou chimique. Le médicament ou produit médical est généralement constitué d'une substance active (ou plusieurs) et d'un ou plusieurs excipients. Il est adapté aux différentes catégories d'utilisateurs. L'utilisation des médicaments est le plus souvent associée à une prescription médicale pour un individu et est adaptée à sa physiologie (i.e. médicaments pédiatriques) et sa pathologie. Les activités relatives aux médicaments sont gérées par l'Agence Européenne des produits de médecine (« European Medicines Agency ») relayé au niveau français par l'ANSM.

### **4.2.1 DEMARCHE GENERALE**

La démarche générale d'évaluation des produits médicaux est maintenant décrite au niveau européen notamment sur les points relatifs à la pharmacovigilance (Directive 2010/84/EU). Elle est basée sur l'évaluation des effets pharmaco-toxicologiques et cliniques. Les substances actives sont des substances pour lesquelles un effet bénéfique est attendu pour la santé humaine sur le principe de l'évaluation du rapport bénéfice/risque qui est mené de manière qualitative.

Le bénéfice est calculé en termes d'intérêt thérapeutique et donc de santé publique auxquels s'ajoutent des critères d'amélioration de la qualité de vie ou pharmaco-économiques. Ce calcul tient compte notamment de la pathologie concernée. Le risque est évalué du point de vue de la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit médical vis-à-vis des patients ou de la santé publique par les activités de pharmacovigilance. Le risque prend en compte les effets indésirables ou inattendus qui peuvent survenir lors de leur utilisation normale et ceux pouvant survenir lors d'utilisations inappropriées ou abusives. Ces effets sont recherchés dès les premières phases de développement jusqu'à sa commercialisation et tout au long de son utilisation. Ainsi les effets indésirables sont recherchés dès les premières étapes du développement du médicament au moyen de méthodes *in silico* ou *in vitro* puis *in vivo* chez l'animal, ensuite des essais cliniques seront mis en place si les résultats des étapes précédentes n'ont pas révélé d'effets empêchant la poursuite du développement. Les événements pour lesquels le taux d'occurrence varie au cours d'une longue période d'exposition doivent être caractérisés en tenant compte de leur sévérité et de leur importance dans l'évaluation de ratio bénéfice/risque. L'évaluation de la sécurité au cours de l'essai clinique pendant la phase de développement d'un produit médical ne cherche pas à déterminer les effets néfastes rares comme par exemple ceux dont l'occurrence est inférieure à 1 pour 1 000 patients. La recherche de ces effets se poursuit après la mise sur le marché et peut permettre d'identifier des effets néfastes rares qui n'auraient pas été observés précédemment.

- **Circonstances d'exposition cutanée**

Les produits médicaux peuvent être administrés par voie orale ou inhalation mais également par injection ou par application locale à différents niveaux comme les muqueuses digestives, vaginales ou oculaires. L'administration cutanée reste une voie la plus souvent limitée au traitement des effets locaux de type douleurs et inflammation et au traitement des affections cutanées de type dermatite, psoriasis...

Dans le cas particulier des produits médicaux à usage local, l'absorption doit être évaluée pour identifier si l'utilisation est possible sur peau lésée. Uniquement s'il est prouvé que l'absorption dans ces conditions est négligeable, il est possible de ne pas réaliser d'essais pour des expositions à doses répétées et d'essais chez le fœtus et sur la fonction de reproduction.

Si au contraire l'absorption systémique est démontrée lors d'essais thérapeutiques, les essais de toxicité doivent être considérés.

Dans tous les cas, des essais de tolérance locale doivent être pratiqués après des applications répétées avec une attention particulière concernant les examens histologiques et le potentiel de sensibilisation et cancérigène.

Une ligne directrice permet une démarche adaptée dans le cas particulier des expositions cutanées aux corticoïdes. Elle est basée sur l'évaluation de l'absorption cutanée, de l'efficacité et de l'élimination notamment par comparaison avec les données connues sur différents corticoïdes. Elle considère ensuite les effets indésirables sur la base des effets locaux et des effets systémiques. Les effets systémiques sont considérés comme négligeables chez les adultes mais peuvent survenir chez les enfants du fait d'un rapport surface/poids corporel élevé et de la création non intentionnelle d'effet occlusif au niveau des couches. Ces effets indésirables sont généralement retrouvés lors d'une augmentation de la pénétration cutanée et pour des substances très actives. Les effets locaux sont donc essentiellement considérés comme l'effet irréversible le plus souvent rencontré.

#### **4.2.2 CAS DES ENFANTS**

De manière générale, les programmes de développement pédiatriques sont très limités en termes de nombre de patients. L'évaluation des risques pour les effets systémiques et locaux est donc dérivée des données chez l'adulte ou d'autres groupes cibles chez les enfants. Les données pharmacocinétiques sont utilisées pour extrapoler l'efficacité clinique pour les enfants à partir des données chez l'adulte de même que pour les différentes classes d'âge chez l'enfant.

Comme précisé ci-dessus, chez l'enfant il faut tenir compte dans le cas des expositions cutanées d'un rapport surface/poids corporel élevé et de l'utilisation non intentionnelle d'effet occlusif au niveau des couches qui peuvent augmenter le passage cutané.

#### **4.2.3 CAS DES MELANGES**

Dans le cas d'utilisation de plusieurs produits médicaux, il est nécessaire de tenir compte des interactions qui font l'objet d'une liste mise à jour fréquemment. De plus les effets au niveau des cytochromes sont recherchés.

### **4.3 SUBSTANCES CHIMIQUES (REACH)**

Le règlement européen REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals) est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2007 au sein de l'Union Européenne. Ce règlement vise à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement ainsi que la libre circulation des substances, telles qu'elles ou contenues dans des mélanges ou des articles, tout en améliorant la compétitivité et l'innovation. Il est également destiné à promouvoir le développement de méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances.

Ce règlement s'applique à tous les industriels fabriquant ou important une substance en quantités égales ou supérieures à 1 tonne. Ils doivent dans ce cas réaliser un dossier d'enregistrement dont le niveau d'exigences en termes d'informations physicochimique, toxicologique et écotoxicologique est dépendante du tonnage annuel. Pour des quantités supérieures à 10 tonnes par an ou pour certaines substances dangereuses, ils doivent collecter ou générer des données sur les substances, et évaluer la façon dont les risques sur la santé humaine et l'environnement peuvent être contrôlés en appliquant des mesures appropriées de gestion de risque. Ainsi, pour toutes les substances qui sont produites ou importées en quantité égale ou supérieure à 10 tonnes par an, une évaluation de la sécurité chimique (CSA) doit être réalisée et fournie dans un rapport de la sécurité chimique (CSR). Par ailleurs, le rapport de la sécurité chimique peut également être requis dans d'autres contextes tels que dans le cas des demandes d'autorisation ou de restriction.

### 4.3.1 DEMARCHE GENERALE

L'évaluation de la sécurité chimique est le processus qui identifie et décrit les conditions dans lesquelles la fabrication et l'utilisation d'une substance sont jugées sûres. Ce processus est divisé en 3 étapes :

- l'évaluation des dangers à partir des données pertinentes collectées ou générées sur la substance qui visent à déterminer une dose dérivée sans effet (DNEL) ou une dose dérivée avec effet minimum (DMEL),
- l'évaluation de l'exposition selon les usages et les catégories de substances liés aux *scenarii* d'exposition afin de couvrir les étapes du cycle de vie de la substance, et,
- la caractérisation des risques où les niveaux d'exposition sont comparés avec les seuils déterminés (DNEL/DMEL).

Les risques sont considérés comme étant maîtrisés aux termes de REACH lorsque les niveaux d'exposition de la substance sont inférieurs aux seuils jugés sûrs, tant pour les êtres humains que pour l'environnement. Pour les effets sans seuil, les émissions et les expositions doivent être réduites au minimum ou évitées pour que les risques soient considérés comme étant maîtrisés.

- **Collecte et/ou génération de données**

L'évaluation des dangers commence en tout premier lieu par la collecte des informations disponibles sur la substance. En effet, conformément au règlement REACH, les déclarants ont l'obligation de collecter et d'évaluer la qualité de toutes les informations pertinentes et disponibles sur les propriétés intrinsèques (physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques) de la substance. Par la suite, selon les informations disponibles, les déclarants peuvent être amenés à réaliser des essais expérimentaux sur la substance afin de répondre aux exigences en matière d'informations (annexes VI à X du règlement REACH) selon le tonnage.

Concernant la voie cutanée, les données systématiquement requises concernent l'irritation/corrosion et la sensibilisation. Pour les autres types d'essais tels que la toxicité aiguë, la toxicité à doses répétées, la toxicité pour la reproduction ou la cancérogénicité, la voie d'administration sectionnée pour réaliser l'essai doit être la voie la plus appropriée, compte tenu de la voie la plus probable d'exposition humaine. Ainsi, c'est au déclarant que revient la sélection de la voie d'exposition selon l'utilisation de la substance.

- **Identification des dangers**

A partir des données collectées ou générées, le déclarant doit évaluer les dangers physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques de la substance et déterminer la capacité de la substance d'entraîner des effets nocifs sur la santé et l'environnement.

L'évaluation des dangers consiste également à déterminer les descripteurs de dose qui est le terme utilisé pour identifier la relation entre un effet spécifique d'une substance et la dose à laquelle il se produit. Il s'agit généralement d'une dose sans effet nocif observée chez l'animal. Les descripteurs de dose sont utilisés ultérieurement pour établir les seuils sans effet sur la santé humaine (DNEL/DMEL).

- Détermination des seuils (DNEL/DMEL)

Sur la base de l'identification des dangers, le déclarant doit définir si possible, les seuils d'exposition.

La dose dérivée sans effet (DNEL) correspond au niveau d'exposition à la substance au-delà duquel les êtres humains ne devraient pas être exposés. La DNEL est spécifique à un schéma d'exposition donné selon :

- la population susceptible d'être exposée (travailleurs, consommateurs ou la population générale voire dans certains cas des sous populations vulnérables tels que les femmes enceintes ou les enfants),
- la durée de l'exposition (aiguë ou chronique),
- le type d'effet (local ou systémique), et,
- la voie d'exposition (orale, inhalation ou cutanée).

Les DNEL sont calculées en divisant le descripteur de dose (tel que le NOAEL ou la BMD) par un facteur global d'évaluation ou d'incertitude. Ce facteur est divisé en plusieurs sous-facteurs destinés à permettre une extrapolation des données de l'animal, à prendre en compte la variabilité de la sensibilité intra-espèce, l'incertitude sur la dose-réponse, la qualité de la base de données,...

Dans le cas d'effets cancérigènes génotoxiques, il est alors nécessaire de déterminer une dose dérivée avec effet minimum (DMEL) qui représente les niveaux d'exposition pour lesquels la probabilité que l'effet nocif identifié se produise dans une population est suffisamment faible pour ne pas donner lieu à des préoccupations. Cette valeur est spécifique d'une voie d'exposition et concerne une exposition vie entière. Deux approches sont possibles pour déterminer ces valeurs : l'approche linéarisée ou l'approche « large assessment factor ». Ces deux approches consistent à appliquer au descripteur de dose un facteur global tel que décrit dans le guide R.8 de l'ECHA (Characterisation of dose [concentration]-response for human health).

- **Circonstances d'exposition cutanée**

Concernant les DNEL établies pour une exposition par voie cutanée, le descripteur de dose utilisé est généralement issu d'études expérimentales de toxicité aiguë, toxicité répétée, de toxicité pour la reproduction ou de cancérigénicité. Selon que l'effet soit local ou systémique, il peut exister deux types de valeur. Un effet local est un effet qui est observé suite au contact direct de la substance avec la peau indépendamment de savoir si la substance se distribue dans l'organisme. Les DNEL pour des effets locaux sont exprimées en mg/cm<sup>2</sup>. Un effet systémique est un effet qui est généralement observé à distance de la zone d'administration, c'est-à-dire après que la substance ait traversé la peau et qu'elle se soit distribuée dans l'organisme. Les DNEL pour des effets systémiques sont exprimés en mg/kg/j.

Dans le cas où aucun descripteur de dose n'est disponible car aucune étude par voie cutanée n'a été réalisée, le règlement REACH propose de réaliser une extrapolation voie à voie pour des effets systémiques en utilisant :

- des modélisations pharmacocinétiques basée sur la physiologie (PBPK), ou,
- une approche prenant en compte l'absorption par voie orale et cutanée chez l'homme et l'animal, ou,
- une approche par défaut.

L'approche utilisant la modélisation PBPK est la plus pertinente mais elle est complexe à mettre en œuvre. En effet, elle nécessite de disposer d'un grand nombre de données relatives à la cinétique de la substance et des compétences particulières en toxicologie, toxicocinétique et modélisation. Cette approche consiste à développer un modèle décrivant mathématiquement la succession des phénomènes anatomiques, physiologiques, physiques, et chimiques impliqués dans le processus complexe de l'absorption, distribution, métabolisme et excrétion. Ces modèles sont capables d'extrapoler de manière relativement pertinente une dose d'exposition orale vers une dose cutanée.

La deuxième approche consiste à extrapoler d'une dose d'exposition orale vers une dose par voie cutanée en prenant en compte la différence d'absorption par voie orale et cutanée chez l'homme et l'animal selon la formule suivante.

$$NOAEL_{cut\ an\ ee\ corrig\ ee} = NOAEL_{orale} \times \frac{ABS_{oral-rat}}{ABS_{cut-rat}} \times \frac{ABS_{cut-rat}}{ABS_{cut-homme}}$$

$$NOAEL_{cut\ an\ ee\ corrig\ ee} = NOAEL_{orale} \times \frac{ABS_{oral-rat}}{ABS_{cut-homme}}$$

ABS<sub>oral-rat</sub> : absorption par voie orale chez le rat

ABS<sub>cut-rat</sub> : absorption par voie cutanée chez le rat

ABS<sub>cut-homme</sub> : absorption par voie cutanée chez l'homme

L'exemple du rat est considéré dans cet exemple mais l'extrapolation peut être réalisée pour d'autres espèces. De plus, d'autres descripteurs de dose peuvent également être utilisés.

En l'absence de donnée d'absorption chez l'animal et/ou l'homme, le règlement REACH propose l'utilisation d'une approche par défaut. Cette dernière consiste alors à considérer que la dose d'exposition par voie orale est identique par voie cutanée. Cette approche est considérée comme conservatrice, basée sur le fait qu'en général, l'absorption par voie cutanée est inférieure à celle par voie orale. Il s'agit donc d'une approche conservatrice.

- **Evaluation de l'exposition**

Lorsque l'évaluation du danger montre que la substance répond à un des critères de classification comme substance dangereuse selon le règlement CLP, une évaluation de l'exposition est exigée pour définir les niveaux d'exposition.

L'évaluation doit couvrir la fabrication et toutes les utilisations identifiées de la substance, ainsi que les différentes étapes du cycle de vie découlant des utilisations identifiées. Pour ce faire, les *scenarii* d'exposition doivent dans un premier temps être établis en considérant les conditions opératoires et les mesures de gestions des risques.

L'évaluation des expositions est réalisée selon une approche itératives à plusieurs niveaux. Le premier niveau consiste à utiliser des modèles génériques et protecteurs qui permettent de fournir une première estimation des expositions. L'outil couramment utilisé est le logiciel CHESAR (**CH**emical **S**afety **A**ssessment and **R**eporting **T**ool) qui comprend plusieurs modèles notamment le modèle ECETOX TRA (**T**argeted **R**isk **A**ssessment) et EUSES (European Union System for the Evaluation of Substances). A partir des données renseignées dans cet outils tels que les usages, les quantités, la catégorie de produit chimique, catégories de processus, ... les modèles sont en mesure de fournir une estimation de l'exposition pour chacun des *scénarii* d'exposition et ce pour chaque voie d'exposition dont la voie cutanée.

Dans un deuxième niveau, des modèles plus spécifiques permettant une estimation peuvent être utilisés :

- RISKOFDERM (modèle spécifique à l'exposition par voie cutanée),
- Bayesian Exposure Assessment Tool (BEAT),
- Advanced Reach Tool (ART), ou,
- Stoffenmanager,
- ConsExpo, ou
- EMKG-Expo-Tool.

Le troisième niveau consiste quant à lui à réaliser des mesures analytiques spécifiques pour un scénario d'exposition donné tel que par exemple une mesure au poste de travail.

- **Caractérisation des risques**

La caractérisation quantitative des risques pour la santé humaine est effectuée en comparant le niveau d'exposition estimé pour un schéma d'exposition donné avec la valeur DNEL/DMEL la plus faible, c'est-à-dire la valeur DNEL/DMEL critique, pour ce schéma d'exposition. La comparaison doit être faite pour chaque schéma d'exposition résultant d'un scénario d'exposition donné et chaque voie d'exposition. Si aucune DNEL/DMEL n'est disponible pour un effet sur la santé, une caractérisation qualitative des risques pour cet effet est alors exigée.

La caractérisation des risques doit également prendre en compte les risques d'expositions combinées par différentes voies ou par différentes sources. Ce peut être le cas lorsque la même personne est potentiellement exposée à la même substance par différentes voies d'exposition ou à partir de différents produits contenant la même substance. Dans ce cas, les différents ratios de risque sont additionnés.

### **4.3.2 CAS DES POPULATIONS SENSIBLES**

Lors de l'établissement des seuils (DNEL/DMEL), il est généralement admis que le facteur d'incertitude pour la variabilité intra-espèce de 10 permet de protéger la plus grande partie de la population exposée à une substance. Toutefois, il est reconnu qu'il existe des différences toxicocinétiques entre les enfants et les adultes (en particulier les bébés au cours de leurs premiers mois) et toxicodynamiques (essentiellement aux stades de développement). Ces différences peuvent ainsi rendre les enfants plus ou moins sensibles aux effets toxiques d'une substance. Un facteur d'évaluation intra-espèce plus élevé pour les enfants (de 10 à 100) doit être pris en compte lorsque les deux critères suivants sont remplis :

- il existe des données provenant par exemple, d'expérimentations animales, d'études épidémiologiques, d'essais *in vitro*, de relation structure-activité, d'effets sur les fonctions particulièrement vulnérables dans le développement et la maturation au début de la vie (en particulier, le système nerveux, endocrinien, immunitaire), qui suggèrent une sensibilité particulière des enfants, et,
- il existe des lacunes dans la base de données sur les effets chez les jeunes animaux.

Ce facteur d'évaluation intra-espèce plus élevé s'applique également pour les femmes enceintes.

### 4.3.3 CAS DES MELANGES

L'évaluation de la sécurité chimique réalisée dans le cadre de la réglementation REACH est spécifique aux substances. L'évaluation n'est pas réalisée pour des mélanges de substances mais individuellement pour chaque substance.

## 4.4 BIOCIDES

Le règlement (UE) n° 528/2012 sur les produits biocides (RPB) concerne la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides, qui sont utilisés pour protéger l'homme, les animaux, les matériaux ou les articles contre les organismes nuisibles, tels que les animaux nuisibles et les bactéries, par l'action des substances actives contenues dans le produit biocide. Ce règlement vise à améliorer le fonctionnement du marché des produits biocides dans l'UE, tout en garantissant un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement.

Tous les produits biocides destinés à être mis sur le marché requièrent une autorisation, et les substances actives contenues dans ces produits biocides doivent être préalablement approuvées.

L'évaluation des substances actives biocides se fait au niveau européen. Pour chaque substance active à évaluer, un Etat membre rapporteur est désigné. Il est chargé de produire un rapport d'évaluation qui est ensuite discuté avec l'ensemble des Etats membres en vue d'aboutir à une décision unique d'approbation ou de non approbation de la substance au niveau communautaire.

L'autorisation des produits biocides est délivrée au niveau national ou au niveau européen. Seuls les produits biocides contenant des substances actives inscrites sur les listes positives ou en cours d'évaluation peuvent faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

### 4.4.1 DEMARCHE GENERALE

L'évaluation des risques des substances actives biocides suit la même méthodologie que les autres réglementations à savoir : l'évaluation des dangers, l'évaluation des expositions et la caractérisation des risques.

- **Evaluation des dangers**

Bien que l'évaluation des dangers des substances actives ou des produits biocides soit assez semblable à celle réalisée dans le cadre du règlement REACH, il existe toutefois quelques spécificités. En effet, l'évaluation des dangers requière davantage d'informations telles que par exemple des données additionnelles sur des espèces non étudiées dans le cadre de la réglementation REACH ou encore des données détaillées sur le métabolisme de la substance active (considération de la toxicité des métabolites). En particulier, des données spécifiques à la pénétration cutanée sont requises pour l'évaluation des dangers d'une substance active. De plus, des essais sur un produit biocide représentatif sont également demandés afin de définir dans quelle mesure les autres composants du produit biocide seraient susceptibles de modifier la pénétration cutanée de la substance active.

- Détermination des seuils (AEL/AEC)

Dans le cadre du règlement biocide, les descripteurs de dose (NOAEL, BMD,...) identifiés lors de l'identification des dangers sont utilisés, après application de facteurs d'incertitude, afin de déterminer le niveau d'exposition acceptable (AEL) et la concentration d'exposition acceptable (AEC). Ces valeurs sont spécifiques de la population considérée et de la durée d'exposition.

Les AEL sont des valeurs destinées à prendre en compte les effets systémiques. Elles sont exprimées en dose interne et représentent la dose absorbée disponible dans l'organisme via l'ensemble des voies d'exposition (orale, cutanée, inhalation). Il s'agit ainsi d'une valeur seuil dans laquelle toutes les voies d'exposition peuvent être agrégées.

En revanche, les AEC sont établies pour chaque voie d'exposition et sont basées sur les effets locaux (tels que l'irritation ou la sensibilisation cutanée).

Tout comme le règlement REACH, le règlement relatif aux produits biocides propose en cas d'insuffisance de données par voie cutanée de réaliser une extrapolation de la voie orale à la voie cutanée. La première approche consiste à utiliser une modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) tel que décrit ci-dessus dans le cadre du règlement REACH. La deuxième approche consiste à appliquer une extrapolation à partir des données de cinétique. Afin de réaliser cette extrapolation, les aspects suivants doivent être considérés :

- la nature de l'effet (local ou systémique),
- les données toxicocinétiques,
- les différences de biodisponibilité et d'absorption entre les deux voies d'exposition,
- les différences de métabolisme (notamment l'effet de premier passage hépatique), et,
- les différences de doses internes.

En l'absence de données de cinétique pertinentes, une extrapolation de la voie orale à la voie cutanée est uniquement possible si :

- l'absorption peut être quantifiée,
- l'effet considéré est un effet systémique et la dose interne peut être estimée, et,
- l'effet de premier passage hépatique est minime.

#### • **Evaluation de l'exposition**

L'évaluation de l'exposition consiste à développer des scénarios d'exposition pour déterminer le niveau d'exposition de l'homme (travailleur et consommateur). Ces scénarios sont déterminés en fonction de l'utilisation du produit biocide. De nombreux *scenarii* d'exposition sont élaborés par l'ECHA selon le type de produit biocide et l'utilisation : Emission Scenario Document (ESD).

L'estimation de l'exposition est réalisée en deux approches appliquées de façon itératives :

- Une première approche basée sur les ESD développés par l'ECHA ou l'OCDE pour chaque type de produit (TP). Une modélisation de l'exposition est réalisée à partir d'outils tels que ECETOC TRA, MEASE, CONSEXPO, EUSES, ART, Stoffenmanager ou Riskofderm.
- Une deuxième approche consiste à affiner l'estimation de l'exposition et le risque correspondant dans le cas la première étape conclue à un risque qui n'est pas acceptable pour la santé humaine.

#### • **Caractérisation des risques**

La caractérisation des risques pour la santé humaine est effectuée en comparant le niveau d'exposition estimé pour un schéma d'exposition donné avec la valeur AEL/AEC la plus faible, pour ce schéma d'exposition.

Dans le cas des effets systémiques, la AEL permet d'agrèger les expositions des différentes voies d'exposition et ainsi de considérer l'ensemble des expositions lors de l'évaluation des risques.

### **4.4.2 CAS DES POPULATIONS SENSIBLES**

Les AEL sont des valeurs déterminées afin de protéger l'ensemble de la population y compris les sous-populations sensibles. Toutefois, selon les cas, les données humaines disponibles peuvent être utilisées afin de déterminer des seuils spécifiques pour certaines sous-populations sensibles comme les nouveau-nés, les enfants ou les personnes souffrant de pathologies graves.

### **4.4.3 CAS DES MELANGES**

Selon la réglementation biocide, les effets cumulés doivent être considérés lors de l'évaluation des risques. Toutefois, bien que de nombreux projets méthodologiques soient actuellement en cours de développement, il n'existe pas actuellement de méthodologie adoptée.

## **4.5 PHYTOPHARMACEUTIQUES**

Les produits phytopharmaceutiques, souvent appelés pesticides par abus de langage<sup>19</sup>, se définissent comme les « *produits destinés à protéger les cultures et incluent principalement des insecticides, des fongicides et des herbicides* » (ANSES, 2016). Ils comprennent au moins une substance active, mais également des co-formulants (EFSA, 2014).

<sup>19</sup> Les pesticides correspondent à un ensemble large qui regroupe les produits phytopharmaceutiques, les biocides ou encore les antiparasitaires à usage humain et vétérinaire.

L'évaluation des risques liés à une exposition à ces produits concerne plusieurs catégories de la population : consommateurs, opérateurs, travailleurs, passants et résidents<sup>20</sup>. Toutefois, l'évaluation du risque pour les consommateurs ne considère que la voie orale, cette catégorie de population ne sera donc pas abordée.

#### 4.5.1 DEMARCHE GENERALE

L'évaluation du risque est réalisée en conformité avec le règlement (CE) 1107/2009 CE, 2009. Les produits phytopharmaceutiques, contenant des substances actives évaluées et approuvées, sont évalués pour les usages<sup>21</sup> revendiqués par les industriels dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

- **Identification et caractérisation du danger**

Un panel d'études toxicologiques est exigé afin d'évaluer les **substances actives**. L'évaluation des dangers associés à une exposition cutanée comprend au minimum des tests de toxicité aiguë par voie cutanée, de corrosion cutanée, et de sensibilisation cutanée auxquels s'ajoute celle de la phototoxicité lorsque la substance active absorbe les rayonnements compris entre 290-700 nm.

A partir des données disponibles, une valeur toxicologique de référence (VTR) spécifique est déterminée pour les opérateurs, travailleurs, passants (personnes présentes), et les résidents. Cette VTR correspond au niveau d'exposition acceptable pour l'opérateur (AOEL), c'est à dire à la quantité maximum de substance active à laquelle une personne peut être exposée quotidiennement, sans danger pour sa santé. Le AOEL, exprimé en  $\text{mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , est une valeur systémique (dose externe), et doit donc être corrigée avec le taux d'absorption de la voie d'exposition concernée.

Pour les **produits phytopharmaceutiques** (produit fini), les études toxicologiques exigées concernent principalement les effets cutanés : toxicité aiguë (voie orale et cutanée), irritation cutanée et oculaire, et sensibilisation cutanée (CE, 2009). Elles permettent d'évaluer le danger lors d'une exposition aiguë au produit, ainsi que d'avoir un aperçu de l'influence des co-formulants sur les propriétés toxicologiques de la préparation.

- **Evaluation de l'exposition**

Une estimation de l'exposition totale attendue liée aux usages doit être réalisée (utilisations du produit phytopharmaceutique). Elle concerne l'exposition aux substances actives pour les opérateurs, les personnes présentes et les résidents, ainsi que les travailleurs lorsque l'exposition est susceptible de se produire dans les conditions d'utilisation du produit (UE, 2013). Selon les cas, l'exposition totale correspond à l'exposition pour une ou plusieurs voies d'exposition (Tableau 9).

Les estimations sont basées sur des études ou des modèles d'exposition qui quantifient une exposition externe. Afin de calculer l'exposition totale d'une population à une substance active lors d'une activité (exposition cutanée, respiratoire, et éventuellement orale), et de la comparer ensuite au AOEL, les estimations de l'exposition externe sont extrapolées en expositions systémiques.

---

<sup>20</sup> **Opérateurs** : professionnels ou amateurs qui participent à des activités en rapport avec l'application d'un produit phytopharmaceutique (mélange, chargement, application, nettoyage et l'entretien d'un équipement contenant un produit phytopharmaceutique).

**Travailleurs** : professionnels qui pénètrent dans une zone ou manipulent une culture ayant préalablement été traitée avec un produit phytopharmaceutique.

**Personnes présentes** : personnes qui se trouvent fortuitement dans un espace où un produit phytopharmaceutique est ou a été appliqué, ou dans un espace adjacent.

**Résidents** : personnes qui habitent, travaillent ou fréquentent une institution à proximité des espaces traités avec des produits phytopharmaceutiques.

<sup>21</sup> Un usage concerne une espèce végétale (ou un groupe agronomique de végétaux), un organisme nuisible cible (ou un groupe) et un mode de traitement ou une fonction, et est assorti de conditions d'emploi telles que la dose utilisée, la période et la fréquence d'utilisation, et les pratiques agricoles associées au traitement.

Tableau 9 : Méthodes d'évaluation de l'exposition (d'après UE, 2013).

Population considérée	Exposition possible	Calcul de l'exposition totale
Opérateurs	Phase de mélange ou chargement de la préparation	= Exposition cutanée X absorption cutanée + exposition par inhalation
	Application du produit	
Travailleurs	Contact avec une surface contaminée (réentrée dans un champ de culture)	
Personnes présentes et résidents	Contact avec une surface contaminée (entrée dans un champ de culture)	
	Dérive de pulvérisation	
	Dérive de vapeurs	= Exposition par inhalation
	Dépôt sur une surface	= Exposition cutanée  Ou = Exposition cutanée + exposition orale (transfert mains-bouche ou objets-bouche)

Pour la part relative à l'exposition par voie cutanée, l'extrapolation est réalisée *via* l'estimation de l'absorption cutanée, excepté lorsqu'elle est supérieure à 80 % (il est alors considéré que la totalité du produit est absorbé). Selon l'EFSA, l'absorption cutanée peut être déterminée par une valeur par défaut (Tableau 10), à partir des données issues d'un test avec un vecteur similaire à la formulation évaluée, par un test *in vitro* (peau humaine), *in vivo* ou la méthode du Triple pack (EFSA, 2012).

Tableau 10 : Valeurs d'absorption cutanée attribuées par défaut en fonction des caractéristiques du produit (d'après EFSA, 2012).

Caractéristiques du produit	Valeur d'absorption cutanée attribuée par défaut
> 5 % de substance active dans le produit (50 g.kg <sup>-1</sup> pour les produits solides et 50 g.L <sup>-1</sup> pour les produits liquides)	25 %
≤ 5 % de substance active dans le produit ou la dilution utilisée	75 %
Coefficient de partage octanol/eau (Log Pow) < -1 ou >4 <u>et</u> poids moléculaire > 500	10 %

L'EFSA recommande une évaluation de l'exposition par étapes, après avoir identifié les évaluations du risque requis (EFSA, 2014) :

- 1<sup>er</sup> étape : Des modèles standardisés d'exposition élaborés à partir de données génériques issues de données réelles sont utilisés en première approche. Ces modèles couvrent les scénarii d'exposition les plus courants. Les estimations tiennent compte de la population exposée, de la formulation (solide ou liquide), des usages, des équipements utilisés ou encore de l'utilisation d'équipements de protection individuelle.
- 2<sup>ème</sup> étape : En absence de modèles standardisés, ou pour une estimation plus réaliste, des données spécifiques de terrain à un ou plusieurs scénarii d'exposition sont considérées.
- 3<sup>ème</sup> étape : Une méthode probabiliste peut être envisagée lorsque les méthodes standardisées ne permettent pas de garantir la sécurité.

#### **Modèles standardisés :**

Les modèles varient selon la population considérée :

- Les opérateurs :

Plusieurs modèles existent, le plus récent prend en compte les pratiques actuelles en agriculture et propose des équations logarithmiques différentes selon le *scénario* d'exposition (chargement/mélange ou application du produit, équipement utilisé). Ces équations sont dépendantes de la quantité de substance active manipulée et d'autres paramètres spécifiques du *scénario* (présence ou non d'une cabine, type de formulation, surface du champ traité).

- Les travailleurs :

Les modèles d'exposition des travailleurs prennent en compte le contact avec les surfaces traitées. La part d'exposition cutanée (dose externe) peut être calculée par la formule suivante :

$$PDE = \frac{DFR \times TC \times T}{1000}$$

Où :

PDE (mg de substance active.j-1) : Exposition Cutanée Potentielle

DFR ( $\mu\text{g.cm}^{-2}$ ) : quantité de résidu foliaire délogeable dépendante du taux d'application, de l'efficacité de l'application, du type de culture et la quantité de feuillage, des propriétés physico-chimiques du produit phytopharmaceutique et des conditions environnementales.

TC ( $\text{cm}^2.\text{h}^{-1}$ ) : Coefficient de Transfert des cultures à la peau ou vêtement dépendante de l'activité sur les cultures traitées et sa durée.

T (h.j-1) : Temps de contact

- Les personnes présentes et les résidents :

Le calcul de l'exposition des passants et des résidents est le même, seule la durée d'exposition varie. Dans le cas d'un contact avec une surface contaminée, la part d'exposition cutanée (dose externe) peut être calculée par le même calcul que pour les travailleurs. Dans le cas d'un dépôt, la part d'exposition cutanée peut être calculée par l'équation suivante :

$$SER_D = \frac{AR \times D \times TTR \times TC \times H \times DA}{BW}$$

Où :

$SER_D$  ( $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) : Exposition systémique par voie cutanée

AR ( $\text{mg.cm}^{-2}$ ) : Taux d'application

D (%) : Dérive

TTR (%) : Résidus transférable à partir de la pelouse

TC ( $\text{cm}^2.\text{h}^{-1}$ ) : Coefficient de Transfert

H (h) : Durée d'exposition

DA (%) : Absorption cutanée

BW (kg) : Poids corporel

- **Caractérisation du risque**

La caractérisation du risque permet de garantir l'absence d'effet nocif pour la santé des êtres humains.

**Pour les effets locaux**, la caractérisation du risque est qualitative.

**Pour les effets systémiques**, la caractérisation du risque est quantitative. Une marge de sécurité est alors calculée par l'utilisation du niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (AOEL) et de l'estimation de l'exposition :

$$\%AOEL = \frac{\text{Exposition} \times 100}{AOEL}$$

- Si l'exposition correspond à un pourcentage du AOEL inférieur à 100 : le risque est considéré comme étant acceptable, et l'exposition liée à la substance n'est pas jugée préoccupante.

- En revanche, si le pourcentage du AOEL est supérieur à 100 : le risque est considéré comme étant inacceptable, et l'exposition liée à la substance est jugée préoccupante.
- **Critères d'approbation ou d'autorisation de mise sur le marché**

#### **Approbation des substances actives :**

Les substances actives contenues dans les produits phytopharmaceutiques ne doivent pas être préoccupantes, l'approbation se fait donc notamment sur la base de critères de danger (incidence sur la santé humaine). Une substance active ne devrait pas être approuvée, sauf exception, si elle est mutagène, cancérigène, reprotoxique ou lorsqu'il est considéré qu'elle a des effets perturbateurs endocriniens. En revanche, une substance active ayant un effet systémique ou un effet local cutané peut être approuvée. Le produit phytopharmaceutique contenant cette substance active pourra être mis sur le marché en respect avec la réglementation d'étiquetage en vigueur.

#### **Autorisation de mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique :**

L'autorisation de mise sur le marché d'un produit phytopharmaceutique se base sur la caractérisation du risque ; un produit phytopharmaceutique ne peut donc pas être autorisé si le risque est jugé inacceptable. Toutefois, si le risque a été estimé avec des valeurs par défaut (exposition, absorption) ou sans équipements de protection individuelle, il est possible d'affiner l'évaluation des risques :

- Utilisation de modèles d'exposition avec l'hypothèse de l'utilisation d'équipements de protection individuelle.
- Utilisation de données d'exposition réelles (données de terrain).
- Utilisation de méthodes probabilistes
- Utilisation d'études d'absorption.

Si le risque est toujours inacceptable, l'autorisation de mise sur le marché du produit phytopharmaceutique n'est pas accordée, ou seulement pour certains usages.

### **4.5.2 POPULATIONS SENSIBLES**

Selon la réglementation, les personnes exposées aux produits phytopharmaceutiques et nécessitant une attention particulière (groupes vulnérables) sont : les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants à naître, les nourrissons, les enfants, les personnes âgées, les travailleurs, et les habitants fortement exposés sur le long terme.

Les enfants ont des caractéristiques physiques différentes des adultes. Ces différences peuvent être prises en compte lors de l'estimation de l'exposition, par exemple au niveau du poids corporel. De plus pour les enfants de 3 ans, dont le comportement est différent, il est recommandé de considérer également la voie orale dans l'estimation de l'exposition pour prendre en compte le transfert des mains ou des objets à la bouche. Toutefois, les enfants de moins d'un an ne devraient pas être exposés aux champs traités (particulièrement par la voie cutanée)(EFSA, 2014).

### **4.5.3 EXPOSITIONS CUMULEES**

Selon la réglementation, les effets cumulés doivent être pris en compte dans l'évaluation dès lors que des méthodes d'évaluation scientifique de ces effets seront disponibles (CE, 2009). Cependant, dans la pratique cela n'est pas encore le cas.

## **4.6 CLASSIFICATION DES SUBSTANCES ET DES MELANGES**

Le règlement n°1272/2008/CE (CLP) a pour objet d'assurer que les dangers que présentent les substances ou mélanges chimiques soient clairement communiqués aux travailleurs et aux consommateurs de l'Union européenne grâce à la classification et à l'étiquetage des produits chimiques. Avant de procéder à la mise sur le marché de produits chimiques, l'industrie doit déterminer les dangers potentiels de ces substances et mélanges pour la santé humaine et l'environnement et les classer conformément aux dangers identifiés.

Grâce à ce processus, les dangers des produits chimiques sont communiqués en recourant à des mentions types et à des pictogrammes imprimés sur les étiquettes et les fiches de données de sécurité. Il s'agit d'une approche basée sur les propriétés intrinsèque des substances sans prise en compte des niveaux d'exposition.

- **Démarche**

Chaque substance ou mélange chimique se voit attribué une ou plusieurs **classes de danger**, qui identifient les différents types de dangers (physiques, toxicologiques, écotoxicologiques) et, pour chaque classe, une **catégorie de danger** qui définit le niveau de gravité du danger. Concernant les effets sur la santé, les classes de danger suivantes doivent être évaluées :

- Toxicité aiguë,
- Corrosion cutanée/irritation cutanée,
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire,
- Sensibilisation respiratoire ou cutanée,
- Mutagénicité sur les cellules germinales,
- Cancérogénicité,
- Toxicité pour la reproduction,
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles-exposition unique,
- Toxicité spécifique pour certains organes cibles-exposition répétée, et,
- Danger par aspiration.

Ces dangers sont généralement évalués pour les 3 voies d'exposition (orale, cutanée, inhalation) selon les informations disponibles sur la substance ou le mélange. Pour la voie cutanée, les informations le plus souvent disponibles sont celles relatives la corrosion/irritation ainsi que la sensibilisation. En effet, ces dangers sont identifiés par des essais *in vitro* relativement peu coûteux et rapide à mettre en œuvre. Par ailleurs, ces essais font partis des données requises pour l'enregistrement REACH de substances importées ou fabriquées à plus de 1 tonne par an. Les données de toxicité aiguë par voie cutanée sont nécessaires pour des tonnages supérieurs dans le cas où l'exposition par voie cutanée est suspectée. Enfin, pour les autres types de dangers, ces informations sont plus rarement disponibles car requises pour des tonnages plus importants. Par ailleurs, en pratique, il est constaté que dans la majorité des cas ces essais sont réalisés pour des expositions par voie orale.

Dans le cas des mélanges, la classification suit une démarche séquentielle par étape qui consiste à considérer par ordre de priorité :

- la classification fondée sur des mélanges testés,
- la classification fondée sur des principes d'extrapolation, puis,
- la classification fondée sur la méthode de la "somme des composants classés" et/ou l'application d'une "formule d'additivité".

- **Classifications harmonisées et notifiées**

Dans le contexte du règlement CLP, il est possible de distinguer des classifications harmonisées au niveau européen, des classifications notifiées issues d'un dossier d'enregistrement REACH et des classifications notifiées généralement basées sur les fiches de données de sécurité des substances.

La classification harmonisée est issue d'une expertise européenne et lorsqu'elle existe, son application est réglementaire. Toutefois, les dangers identifiés ne sont pas nécessairement exhaustifs. En effet, pour le travail d'harmonisation communautaire, la priorité est donnée aux effets Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique (CMR).

La classification notifiée issue d'un dossier d'enregistrement REACH est réalisée par les industriels important ou produisant la substance à plus de 1 tonne par an. Elle est basée sur des essais expérimentaux (dont le nombre varie selon le tonnage) et une évaluation de la sécurité chimique de la substance.

Enfin, il existe également des classifications notifiées qui ne sont pas issues de dossiers d'enregistrement (quantité inférieure à une tonne par an). Elles sont généralement issues de fiches de données de sécurité. En raison de la multiplicité des classifications proposées ainsi que de l'absence de transparence sur l'établissement de ces classifications, elles doivent être considérées avec précaution.

L'ensemble de ces classifications est consultable sur le site internet de l'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA) ainsi que sur la base de données de l'inventaire de classification de l'ECHA.

## 4.7 DECHETS

Le système de caractérisation de la dangerosité des déchets est décrit dans la directive 2008/98/CE du 19 novembre 2008, dite directive cadre déchets. Son annexe III définit les 15 propriétés qui rendent les déchets dangereux, et la décision du 3 mai 2000 (2000/532/CE) vient compléter ce texte, en précisant des critères d'évaluation de ces propriétés.

Ces deux textes ont fait l'objet, d'une révision au niveau européen, qui s'est traduite par la parution, le 18 décembre 2014, de deux nouveaux textes, d'application au 1<sup>er</sup> juin 2015 :

- du règlement 1357/2014/UE, remplaçant l'annexe III de la directive 2008/98/CE, et,
- de la décision 2014/955/UE, modifiant la décision du 3 mai 2000.

Les dangers concernant les effets sur la santé correspondent aux propriétés suivantes :

- Irritant – irritation cutanée et lésions oculaires (HP4),
- Toxicité spécifique pour un organe cible (STOT) / Toxicité par aspiration (HP5),
- Toxicité aiguë (HP6),
- Cancérogène (HP7),
- Corrosif (HP8),
- Toxique pour la reproduction (HP10),
- Mutagène (HP11), et,
- Sensibilisant (HP13).

Les critères d'évaluation de ces propriétés sont basés sur ceux de la réglementation CLP pour la classification des mélanges. Pour chacune de ces propriétés de danger, des limites de concentration sont définies afin de classer ou non le déchet considéré. La démarche est uniquement basée sur les propriétés intrinsèques de la substance. A titre d'exemple, si la somme des substances classées corrosives pour la peau est supérieure ou égale à 1 %, le déchet est classé dangereux pour la propriété HP4.

## 4.8 INSTALLATIONS CLASSEES POUR L'ENVIRONNEMENT (ICPE)

Est considérée comme installation classée « *Toute exploitation industrielle ou agricole susceptible de créer des risques ou de provoquer des pollutions ou nuisances, notamment pour la sécurité et la santé des riverains* » ... (<http://www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/>)

Les activités relevant de la législation des installations classées sont énumérées dans une nomenclature qui les soumet à un régime de déclaration, d'enregistrement ou d'autorisation en fonction de l'importance des risques qui peuvent être engendrés :

- **Déclaration** : pour les activités les moins polluantes et les moins dangereuses, une simple déclaration en préfecture est nécessaire
- **Enregistrement** : conçu comme une autorisation simplifiée visant des secteurs pour lesquels les mesures techniques pour prévenir les inconvénients sont bien connues et standardisées. Ce régime a été introduit par l'ordonnance n°2009-663 du 11 juin 2009 et mis en œuvre par un ensemble de dispositions publiées au JO du 14 avril 2010.
- **Autorisation** : pour les installations présentant les risques ou pollutions les plus importants, l'exploitant doit faire une demande d'autorisation avant toute mise en service, démontrant l'acceptabilité du risque. Le préfet peut autoriser ou refuser le fonctionnement.

La nomenclature des installations classées est divisée en 4 parties : substances, activités, activités relatives aux émissions industrielles et substances dangereuses relevant de la réglementation SEVESO.

#### 4.8.1 DEMARCHE GENERALE

L'évaluation du risque sanitaire dans les études d'impact a pour objectif d'étudier les effets potentiels sur la santé d'une activité et de proposer des mesures compensatoires. Il s'agit à la fois de s'intéresser aux effets sur la santé des salariés de l'installation mais aussi aux riverains.

Concernant les salariés, l'analyse est basée sur les valeurs limites d'expositions professionnelles françaises. Ces dernières correspondent essentiellement à des valeurs pour des expositions par inhalation. Concernant les riverains, la méthode de calcul du risque retient les valeurs toxicologiques de référence qui ne sont disponibles que pour des expositions par voie orale et inhalatoire.

#### 4.8.2 CAS DES EXPOSITIONS CUTANÉES

Concernant les travailleurs, il n'existe pas de valeurs repères pour les expositions cutanées.

Concernant les riverains, la méthode française recommande de ne pas prendre en compte les effets cutanés en l'absence de valeurs toxicologiques de référence pour cette voie d'exposition (INERIS, 2013).

Toutefois, certains organismes américains proposent une démarche qui est rapportée ci-dessous à titre d'information.

- **ATSDR (2007)**

Concernant la prise en compte des expositions cutanées pour la population générale, pour le calcul des doses d'exposition, l'ATSDR propose de distinguer en fonction du milieu d'exposition : les expositions via l'eau (bain, douche, natation) de celles issues des sols ou des poussières. Il n'y a pas de calcul proposé pour une exposition cutanée via l'air.

- Lors de l'**exposition par l'eau**, il s'agit d'utiliser la formule de l'US EPA, 1997 :

Lors du calcul d'exposition par voie cutanée, le paramètre de fréquence et de durée d'exposition est pris en compte en considérant les facteurs géographiques comme la présence et la disponibilité de plan d'eau pour des activités de loisirs les paramètres de saison et l'âge des individus.

$$D = (C \times P \times SA \times ET \times CF) / PC$$

Où :

- D : dose (mg/kg/j)
- C : concentration de la substance (mg/L)
- P : coefficient de perméabilité (cm/h)
- SA : aire de la surface corporelle exposée (cm<sup>2</sup>)
- ET : durée d'exposition (h/j)
- CF : coefficient de conversion (1L/1 000 cm<sup>3</sup>)
- PC : poids corporel (kg)

Avec : les valeurs d'exposition cutanée par défaut pour la surface corporelle totale au 50<sup>ème</sup> percentile (cm<sup>2</sup>) d'après US EPA (1997)

Age (années)	Homme	Femme
3<6	7 280	7 110
6<9	9 310	9 190
9<12	11 600	11 600
12<15	14 900	14 800
15<18	17 500	16 000
18-70	19 400	16 900

- Lors de l'**exposition par le sol**, il s'agit d'utiliser la formule de l' US EPA, 1997, 2004 :

Cette voie d'exposition est considérée dans la majorité des scénarios comme minoritaire par l'ATSDR par rapport aux voies orale et inhalatoire car la plupart des composés organiques se lient à la matière organique du sol et de ce fait sont peu disponibles pour une absorption cutanée. En effet, seule la fraction du contaminant directement en contact avec la peau est susceptible d'être

absorbée. En conséquence, la capacité d'un contaminant du sol à être absorbé par la peau dépend de la diffusion du contaminant au travers de la matrice du sol. Le facteur spécifique du sol impliqué dans l'absorption cutanée est l'adhérence. Celui-ci dépend des propriétés du sol, de la portion du corps qui est exposée au sol et du type d'activité menée lors du contact avec le sol.

Un autre facteur est primordial c'est la fréquence et la durée d'exposition qui diffèrent entre le jeune enfant (jusqu'à 2,5 ans), le grand enfant et l'adulte. Le jeune enfant présente une fréquence d'exposition plus importante.

Des valeurs spécifiques par défaut en fonction de l'âge sont également disponible (Tableau 11).

$$D = (C \times A \times AF \times EF \times CF) / PC$$

Où :

- D : dose (mg/kg/j)
- C : concentration de la substance (mg/kg)
- A : quantité totale de sol adhérent (mg)
- AF : coefficient de biodisponibilité (sans unité)
- EF : facteur d'exposition (sans unité) à préciser en fonction de la population exposée
- CF : coefficient de conversion (10<sup>-6</sup> kg/mg<sup>3</sup>)
- PC : poids corporel (kg)

**Tableau 11. Valeurs d'exposition cutanée par défaut d'après US EPA (1997, 2004).**

Age (ans)	Poids corporel (kg)	Surface totale (cm <sup>2</sup> )	% de surface exposée	Surface exposée (cm <sup>2</sup> )	Quantité totale adhérente
0 - 1	10	3 500	30	1 050	210
1 - 11	30	8 750	30	2 625	525
12 - 17	50	15 235	28	4 266	299
18 - 70	70	19 400	24	4 656	326

La quantité totale de sol adhérente est estimée en multipliant la surface exposée par la valeur par défaut de la concentration de sol adhérent de 0,07 mg/cm<sup>2</sup> chez les adultes et de 0,2 mg/cm<sup>2</sup> chez les enfants.

### 4.8.3 CAS DES MELANGES

Le guide relatif aux mélanges de l'US EPA précise que les expositions par voie cutanée sont généralement estimées à partir du coefficient d'absorption en l'absence de données existantes (US EPA, 2000).

### 4.9 SITES ET SOLS POLLUES

Tous les sites présentant des problématiques de pollution de leurs sols et/ou de leurs eaux souterraines, ces sites relevant ou non de la réglementation ICPE sont concernés par la méthodologie de gestion des SSP. Cette méthodologie propose des outils de gestion des SSP pour l'aide à la décision dans le cadre de la réglementation applicable.

La méthodologie repose sur une évaluation de la qualité des milieux (sol, air, eau) afin d'identifier les zones polluées puis le besoin et le contexte de gestion. L'évaluation des risques sanitaires est menée selon une démarche similaire à celle utilisée pour les Installations classées et décrite au § précédent.

La note du 8 février 2007 relative aux SSP - Modalités de gestion et de réaménagement des sites pollués et ses 3 annexes préconise qu' « en l'absence de procédures établies pour la construction d'une VTR pour la voie cutanée, il ne doit être envisagé aucune transposition à cette voie de VTR disponibles pour les voies orale ou respiratoire. »

Dans la méthodologie d'avril 2017, il est précisé que le contact cutané direct peut survenir par contact de sols ou de poussières et le contact indirect surviendra via l'exposition avec les milieux eaux ou sols pollués mais qu'en l'absence de VTR associée à cette voie d'exposition, l'évaluation des risques ne peut se faire que de manière qualitative (méthodologie 2007, mise à jour en 2017). En matière d'évaluation des risques sanitaires en gestion des SSP, plusieurs outils sont à disposition en fonction du contexte :

- en cas de plan de gestion (situation de friches où les milieux sont accessibles et les usages non fixés), une évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) est requise. Dans ce cas, les risques sont sommés pour toutes les substances et pour les voies pour lesquelles un risque sanitaire est quantifiable (concernant les voies d'exposition uniquement orale et inhalation). Un risque pour les effets à seuil est calculé et est comparé à la valeur d'acceptabilité de 1. Un risque sans seuil est calculé et est comparé à la valeur d'acceptabilité de  $10^{-5}$ . Pour affiner les résultats, des calculs par organes cibles peuvent être réalisés pour les substances à effet à seuil. Les concentrations d'expositions retenues pour ces calculs sont des concentrations externes (mesures dans les milieux d'exposition : eau, sol, air).
- en cas d'interprétation d'état des milieux (IEM) (cas où les usages sont fixés, généralement il s'agit de pollution qui sortent de site et qui atteignent des riverains, panache de pollution dans les eaux souterraines...), les calculs de risques sont réalisés voie par voie (orale et inhalation) et substance par substance. L'acceptabilité des risques est établie grâce à des fourchettes d'acceptabilité :
  - $<0,2$  et  $< 10^{-6}$ , la situation ne pose pas de problème
  - $>5$  et  $>10^{-4}$  des mesures de gestion doivent être engagées (dépollution...)
  - entre ces valeurs ( $0,2-5$  et  $10^{-4}-10^{-6}$ ) il s'agit d'une zone d'incertitude ou une réflexion plus approfondie doit être engagée afin de rétablir la compatibilité entre les milieux et les usages (calcul de bioaccessibilité, mesures simples de gestion par recouvrement de terres, limitation d'accès, amélioration d'une aération ...).

## 4.10 SYNTHÈSE

L'analyse des méthodes développées dans les différents contextes réglementaires (cosmétiques, médicaments, substances chimiques, biocides, phytosanitaires, ICPE, SSP et déchets) a permis de constater qu'il existait plusieurs approches.

Les réglementations relatives à la mise sur le marché de produits commerciaux réalisent une estimation des expositions cutanées et un calcul de risque en fonction du scénario d'exposition et du type de population concernée. Dans la démarche, il est évalué si la substance passe la barrière cutanée et peut donc contribuer à la dose interne ou si les effets sont seulement locaux. Une attention particulière est apportée aux substances sensibilisantes, le potentiel est recherché mais la quantification n'est pas possible. Il est généralement recherché les dangers de la substance seule puis celle du produit à commercialiser.

En France, les réglementations relatives aux expositions via l'environnement (ICPE, SSP et déchets) considèrent que le niveau de l'exposition cutanée est difficile à estimer et que cette exposition est négligeable par rapport à celles liées aux autres voies (orale et respiratoire).

## 5 ENQUÊTE DE TERRAIN

### 5.1 OBJET DE L'ENQUÊTE ET MISE EN ŒUVRE

Afin de mieux évaluer la part des expositions cutanées et leur importance en évaluation des risques sanitaires, une enquête a été réalisée. Deux questionnaires ont été élaborés : le premier dans le but d'évaluer les expositions cutanées lors d'expositions professionnelles et le second pour des expositions de la population générale via l'environnement (annexe VI). Dans les deux cas, le questionnaire a été élaboré pour une cible spécifique : pour le premier les responsables de sites et pour le second les bureaux d'études chargés des évaluations des risques sanitaires. Il a ensuite été retenue l'idée de les diffuser à un public plus large que celui pour lequel ces questionnaires avaient été conçus afin de prendre en compte les avis des intervenants aux différents niveaux c'est-à-dire professionnels directement impliqués mais également institutionnels ou scientifiques en lien avec la thématique. La liste des destinataires de ces deux questionnaires a été volontairement limitée aux parties prenantes directement ou indirectement impliquée sur ces thématiques, et limitée en nombre afin d'être en capacité de recontacter chaque répondant en cas de besoin de complément ou clarification.

Au total le questionnaire a été envoyé à 34 destinataires concernant l'évaluation des expositions cutanées via l'environnement et à 36 destinataires concernant l'évaluation des expositions cutanées lors d'activités professionnelles. Les deux questionnaires sont disponibles en annexe VI. L'enquête a débuté le 13/12/2016 et une relance a été faite le 20/01/2017.

A noter que le questionnaire pour l'évaluation des expositions professionnelles a reçu un accueil favorable par la Fédération Nationale des Syndicats de l'Assainissement et de la Maintenance Industrielle qui a demandé à pouvoir le transmettre à ses adhérents ce qui a permis d'augmenter sa diffusion.

## 5.2 RESULTATS

Le détail des résultats est proposé en annexe VII, et ne sont présentés ci-dessous que les principaux résultats des deux enquêtes.

### 5.2.1.1.1 EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Le questionnaire d'enquête concernant les expositions professionnelles a été élaboré avec une cible spécifique : les responsables de sites de traitement de déchets ou des SSP. Au total 24 questionnaires ont été recueillis issus du secteur des déchets en majorité (50 %), de l'assainissement (25 %), SSP (13 %), centre de recherche (8 %) et déchets particuliers (4 %). Au sein de ces secteurs d'activité, la nature des activités des personnes ayant répondu au questionnaire est variable avec principalement la collecte, l'assainissement, la valorisation, le diagnostic et la dépollution (Figure 4).

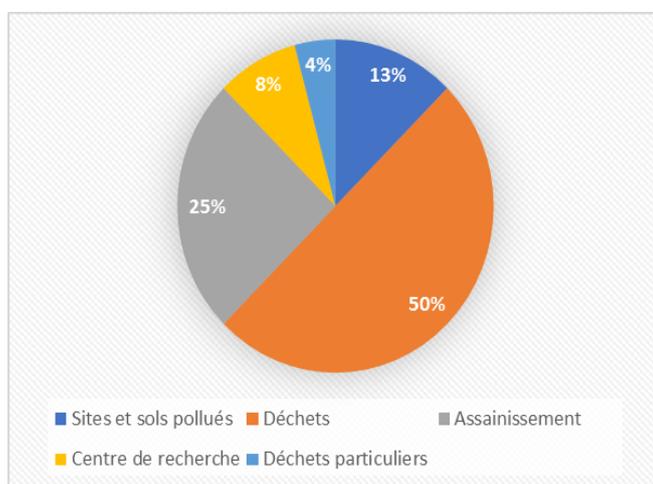


Figure 4 : Secteurs d'activité des personnes ayant répondu.

Dans l'ensemble des résultats, il a été retenu de ne pas utiliser de pourcentage car l'enquête a été menée sur une population de taille restreinte. Il doit être noté pour l'interprétation des résultats que pour certaines questions, il était possible de donner plusieurs réponses, et que par ailleurs, dans quelques cas certaines personnes n'ont pas répondu à une ou plusieurs questions. Le nombre de réponses est donc rapporté pour chaque question.

L'enquête a montré d'une part que les opérations restent en partie voire en totalité manuelles sur les différents sites. Les substances contenues dans les matrices et leur dangerosité sont plutôt bien connues respectivement 15/22 et 19/22. La présence de microorganismes et de nanomatériaux est considérée comme possible respectivement 15/21 et 10/20.

Des moyens de protection sont utilisés : essentiellement des gants, des lunettes, des masques et des combinaisons qui sont adaptés aux variations de matrices ou de leur composition dans la moitié des cas (11/21). Cependant, il existe des difficultés associées au port des moyens de protection liées en majorité à l'inconfort thermique (10/33), la dextérité rendue difficile (7/33) et l'aisance des mouvements (5/33) qui peuvent rendre leur utilisation difficile ou contraignante.

Malgré tout la survenue d'expositions cutanées est considérée comme possible, et essentiellement liée à des éclaboussures (15/47) ou à la manipulation directe de la matrice (9/47) et aux contacts indirects lors du retrait des EPI notamment des gants (11/47).

Plusieurs opérations sont rapportées comme étant sources potentielles d'exposition :

- Le reconditionnement ou le pompage de produits pulvérulents,
- L'hydrocurage<sup>22</sup> sur les réseaux d'eaux usées,
- Les opérations de rebouchage ou de nettoyage d'éléments dans l'entretien ou de vidange des eaux usées,
- Le tri manuel,
- Le prélèvement de sols,
- L'extraction de solvants.

Les modes de contact varient en fonction de la matrice et de l'opération :

- Eclaboussures, projections,
- Frottement,
- Contact direct,
- Passage au travers des gants.

Les parties du corps concernées sont le plus souvent les mains, le visage et les bras. La durée d'exposition est généralement courte de quelques secondes à quelques minutes pour la majorité des cas décrits mais peut aller jusqu'à 1 à 2 heures lors de passage au travers des gants. La fréquence de survenue de l'événement est généralement considérée comme rare ou occasionnelle sauf pour les éclaboussures dans les opérations de nettoyage qui sont considérées comme fréquentes.

Il est aussi rapporté la possibilité de réaction avec la sueur lors de la manipulation de produits pulvérulents en période estivale, un événement qui est considéré comme occasionnel.

#### 5.2.1.1.2 EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES

Concernant l'enquête relative aux expositions via l'environnement, elle a été menée essentiellement auprès des bureaux d'études chargés des évaluations des risques sanitaires. Quinze réponses ont été reçues issues en grande majorité des SSP (58 %) ou des contextes spécifiques de participations à des travaux scientifiques (21 %) (Figure 5).

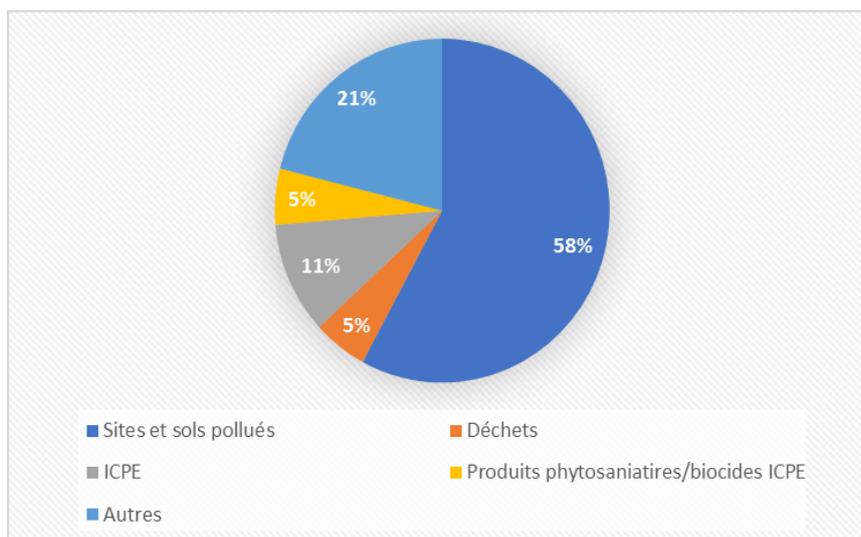


Figure 5 : Répartition des contextes réglementaires des personnes ayant répondu au questionnaire (nombre de personnes ayant répondu = 15, nombre total de réponses = 19, une personne pouvant être impliquée dans plusieurs secteurs d'activités).

Dans les résultats présentés ci-dessous, il a été retenu de ne pas utiliser de pourcentage car l'enquête a été menée sur une population de taille restreinte. De plus le nombre de réponses à chaque question est variable. Certaines questions pouvaient conduire à plusieurs réponses et dans d'autres cas les personnes n'ont pas répondu. Ainsi, les résultats sont rapportés au nombre de total de réponse à la question.

<sup>22</sup> Procédé de nettoyage par aspiration/curage des conduits d'eau usées

Il ressort de cette enquête que la prise en compte des expositions cutanées de la population générale ou de sous population sensible comme les enfants est limitée en évaluation des risques sanitaires et qu'il serait utile de l'améliorer. Même si des guides existent pour certains domaines et peuvent être utilisés, le manque de données pour cette voie d'exposition que ce soit au niveau du passage cutané, des méthodes de calcul ou de la composition des mélanges ne permet pas de proposer une quantification au moyen de VTR.

La connaissance des substances contenues dans les matrices est en général limitée mais très variable d'une matrice à l'autre. La connaissance est bonne pour les eaux souterraines et les terres polluées et limitée pour les déchets dangereux, les eaux de baignade voire mauvaise pour les boues, les eaux usées et les déchets non dangereux. Des microorganismes pourraient être présents dans ces matrices alors qu'il est considéré comme peu probable qu'il y ait des nanomatériaux. La dangerosité des matrices est peu ou pas connue.

Il apparaît souhaitable que plusieurs types d'expositions cutanées fassent l'objet d'une prise en compte dans les évaluations de risque sanitaire : l'immersion dans des eaux contaminées, ou le contact avec des sols contaminés ou des déchets notamment. Trois scénarios d'exposition principaux ont été rapportés comme pouvant faire l'objet d'une attention particulière :

- Le cas de baignade dans des eaux contaminées (rivière, piscine, eau de baignade ou eau stagnante) est le cas le plus fréquemment proposé même si la source de contamination varie (pH acide, nappe polluée, contamination ou bactéries (leptospirose)), la durée est généralement de l'ordre de 1 heure voire quelques heures et il s'agit d'une exposition corps entier occasionnelle à fréquente. Les populations concernées sont les enfants ou les adultes. En ce qui concerne l'exposition aux bactéries, il s'agit d'un phénomène qui concerne peu la France métropolitaine.
- L'autre circonstance la plus fréquemment rencontrée est l'exposition par le jardinage à des terres contaminées. Il s'agit d'expositions de quelques heures des mains et des bras, voire des jambes qui peuvent être occasionnelles voire fréquentes aux beaux jours et qui concernent le plus souvent des populations adultes. Il est à souligner que la culture des comestibles est fortement déconseillée sur terres contaminées et que dans ces conditions les expositions par voie orale seraient les plus importantes.
- Le troisième cas concerne les expositions aux hydrocarbures voire à d'autres polluants qui peuvent être déposés sur la terre ou les plages où des enfants peuvent jouer (jardins) ou des familles se promener (plages nettoyées après des marées noires qui peuvent présenter des pollutions résiduelles). Les parties du corps exposées sont les mains, le visage, les jambes ou les pieds pour des durées allant de quelques minutes à quelques heures de manière occasionnelle.

Enfin, il est considéré que dans la majorité des cas les personnes exposées n'ont pas conscience des risques éventuels de telles expositions.

## **6 DISCUSSION GENERALE**

### **6.1 BILAN DES DONNEES DISPONIBLES ET MANQUANTES**

- **Particularité de l'exposition cutanée**

La peau constitue une barrière qui limite le transfert des substances vers le milieu intérieur contrairement aux autres voies d'exposition qui passent par des interfaces dont la fonction est de favoriser les échanges. La capacité des substances à franchir cette barrière est fonction notamment de leurs propriétés physico-chimiques et peut être appréciée par la connaissance du taux d'absorption.

L'épaisseur de la peau varie en fonction des zones du corps et l'absorption peut donc être différente en fonction des zones concernées par l'exposition. Ainsi, le coude, la paume des mains et la plante des pieds constituent les régions les moins perméables du corps, au contraire du visage, du cou et surtout des zones génitales qui sont les zones les plus perméables. Les zones plus exposées chez les travailleurs sont généralement les mains et les bras, ce qui est également le cas des expositions environnementales pour un scénario de jardinage. Des éclaboussures notamment au niveau du visage peuvent survenir lors d'expositions professionnelles ou non. Ainsi, par exemple, chez le jardinier amateur qui traite son jardin avec un produit en aérosol, des expositions des zones cutanées non protégées peuvent survenir en fonction du vent, ou du

contrôle de l'appareil. Des expositions corps entier sont identifiées en cas de baignade, pour des expositions environnementales.

Une fois déposées sur la peau, les substances peuvent rester en surface tant qu'elles ne sont pas éliminées de manière mécanique ou par lavage, par exemple. Les durées d'exposition sont plus ou moins longues en fonction des substances et des usages ; elles sont aussi variables d'un individu à l'autre et peuvent être associées à différents paramètres tels que la connaissance de l'exposition, l'hygiène personnelle et/ou les conditions de travail ou de vie. De plus, de nombreux facteurs peuvent modifier l'absorption cutanée et doivent être intégrés. Ainsi, par exemple, une zone de travail avec une forte hygrométrie ou à une forte température peuvent entraîner une sudation et modifier les paramètres d'adsorption.

L'étude réalisée pour ce rapport s'est limitée à la peau considérée comme saine c'est à dire non lésée. Cependant, il est fréquent que la peau présente des lésions avec notamment la présence de coupures, brûlures, voire des zones d'irritation. Ces altérations de la peau ne lui permettent plus d'assurer son rôle de barrière, laissant ainsi passer les substances ou des bactéries. En ce cas, l'absorption est facilitée et peut atteindre un taux de 100 % au niveau de la lésion.

- **Scénario d'exposition et expositions**

Dans le présent rapport, l'exposition aux substances a été retenue comme source principale d'exposition cutanée que ce soit pour les expositions environnementales ou professionnelles. Cependant, il existe d'autres sources d'exposition cutanée comme les agents physiques ou les micro-organismes. En ce qui concerne les micro-organismes, une méthode d'évaluation des risques spécifique existe, elle considère qu'il n'existe pas à proprement parler d'exposition possible par voie cutanée ; la peau saine se présentant alors comme une barrière. La contamination par une bactérie (comme *Leptospira interrogans* qui peut conduire à la leptospirose) a bien été rapportée dans notre enquête mais la voie de contamination cutanée reste la peau lésée ou les muqueuses et non directement la peau saine. En général, les microorganismes qui entrent en contact avec la peau ne pénètrent qu'au niveau des lésions ou par contact main-bouche. De plus, ces contaminations par *Leptospira interrogans* sont rares en France métropolitaine et restent généralement limitées aux populations de travailleurs des eaux usées ou lors d'expositions environnementales de loisir (pêche, baignade, sports aquatiques). Il s'agira en ce cas d'adopter une approche circonstanciée.

L'enquête de terrain qui a été menée sur les expositions cutanées professionnelles au cours de cette étude a porté majoritairement sur les sites de déchets, l'assainissement, et les SSP. Elle a montré pour les expositions professionnelles que les opérations restent en partie voire en totalité manuelles sur les différents sites et que les substances contenues dans les matrices et leur dangerosité sont plutôt bien connues. L'utilisation des moyens de protection permet en principe de se protéger de manière efficace vis-à-vis des expositions potentielles cependant elle peut être limitée car il n'est pas toujours possible d'adapter ces moyens en fonction des expositions par manque de connaissance des substances contenues, par difficulté de port des équipements ou par la réalisation d'opérations ne permettant pas de prévenir de l'ensemble des expositions.

Pour les expositions environnementales c'est à dire dans le cadre d'une activité non professionnelle, les expositions sont généralement peu fréquentes mais les substances concernées ne sont pas toujours connues. Néanmoins, l'enquête de terrain a permis d'identifier trois scénarios pour lesquels l'exposition cutanée pourrait être significative : la baignade, le jardinage de plantes non comestibles et les activités de loisirs.

La connaissance du scénario d'exposition est une étape indispensable afin de préciser les populations exposées (professionnelles ou population générale voire des sous-populations sensibles comme les enfants) et le mode d'exposition (contact direct, dépôt, transfert par contact avec une surface contaminée) et les circonstances de l'exposition (zone de contact et durée et fréquence de ce contact, voire l'utilisation de moyens de protection). Ces scénarii sont généralement élaborés de manière générique, il est difficile de disposer de scénarios adaptés à chaque cas particulier.

De plus la mesure de l'exposition (potentielle ou réelle) n'est pas toujours possible par les différentes méthodes analytiques et une estimation au moyen de modèles est souvent la seule approche possible. Ainsi, en l'absence de mesure précise, il est souvent difficile de connaître précisément la fréquence d'exposition et/ou la mesure et la fréquence de survenue de pic d'exposition ce qui peut entraîner une sous-estimation des risques potentiels.

- **Effets cutanés et relation dose-effet**

Les effets issus de ces expositions sont des effets locaux pour les substances qui ne passent pas la barrière cutanée ou des effets systémiques pour celles qui sont bien absorbées par cette voie. Le cas des substances sensibilisantes doit être considéré à part. Cette catégorisation a un but opérationnel mais de nombreuses substances présentent une association de plusieurs de ces effets.

Dans l'état actuel des connaissances, l'établissement d'une relation dose-effet n'est réalisé que pour les substances passant la barrière cutanée. Ainsi, une démarche quantitative ne pourra être envisagée que pour ce type d'effets et avec les limites évoquées précédemment. En ce cas, il pourra être envisagé une démarche plus protectrice pour les enfants. Seule une démarche qualitative pourra être proposée pour les effets locaux.

Pour les substances sensibilisantes, l'INERIS a proposé en 2009 une démarche quantitative qui utilise des données issues d'études *in vivo* (annexe VIII). Si les éléments de cette démarche restent valables, l'identification du potentiel sensibilisant cutané actuellement recommandée par l'OCDE est uniquement basée sur des études *in vitro*.

Il n'existe pas réellement de valeurs développées pour des expositions cutanées que ce soit pour des expositions professionnelles (VLEP) ou environnementales (VTR). Cependant, la réglementation REACH propose des DNEL cutanées pour les deux types de populations mais ces valeurs sont généralement construites par extrapolation à partir des DNEL voie orale en considérant un taux d'absorption cutanée de 100 %. Cette approche a le mérite de considérer la voie cutanée mais reste peu spécifique.

- **Prise en compte de l'exposition cutanée**

Une analyse bibliographique a été menée sur la prise en compte des expositions cutanées au travers de différentes réglementations : des cosmétiques, des médicaments, des substances chimiques, des biocides, des phytopharmaceutiques, des déchets, des ICPE et des SSP. L'analyse bibliographique a montré que les différentes réglementations suivent une démarche relativement homogène d'évaluation des risques sanitaires. La prise en compte des effets cutanés est malgré tout variable selon les réglementations. Les principales raisons qui sont le manque de données disponibles d'une part, et la contribution des effets cutanés qui n'est pas considérée comme suffisamment importante par rapport aux autres voies d'autre part, font que ces effets ne sont pas intégrés dans les méthodologies relatives aux installations classées ou aux SSP. En revanche, la voie cutanée est considérée comme une source d'exposition majeure pour les produits cosmétiques qui sont utilisés généralement dans des applications cutanées directes ou indirectes. Les réglementations relatives à la mise sur le marché de produits commerciaux comme les phytopharmaceutiques, les biocides ou les substances chimiques réalisent également une estimation des expositions cutanées et un calcul de risque en fonction du scénario d'exposition et du type de population concernée. Dans cette démarche, il est évalué si la substance passe la barrière cutanée et peut donc contribuer à la dose interne ou si les effets sont seulement locaux. Une attention particulière est apportée aux substances sensibilisantes, le potentiel est recherché mais la quantification n'est pas toujours possible ; elle dépend des données disponibles. Il est généralement recherché les dangers de la substance seule puis ceux du produit à commercialiser.

Concernant la prise en compte des effets systémiques dans les différentes réglementations, deux grandes approches se distinguent : l'approche par voie d'exposition qui est la démarche retenue par les réglementations Cosmétiques et REACH et l'approche par contribution à la dose interne qui est celle des réglementations pour les produits biocides ou phytosanitaires. Dans l'approche « par voie d'exposition », le risque est calculé indépendamment pour chaque voie d'exposition. Alors que dans l'approche « par contribution à la dose interne », la dose interne issue des expositions par les différentes voies d'exposition est considérée directement dans le calcul de risque. Enfin, pour l'ensemble des réglementations, la prise en compte de la multiexposition reste difficile et est souvent limitée du fait du peu d'informations disponibles.

## **6.2 PROPOSITION D'UNE DEMARCHE POUR LA PRISE EN COMPTE DES EFFETS CUTANES DANS UNE DEMARCHE D'EVALUATION DES RISQUES**

Les résultats de cette analyse montrent que si le manque de données disponibles constitue généralement le principal frein quant à une évaluation des risques pour des expositions cutanées, une première estimation de l'impact de ces substances peut malgré tout être proposée. En première intention, il s'agira de réserver cette approche pour les cas qui apparaissent comme les plus préoccupants.

Pour les réglementations disposant d'une démarche prenant en compte les expositions cutanées, il n'apparaît pas pertinent dans le cadre de ce travail de proposer une approche différente. En revanche, pour celles qui ne tiennent pas compte des expositions cutanées, il est proposé une hiérarchisation des préoccupations aux différentes étapes de l'évaluation des risques sanitaires. En effet, il faut tenir compte de la différence entre cette voie d'exposition et les voies orale et respiratoire et adopter une démarche adaptée (Figure 6).

La démarche proposée ne tient compte que de la voie d'exposition cutanée et concerne une approche substance par substance, il est donc indispensable au cas par cas, de tenir compte des autres voies d'exposition et/ou des effets de l'ensemble des substances du mélange le cas échéant.

Il semble notamment important de tenir compte non pas uniquement de la voie cutanée mais de la contribution de la voie cutanée à la dose interne, comme cela est pratiqué pour les réglementations pour les produits biocides et/ou phytosanitaires car cela permettrait une meilleure mise en perspective de l'impact de l'exposition par cette voie. De plus, les effets systémiques induits par une substance sont les mêmes quelle que soit la voie d'exposition et dépendent de la dose interne. Ainsi, une telle approche présenterait le double avantage de ne tenir compte des expositions cutanées que lorsqu'elles induisent un réel impact sur la dose interne et à tenir compte de la globalité des effets induits par les différentes voies d'exposition à la substance.

A court terme, il est recommandé d'aller vers une démarche raisonnée pour tenir compte au cas par cas des expositions cutanées jugées préoccupantes. Mais une approche basée sur la dose interne serait plus pertinente en sachant que la mise en place d'une telle approche nécessite de revoir la méthode mise en œuvre dans les évaluations des risques sanitaires pour les ICPE et les SSP qui est basée sur une approche voie par voie à partir de la mesure de l'exposition externe.

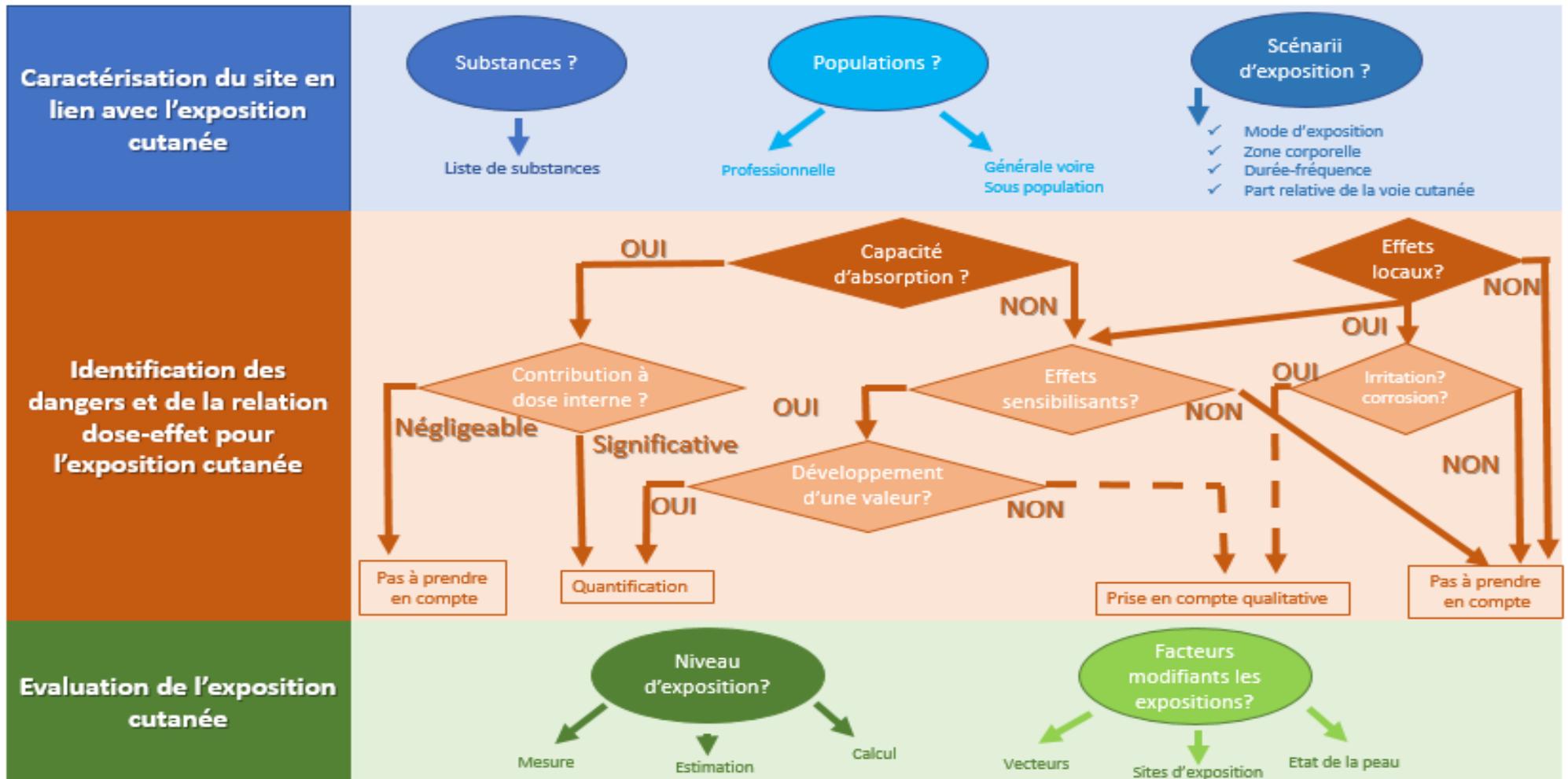


Figure 6 : Représentation schématique de l'arbre de réflexion (RECORD, 2017)

## **7 CONCLUSION-PERSPECTIVES**

La peau saine constitue une barrière naturelle qui protège l'organisme de l'exposition à de nombreuses substances. De plus, les expositions cutanées sont limitées chez les travailleurs par l'utilisation de moyens de protection adaptés et dans la population générale par les circonstances d'exposition qui restent généralement assez limitées. Cependant, les enquêtes de terrain qui ont été menées au cours de cette étude ont révélé qu'il existe des circonstances récurrentes d'expositions cutanées pour ces 2 types de population et qu'il apparaît nécessaire de les identifier en évaluation des risques sanitaires afin qu'elles soient prises en compte. Certaines réglementations comme celles relative aux biocides, aux phytosanitaires ou aux substances chimiques (REACH) présentent déjà une démarche adaptée pour la prise en compte des expositions cutanées alors que d'autres comme celles relatives aux SSP ou aux installations classées considèrent que cette voie est négligeable par rapport aux autres voies d'exposition.

Les résultats de cette étude montrent que pour les réglementations qui actuellement ne prennent pas en compte les expositions cutanées, il serait souhaitable d'avoir une démarche raisonnée et proportionnée permettant de tenir compte des paramètres relatifs aux substances d'intérêt, aux populations concernées et aux scénarii d'exposition et, si besoin, pour chacune des substances d'évaluer sa capacité d'absorption ou à induire des effets locaux et ainsi de proposer une évaluation qualitative des risques liés à une exposition cutanée. Toutefois, la voie d'exposition cutanée reste souvent marginale par rapport aux deux autres voies que sont la voie orale et inhalatoire. Il s'agit donc de ne dérouler cette approche que si le contexte s'y prête.

En pratique à court terme, il s'agirait alors d'appliquer une approche par voie d'exposition au cours de laquelle le risque est évalué pour chaque voie d'exposition. Toutefois, une approche plus globale basée sur la dose interne pourrait s'avérer mieux adaptée mais nécessite une révision des méthodologies habituellement utilisée pour les ICPE et les SSP.

## 8 BIBLIOGRAPHIE

**AFSSAPS** (2010) - Recommandations relatives aux caractéristiques spécifiques à prendre en compte pour évaluer l'innocuité des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evaluation-de-la-securite-des-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-de-moins-de-trois-ans-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evaluation-de-la-securite-des-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-de-moins-de-trois-ans-Point-d-information/(language)/fre-FR).

**AFSSET** (2010) - Efficacité des combinaisons de protection chimique - Constat de l'efficacité de protection chimique des combinaisons de type 3 et 4 au regard de la perméation. Saisine n° 2007/AC018. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

**ANSES** (2012) - Valeur sanitaires de référence (VR) : guide des pratiques d'analyse et de choix. Saisine n°2011-SA-0355. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

**ANSES** (2016) - Expositions professionnelles aux pesticides en agriculture. Volume n°1 : volume central : Avis de l'Anses - Autosaisine n°2011-SA-0192 - Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

**Barker N., Hadgraft J. and Rutter N.** (1987) - Skin permeability in the newborn. *J Invest Dermatol*, **88**, 4, 409-411.

**Barry B.W.** (1991) The LPP theory of skin penetration. vol. *In: In vitro Percutaneous Absorption: Principles, Fundamentals and Applications*, R. L. Bronaugh and H. I. Maibach Eds, 165-183.

**Basketter D., Ashikaga T., Casati S., Hubesch B., Jaworska J., de Knecht J., Landsiedel R., Manou I., Mehling A., Petersohn D., Rorije E., Rossi L.H., Steiling W., Teissier S. and Worth A.** (2015) - Alternatives for skin sensitisation: Hazard identification and potency categorisation: Report from an EPAA/CEFIC LRI/Cosmetics Europe cross sector workshop, ECHA Helsinki, April 23rd and 24th 2015. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **73**, 2, 660-666.

**Basketter D. and Safford B.** (2016) - Skin sensitization quantitative risk assessment: A review of underlying assumptions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **74**, 105-116.

**Benford D.J., Cocker J., Sartorelli P., Schneider T., van Hemmen J. and Firth J.G.** (1999) - Dermal route in systemic exposure. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 511-520.

**Brown H.S., Bishop D.R. and Rowan C.A.** (1984) - The role of skin absorption as a route of exposure for volatile organic compounds (VOCs) in drinking water. *American Journal of Public Health*, **74**, 5, 479-484.

**Casati S., Worth A., Amcoff P. and Whelan M.** (2013) - EURL ECVAM Strategy for Replacement of Animal Testing for Skin Sensitisation Hazard Identification and Classification. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC79446>.

**CE** (2004) - Guidance Document on Dermal Absorption. European Commission. [http://ec.europa.eu/food/plant/docs/pesticides\\_ppp\\_app-proc\\_guide\\_tox\\_dermal-absorp-2004.pdf](http://ec.europa.eu/food/plant/docs/pesticides_ppp_app-proc_guide_tox_dermal-absorp-2004.pdf).

**CE** (2009) - Règlement (CE) No 1107/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. *Official Journal of the European Union L 309*, 1-50.

**Cherrie J.W., Brouwer D.H., Roff M., Vermeulen R. and Kromhout H.** (2000) - Use of qualitative and quantitative fluorescence techniques to assess dermal exposure. *Ann Occup Hyg*, **44**, 7, 519-522.

**Cohen Hubal E.A., Sheldon L.S., Burke J.M., McCurdy T.R., Berry M.R., Rigas M.L., Zartarian V.G. and Freeman N.C.** (2000) - Children's exposure assessment: a review of factors influencing Children's exposure, and the data available to characterize and assess that exposure. *Environ Health Perspect*, **108**, 6, 475-486.

**ECETOC** (1993) - Percutaneous absorption. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals.

- ECHA** (2012) - Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8 : Characterisation of dose [concentration]-response for human health Factsheet : Interface between REACH and Cosmetics regulations. European Chemicals Agency. [https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258).
- ECHA** (2015a) - Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Chapter R.7a : Endpoint specific guidance. Version 4.1. European Chemicals Agency. [https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r7a\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r7a_en.pdf).
- ECHA** (2015b) - Guidance on the Biocidal Products Regulation. European Chemicals Agency.
- EFSA** (2012) - Scientific Opinion on the Science behind the Revision of the Guidance Document on Dermal Absorption. *EFSA Journal* 2011;9(7):2294.
- EFSA** (2014) - Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. *EFSA Journal* 2014;12(10):3874.
- EURL-ECVAM** (2015) - Skin sensitisation overview/AOP and guidance document on the reporting of IATA. [http://cefic-lri.org/wp-content/uploads/2014/03/D-ECHA-Ws-2015\\_Casati.pdf](http://cefic-lri.org/wp-content/uploads/2014/03/D-ECHA-Ws-2015_Casati.pdf).
- Fabian C.L., Teubl S. and Binder C.R.** (2014) - Evaluation of models for dermal exposure assessment in farming systems in developing countries. *Journal of Environmental Engineering and Ecological Science*, **3**, 1, 1.
- Feldmann R.J. and Maibach H.I.** (1967) - Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. *J Invest Dermatol*, **48**, 181-183.
- Feldmann R.J. and Maibach H.I.** (1969) - Absorption of some organic compounds through the skin in man. *J Invest Derm*, **54**, 339-404.
- Grosskopf C., Mielke H., Westphal D., Erdtmann-Vourliotis M., Hamey P., Bouneb F., Rautmann D., Stauber F., Wicke H., Maasfeld W., Salazar J.D., Chester G. and Martin S.** (2013) - A new model for the prediction of agricultural operator exposure during professional application of plant protection products in outdoor crops. *Journal Fur Verbraucherschutz Und Lebensmittelsicherheit-Journal of Consumer Protection and Food Safety*, **8**, 3, 143-153.
- Holmgaard R. and Nielsen J.B.** (2009) - Dermal absorption of pesticides – evaluation of variability and prevention. Danish Environmental Protection Agency. <http://www2.mst.dk/udgiv/publications/2009/978-87-7052-980-8/pdf/978-87-7052-981-5.pdf>.
- INERIS** (2007) - Proposition d'une méthode de construction de valeurs toxicologiques de référence pour les expositions cutanées. Rapport N° DRC-07-83452-12062A., 42 p.
- INERIS** (2009) - Valeurs toxicologiques de référence et méthodes de construction pour les effets sensibilisants pour une exposition cutanée. Rapport N° DRC-09-94380-01323A., 51 p.
- INERIS** (2013) - Evaluation de l'état des milieux et des risques sanitaires : Démarche intégrée pour la gestion des émissions de substances chimiques par les installations classées -DRC-12-125929-13162B.
- INERIS** (2016) - Choix de valeurs toxicologiques de référence (VTR) : méthodologie appliquée par l'INERIS. Rapport n° DRC-16-156196-11306A.
- Jepps O.G., Dancik Y., Anissimov Y.G. and Roberts M.S.** (2013) - Modeling the human skin barrier--towards a better understanding of dermal absorption. *Adv Drug Deliv Rev*, **65**, 2, 152-168.
- Kalia Y.N., Nonato L.B., Lund C.H. and Guy R.G.** (1996) - Development of skin barrier function in low birthweight infants. *Pharm Res*, **13**, 9, S382 (Abstract PDD 7598).
- Maibach H., Feldman R., J., Milby T., H. and Serat W., F.** (1971) - Regional variation in percutaneous penetration in man. Pesticides. *Arch Environ Health.*, **23**, 3, 208-211.
- Marquart J., Brouwer D., Gijsbers J., Links I., Warren N. and Van Hemmen J.** (2003) - Determinants of dermal exposure relevant for exposure modelling in regulatory risk assessment. *Annals of Occupational Hygiene*, **47**, 8, 599-607.
- Miselnicky S.R., Lichtin J.L., Sakr A. and Bronaugh R.L.** (1988) - The influence of solubility, protein binding, and percutaneous absorption on reservoir formation in skin. *J Soc Cosmet Chem*, **39**, 3, 169-177.
- N. Bonvallot and F. Dor** (2002) - Analyse des méthodes d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) : une aide à la sélection ? *Environnement, Risques & Santé*, **1**, 3, 178-183.
- OCDE** (1992) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 406 : Sensibilisation de la peau. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (1997) - Series on Testing and Assessment No. 9. : Guidance document for the conduct of studies of occupational exposure to pesticides during agricultural application notes on dermal absorption.

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ocde/gd\(97\)148&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ocde/gd(97)148&doclanguage=en).

**OCDE** (2004a) - Guidelines for the testing of chemicals. Skin absorption : In Vitro Method. TG 428. Adopted 13 April 2004. Organisation for Economic Co-operation and Development. Paris. 1-10

**OCDE** (2004b) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 427 : Absorption cutanée - méthode *in vivo*. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2004c) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 428 : Absorption cutanée - méthode *in vitro*. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2004d) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 432 : Essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2010a) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 429 : Sensibilisation cutanée - Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2010b) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 442A : Sensibilisation cutanée - Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : DA. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2010c) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 442B : Sensibilisation cutanée - Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : BrdU-ELISA. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2011) - Series on Testing and Assessment No. 156. : Guidance notes on dermal absorption. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/48532204.pdf>.

**OCDE** (2012) - Series on Testing and Assessment No. 168. : The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins - Part 1: Scientific Evidence [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2012\)10/part1&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2012)10/part1&doclanguage=en).

**OCDE** (2014) - Series on Testing and Assessment No. 203. : New guidance document on an integrated approach on testing and assessment (IATA) for skin corrosion and irritation. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)19&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)19&doclanguage=en).

**OCDE** (2015a) - Guidance document on the reporting of integrated approaches to testing and assessment (IATA) - Report ENV/JM/HA(2015)7. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2015b) - Guidance document on the reporting of structured approaches to Data integration and individual information sources used within IATA for skin sensitisation for- Report ENV/JM/HA(2015)8. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2015c) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 404 : Effet irritant/corrosif sur la peau. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2015d) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 430 : Corrosion cutanée *in vitro* - Essai de résistance électrique transcutanée (RET). Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2015e) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 431 : Corrosion cutanée *in vitro* - Essai sur modèle de peau humaine. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2015f) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 435 : Méthode d'essai *in vitro* sur membrane d'étanchéité pour la corrosion cutanée. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OCDE** (2015g) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 439 : Irritation cutanée *in vitro* : essai sur épiderme humain reconstitué. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

- OCDE** (2015h) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 442C : Sensibilisation cutanée *in chemico* - Essai de liaison directe sur la réactivité peptidique (DPRA). Organisation de Coopération et de Développement Économiques.
- OCDE** (2015i) - Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques n° 442D : Sensibilisation cutanée *in vitro* - Méthode d'essai ARE-Nrf2 luciférase. Organisation de Coopération et de Développement Économiques.
- OEHHA** (2000) - Technical Support Document for Exposure Assessment and Stochastic Analysis. Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- OMS** (2006a) - Environmental Health Criteria 235 - DERMAL ABSORPTION. World Health Organization - International Programme on Chemical Safety. Geneve. [www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc235.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc235.pdf)
- OMS** (2006b) - Environmental Health Criteria 237 - Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. World Health Organization - International Programme on Chemical Safety. Geneve. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc237.pdf>
- OMS** (2014) - Environmental Health Criteria 242 - DERMAL EXPOSURE. World Health Organization - International Programme on Chemical Safety. Geneve. [www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc\\_242.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_242.pdf)
- Pannatier A., Jenner P., Testa B. and Etter J.C.** (1978) - The skin as a drug-metabolizing organ. *Drug metabolism reviews*, **8**, 2, 319-343.
- Rajan-Sithamparanadarajah R., Roff M., Delgado P., Eriksson K., Fransman W., Gijbbers J., Hughson G., Mäkinen M. and Van Hemmen J.** (2004) - Patterns of dermal exposure to hazardous substances in European union workplaces. *Annals of occupational hygiene*, **48**, 3, 285-297.
- Renwick A.G.** (1998) - Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. *Food Addit Contam*, **15 Suppl**, 17-35.
- Roberts M.S., Cross S.E. and Anissimov Y.G.** (2004) - Factors affecting the formation of a skin reservoir for topically applied Solutes. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, **17**, 1, 3-16.
- Roskos K.V., Maibach H.I. and Guy R.H.** (1989) - The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Biopharm*, **17**, 6, 617-630.
- SCCNFP/0321/00** (2000) - The SCCNFP Notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation 4th revision. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out130\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out130_en.pdf).
- SCCS/1459/11** (2011) - Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_190.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf).
- SCCS/1484/12** (2012) - Guidance on the Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics Scientific Committee on Consumer Safety. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_s\\_005.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_005.pdf).
- SCCS/1564/15** (2015) - The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 9th revision. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_190.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf).
- Schneider T., Vermeulen R., Brouwer D.H., Cherrie J.W., Kromhout H. and Fogh C.L.** (1999) - Conceptual model for assessment of dermal exposure. *Occup Environ Med*, **56**, 11, 765-773.
- Semple S.** (2004) - Dermal exposure to chemicals in the workplace: just how important is skin absorption? *Occupational and environmental medicine*, **61**, 4, 376-382.
- Stevenson H., Opdam J.J.G. and Van Ommen B.** (1994) - Protocol for the estimation of dermal absorption according to a tiered approach on behalf of the risk assessment of pesticides. *Zeist The Netherlands: TNO*, **94**, 129.
- UE** (2013) - Règlement (UE) No 284/2013 de la commission du 1er mars 2013 établissant les exigences en matière de données applicables aux produits phytopharmaceutiques, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. *Official Journal of the European Union L* **93**, 85-93.
- Urbisch D., Mehling A., Guth K., Ramirez T., Honarvar N., Kolle S., Landsiedel R., Jaworska J., Kern P.S., Gerberick F., Natsch A., Emter R., Ashikaga T., Miyazawa M. and Sakaguchi H.** (2015) - Assessing skin sensitization hazard in mice and men using non-animal test methods. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **71**, 2, 337-351.

- US EPA** (1992) - Dermal exposure assessment: principles and applications. U.S. Environmental Protection Agency.
- US EPA** (1997) - Exposure Factors Handbook. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA 600/R-07/040F. [https://cfpub.epa.gov/si/si\\_public\\_record\\_report.cfm?dirEntryId=12464](https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=12464)
- US EPA** (2000) - Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. Risk Assessment Forum Technical Panel. U.S. Environmental Protection Agency. <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=20533>.
- US EPA** (2004) - Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part E, Supplemental Guidance for Dermal Risk Assessment). Final. Office of Superfund Remediation and Technology Innovation U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA/540/R/99/005. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/part\\_e\\_final\\_revision\\_10-03-07.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/part_e_final_revision_10-03-07.pdf)
- US EPA** (2007) - Dermal Exposure Assessment: A Summary of EPA Approaches. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA 600/R-07/040F. [http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p\\_download\\_id=469581](http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=469581)
- US EPA** (2008) - Child-specific exposure factors handbook. U.S. Environmental Protection Agency. <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=199243>.
- US EPA** (2011) - Exposure factors handbook : 2011 edition. U.S. Environmental Protection Agency. <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252>.
- US EPA** (2012) - Microbial Risk Assessment Guideline: Pathogenic Microorganisms with Focus on Food and Water. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA/100/J-12/001. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/mra-guideline-final.pdf>
- Vecchia B.E. and Bunge A.** (2005) Animal models: a comparison of permeability coefficients for excised skin from humans and animals. vol, *In: Dermal absorption models in toxicology and pharmacology*, J. E. Riviere Eds, 305-365.
- Vickers C.F.** (1972) - Stratum corneum reservoir for drugs. *Adv Biol Skin*, **12**, 177-189.
- Weschler C.J., Bekö G., Koch H.M., Salthammer T., Schripp T., Toftum J. and Clausen G.** (2015) - Transdermal uptake of diethyl phthalate and di (n-butyl) phthalate directly from air: experimental verification. *Environmental Health Perspectives (Online)*, **123**, 10, 928.
- Wester R.C. and Maibach H.I.** (1985) Structure-activity correlations in percutaneous absorption. vol, *In: Percutaneous absorption: mechanisms-methodology-drug delivery*, R. L. Bronaugh and H. I. Maibach Eds, 107-123.
- Wester R.C. and Maibach H.I.** (1999) Regional variation in percutaneous absorption. vol, *In: Percutaneous absorption: drugs-cosmetics-mechanisms-methodology*, 3rd, R. L. Bronaugh and H. I. Maibach Eds, 215-227.
- Worth A., Barroso J., Bremer S., Burton J., Casati S., Coecke S., Corvi R., Desprez B., Dumont C., Gouliarmou V., Goumenou M., Gräpel R., Griesinger C., Halder M., Janusch Roi A., Kienzler A., Madia F., Munn S., Nepelska M., Paini A., Price A., Prieto P., Rolaki A., Schäffer M., Triebe J., Whelan M., Wittwehr C. and Zuang V.** (2014) - Alternative methods for regulatory toxicology—a state-of-the-art review. *JRC Sci Policy Rep EUR*, **26797**, 1-475.
- Yourick J.J., Koenig M.L., Yourick D.L. and Bronaugh R.L.** (2004) - Fate of chemicals in skin after dermal application: does the in vitro skin reservoir affect the estimate of systemic absorption? *Toxicol Appl Pharmacol*, **195**, 3, 309-320.

## **ANNEXES**

<b><u>ANNEXE I</u></b> : Eléments complémentaires sur les équipements de protection individuelle et collective .....	67
<b><u>ANNEXE II</u></b> : Méthode analytiques de mesure l'exposition cutanée .....	68
<b><u>ANNEXE III</u></b> : Absorption cutanée : description mathématique et méthodes de mesure .....	70
<b><u>ANNEXE IV</u></b> : Effets locaux : mécanismes et méthodes d'identification des effets .....	75
<b><u>ANNEXE V</u></b> : Eléments complémentaires relatifs aux cosmétiques.....	85
<b><u>ANNEXE VI</u></b> : Questionnaires d'enquête.....	87
<b><u>ANNEXE VII</u></b> : Résultats de l'enquête .....	93
<b><u>ANNEXE VIII</u></b> : Méthode de calcul d'une valeur repère pour des effets sensibilisants (INERIS, 2009) .....	106

## ANNEXE I : ELEMENTS COMPLEMENTAIRES SUR LES EQUIPEMENTS DE PROTECTION INDIVIDUELLE ET COLLECTIVE

*Principaux équipements de protection individuelle (EPI) et collective (EPC) exerçant un rôle dans la protection cutanée.*

Type d'équipement		Voie(s) d'exposition protégée(s)	Limites ou contraintes de l'utilisation
<b>EPI</b>	Gants, gantelets, gants à manchette	<b>Cutanée</b> (mains/avant-bras) : contact direct ou avec une surface contaminée, dépôt	<p><b>Perméation</b> du produit chimique (importance de l'épaisseur et de la matière)</p> <p><b>Dégradation</b> de l'équipement (température du procédé, altération par action combinée de plusieurs substances, ...) et non-respect de la durée ou des conditions d'utilisation</p> <p><b>Réactions cutanée</b> (irritation ou sensibilisation cutanée)</p> <p><b>Ergonomie</b> (morphologie)</p> <p><b>Inconfort</b> (chaleur, dextérité, ...°)</p> <p><b>Pénétration</b> (imperfection au niveau des coutures, ...)</p>
	Combinaison	<b>Cutanée</b> (corps) : limite surtout la contamination des vêtements par contact direct ou avec une surface contaminée, dépôt, et par conséquent le transfert sur la peau	
	Masque ou appareil de protection respiratoire	<b>Principalement respiratoire</b> <b>Cutanée</b> (visage) : contact direct par projection ou dépôt	<b>Difficulté respiratoire</b>
	Lunettes, masques, écrans faciaux, ...	<b>Oculaire</b> : projection	<b>Difficulté visuelle</b>
<b>EPC</b>	Système de captage, d'aspiration, de ventilation générale, ...	<b>Principalement respiratoire</b> <b>Cutanée</b> (corps) : dépôt	<b>Niveau de pollution résiduelle</b>
	Système de ventilation locale et d'encoffrement (hottes, sorbonnes, et boîtes à gants)	<b>Cutanée</b> : contact direct	

Afin d'aider les utilisateurs dans leurs choix, l'INRS a développé un logiciel en ligne d'aide au choix des matériaux de protection cutanée adaptés nommé ProtecPo (<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/Accueil.jsp>). Actuellement, ce logiciel permet une analyse pour 1 200 substances. Une évolution prochaine de ce logiciel permettra d'augmenter le nombre de substances à 10 000. Ce logiciel est basé sur une analyse par modélisation s'adaptant ainsi à toute forme de mélanges.

## ANNEXE II : METHODE ANALYTIQUES DE MESURE L'EXPOSITION CUTANEE

### **METHODES ANALYTIQUES**

Les méthodes analytiques permettent de mesurer directement l'exposition cutanée. Elles peuvent mesurer la quantité d'agent en contact avec la peau (dose externe) ou qui a été absorbée (dose interne) dans une condition particulière. Chacune présente des avantages et des inconvénients (tableau ci-dessous).

#### Mesure de la dose externe :

Il existe 3 grands principes de mesure de la dose externe correspondant à des techniques d'échantillonnage de l'agent recherché et de quantification différentes.

- **Les méthodes d'interception** consistent à appliquer un milieu de collecte (échantillonneur) sur une zone prédéfinie du corps d'un individu. Celui-ci sert alors de peau de substitution et collecte la quantité de substance à laquelle la peau serait exposée sans la présence du dosimètre.
- **Les méthodes d'élimination** consistent à prélever la fraction d'agent présent sur la peau ou sur une surface par l'utilisation de forces extérieures (mécanique, aérodynamique ou hydrodynamique) ou d'interactions chimiques. Il s'agit principalement des méthodes d'essuyage (*wiping technique*) et de lavage (*handwashing*).
- **Les méthodes *in situ* de visualisation** permettent simultanément de visualiser l'exposition et de quantifier le dépôt d'une substance. Elles consistent à utiliser le phénomène naturel de la fluorescence. En effet, certaines substances émettent de la lumière lorsqu'elles sont exposées aux ultraviolets (UV) (Cherrie *et al.*, 2000).

#### Mesure de la dose interne :

Le **biomonitoring** est une mesure de l'exposition systémique (dose interne) et qui permet une estimation de la dose externe. Il consiste à mesurer des marqueurs chimiques internes présents dans le sang ou les urines, avant, pendant et après la période d'exposition (OMS, 2014). Le marqueur chimique peut être la substance d'intérêt ou un ou plusieurs de ses métabolites<sup>23</sup>. Pour cela, la pertinence du marqueur doit être démontrée par des études de pharmacocinétique<sup>24</sup>.

### **MODELES DE QUANTIFICATION DE LA DOSE D'EXPOSITION CUTANEE**

Les méthodes de mesures quantitatives de l'exposition cutanée peuvent être longues et coûteuses à mettre œuvre. Des modèles d'exposition ont alors été développés à partir de données d'exposition réelles, principalement pour estimer l'exposition professionnelle, et pallier le manque de données. Ces modèles sont nombreux pour permettre de couvrir un large panel de scénario d'exposition (Fabian *et al.*, 2014 ; US EPA, 2007). Il existe ainsi des modèles pour estimer des types d'exposition très spécifiques, comme celui de l'exposition cutanée *via* une piscine contaminée par des traitements de phytopharmaceutiques aux alentours, ou encore *via* l'application de phytopharmaceutiques sur des animaux (US EPA, 2007). Le choix du modèle doit être réalisé au cas par cas, en tenant compte du *scénario* d'exposition à étudier et du champ d'application du modèle. En effet, les modèles peuvent utiliser des données réelles spécifiques d'un type de substance (exemple : propriétés physicochimiques) ou d'une activité (exemple : pulvérisation de phytopharmaceutiques). C'est notamment le cas de nombreux modèles développés pour l'estimation de l'exposition aux phytopharmaceutiques, que ce soit pour les opérateurs lors de l'application (PHED, POEM, EUROPOEM,...), et en post-application (EUROPOEM II, ARTF), pour les résidents et les passants (BREAM). D'autres modèles se basent sur des estimations de l'exposition en fonction du milieu (liquide, sol), et sont très largement basés sur la durée et la fréquence des événements.

---

<sup>23</sup> Un métabolite est un composé issu de la métabolisation de la substance initiale.

<sup>24</sup> Les études de pharmacocinétique consistent à étudier le devenir d'une substance dans l'organisme.

*Description des stratégies de détermination de la dose d'exposition, ainsi que leurs applications et inconvénients.*

<b>Méthodes</b>	<b>Champ d'application</b>	<b>Limites</b>
<b><u>Interception</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation de la pénétration à travers les équipements de protection lors de leurs applications sur et sous les EPI (mesure différentielle)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrapolation de la zone de mesure à l'ensemble du corps (suppose exposition uniforme)</li> </ul>
<b><u>Elimination</u></b>	<p><b>Milieu d'échantillonnage (Wiping technique ou méthode d'essuyage) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agents restant longtemps en contact avec la peau</li> <li>- Agents induisant des effets locaux</li> </ul> <p><b>Bain vigoureux dans un solvant (Handwashing ou méthode de lavage) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adapté aux travailleurs se lavant régulièrement les mains et à la fin de la journée</li> </ul> <p><b>Immersion dans de l'eau pure (pouce, index) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Substances possédant une faible limite de détection</li> </ul> <p><b>Application d'un vide (Succion) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Substances peu adhérentes</li> </ul> <p><b>Application de bandes adhésives (Tape stripping) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Substances fortement liées aux couches de la peau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne mesure pas la quantité évaporée ou absorbée</li> <li>- Dépendant du technicien (pression appliquée)</li> <li>- Dépendant du solvant</li> </ul>
<b><u>Visualisation in situ</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déterminer la surface réellement exposée</li> <li>- Utiliser pour étudier le transfert entre la peau et une surface contaminée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demande l'adjonction d'un traceur fluorescent lorsque l'agent n'émet pas de lumière</li> </ul>
<b><u>Biomonitoring</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déterminer l'exposition réelle</li> <li>- Uniquement adapté pour les agents ayant des effets systémiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de distinction des voies d'exposition (orale, cutanée, et respiratoire)</li> <li>- Peu de marqueurs spécifiques disponibles</li> <li>- Souvent limité à des niveaux d'exposition élevés</li> </ul>

## ANNEXE III : ABSORPTION CUTANEE : DESCRIPTION MATHEMATIQUE ET METHODES DE MESURE

### DESCRIPTION MATHEMATIQUE DE L'ABSORPTION CUTANEE

La pénétration d'une substance à travers la peau peut être caractérisée par trois paramètres :

- **Le flux** : Il quantifie la vitesse de diffusion d'une substance, par unité de surface, à travers la peau. Le flux de diffusion est proportionnel au gradient de concentration (1<sup>ère</sup> loi de Fick).

$$J = -D \frac{\delta_c}{\delta_x}$$

Où : J (en g. cm<sup>2</sup>.h<sup>-1</sup>) : Flux

D (en cm<sup>2</sup>.h<sup>-1</sup>) : Coefficient de diffusion

$\delta_c$  (en g.cm<sup>-3</sup>) : Différence de concentration

$\delta_x$  (en g.cm<sup>-3</sup>) : Longueur du chemin de diffusion, souvent assimilé à l'épaisseur de la peau ou du *stratum corneum*

- **Le coefficient de partage** : Il caractérise l'affinité d'une substance, c'est-à-dire sa solubilité différentielle dans deux solvants. Elle est souvent modélisée par le coefficient de partage octanol/eau :

$$K_{ow} = \frac{C_{octanol}}{C_{eau}}$$

Où : K<sub>ow</sub> : coefficient de partage octanol/eau

C<sub>octanol</sub> (en mol.L<sup>-1</sup>) : Concentration de la substance dans l'octanol

C<sub>eau</sub> (en mol.L<sup>-1</sup>) : Concentration de la substance dans l'eau

La pénétration maximale concerne les substances ayant un log Kow compris entre +1 et +2.

- **Le coefficient de perméabilité** : Il caractérise l'aptitude de la peau à laisser passer une substance.

$$P = \frac{K_{ow} D}{L}$$

Où : P (en m. s<sup>-1</sup>) : Coefficient de perméabilité

K<sub>ow</sub> : Coefficient de partage octanol/eau

D (en m<sup>2</sup>. s<sup>-1</sup>) : Coefficient de diffusion

L (en m) : Longueur du chemin de diffusion

Ce paramètre est utilisé pour comparer l'absorption de diverses substances dans les mêmes conditions expérimentales ou d'une même substance dans diverses conditions (par exemple : une peau saine vs une peau lésée).

### METHODES DE MESURE

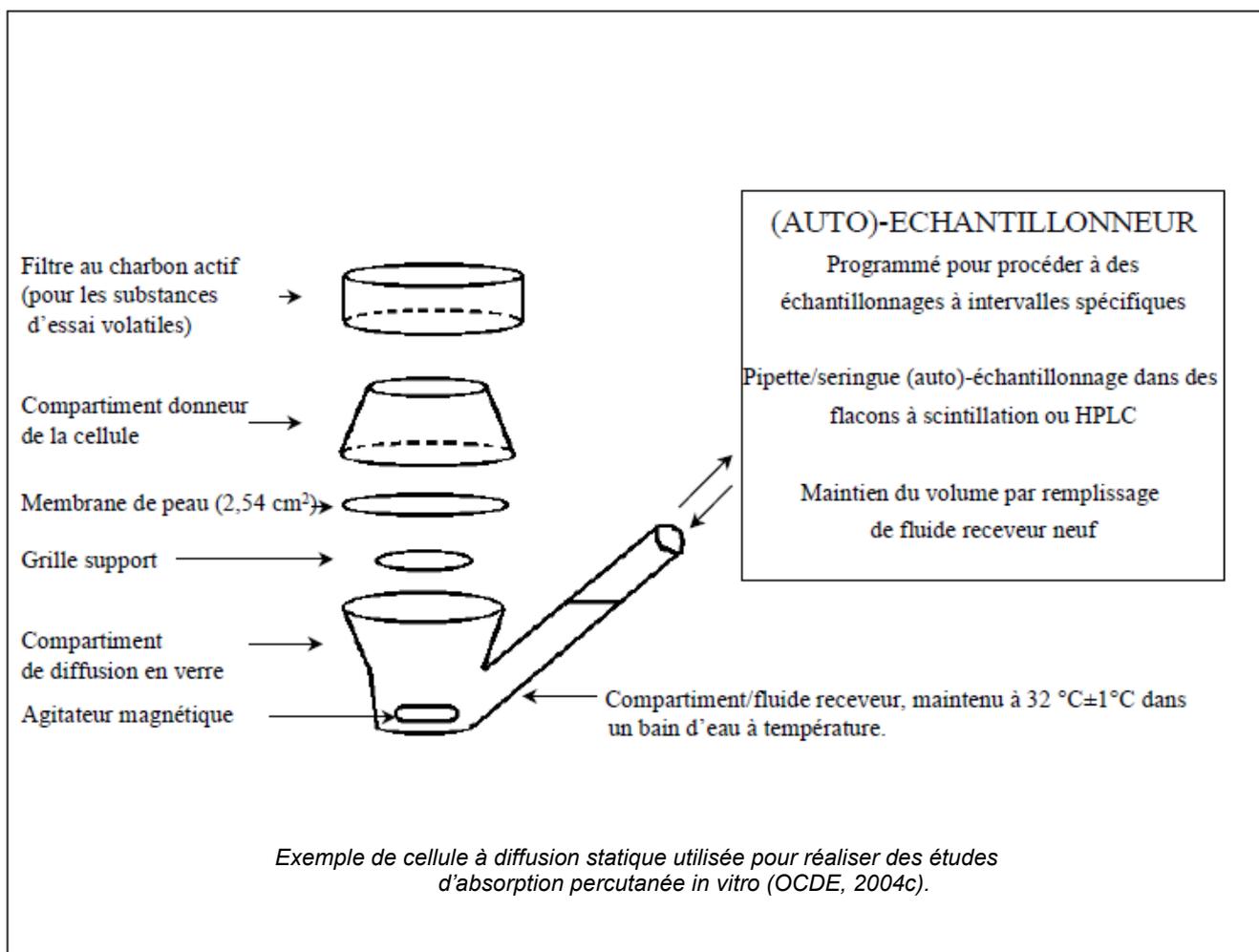
L'absorption cutanée peut être mesurée expérimentalement à l'aide de différentes techniques, soit par des méthodes *in vitro*, soit par des méthodes *in vivo* (chez l'animal ou chez l'homme). Ces techniques permettent de mesurer la dose de substance absorbée et la dose absorbable. La première correspond à la quantité de substance qui a traversé les différentes couches de la peau. Alors que la seconde équivaut à la quantité présente sur ou dans la peau après nettoyage de cette dernière.

## A) METHODES IN VITRO

Différents systèmes de mesure de l'absorption cutanée *in vitro* d'une substance existent. Cependant, ils reposent sur le même principe : le transport de la substance à travers une partie ou toute l'épaisseur de la peau (OCDE, 2004a).

L'appareil comprend deux chambres (un compartiment donneur et un compartiment receveur (figure ci dessous) séparées l'une de l'autre par une peau représentant la fonction de barrière cutanée.

Une dose de la substance à tester est appliquée un certain temps sur la peau, puis retirée par une procédure de nettoyage de la peau. La dose absorbée et la dose absorbable sont alors quantifiables grâce à la mesure de la quantité récupérée lors du nettoyage de la peau, ainsi que la quantité présente dans la peau et dans le fluide receveur (fluide ayant traversé la peau).



Ces appareils ou systèmes de diffusion en cellules varient selon le choix de peau, de système de diffusion ou encore le type de dosage. Deux types de système se distinguent particulièrement : les systèmes à diffusion statique et les systèmes à diffusion dynamique. Dans le premier, une dose finie de la substance à tester est appliquée sur la peau, alors que dans la seconde, le fluide est continuellement renouvelé (dose infinie). Cela a une répercussion sur la mesure obtenue :

- **Dose définie** : L'absorption cutanée est évaluée par la mesure de la quantité retrouvée dans les différents compartiments.
- **Dose infinie** : Cette méthode ne permet pas de mesurer l'absorption cutanée, mais de calculer le coefficient de perméabilité.

L'utilisation de ces systèmes permet également de mesurer l'accumulation temporaire d'une substance dans les couches de la peau lorsque celle-ci est radiomarquée.

## B) METHODES *IN VIVO*

Des études *in vivo* peuvent être menées sur des animaux de laboratoire ou des volontaires humains pour mesurer l'absorption cutanée. Ces études sont limitées au strict nécessaire pour des raisons éthiques. Elles ont l'avantage de permettre l'utilisation d'un système métabolique et physiologique intact.

### • Etudes chez les animaux de laboratoires

Les études d'absorption *in vivo* menées sur des animaux de laboratoire se font généralement sur des rats. Toutefois, la perméabilité cutanée est différente de celle des humains. D'autres espèces montrant une absorption cutanée similaire à l'homme peuvent alors être utilisées, par exemple des singes ou des cochons (OCDE, 2004b ; OMS, 2006a).

Ces études *in vivo* permettent de mesurer la dose de substance absorbée par centimètre carré de peau exposée, et ainsi de calculer l'absorption cutanée. En général, cette absorption est exprimée en pourcentage de la dose appliquée.

Après une exposition cutanée représentative de l'exposition humaine, différentes mesures sont effectuées. La dose absorbée correspond alors à la quantité de substance testée présente dans l'urine, les résidus ramassés dans la cage après nettoyage, les fèces, l'air expiré, le sang, les tissus et la carcasse, après avoir retiré la substance du site d'application sur la peau (nettoyage).

Dans le cas où les animaux ne sont pas sacrifiés après l'exposition cutanée, il est tout de même possible de calculer indirectement la dose absorbée (OMS, 2006a) :

$$\text{Pourcentage de la substance absorbée} = \frac{\text{Pourcentage de la substance excrétée après une application locale}}{\text{Pourcentage de la substance excrétée après une injection en intraveineuse}}$$

En outre, la substance peut être radiomarquée, ce qui peut permettre, par autoradiographie, de visualiser sa distribution et celle de ses métabolites dans les différentes sections du corps de l'animal (OMS, 2006a).

### • Etudes chez l'homme

Pour des raisons éthiques, les études *in vivo* menées chez l'homme sont très réglementées. Elles sont très peu nombreuses, toutefois l'OMS a décrit deux types de biomonitoring (OMS, 2006a).

- **Biomonitoring sur volontaires** : Suite à une application de la substance à tester, généralement sur le dos ou l'avant-bras, le taux moyen d'absorption peut être estimé par un bilan massique. La quantité présente à la fois dans le *stratum corneum* et l'urine est alors comparée à la quantité de substance appliquée (OMS, 2006a).
- **Biomonitoring sur travailleurs** : Il permet de mesurer la quantité réellement présente dans le sang, l'urine ou l'air expiré de personnes exposées. Cependant, cette méthode ne permet pas de distinguer l'exposition cutanée des autres voies, ou la métabolisation cutanée de la métabolisation systémique (OMS, 2006a). L'exposition étant imprécise, il est en général peu probable que le pourcentage d'absorption cutanée puisse être extrapolé à partir de telles études. En revanche, ces études peuvent être utiles en évaluation du risque (OCDE, 2011).

### • Autres méthodes

Certaines méthodes d'évaluation de l'absorption cutanée peuvent être menées indifféremment *in vitro* et *in vivo*, ou chez les animaux de laboratoire et l'homme :

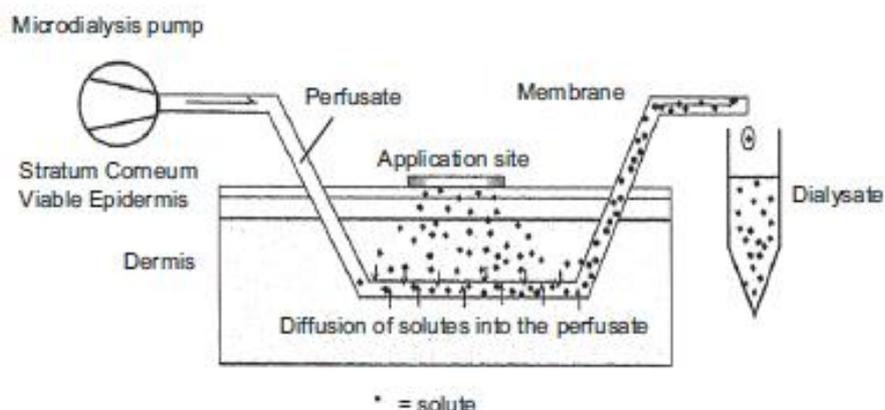
**Bandes adhésives ou « Tape stripping »**. Cette technique employée à la fin d'une étude *in vitro* ou *in vivo* offre la possibilité de mesurer la quantité de substance présente dans le *stratum corneum*. Elle consiste à successivement appliquer des bandes adhésives sur la peau avant de les retirer (expliqué au §2.2.1.1.3.). La mesure de la quantité de substances présentes dans les bandes permet d'obtenir :

- La quantité présente dans le *stratum corneum* (ng/cm<sup>2</sup>) en fonction du temps pour évaluer la pénétration de la substance.

- La quantité présente dans le *stratum corneum* (ng/cm<sup>2</sup>) à un instant donné pour ne pas la prendre en compte dans l'absorption cutanée.
- Un profil de concentration en fonction de la profondeur dans le *stratum corneum*, et d'en déduire le coefficient de perméabilité (OMS, 2006a).

**Microdialyse cutanée.** Cette technique invasive (figure ci-dessous) a été employée chez des animaux de laboratoires et chez l'homme (volontaires). Le principe est de suivre l'absorption cutanée d'une substance qui a été appliquée sur la peau. Cela est permis par mesure de la concentration de la substance dans le derme local (OMS, 2006a).

En parallèle de l'application cutanée d'une substance, une micropompe est introduite au niveau du derme. Cette pompe permet d'injecter une solution au niveau du derme. A ce niveau, la quantité de substance appliquée au niveau cutané, et qui a atteint le derme, peut diffuser dans la solution présente dans la micropompe. La solution récoltée au bout de la micropompe est enfin analysée pour mesurer la concentration de la substance testée.



*Schéma représentant une microdialyse cutanée (OMS, 2006a).*

### METHODES DE CALCUL ET D'ESTIMATION

De nombreux modèles mathématiques ont été développés pour décrire l'absorption par voie percutanée. Ils permettent une meilleure compréhension du mécanisme.

- **Lecture croisée (read across)**

La lecture croisée (read across) consiste à utiliser les données existantes pour prédire la pénétration cutanée d'une substance ou d'une formulation.

- Substance : Utilisation des données de substances jugées similaires sur la base de leurs propriétés physicochimiques (taille, logPow, état ionique, point de fusion), et préférentiellement de substances de même famille ou classe chimique.
- Formulation : Utilisation des données d'une formulation différente contenant la même substance active.

- **Modèles mathématiques**

De nombreux modèles mathématiques ont été développés, toutefois ils sont rarement pertinents pour prédire l'absorption cutanée en termes de quantité par unité de peau ou de pourcentage de la dose appliquée. Beaucoup sont élaborés pour décrire le processus d'absorption cutanée et la répartition de la dose absorbée dans les différents compartiments. Ils aboutissent à une prédiction de flux. Cependant, ce paramètre a une valeur limitée dans l'évaluation des risques.

- **Etude quantitative des relations structure/activité**

L'étude quantitative des relations structure-activité (Quantitative structure-activity relationship - QSAR) est une méthode *in silico* permettant de prédire l'absorption cutanée sans effectuer de test au préalable. Il repose sur le principe qu'il existe une relation entre la structure d'une substance et sa perméabilité.

Les modèles doivent prendre en compte à la fois les propriétés physicochimiques des molécules, la structure, et les interactions entre la peau et la substance.

Le QSAR a une applicabilité limitée. Il ne permet pas la prise en compte de l'influence des propriétés de la peau et, à notre connaissance, l'influence du vecteur n'est pas intégrée. De plus, les données ne concernent pas toutes les classes de produits chimiques et sont peu disponibles, et la méthodologie employée pour la réalisation des études est variable. Or, pour augmenter la fiabilité des modèles, il faudrait, de préférence, les calibrer en fonction des données obtenues grâce au même protocole.

L'INRS a traduit en français le logiciel IH SkinPerm développé par Association américaine d'hygiène industrielle (AIHA) qui basé sur une modélisation QSAR et permet d'estimer la capacité de pénétration cutanée de la substance. Actuellement, 137 substances sont disponibles dans ce logiciel, il est possible de renseigner de nouvelles substances à partir de la connaissance des paramètres physicochimiques de la substance.

- **Valeurs par défaut**

En l'absence de données, une valeur par défaut peut être attribuée à l'absorption cutanée. Généralement elle couvre « le pire scénario » par l'utilisation d'une valeur très conservatrice qui surestime le taux d'absorption. Il est alors conseillé d'attribuer la valeur de 100%.

En Europe, les autorités réglementaires fixent une valeur par défaut sur la base du poids moléculaire (PM) et du coefficient de partage (logPow). Ainsi beaucoup d'autorités, particulièrement en Europe, accordent un taux d'absorption de 10 % si le poids moléculaire de la substance est supérieur à 500 et que le coefficient de partage est inférieur à 1 ou supérieur à 4 (CE, 2004 ; OCDE, 2011).

Parfois la valeur par défaut choisie est estimée en fonction de l'absorption orale de la substance. Il est alors considéré que l'absorption cutanée n'est pas supérieure à celle obtenue par la voie orale. Cette méthode n'est pas validée (OCDE, 2011).

- **Triple pack**

L'approche du « Triple pack » consiste à estimer l'absorption cutanée chez l'homme en combinant les données issues des trois types études d'absorption cutanée suivantes : études menées sur des animaux *in vitro* et *in vivo*, et les études *in vitro* menées sur des tissus humains.

**Absorption humaine *in vivo***

$$= \frac{\text{Absorption rat } in vivo * \text{Absorption humaine } in vitro}{\text{Absorption rat } in vitro}$$

Cette méthode coûteuse demande l'utilisation de beaucoup d'animaux. Elle doit être utilisée uniquement lorsque les données sont déjà disponibles ou pour affiner l'absorption cutanée lors d'une préoccupation relative à un fort risque.

## ANNEXE IV : EFFETS LOCAUX : MECANISMES ET METHODES D'IDENTIFICATION DES EFFETS

### MECANISMES DES EFFETS IRRITANTS ET CORROSIFS

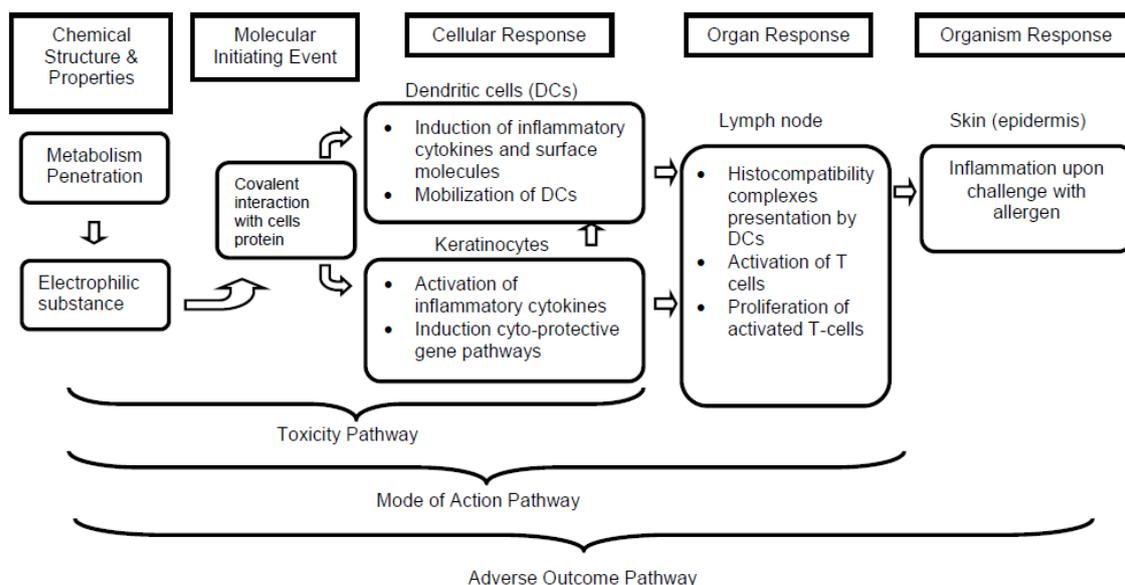
Caractéristiques de l'irritation et de la corrosion cutanée : réversibilité, mécanisme et conditions de survenue (LD OCDE n° 404 et 439 ; OCDE, 2015c, g ; Worth et al., 2014)

	Irritation cutanée	Corrosion cutanée
Réversibilité	Lésions réversibles.	Lésions irréversibles.
Mécanisme	Plusieurs évènements clés : -Pénétration cutanée -Métabolisation : possible transformation en substances plus réactives -Réactivité chimique et interactions physico-chimiques peuvent nuire à la viabilité cellulaire -Tissus endommagés peuvent induire la libération de médiateurs inflammatoires -Réaction inflammatoire et activation du système de défense non spécifique (système immunitaire inné)	<b>Pénétration cutanée :</b> -Propriétés physico-chimiques -Etat de la peau <b>Réactivité chimique :</b> -Formation de liaisons avec les protéines de la matrice extra-cellulaire, de la membrane plasmique ou d'autres fractions
Conditions de survenue	-Pénétration par diffusion ou par destruction des cellules (érosion) -Effet cytotoxique (nécrose <sup>25</sup> ) pour les cellules des couches sous-jacente.	-Erosion du <i>stratum corneum</i> par des pH extrêmes (<2 ou > 11,5)

### MECANISME DE LA SENSIBILISATION CUTANEE

Les connaissances actuelles de la voie toxicologique impliquée dans la dermatite de contact allergique (Adverse Outcome Pathway (AOP)) ont permis de représenter de manière schématique les différentes étapes et évènements clés (figure ci-dessous) liés à l'apparition de cette pathologie chez l'homme ou à une hypersensibilisation équivalente chez les rongeurs (OCDE, 2012). Cette analyse permet d'optimiser les méthodes d'évaluation de ces effets.

<sup>25</sup> Mort cellulaire



Représentation schématique des étapes et événements clés (AOP) associés à la dermatite de contact allergique (OCDE, 2012).

Compte tenu des différentes étapes de la sensibilisation cutanée (tableau ci-dessous), la substance sensibilisante doit être en mesure de traverser le *stratum corneum* et réagir avec les protéines cutanées. Ainsi, elle est typiquement réactive et de faible poids moléculaire (Casati *et al.*, 2013).

#### Mécanisme et les conditions de survenue la dermatite de contact allergique.

	Mécanisme	Conditions de survenue
<b>Phase d'induction</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pénétration</b> à travers le <i>stratum corneum</i> ou biodisponibilité cutanée de la substance.</li> <li>- <b>Liaison irréversible de la substance sensibilisante à une protéine (formation d'un complexe) qui initie la cascade de réactions.</b></li> <li>- <b>Inflammation épidermique.</b></li> <li>- <b>Le complexe est traité par les cellules dendritiques, provoquant leur maturation et leur migration de la peau vers les ganglions lymphatiques locaux.</b></li> <li>- Activation et prolifération des cellules du système immunitaire spécifique dans le ganglion lymphatique régional (lymphocytes T mémoires antigène-spécifiques).</li> </ul>	<p><b>Pénétration cutanée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- propriétés physico-chimiques</li> <li>- état de la peau</li> </ul> <p><b>Réactivité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Capacité à se lier avec des protéines de la peau</li> </ul>
<b>Phase de déclenchement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le complexe est de nouveau formé</li> <li>- Stimulation des lymphocytes T antigène-spécifiques</li> <li>- Observation d'une inflammation cutanée ou dermite de contact allergique chez l'homme.</li> </ul>	

### METHODES D'IDENTIFICATION DES EFFETS IRRITANTS ET SENSIBILISANTS

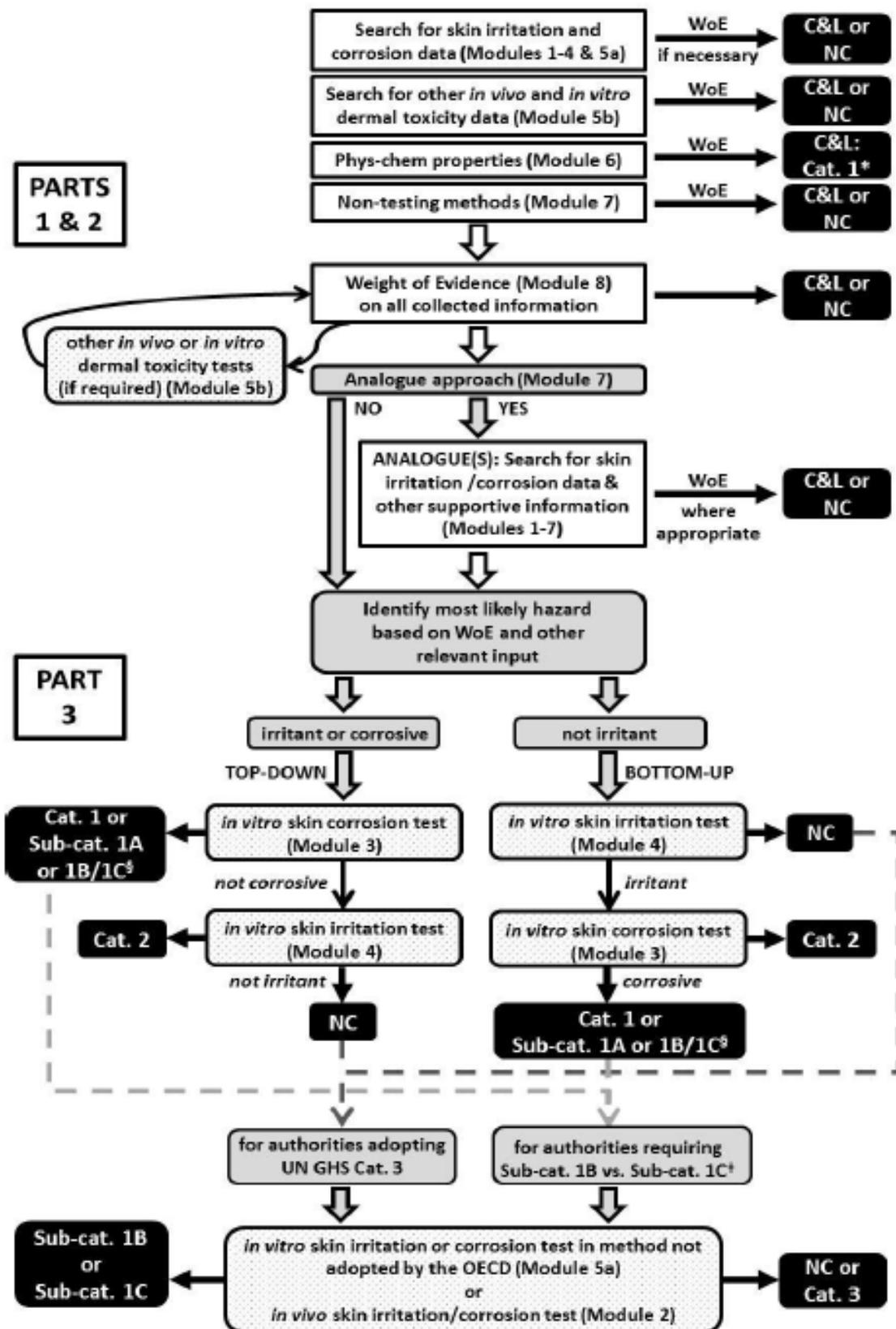
Pour identifier un effet irritant ou corrosif, plusieurs tests *in vitro* et *in vivo* ont été validés par l'OCDE (tableau ci-dessous). Selon le test, l'application locale de la substance d'essai se fait sur des types de membranes différentes : peau saine *in vivo*, membrane synthétique, peau excisée, épiderme ou peau reconstitués, cellules ou lignée cellulaire cultivées. De même, selon le test utilisé la caractérisation de l'effet sera plus ou moins précis, cela va de la simple distinction des

substances irritantes et corrosives à l'aide pour l'estimation et la classification de l'effet selon les différentes sous catégories.

En parallèle, des stratégies d'essais ont été développées, notamment pour éviter ou limiter la réalisation d'essais sur animaux, et arriver à une conclusion plus rapide et moins onéreuse (ECHA, 2015a ; OCDE, 2015c). L'OCDE a ainsi publié un document guide sur une approche intégrée en matière d'essai et de validation (ou Integrated Testing and Assessment Approaches (IATA)) pour l'irritation et la corrosion cutanée (OCDE, 2014). C'est une méthode de collecte des données, de tests et d'évaluations qui intègrent des données de différents types : physico-chimiques, *in vivo*, *in vitro*, *in silico*, et *in chemico* (Figure ci-dessous). Elle comporte plusieurs étapes. Dans un premier temps, les données existantes sont collectées pour réaliser une évaluation par la méthode fondée sur le « poids de la preuve » (Weight of Evidence -WoE). Si le résultat permet de conclure sur l'effet de la substance, aucune donnée supplémentaire n'est requise. Dans le cas contraire, des tests supplémentaires sont nécessaires pour obtenir d'autres données, et réaliser une nouvelle évaluation par la méthode fondée sur le « poids de la preuve ».

Liste des méthodes validées par l'OCDE pour évaluer l'effet irritant et corrosif d'une substance suite à une exposition cutanée.

Effets	LD OCDE	Méthodes et/ou noms commerciaux	Principes	Interprétations des résultats	
Irritation et corrosion cutanée	404 (OCDE, 2015c)	<i>In vivo</i>	<b>Effet irritant/corrosif aigu sur la peau</b>	Application d'une dose sur une zone limitée de peau saine	Détermination : <ul style="list-style-type: none"> <li>Irritation cutanée</li> <li>Corrosion cutanée</li> </ul> Si la lésion ne permet pas de définir s'il s'agit d'une irritation ou une corrosion : observe la réversibilité des effets
				Observation du degré d'irritation ou de corrosion (échelle) : formation d'érythème et d'escarre ou d'œdème	
Irritation cutanée	439 (OCDE, 2015g)	<i>In vitro</i>	<b>Essai sur épiderme humain reconstitué :</b> -EpiSkin™ -EpiSkin™ SCT (EPI-200) -SkinEthic™ RHE -LabCyte EPI-MODEL24 SIT	Application sur un modèle d'épiderme reconstitué	Distingue : <ul style="list-style-type: none"> <li>Substances irritantes</li> <li>Substances non irritantes</li> </ul>
				Mesure les lésions cellulaires et tissulaires par mesure de la viabilité cellulaire.	
Corrosion	430 (OCDE, 2015d)	<i>In vitro</i>	<b>Essai de résistance électrique transcutanée (RET)</b>	Application sur des disques de peau prélevés sur animaux (zone dorso-latérale)	Distingue : <ul style="list-style-type: none"> <li>Substances corrosives</li> <li>Substances non corrosifs</li> </ul>
				Mesure de la capacité à provoquer la perte de l'intégrité du <i>stratum corneum</i> normal et de la fonction de barrière (diminution de la RET)	
	431 (OCDE, 2015e)	<i>In vitro</i>	<b>Essai sur modèle de peau humaine :</b> -EpiSkin™ (SM) -EpiDerm™ SCT (EPI-200) -SkinEthic™ RHE -epiCS®	Application sur un modèle d'épiderme humain reconstitué  Mesure de la viabilité cellulaire	Distingue : <ul style="list-style-type: none"> <li>Substances corrosives 1A</li> <li>Substances corrosives 1BC</li> <li>Substances non corrosifs</li> </ul>
435 (OCDE, 2015f)	<i>In vitro</i>	<b>Essai sur membrane d'étanchéité :</b> -Corrositex®	Application sur une membrane biologique macromoléculaire synthétique	Distingue : <ul style="list-style-type: none"> <li>Substances corrosives 1A</li> <li>Substances corrosives 1B</li> <li>Substances corrosives 1C</li> <li>Substances non corrosifs</li> </ul>	



IATA pour l'irritation et la corrosion cutanée afin de classer ou étiqueter les substances évaluées (OCDE, 2014).

Des QSAR ont été développés pour prédire l'irritation ou la corrosion cutanée. Les informations sur les propriétés physico-chimiques sont utilisées pour prédire l'absence d'effet, et la structure chimique est quant à elle utilisée pour prédire un effet. Ces méthodes peuvent être utiles dans une stratégie intégrée (Worth *et al.*, 2014).

Dans certains cas, des études sur volontaires sains peuvent être réalisées en conformité avec les règles éthiques. Pour harmoniser ces tests, des standards ont été élaborés. C'est notamment le cas pour le test d'irritation cutanée (Patch Test) qui permet d'étudier la tolérance cutanée lors d'une application unique du produit sur la peau.

Il existe également des données humaines non standardisées, c'est-à-dire des données récoltées sans qu'il y ait de ligne directrice concernant la méthodologie ; c'est le cas d'études cliniques ou professionnelles, des informations issues de centre antipoison, de rapports de cas ou encore d'études épidémiologiques prospectives.

## **METHODES D'IDENTIFICATION DES EFFETS SENSIBILISANTS**

Il existe depuis de nombreuses années des méthodes *in vivo* pour identifier les substances sensibilisantes (tableau ci-dessous). Cependant le potentiel sensibilisant, c'est-à-dire la quantité de substance par unité de surface nécessaire pour induire une sensibilisation cutanée chez un individu « naïf<sup>26</sup> », ne peut pas être estimé avec tous les tests *in vivo* (OMS, 2006a). Le seul test mené sur des animaux capable de cela est l'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL). Il permet d'estimer la dose à laquelle l'induction de sensibilisation n'est pas attendue (No Expected Sensibilisation Induced Level (NESIL)), exprimée en  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ .

Par la suite, avec la compréhension des mécanismes chimiques et biologiques, des tests alternatifs *in vitro* ont été développés. Cependant, les principaux mécanismes ou événements déterminant le potentiel sensibilisant d'une substance ne sont toujours pas clairs (Casati *et al.*, 2013). En outre, les tests *in vitro* ne couvrent que certains événements clés de la phase d'initiation associée à la dermatite de contact allergique.

Par conséquent, il n'existe toujours pas de méthodologie validée permettant d'évaluer l'effet sensibilisant d'une substance uniquement avec des tests *in vitro*. Les tests *in vitro* peuvent être employés dans une stratégie impliquant d'autres informations.

---

<sup>26</sup>Un individu « naïf » envers un allergène est une personne qui n'a jamais rencontré cette substance auparavant, par conséquent son organisme n'a pas développé de réaction *vis-à-vis* d'elle.

Liste des méthodes validées par l'OCDE pour évaluer l'effet sensibilisant d'une substance suite à une exposition cutanée.

LD OCDE	Méthodes et principes des tests		Mesures	Interprétations des résultats
Tests de sensibilisation validés par l'OCDE	406 (OCDE, 1992)	<i>In vivo</i> Porte sur les phases <u>d'induction et d'élicitation</u> de la sensibilisation cutanée. -1er exposition (induction) -Après une période de repos : exposition à une dose déclenchante. <u>Méthodes</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de maximisation chez le cobaye (GPMT)</li> <li>• Test de Buehler</li> </ul>	Mesure l'étendue et le degré de la réaction cutanée à l'exposition déclenchante	
	429 (OCDE, 2010a)	<i>In vivo</i> <b>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) ou LLNA</b> Porte sur la réponse à l' <u>induction</u> exclusivement Mesure la prolifération cellulaire dans les ganglions lymphatiques auriculaires de drainage	Indice de stimulation : quotient de la prolifération cellulaire	Résultat : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positif</li> <li>• Négatif</li> </ul>
	442A (OCDE, 2010b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : LLNA</b></li> </ul>	-Mesure à l'aide d'un marquage radioactif.	
	442B (OCDE, 2010c)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : DA</b></li> </ul>	-Quantification de l'ATP (facteur connu pour être en corrélation avec le nombre de cellules vivantes)	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques : BrdU-ELISA</b></li> </ul>	-Quantification de la BrdU (incorporation de la même manière dans l'ADN de cellules en prolifération)	
442C (OCDE, 2015h)	<i>In chemico</i> <b>Essai de la réactivité peptidique directe (DPRA) :</b> Mesurer la réactivité protéique des produits chimiques testés vis-à-vis de modèles peptidiques de synthèse contenant soit de la lysine, soit de la cystéine (événement moléculaire initiateur de sensibilisation cutanée)	Calcul des taux de déplétion de la cystéine et de la lysine	Prédiction : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Négative (réactivité nulle ou minimale)</li> <li>• Positive (réactivité faible, modérée ou forte)</li> </ul>	
442D (OCDE, 2015i)	<i>In vitro</i> <b>Méthode d'essai ARE-Nrf-2 luciférase :</b> Reflète l'activation par les sensibilisants de gènes endogènes dépendants du facteurs Nrf2 (voie Keap1-Nrf2-ARE : 2 <sup>nd</sup> étape de la sensibilisation cutanée) <u>Méthode</u> : KeratinoSens™	Prédiction fonction de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induction de l'activité de la luciférase</li> <li>• Viabilité cellulaire</li> <li>• Concentration induisant une certaine activité de la luciférase</li> <li>• Relation-dose</li> </ul>	Prédiction : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Négative</li> <li>• Positive</li> </ul>	

Actuellement, plusieurs tests *in vitro* sont au stade de la validation par l'EURL-ECAM ou de l'élaboration des lignes directrices par l'OCDE (tableau ci-dessous). C'est notamment le cas du test d'activation des lignées cellulaires humaines (h-CLAT) et l'essai U-SENS™ (SCCS/1564/15, 2015).

*Exemples de tests de sensibilisation cutanée in vitro en cours de développement.*

Test <i>in vitro</i>	Etat d'avancement	Effet observé
Test d'activation des lignées cellulaires humaines (h-CLAT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validé par l'EURL-ECVAM</li> <li>En cours d'évaluation par l'OCDE</li> </ul>	Augmentation de l'expression de facteurs sur une lignée cellulaire monocyttaire
Essai U-SENS™	<ul style="list-style-type: none"> <li>En cours d'évaluation par l'EURL-ECVAM</li> </ul>	Activation des cellules dendritique par la mesure de l'expression de facteurs

En parallèle, des stratégies alliant des tests *in vitro* et des descripteurs sont en développement pour prédire l'effet sensibilisant (Basketter *et al.*, 2015). Il existe plusieurs types de stratégie :

- La méthode « two out of three » ou l'approche « democracy ».

C'est la méthode la plus simple. La prédiction est basée sur les résultats issus de 3 test *in vitro* (Urbisch *et al.*, 2015).

- L'approche par tier.

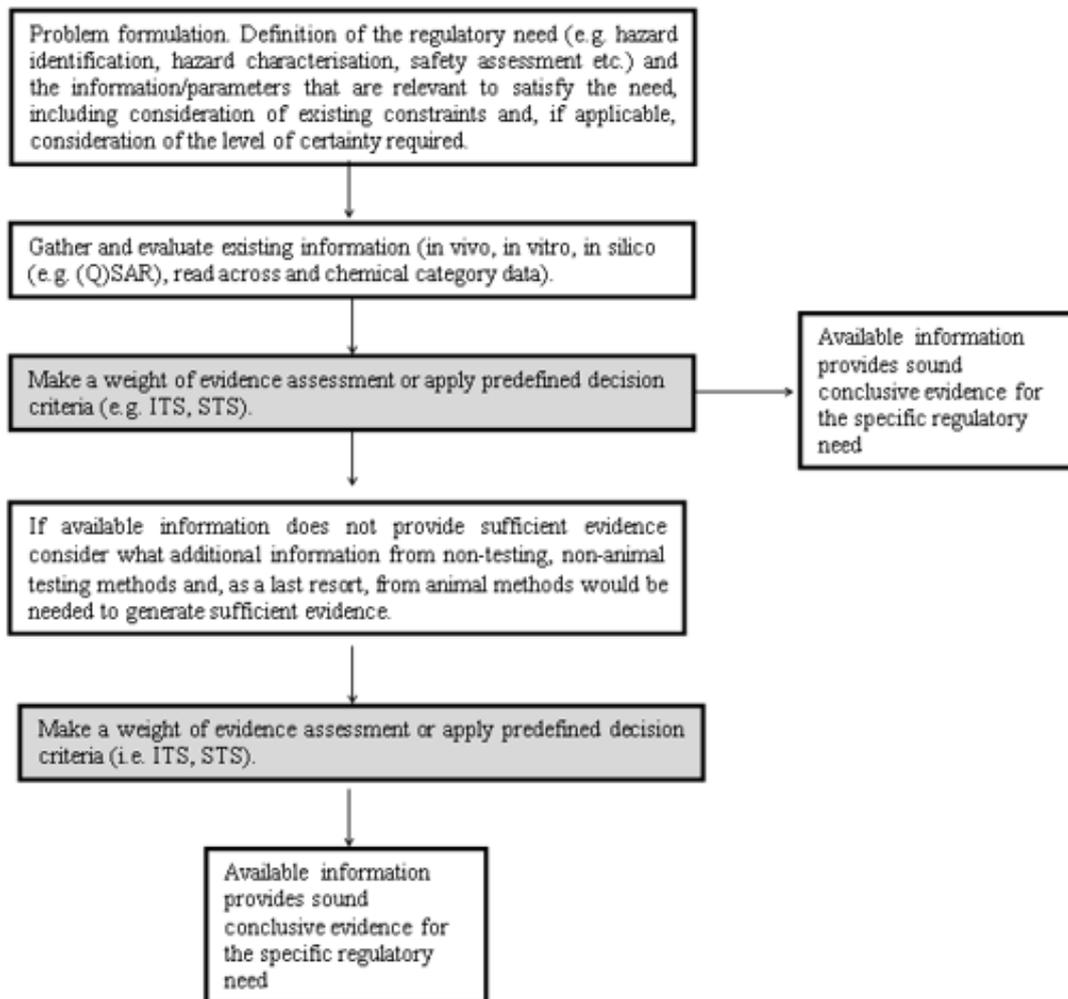
C'est une approche par étape, dans laquelle une étape reflète l'un des trois événements clés, à savoir la liaison aux protéines, l'activation des kératinocytes et des cellules dendritiques.

- Les modèles ou équations de prédictions.

Enfin, l'OCDE élabore en ce moment une approche intégrée en matière d'essai et d'évaluation (ou Integrated Testing and Assessment Approaches (IATA)) pour la sensibilisation cutanée (Figure ci-dessous). Cette approche a pour but d'intégrer de manière structurée et intégrée les données recueillies afin de prédire le danger ou le potentiel sensibilisant, en utilisant le cadre conceptuel de l'AOP.

Les données prises en compte comprennent des informations sur la structure, les propriétés physico-chimiques, données sur des substances proches structurellement obtenues par read across, données issues de modèles (Q)SAR, des données humaines existantes et des données d'études toxicologiques pertinentes menées sur des animaux de laboratoires ou *in vitro* (OCDE, 2015b).

L'approche aboutit par une évaluation par la méthode fondée sur le « poids de la preuve ».



Cadre général du IATA en développement pour la sensibilisation cutanée (OCDE, 2015a)

Des QSAR existent pour prédire la pénétration cutanée, la formation de liaison aux protéines ainsi que l'induction d'effets indésirables chez l'animal. Cependant, ils ne prennent pas en compte l'effet de la formulation ou des solvants (Worth *et al.*, 2014).

De même que pour les substances irritantes, il peut exister des données humaines issues d'études standardisées ou non. Elles peuvent permettre de confirmer l'absence de potentiel de sensibilisation cutanée de la substance pour un niveau d'exposition.

Les tests cliniques de type HRIPT (human repeated insulted patch test), dont le test de sensibilisation de Marzulli-Maibach sont des tests standardisés. Ils se composent de 3 phases pour mimer la sensibilisation : la phase d'induction, de repos et la phase déclenchante.

## METHODE D'IDENTIFICATION DES EFFETS PHOTOINDUITS

Actuellement une seule méthode a été validée par l'OCDE, et il s'agit d'une méthode *in vitro* permettant de détecter une photo-irritation (Tableau ci-dessous).

S'il n'existe pas de méthode pour la photo-sensibilisation, il est toutefois attendu qu'une substance montrant des propriétés photo-allergisante soit susceptible d'être positive au test de photo-toxicité *in vitro* (LD OCDE 432 ; OCDE, 2004d).

*La méthode validée par l'OCDE pour évaluer la photo-toxicité d'une substance.*

<b>Test de photo-toxicité <i>in vitro</i> : Essai de photo-toxicité 3T3 NRU</b>	
<b>LD OCDE</b>	432 (OCDE, 2004)
<b>Principe</b>	Application sur cellules ou lignée cellulaire cultivées Comparaison de la cytotoxicité d'une substance chimique avec et sans exposition à une dose non cytotoxique de lumière solaire simulée
<b>Interprétations</b>	Classification en 3 catégories : <ul style="list-style-type: none"><li>• Aucune photo-toxicité</li><li>• Photo-toxicité probable</li><li>• Photo-toxicité</li></ul>

## **ANNEXE V : ELEMENTS COMPLEMENTAIRES RELATIFS AUX COSMETIQUES**

**Niveau d'exposition acceptable** (AEL ou Acceptable Exposure Level) pour les substances sensibilisantes :

$$AEL = \frac{NESIL}{SAF}$$

Où : NESIL ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) : Dose à laquelle l'induction de la sensibilisation n'est pas attendue

AEL ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) : Niveau d'exposition acceptable

SAF : Sensitisation Assessment Factor ou facteurs d'incertitudes pour prendre en compte :

- Variabilité inter-individuelle
- Effet matrice et solvant (substances irritantes et activateurs de la pénétration cutanée)
- Conditions d'exposition (site de contact, intégrité de la peau, durée de l'exposition, ...)

**Dose d'exposition systémique (SED) :**

$$SED (\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{pc}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}) = \frac{DA_a (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}) \times 10^{-3} (\text{mg}\cdot\mu\text{g}^{-1}) \times SSA (\text{cm}^2) \times F (\text{j}^{-1}) \times R}{60 (\text{kg})}$$

Où :

SED : Dose d'exposition systémique ( $\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{pc}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ )

DA<sub>a</sub> : Absorption cutanée ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) issue d'une étude mimant les conditions d'utilisation

SSA : Surface d'application du produit fini sur la peau ( $\text{cm}^2$ )

F : Fréquence d'application du produit fini ( $\text{j}^{-1}$ )

R : Facteur de rétention<sup>26</sup>

60 kg : Poids du corps par défaut

Ou,

$$SED (\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{pc}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}) = A (\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{pc}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}) \times \frac{C (\%)}{100} \times \frac{DA_p (\%)}{100} \times R$$

Où :

SED : Dose d'exposition systémique ( $\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{pc}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ )

A : Estimation de l'exposition journalière au produit fini ( $\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{pc}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ )

C : Concentration de la substance dans le produit fini (%)

DA<sub>p</sub> : Absorption cutanée (%) issue d'une étude mimant les conditions d'utilisation

R : Facteur de rétention<sup>26</sup>

**Marge de sécurité (MoS)**

$$MoS = \frac{NOAEL_{\text{sys}}}{SED}$$

Où :

MoS : Marge de sécurité

NOAEL<sub>sys</sub> : dose maximale sans effet néfaste observables au niveau systémique ( $\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{pc}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ )

SED : Dose d'exposition systémique ( $\text{mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{pc}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ )

Les 26 fragrances recensées ne sont pas les seules substances parfumantes à montrer un effet sensibilisant chez l'homme (Tableau ci-dessous). Ainsi la liste des 26 fragrances est actuellement en cours de révision au niveau européen.

*Liste des 26 fragrances sensibilisantes réglementées.*

Nom commun	Numéro CAS	Nom commun	Numéro CAS
<b>Amylcinnamaldéhyde</b>	122-40-7	<b>Alcool anisique</b>	105-13-5
<b>Alcool amylocinnamique</b>	101-85-9	<b>Benzoate de benzyle</b>	120-51-4
<b>Alcool benzylique</b>	100-51-6	<b>Cinnamate de benzyle</b>	103-41-3
<b>Salicylate de benzyle</b>	118-58-1	<b>Citronellool</b>	106-22-9
<b>Alcool cinnamylique</b>	104-54-1	<b>Farnesol</b>	4602-84-0
<b>Cinnamal</b>	104-55-2	<b>Hexylcinnamaldéhyde</b>	101-86-0
<b>Citral</b>	5392-40-5	<b>Lilial</b>	80-54-6
<b>Coumarine</b>	91-64-5	<b>Limonène</b>	5989-27-5
<b>Eugénol</b>	97-53-0	<b>Linalool</b>	78-70-6
<b>Géranol</b>	106-24-1	<b>Méthyl heptène carbonate</b>	111-12-6
<b>Hydroxycitronellal</b>	107-75-5	<b>Alpha-isométhyl ionone</b>	127-51-5
<b>Lylal</b>	31906-04-4	<b>Mousse de chêne</b>	90028-68-5
<b>Isoeugénol</b>	97-54-1	<b>Mousse d'arbre</b>	90028-67-4

# ANNEXE VI : QUESTIONNAIRES D'ENQUETE

## ENQUETE SUR LES EXPOSITIONS CUTANÉES EN MILIEU PROFESSIONNEL



### Questionnaire d'enquête expositions professionnelles



#### Présentation de l'étude :

Dans le cadre d'une étude réalisée par l'INERIS pour l'association Record en vue d'une meilleure prise en compte de l'exposition cutanée dans les évaluations des risques sanitaires, il a été identifié l'intérêt de compléter l'approche bibliographique par une enquête de terrain afin d'apprécier de manière plus précise

- les circonstances des principales expositions cutanées,
- les méthodes de protection et de suivi des mesures mises en œuvre,
- la part des expositions cutanées par rapport aux autres voies d'exposition.

**Les données ainsi recueillies pour l'association Record demeureront strictement confidentielles et ne seront utilisées que dans le cadre de cette enquête.**

#### Informations générales sur votre activité :

1. Dans quel secteur d'activité travaillez-vous ?

- Sites et sols pollués       Déchets       Autre(s) : .....

2. Quelle est la nature de votre activité ?

- Collecte       Transformation       Traitement  
 Dépollution       Valorisation des déchets       Incinération  
 Diagnostic       Enfouissement       Compostage  
 Autre(s) : .....

3. Combien d'employés sont présents sur le(s) site(s) d'activité ? ..... employés

4. Est-ce que des personnes extérieures sont susceptibles d'intervenir sur le(s) site(s) (sous- traitants, ... ) ?

- Oui       Non

Le cas échéant, pouvez-vous préciser la nature de leurs activités ? .....

5. Comment fonctionne le site ou les opérations sur le site ?

- Totalement automatisée       Principalement manuelle  
 Principalement automatisée (tâches manuelles : .....)  
 Principalement manuelle (tâches automatisées : .....) )

#### Connaissance des produits manipulés :

1. Quel(s) type(s) de matrices manipulez-vous ?

- Boues       Déchets non dangereux       Déchets dangereux (dont DASRI)  
 Eaux usées       Eaux souterraines       Terres polluées  
 Autre(s) : .....

2. Avez-vous connaissance des substances contenues dans ces matrices ?

- Souvent       Rarement       Jamais

3. Pensez-vous qu'une exposition à des micro-organismes dans ce contexte serait possible ?

- Oui       Non

4. Pensez-vous qu'une exposition à des nanomatériaux dans ce contexte serait possible ?

- Oui       Non

5. Avez-vous connaissance de la dangerosité des matrices manipulées ?

- Oui, toujours       Oui, souvent       Non, jamais

**Moyens de protection utilisés pour prévenir des expositions :**

1. **Dans quel environnement les employés travaillent-ils ?**
  - Milieu extérieur
  - Milieu intérieur
  - Non concerné
2. **Quel(s) type(s) de protection individuelle (EPI) et collective (EPC) est, ou sont, utilisé(s) sur le site d'activité ?**
  - Gants
  - Combinaison
  - Masque
  - Lunettes
  - Boîtes à gants
  - Système de ventilation
  - Autre (s) : .....
3. **Est-ce que les employés manipulent différentes matrices ou des matrices de composition variable ?**
  - Oui
  - Non

**Le cas échéant, les EPI utilisés sont-ils différents selon la matrice manipulée (matières, épaisseurs, longueurs, ...) ?**

  - Oui
  - Non
4. **Qui a choisi les équipements de protection individuelle (EPI) et/ou collectif ?**
  - Employeur
  - Selon la taille de l'entreprise, après consultation des délégués du personnel, du CHSCT ou d'un représentant HSE
  - Après conseil du service de santé au travail ou de préventeurs
  - Prescription réglementaire
  - Autre : .....
5. **Avez-vous identifié des gênes ou des contraintes rendant difficile le port des équipements ?**
  - Oui
  - Non

**Le cas échéant, lesquels ?**

  - Inconfort thermique
  - Irritation cutanée
  - Dextérité difficile
  - Sensibilisation cutanée
  - Incompatibilité entre les EPI
  - Aisance des mouvements difficile
  - Incompatibilité des EPI et contraintes de travail
  - Morphologie non adaptée (taille)
  - Autre : .....

**Connaissance des voies d'exposition :**

1. **Compte tenu des procédés de travail mis en place sur le site considéré, quelles sont les voies d'exposition susceptibles d'exister ?**
  - Cutanée
  - Inhalée
  - Orale

Connaissance des expositions cutanées :

Malgré l'utilisation de moyens de protection, certaines tâches particulières sont susceptibles d'induire une exposition cutanée. Ces expositions peuvent être issues d'un contact direct avec la matrice (exemple : manipulation de la matrice ou éclaboussures) ou d'un contact indirect (exemple : contact avec une surface contaminée).

1. Quel(s) type(s) de contact cutané est, ou sont, susceptible(s) de se produire sur le site ? Le cas échéant, pouvez-vous préciser pour quel(s) type(s) de tâche ?

- Manipulation d'une matrice : .....
- Eclaboussures : .....
- Dépôt de substances sur la peau : .....
- Contact avec une surface contaminée : .....
- Contact indirect lors du retrait d'un EPI ou EPC : .....
- Autre : ..... : .....

2. Avez-vous identifié un ou plusieurs cas d'exposition cutanée directe qui vous pose(nt) particulièrement problème ? Le cas échéant, pouvez vous le(s) décrire en quelques mots ?

**Cas n°1**

- Tâche effectuée : .....
- Type de contact : .....
- Zone exposée (mains, bras, visage, yeux, ...) : .....
- Estimation de la durée de l'exposition cutanée (quelques secondes ou minutes, 1-3 heures, 4-8 heures) : .....
- Estimation de la fréquence (rarement, occasionnellement ou <1 fois/semaine, fréquemment ou > 1 fois/semaine) : .....
- Autre(s) remarque(s) : .....

**Cas n°2**

- Tâche effectuée : .....
- Type de contact : .....
- Zone exposée (mains, bras, visage, yeux, ...) : .....
- Estimation de la durée de l'exposition cutanée (quelques secondes ou minutes, 1-3 heures, 4-8 heures) : .....
- Estimation de la fréquence (rarement, occasionnellement ou <1 fois/semaine, fréquemment ou > 1 fois/semaine) : .....
- Autre(s) remarque(s) : .....

# ENQUETE SUR LES EXPOSITIONS CUTANÉES EN MILIEU ENVIRONNEMENTAL



## Questionnaire d'enquête expositions environnementales



### Présentation de l'étude :

Dans le cadre d'une étude réalisée par l'INERIS pour l'association Record en vue d'une meilleure prise en compte de l'exposition cutanée dans les évaluations des risques sanitaires, il a été identifié l'intérêt de compléter l'approche bibliographique par une enquête de terrain afin d'apprécier de manière plus précise

- les circonstances des principales expositions cutanées,
- les méthodes de protection et de suivi des mesures mises en œuvre,
- la part des expositions cutanées par rapport aux autres voies d'exposition.

**Les données ainsi recueillies pour l'association Record demeureront strictement confidentielles et ne seront utilisées que dans le cadre de cette enquête.**

### Informations générales :

1. Dans quel contexte réglementaire êtes-vous amenés à réaliser une évaluation des risques sanitaires (ERS) ?

- Sites et sols pollués
  Déchets
  ICPE
  Produits phytosanitaires/Biocides ICPE
  Autre(s) :

### Evaluation des risques :

1. Une des étapes de la réalisation d'une ERS est l'évaluation de l'exposition. Dans la pratique, et selon les secteurs, l'évaluation de chaque voie d'exposition (orale, inhalée, et cutanée) n'est pas toujours considérée. Ainsi, pour chaque secteur, et chaque sous population ci-dessous, considérez-vous que l'exposition cutanée est régulièrement prise en compte ? Veuillez entourer le chiffre correspondant :

- 0 : Oui, toujours
  1 : Oui, souvent
  2 : Non, rarement
  3 : Non, jamais
  4 : Ne sais pas, ne travaille pas dans ce contexte réglementaire

	Population générale					Population sensible, y compris les enfants					Autre : ..... .....				
Sites et sols pollués	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Déchets	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
ICPE	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Produits phytosanitaires/Biocides	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4

2. En pratique, l'évaluation de l'exposition par la voie cutanée n'est pas toujours considérée malgré sa possible contribution à la dose interne. Selon votre expérience, pensez-vous que l'exposition cutanée ne devrait pas être négligée, et au contraire, devrait faire l'objet d'une évaluation du risque pour les contextes réglementaires et les populations suivantes ? Veuillez entourer le chiffre correspondant :

- 0 : Non, jamais
  1 : Oui, rarement
  2 : Oui, souvent
  3 : Oui, toujours
  4 : Ne se prononce pas

	Population générale					Population sensible, y compris les enfants					Autre : ..... .....				
Sites et sols pollués	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Déchets	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
ICPE	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Produits phytosanitaires/Biocides	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4

Evaluation des risques (suite) :

3. Dans les contextes réglementaires cités ci-dessous, quel(s) document(s) guide(s) et quel(s) modèle(s) d'exposition cutanée utilisez-vous ?

	Documents utilisés	Modèles utilisés (ex : Riskofderm)
Sites et sols pollués	.....	.....
Déchets	.....	.....
Produits phytosanitaires/Biocides	<input type="checkbox"/> Documents de l'EFSA Autre : .....	.....
ICPE	.....	.....

Selon vous, les documents guides et les modèles existants sont-ils suffisants pour permettre l'évaluation des risques cutanés ? Veuillez entourer le chiffre correspondant :

- 0 : Toujours insuffisants       1 : Généralement insuffisants       2 : Généralement suffisants  
 3 : Toujours suffisants       4 : Ne sais pas, ne travaille pas dans ce contexte réglementaire

	0	1	2	3	4
Sites et sols pollués					
Déchets					
ICPE					
Produits phytosanitaires/Biocides					

5. Avez-vous déjà rencontré des freins à la prise en compte de l'exposition cutanée dans une ERS ? Si oui, lequel ou lesquels (manque de données, ...) ?  Oui  Non
- .....

Connaissance des produits ou matrices auxquels la population est susceptible d'être exposée :

1. D'après votre expérience, les substances ou produits contenus dans ces matrices sont-ils connus ? Pour chacune des matrices, veuillez entourer le chiffre correspondant :

- 0 : Souvent       1 : Rarement       2 : Jamais       3 : Ne sais pas

	0	1	2	3
Boues				
Déchets non dangereux				
Déchets dangereux				
Eaux usées				
Eaux souterraines				
Eaux de baignade				
Terres polluées				

2. Avez-vous connaissance de matrices susceptibles de contenir des micro-organismes ? Le cas échéant, laquelle ou lesquelles ?  Oui  Non
- .....
3. Avez-vous connaissance de matrices susceptibles de contenir des nanomatériaux ? Le cas échéant, laquelle ou lesquelles ?  Oui  Non
- .....
4. La dangerosité des matrices auxquelles la population est susceptible d'être exposée est-elle connue ?  Oui  Non

**Circonstances d'exposition cutanée de la population générale :**

1. Selon votre expérience, quels sont les circonstances d'exposition cutanée de la population générale qui devraient faire l'objet d'une ERS ?

- Contact cutané avec un sol pollué
- Contact cutané avec des déchets
- Dépôt d'une substance chimique (aérosol, fumée, ...)
- Immersion dans des eaux contaminées (nage, ...)
- Autre : .....

2. Avez-vous identifié un ou plusieurs cas d'exposition cutanée de la population générale qui pose(nt) particulièrement problème ? Le cas échéant, pouvez-vous le(s) décrire en quelques mots ?

**Cas n°1 :**

- Type de contact : .....
- Circonstances du contact (jardinage, natation, jeux ...) : .....
- Zone exposée (mains, bras, visage, yeux, ...) : .....
- Estimation de la durée de l'exposition cutanée (quelques secondes ou minutes, 1-3 heures, 4-8 heures, > 8 heures) : .....
- Estimation de la fréquence (rarement, occasionnellement, fréquemment) : .....
- Population concernée (nourrissons, enfants, adultes, personnes âgées) : .....
- Pourquoi cette exposition pose un problème ? .....
- Si vous avez déjà réalisé une ERS pour ce type d'exposition, sur quel(s) référence(s) l'avez-vous basé (scénario existant, ...) ? .....
- Autre(s) remarque(s) : .....

**Cas n°2 :**

- Type de contact : .....
- Circonstances du contact (jardinage, natation, jeux ...) : .....
- Zone exposée (mains, bras, visage, yeux, ...) : .....
- Estimation de la durée de l'exposition cutanée (quelques secondes ou minutes, 1-3 heures, 4-8 heures, > 8 heures) : .....
- Estimation de la fréquence (rarement, occasionnellement, fréquemment) : .....
- Population concernée (nourrissons, enfants, adultes, personnes âgées) : .....
- Pourquoi cette exposition pose un problème ? .....
- Si vous avez déjà réalisé une ERS pour ce type d'exposition, sur quel(s) référence(s) l'avez-vous basé (scénario existant, ...) ? .....
- Autre(s) remarque(s) : .....

**Prévention et protection de la population générale :**

1. De manière générale, pensez-vous que la population générale est consciente des éventuels risques d'une exposition cutanée ?

- Oui  Non

2. Avez-vous connaissance de plans de prévention et /ou mesures de protection mis en place pour faire prendre conscience à la population générale des risques encourus par une exposition cutanée ?

- Le cas échéant, pouvez-vous préciser de quel(s) type(s) est, ou sont, ce(s) plan(s) de prévention/mesure(s) de protection ?
- Et, quel(s) circonstance(s) d'exposition couvre-t-il ?

.....

## **ANNEXE VII : RESULTATS DE L'ENQUETE**

Afin de mieux évaluer la part des expositions cutanées et son importance en évaluation des risques sanitaires, une enquête a été réalisée. Deux questionnaires ont été élaborés : le premier dans le but d'évaluer les expositions cutanées lors d'expositions professionnelles et le second pour des expositions de la population générale via l'environnement (Annexe VI). Les résultats de ces deux enquêtes sont présentés ci-dessous.

### **ENQUETE SUR LES EXPOSITIONS CUTANÉES EN MILIEU PROFESSIONNEL**

- **Caractérisation des personnes ayant répondu au questionnaire**

Au total 24 questionnaires ont été recueillis issus du secteur des déchets (50 %), de l'assainissement (25 %), de SSP (13 %), de centre de recherche (8 %) et des déchets particuliers (4 %) (Figure 1).

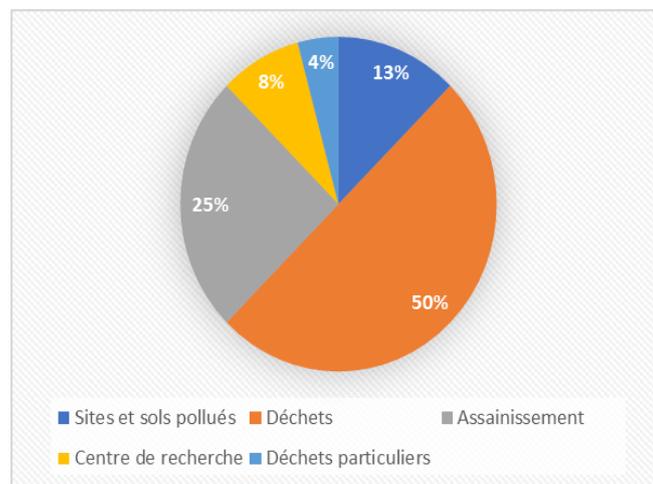


Figure 1 : Secteurs d'activité des personnes ayant répondu (n = 24).

Dans les résultats présentés ci-dessous, il a été retenu de ne pas utiliser de pourcentage car l'enquête a été menée sur une population de taille restreinte. Il doit être noté pour l'interprétation des résultats que pour certaines questions, il était possible de donner plusieurs réponses, et que par ailleurs, dans quelques cas certaines personnes n'ont pas répondu à une ou plusieurs questions. Le nombre de réponses est donc rapporté pour chaque question.

Au sein des secteurs d'activité considérés, la nature des activités des personnes ayant répondu au questionnaire est variable avec principalement la collecte, l'assainissement, la valorisation, le diagnostic et la dépollution (Figure 2).

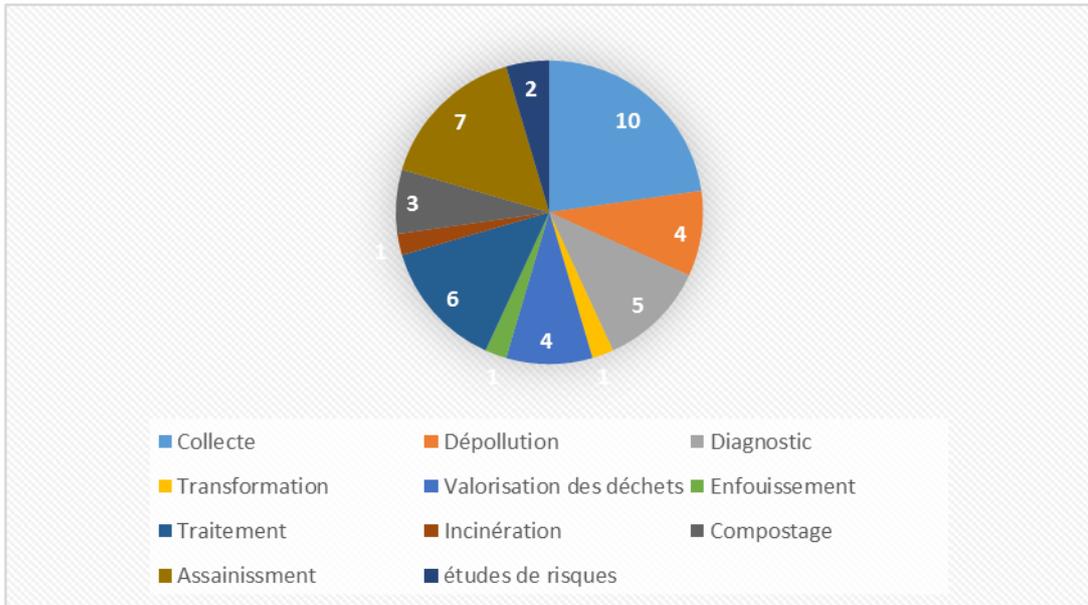


Figure 2 : Nature des activités des personnes ayant répondu (n =44, certains répondant travaillant dans plusieurs secteurs).

Les personnes ayant répondu sont issues d'entreprises de taille variable comprises entre 2 et 3 000 personnes avec la répartition présentée dans la Figure 3. 15/23 des personnes déclarent avoir recours à la sous-traitance pour des activités de contrôle et de maintenance des outils ou d'entretien et maintenance des locaux et du site. Les structures les plus petites ont recours à la sous-traitance pour les opérations directement liées au cœur de métier de l'entreprise.

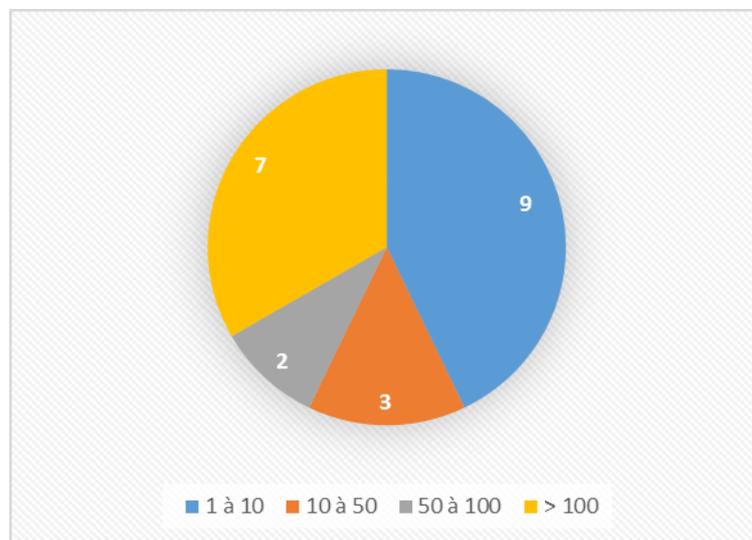


Figure 3 : Répartition de la taille des entreprises des personnes ayant répondu (n = 21).

Enfin, aucun des sites n'est complètement automatisé, les opérations sont le plus souvent soit principalement manuelles, soit principalement automatisées avec des tâches manuelles (Figure 4).

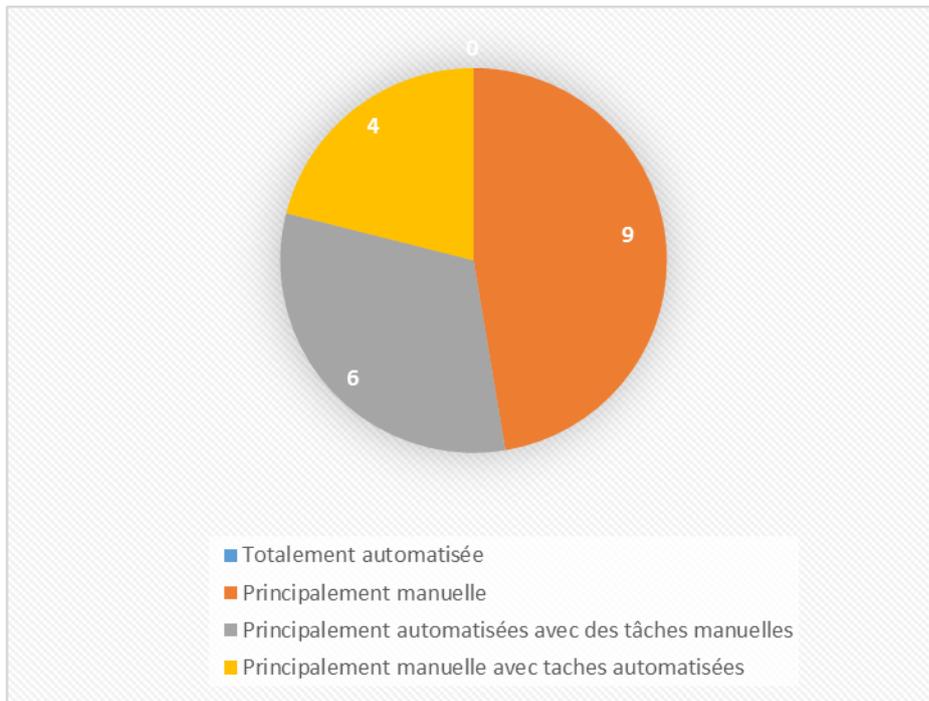


Figure 4 : Répartition du mode de fonctionnement du site (n = 22).

- **Connaissance des produits manipulés**

Les personnes ayant répondu manipulent des matrices de différents types réparties entre boues, terres polluées, déchets dangereux et non dangereux et eaux souterraines ou usées (figure 5).

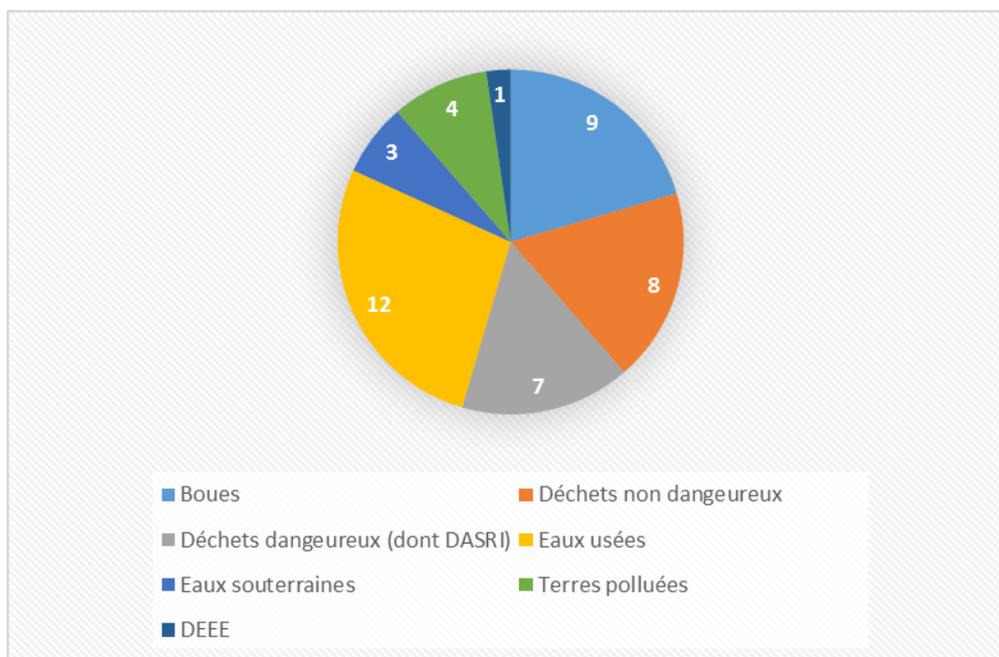


Figure 5 : Répartition des types de matrice (n = 44).

Les substances contenues dans ces matrices ainsi que la dangerosité des matrices sont le plus souvent connues avec une répartition assez proche (Figures 6 et 7).

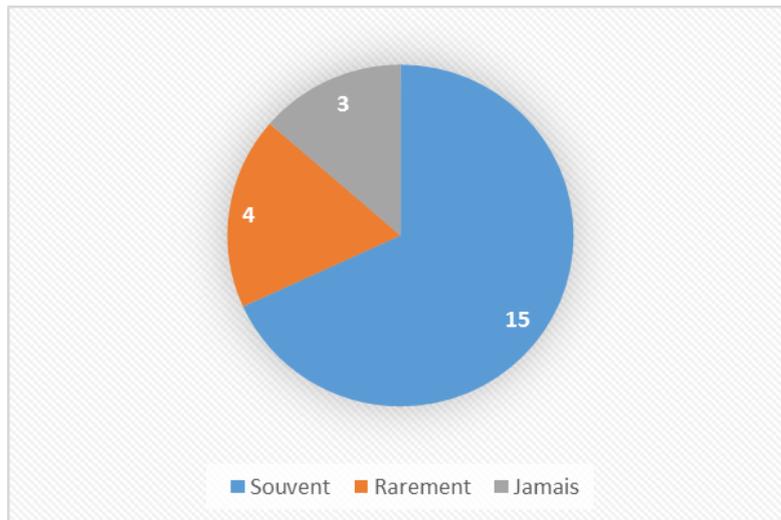


Figure 6 : Répartition du degré de connaissance des substances contenues dans ces matrices (n = 22).

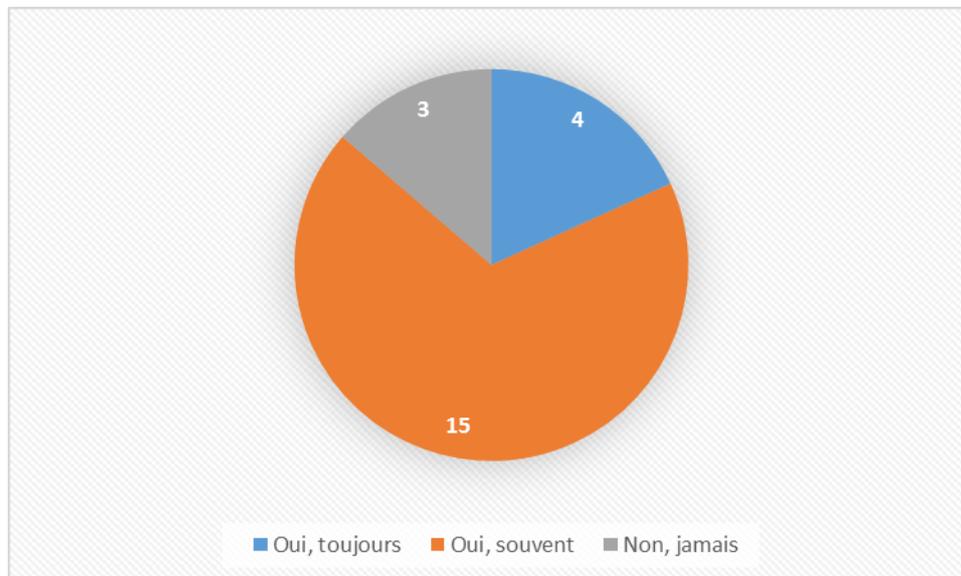


Figure 7 : Répartition du degré de connaissance de la dangerosité des matrices (n = 22).

15/21 des répondants considèrent que ces matrices pourraient contenir des microorganismes et 10/20 des répondants considèrent qu'elles pourraient contenir des nanomatériaux.

- **Usage des moyens de protection**

Le milieu de travail est majoritairement extérieur (18/29) par opposition à l'intérieur (11/29).

Les EPI et EPC utilisés sont essentiellement les gants, les lunettes, masques et combinaisons (Figure 8).

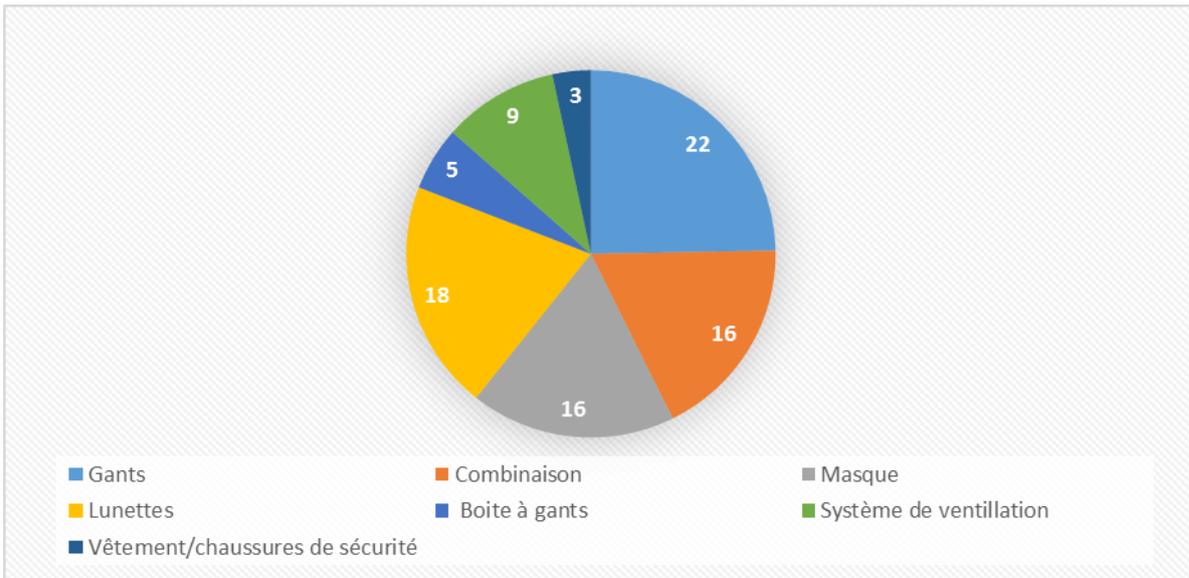


Figure 8 : Répartition du type d'EPI ou EPC utilisé (n = 89).

13/20 des personnes ayant répondu pensent que les matrices manipulées varient soit en nature soit en composition. 11/21 des personnes ayant répondu considèrent que les EPI sont adaptés à la composition de la matrice.

Le choix des moyens de protection est réalisé par l'employeur ou par des personnes déléguées à cette activité. Dans près de la moitié des cas un recours à du personnel extérieur ou des prescriptions réglementaires est utilisé (Figure 9).

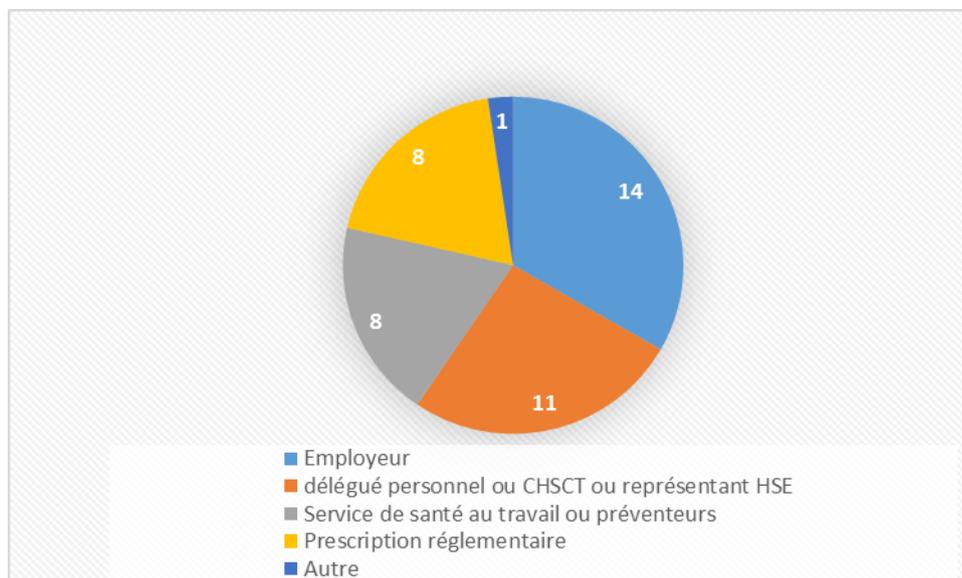


Figure 9 : Répartition de la (ou des) personne(s) en charge du choix des moyens de protection ou des méthodes (n = 42).

Il est le plus souvent considéré qu'il existe des difficultés de port des équipement (13/23). Les causes de ces difficultés sont majoritairement liées à l'inconfort thermique (10/33), la dextérité rendu difficile (7/33) et l'aisance des mouvement (5/33) (Figure 10).

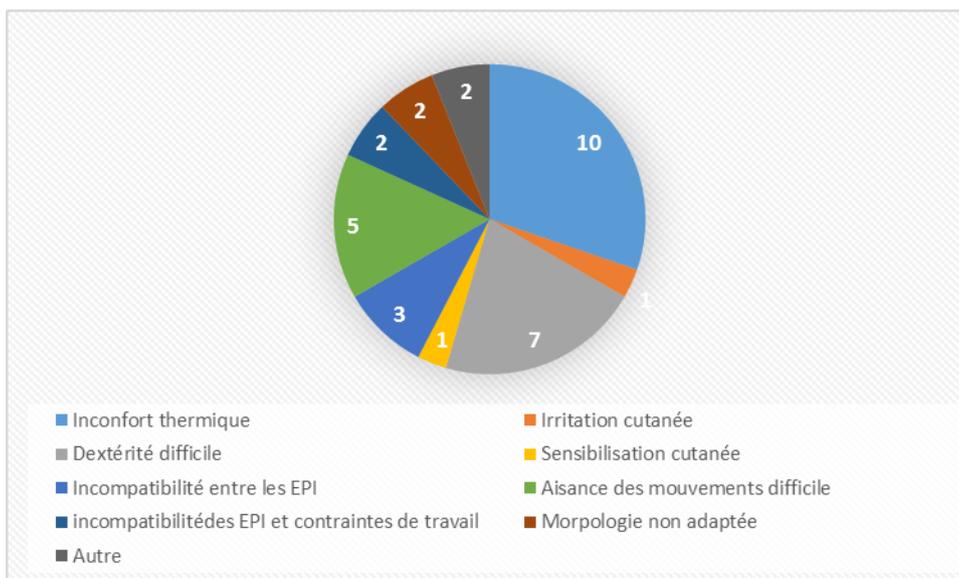


Figure 10 : Répartition des principales difficultés limitant l'utilisation des moyens de protection (n = 33).

- **Connaissances des voies d'exposition lors des activités professionnelles**

Les voies d'exposition sont considérées comme étant majoritairement les voies inhalatoire (18/44) et cutanée (18/44) devant la voie orale (8/44).

- **Connaissance des expositions cutanées**

Les expositions cutanées sont associées majoritairement aux éclaboussures (15/47) ou à la manipulation directe de la matrice (9/47) et aux contacts indirects lors du retrait des EPI notamment des gants (11/47) (Figure 11).

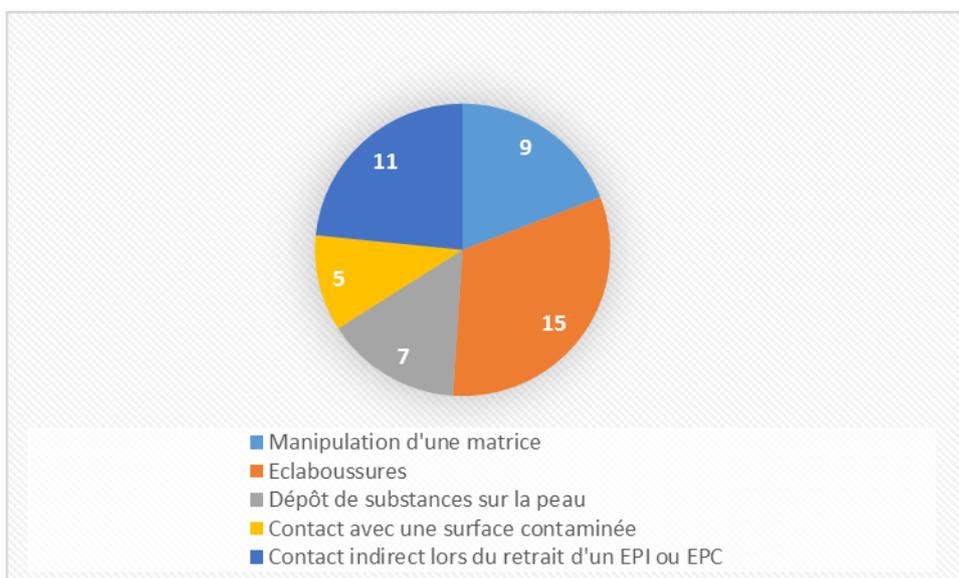


Figure 11 : Répartition des principales sources d'exposition cutanée (n = 47)

Plusieurs opérations sont rapportées comme étant sources d'exposition :

- Le reconditionnement ou le pompage de produits pulvérulents,
- L'hydrocarburage<sup>27</sup> sur les réseaux d'eau usées,

<sup>27</sup> Procédé de nettoyage pour curage des conduits d'eau

- Les opérations de rebouchage ou de nettoyage d'éléments dans l'entretien ou de vidange des eaux usées,
- Le tri manuel,
- Le prélèvement de sols,
- L'extraction de solvant.

Les modes de contact varient en fonction de la matrice et de l'opération :

- Eclaboussures, projections,
- Frottement,
- Contact direct,
- Passage au travers des gants.

Les parties du corps concernées sont le plus souvent les mains, le visage et les bras. La durée d'exposition est généralement courte, de quelques secondes à quelques minutes pour la majorité des cas décrits, mais peut aller jusqu'à 1 à 2 heures lors de passage au travers des gants. La fréquence de survenue de l'événement est généralement considérée comme rare ou occasionnelle sauf pour les éclaboussures dans les opérations de nettoyage qui sont considérées comme fréquentes.

Il est aussi rapporté la possibilité de réaction avec la sueur lors de la manipulation de produits pulvérulents en période estivale, un événement qui est considéré comme occasionnel.

## ENQUETE SUR LES EXPOSITIONS CUTANÉES LORS D'EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES

Concernant l'enquête relative aux expositions via l'environnement, 15 réponses ont été reçues.

- **Contexte réglementaire dans lequel est menée l'évaluation des risques sanitaires**

L'évaluation des risques sanitaires pouvant être réalisée dans différents contextes, le contexte dans lequel était impliqué la personne répondant à l'enquête a été identifié. La grande majorité est concernée par les SSP (58 %) ou répondait au titre de participations à des travaux scientifiques (21 %) (Figure 12).

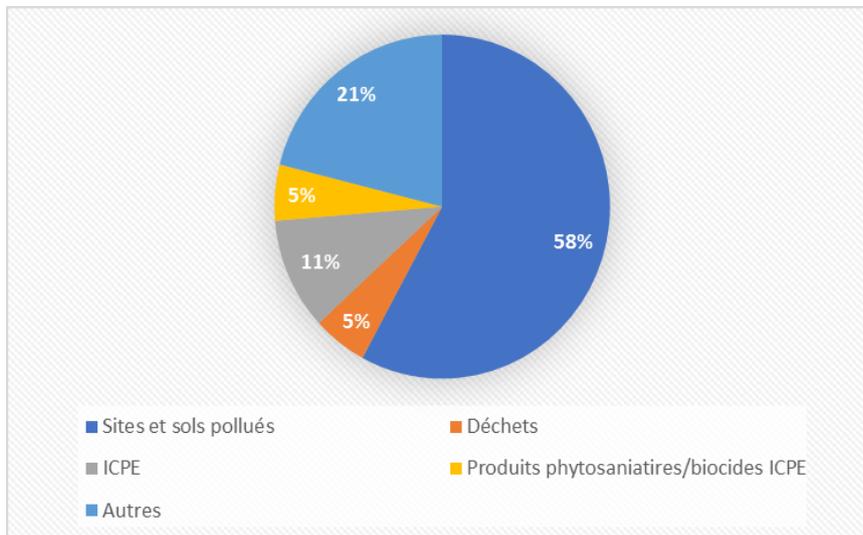


Figure 12 : Répartition des contextes réglementaires des personnes ayant répondu au questionnaire (n=19).

Dans les résultats présentés ci-dessous, il a été retenu de ne pas utiliser de pourcentage car l'enquête a été menée sur une population de taille restreinte. De plus le nombre de réponses à chaque question est variable. Certaines questions pouvaient conduire à plusieurs réponses et dans d'autres cas les personnes n'ont pas répondu. Ainsi, les résultats sont rapportés au nombre de total de réponse à la question.

- **Prise en compte de l'exposition cutanée dans les différents contextes réglementaires**

Concernant la prise en compte de l'exposition cutanée dans les différents contextes réglementaires (SSP, déchets, ICPE et phytosanitaires et biocides), seuls 4/27 des personnes ayant répondu considèrent que les expositions cutanées sont prises en compte pour la population générale essentiellement pour les SSP et pour les ICPE (Figure 13).

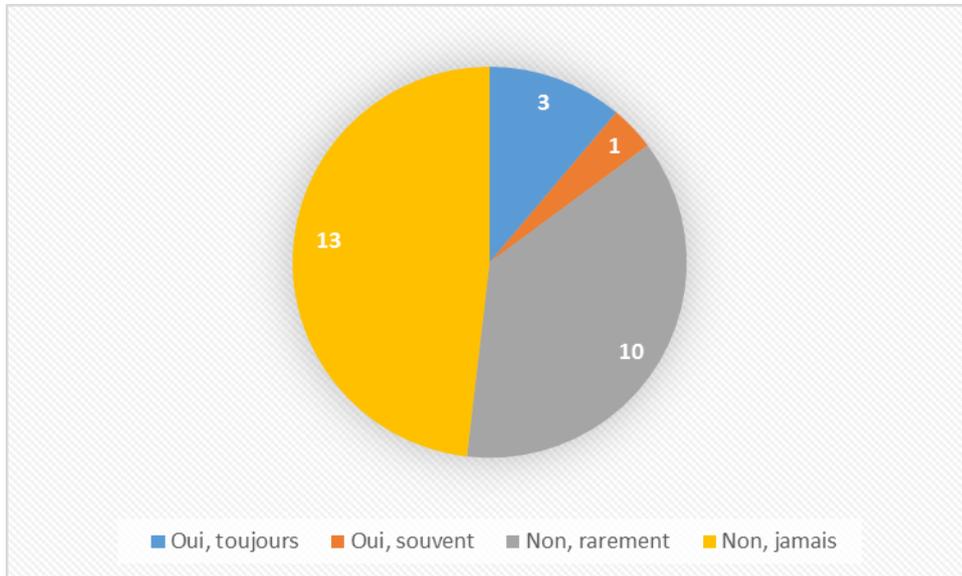


Figure 13 : Prise en compte des effets cutanés pour la population générale dans les différentes réglementations (n = 27).

Concernant la population sensible que constituent les enfants, seuls 6/25 des répondants considèrent que la voie cutanée est prise en compte dans les différentes réglementations (Figure 14).

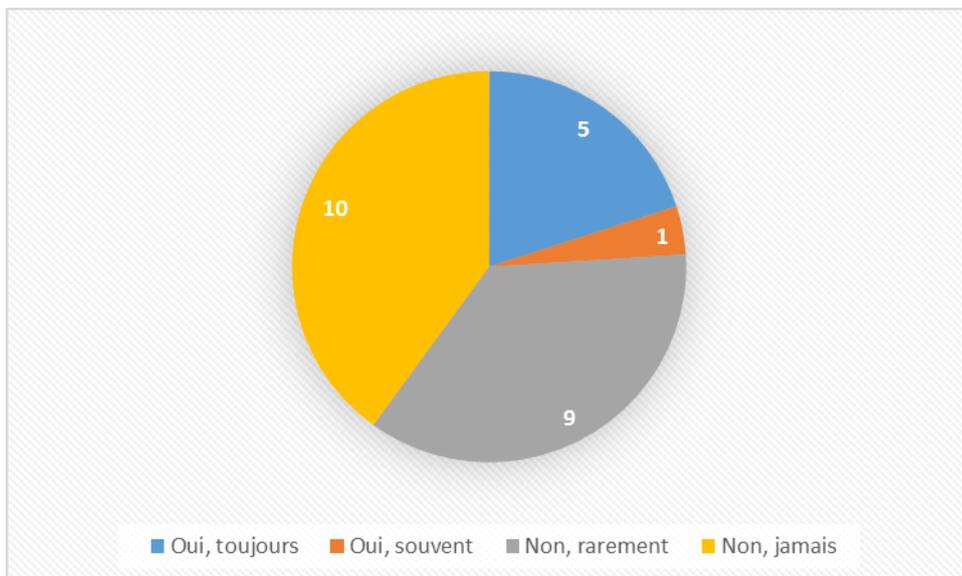


Figure 14 : Prise en compte des effets cutanés chez les enfants dans les différentes réglementations (n = 25).

Il a été recherché si cette prise en compte correspondait à une absence de nécessité ou au contraire s'il y avait un besoin qui n'était pas couvert. Seules 5/30 personnes ayant répondu considèrent qu'il n'est pas nécessaire de prendre en compte les expositions cutanées dans les

évaluations de risque sanitaire pour la population générale (Figure 15) ce nombre est un peu plus faible (4/31) pour une population d'enfants (Figure 16).

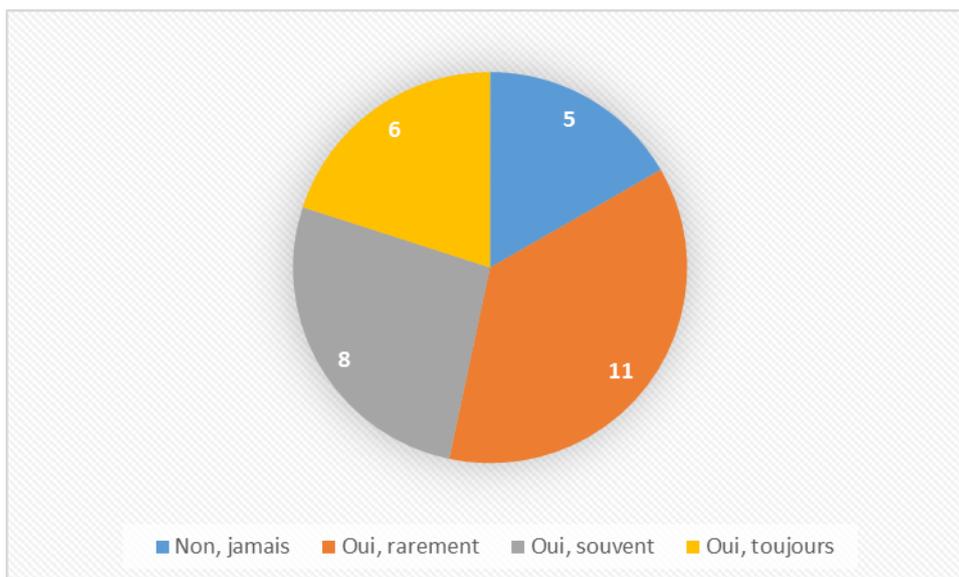


Figure 15 : Nécessité d'une prise en compte des effets cutanés en évaluation des risques sanitaires pour la population générale (n = 30).

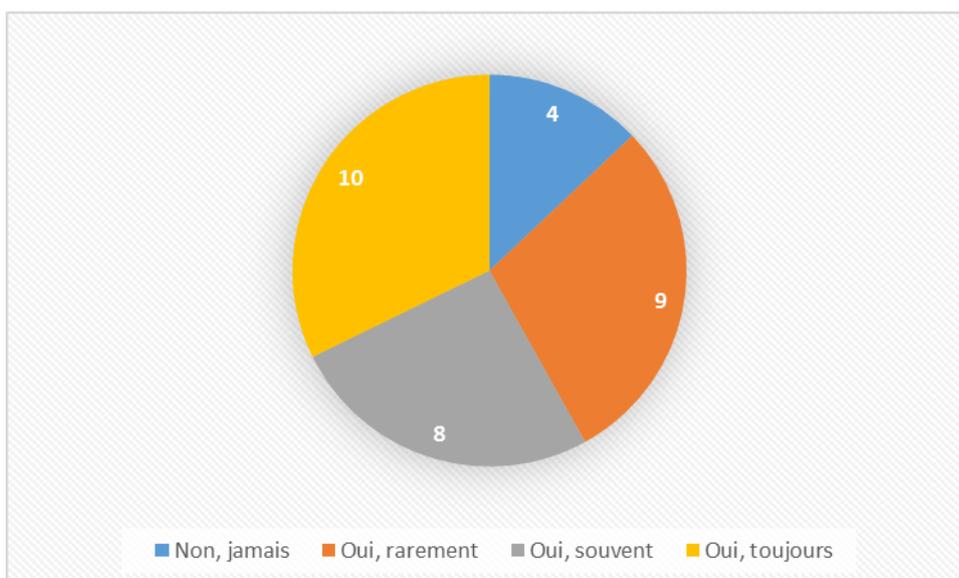


Figure 16 : Nécessité d'une prise en compte des effets cutanés en évaluation des risques sanitaires chez les enfants (n = 31).

Selon les contextes réglementaires des guides différents existent, les personnes ayant répondu au questionnaire ont globalement peu répondu à cette question. Compte tenu du profil des personnes ayant participé à l'enquête, les réponses ont principalement concerné la réglementation des SSP. Concernant les SSP, les documents guides utilisés sont ceux de l'US EPA et d'Environnement Canada et les guides EDR ou INERIS qui recommandent depuis 2007 de négliger les effets cutanés. Pour les déchets, une seule personne a répondu à la question et cite le document d'Environnement Canada. Pour les produits phytosanitaires, deux personnes ont répondu et utilisent les guides de l'ANSES et les recommandations de l'US EPA. Enfin concernant les ICPE, une seule personne se réfère aux guides de l'US EPA.

Dix-huit/vingt-cinq des répondants considèrent que la prise en compte des expositions dans les guides méthodologiques et au travers des modèles est actuellement insuffisante (Figure 17).

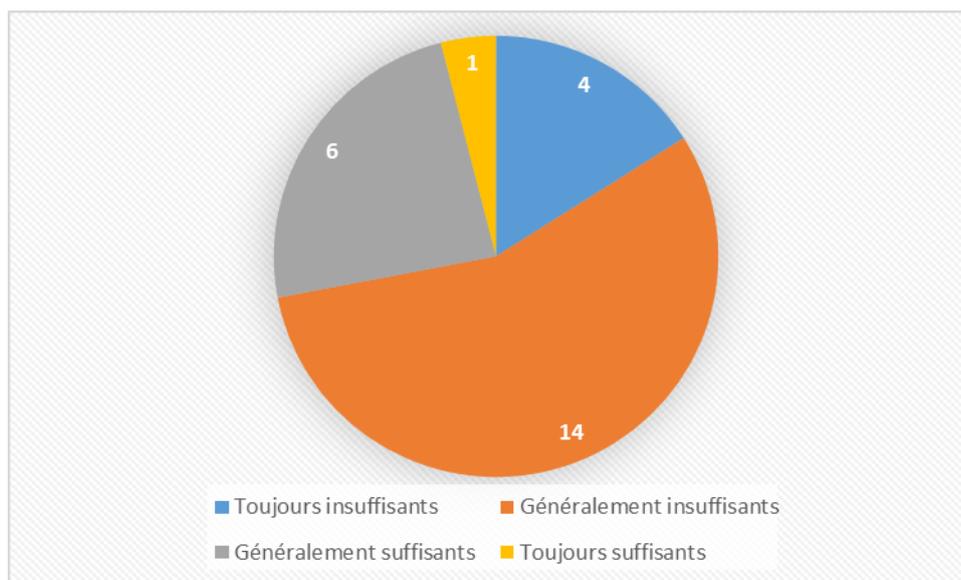


Figure 17 : Avis concernant le niveau de prise en compte des effets cutanés dans les guides méthodologiques disponibles et/ou au travers des modèles développés (n = 25).

Ces réponses sont complètement corrélées avec un taux de 9/10 des personnes ayant répondu qui considèrent qu'il existe des freins pour la prise en compte des expositions cutanées lors de l'évaluation des risques sanitaires. Si plusieurs freins ont été identifiés, ils sont tous corrélés : il s'agit d'un manque de données pour cette voie d'exposition que ce soit au niveau du passage cutané, des méthodes de calcul ou de la composition des mélanges qui ne permet pas de proposer une relation dose-effet et une quantification au moyen de VTR (Figure 18).

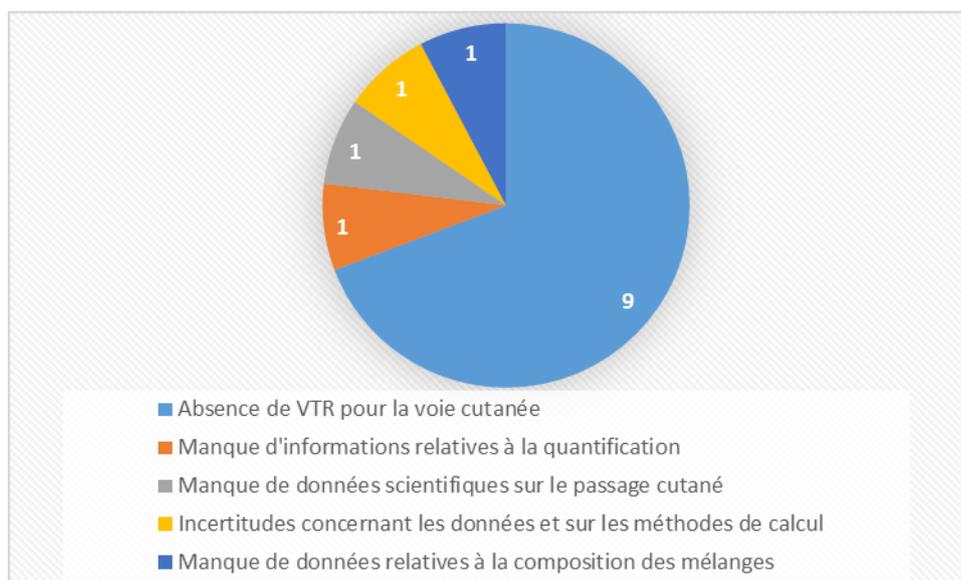


Figure 18 : Part relative des freins identifiés pour la prise en compte des effets cutanés en évaluation des risques sanitaires (n = 13).

- **Connaissance des produits ou matrices auxquels la population est susceptible d'être exposée**

La connaissance des produits contenus dans les différentes matrices est limitée (Figure 19) mais en réalité elle est variable d'une matrice à l'autre. Les matrices pour lesquelles les données sont souvent disponibles sont les eaux souterraines (8/10) et les terres polluées (8/11), celles pour

lesquelles les données sont rarement disponibles sont les déchets dangereux (8/9), les eaux de baignade (5/9) ou enfin celles pour lesquelles les données sont rarement voire jamais disponibles sont les boues (10/11), les eaux usées (7/9) et les déchets non dangereux (7/10).

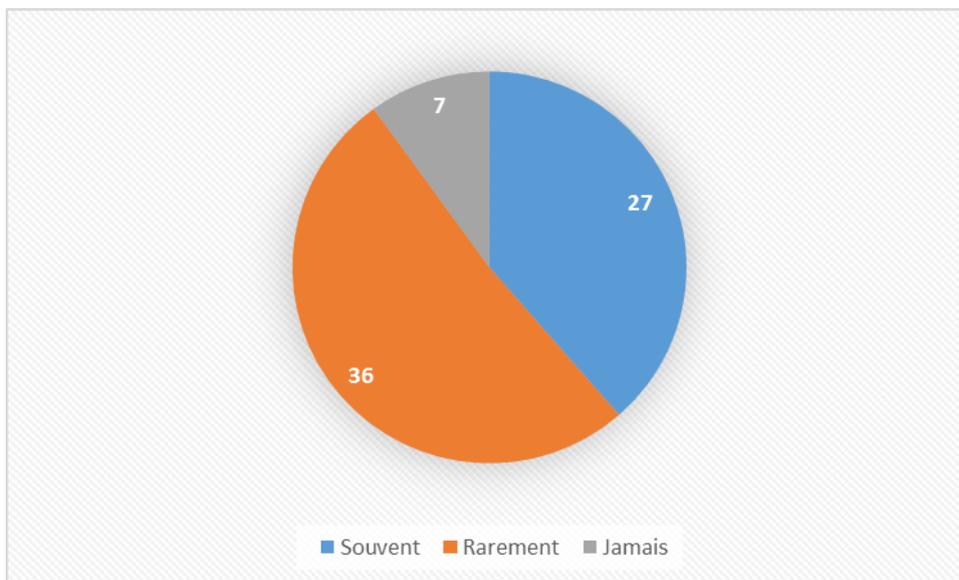


Figure 19 : Connaissance des produits contenus dans toutes matrices considérées (n = 70).

Neuf sur treize des personnes interrogées considèrent que la présence de microorganismes est possible dans les matrices avec une répartition qui varie en fonction des matrices : eaux usées (4/18), boues (3/18), eaux souterraines (3/18), eaux de baignade (3/18) (Figure 20).

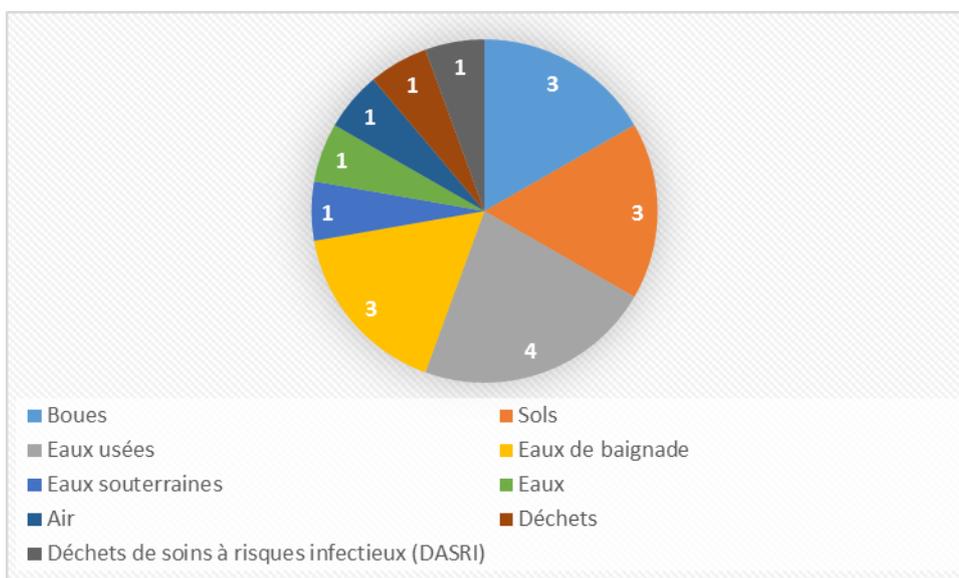


Figure 20 : Répartition de la suspicion de microorganismes en fonction des matrices (n = 18).

A l'inverse, 9/12 personnes pensent qu'il n'y a pas de nanomatériaux dans les différentes matrices. Pour ceux qui considèrent qu'il pourrait y en avoir, ils seraient dans les eaux usées, les eaux de baignades, les eaux souterraines, les déchets ou les boues. Globalement, la dangerosité des matrices n'est pas (7/11) ou peu connue (3/11) (Figure 21).

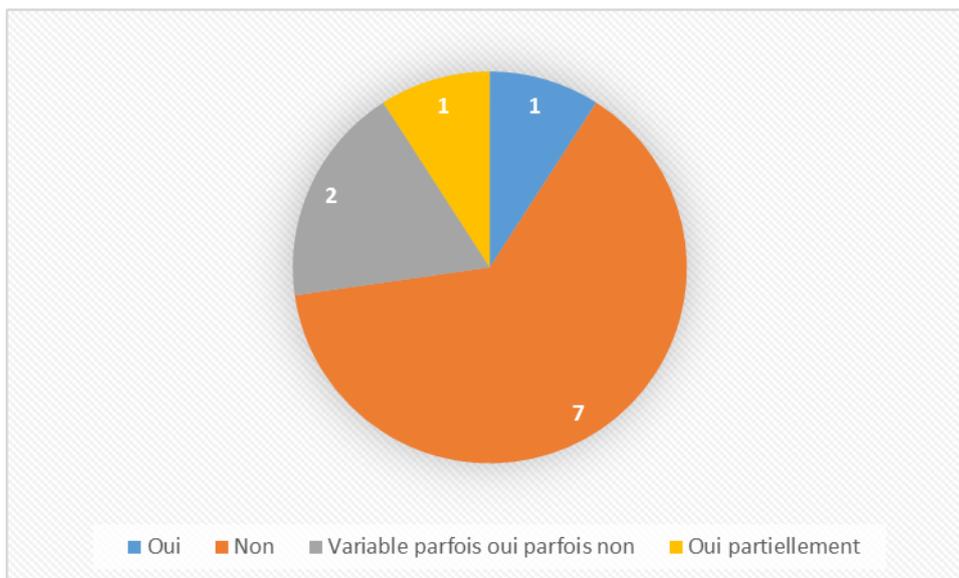


Figure 21 : Répartition de la connaissance de la dangerosité de la matrice (n = 11).

- **Circonstances d'exposition cutanée de la population générale**

L'immersion dans des eaux contaminées, le contact avec des sols contaminés ou des déchets devrait faire l'objet d'ERS (Figure 22).

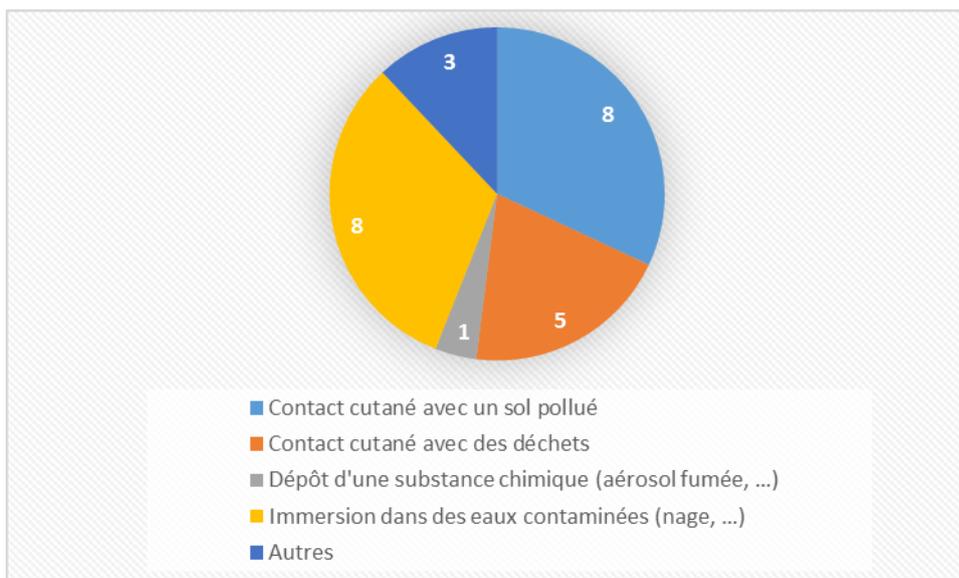


Figure 22 : Répartition des expositions cutanées qui devraient faire l'objet d'ERS (n = 25).

Douze cas d'exposition cutanées qui posent problème ont été rapportés.

Le cas de baignade dans des eaux contaminées (rivière, piscine, eau de baignade ou eau stagnante) est le cas le plus fréquent même si la source de contamination varie (pH acide, nappe polluée, contamination ou bactéries (leptospirose)), la durée est généralement comprise entre 1 heure voire quelques heures et il s'agit d'une exposition corps entier occasionnelle à fréquente. Les populations concernées sont les enfants ou les adultes. En ce qui concerne l'exposition aux bactéries, il s'agit d'un phénomène qui concerne peu la France métropolitaine.

L'autre circonstance la plus fréquemment rapportée est l'exposition lors du jardinage à des terres contaminées. Il s'agit d'expositions de quelques heures des mains et des bras, voire des jambes qui peuvent être occasionnelles voire fréquentes aux beaux jours et qui concernent le plus souvent des populations adultes.

Le troisième cas concerne les expositions aux hydrocarbures voire à d'autres polluants qui peuvent être déposés sur la terre ou les plages où des enfants peuvent jouer (jardins) ou des familles se

promener (plages après des marées noires). Les parties du corps exposées sont les mains, le visage, les jambes ou les pieds pour des durées allant de quelques minutes à quelques heures de manière occasionnelle.

Toutes les personnes ayant répondu considèrent que les personnes exposées n'ont pas conscience des risques éventuels de telles expositions. Une seule personne a connaissance d'un plan de prévention des risques mais celui-ci concerne l'exposition aux bactéries.

## **ANNEXE VIII : METHODE DE CALCUL D'UNE VALEUR REPERE POUR DES EFFETS SENSIBILISANTS (INERIS, 2009)**

La méthode rapportée ici a été écrite en 2009, si les éléments décrits restent d'actualité et pourraient servir de base pour le calcul de valeur repère pour des effets sensibilisants. Il est à noter qu'en matière d'effets locaux de nombreux travaux ont été menés ces dernières années. Ainsi, les recommandations récentes en termes de batterie d'essais ne recommandent plus la réalisation d'essais *in vivo* dans différentes réglementations aussi ces essais seront de moins en moins réalisés et d'autres méthodes de quantification seront développées notamment *in vitro* et/ou *in silico*. Cependant, l'utilisation des essais *in vivo* existants reste possible. Celle de l'essai LLNA est recommandée alors que celle de l'essai du GPMT ne sera utilisée qu'en seconde intention (Basketter et Safford, 2016).

### **DOSES CRITIQUES**

- **LLNA**

La dose critique issue d'un test LLNA est l'EC<sub>3</sub>.

Cette dose est exprimée en concentration (%) et doit être convertie en dose par unité de surface cutanée (µg/cm<sup>2</sup>). La formule de conversion préconisée dans le guide technique sur les DNEL est la suivante :

$$EC_3 [\%] * 250 [\mu\text{g}/\text{cm}^2/\%] = EC_3 [\mu\text{g}/\text{cm}^2]$$

Le facteur de conversion de 250 est obtenu en considérant que le volume appliqué est de 25 µL (volume protocolaire) et la surface d'application (oreille de souris) est de 1 cm<sup>2</sup> (estimation). Par ailleurs, la densité du liquide est supposée de 1.

#### **Précisions de l'INERIS en lien avec la densité du liquide (densité du mélange substance testée + véhicule)**

L'hypothèse d'une densité de 1 est souvent émise comme approximation pour les liquides hydrophiles. En outre, d'une manière générale, les liquides lipophiles présentent des densités inférieures à 1. Par exemple, parmi les véhicules couramment utilisés et recommandés dans le test LLNA, le propylène glycol ou le diméthylsulfoxyde ont des densités de l'ordre de 1 mais le diméthylformamide, la méthyléthylcétone ou encore le mélange acétone/huile d'olive, lipophiles, présentent une densité de l'ordre de 0,8.

Il paraît ainsi approprié de distinguer deux cas en fonction de la nature hydrophile ou lipophile du liquide (nature qui peut être déterminée à partir de la nature du véhicule car celle-ci est en général liée à la nature de la substance à tester). La densité pourra être approximée à 1 dans le cas de véhicules hydrophiles et devra être considérée à 0,8 dans le cas de véhicules lipophiles.

En prenant l'hypothèse d'une densité de valeur 0,8 (véhicule lipophile), le facteur de conversion est alors de 200 et le calcul de la dose critique est le suivant :

$$EC_3 [\%] * 200 [\mu\text{g}/\text{cm}^2/\%] = EC_3 [\mu\text{g}/\text{cm}^2]$$

Il convient de souligner par ailleurs que ce calcul ajusté permet une approche plus conservatrice pour la santé car le facteur de conversion est de 200 au lieu de 250 et la dose critique obtenue sera ainsi réduite.

- **GPMT**

Le guide technique sur les DNEL ne propose pas l'exploitation des résultats d'un test GPMT.

### **Proposition INERIS**

Selon le protocole du test GPMT, une substance est considérée comme sensibilisante si une réponse d'au moins 30% est observée lorsque l'adjuvant complet de Freund a été utilisé en phase d'induction et d'au moins 15% en l'absence d'adjuvant (CE, 2008). Comme une seule dose est testée, il n'est pas possible de définir quelle est la dose minimale requise pour atteindre ces seuils prédéfinis (15 ou 30%). La dose critique associée est donc une dose avec effet, il s'agit de la dose pour laquelle les seuils prédéfinis sont atteints ou dépassés. La dose critique n'étant pas une dose maximale sans effet

ni une dose minimale avec effet, il est difficile de la nommer. Elle représente le point de départ à l'extrapolation : POD<sup>28</sup>.

Comme dans le cas du LLNA, la dose testée est exprimée en concentration (%) et doit être convertie en dose par unité de surface cutanée ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ).

Le facteur de conversion doit prendre en considération :

- Le volume appliqué : 100  $\mu\text{L}$  suivant le protocole ;
- La surface d'application, estimée comme pour le LLNA à 1  $\text{cm}^2$ .
- La densité : estimée à 1 pour les liquides hydrophiles et 0,8 pour les liquides lipophiles.

Les formules de conversion sont par conséquent les suivantes :

- Pour les liquides hydrophiles :  $\text{POD} [\%] * 1000 [\mu\text{g}/\text{cm}^2/\%] = \text{POD} [\mu\text{g}/\text{cm}^2]$
- Pour les liquides lipophiles :  $\text{POD} [\%] * 800 [\mu\text{g}/\text{cm}^2/\%] = \text{POD} [\mu\text{g}/\text{cm}^2]$

**N.B.** : la première phase d'induction du test GPMT est effectuée par injection intra-dermale de la substance testée (dose interne). Cette dose est assimilée à une dose externe pour établir la DNEL. Cette approximation est peu satisfaisante d'un point de vue biologique mais elle est nécessaire et il s'agit d'une approche conservatrice pour la santé. En effet, l'injection intra-dermale permet de s'affranchir de l'influence de la barrière cutanée et maximalise la dose effective supposée (c'est une des raisons pour lesquelles le test GPMT a tendance à sur-estimer le potentiel sensibilisant des substances). Aucun facteur d'incertitude ne sera par conséquent envisagé en raison de cette approximation.

## FACTEURS D'INCERTITUDE

- **Facteur inter-espèces**

Pour les facteurs d'incertitudes classiques tels que le facteur inter-espèces, la méthodologie DNEL pour les effets sensibilisants cutanés renvoie à la méthodologie générale d'élaboration des DNEL. Le facteur d'incertitude inter-espèces à appliquer n'est donc pas détaillé et il est supposé de 17,5 (données chez la souris).

### Proposition INERIS

Felter *et al.* (2002) et Griem *et al.* (2003) ont considéré que les différences de métabolisme entre les espèces ne jouaient pas un rôle significatif dans la sensibilisation, en raison de l'implication d'un métabolisme local seulement. Ils ont ainsi proposé l'application d'un facteur inter-espèces réduit par rapport à celui appliqué dans le cadre des effets systémiques. Même si les effets sensibilisants ne sont pas à proprement parler des effets locaux (§4.2.2), la métabolisation (peau) est locale. Les données disponibles sur la nature et la capacité de l'activité enzymatique de la peau, en comparaison à celles du foie, laissent penser également qu'un facteur d'incertitude réduit peut couvrir les variations liées au métabolisme de la peau.

Dans le cas des effets sensibilisants, de nombreux facteurs d'incertitude sont appliqués à la dose critique et le facteur global, en occultant le facteur inter-espèces, est de 3000, ce qui constitue une marge de sécurité importante. L'application d'un facteur d'incertitude inter-espèces de 17,5 dans le cas d'une étude chez la souris, conduit à un facteur d'incertitude global > 50000. Ainsi, considérant que :

- les différences de toxicocinétiques ne jouent pas un rôle majeur dans le cadre des effets sensibilisants,
- de nombreux facteurs d'incertitude sont appliqués dans le cadre des effets sensibilisants et constituent une grande part de sécurité pour l'établissement d'une DNEL,

il est proposé d'appliquer un facteur inter-espèces réduit.

Selon la méthodologie générale d'élaboration des DNEL, le facteur d'incertitude inter-espèces à appliquer dans le cas des effets locaux est 2,5. **Ainsi, un facteur inter-espèces de 2,5 est proposé ici.**

---

<sup>28</sup> POD : point of departure

- **GPMT et Relation dose-réponse**

Compte tenu de l'absence de réelle relation dose-réponse, un facteur de 3 est préconisé lors de l'utilisation d'un test GPMT.

Si l'effet est observé avec une fréquence supérieure à 15 ou 30% (notamment 60%), *a fortiori* si la concentration utilisée lors de la phase d'induction (intra-dermale) est  $\leq 2\%$ , un facteur de 10 est recommandé<sup>29</sup>.

- **GPMT et Qualité des données**

Le test GPMT évalue le potentiel de sensibilisation par l'observation de la réponse cutanée après application d'une substance sensibilisante. L'observation de la réponse cutanée semble être un résultat moins précis que la mesure du taux de prolifération effectuée lors du test LLNA. De plus, l'effet observé est l'allergie, lequel est dépendant de la phase de sensibilisation mais aussi de révélation. Néanmoins, le test GPMT peut sur-estimer le potentiel sensibilisant. Ainsi, aucun facteur spécifique lié à l'exploitation d'un test GPMT et en lien avec la qualité des données n'est préconisé.

## **FACTEURS LIES A LA SENSIBILISATION**

- **Effet du véhicule ou de la matrice**

Selon le guide technique des DNEL, un facteur compris entre 1 et 10 doit être envisagé au cas par cas, selon les informations à disposition concernant l'exposition chez l'homme. Le facteur est implicitement fixé à 10 par défaut (Cf. §7.1.3.1).

### **Précision INERIS en lien avec la nature du véhicule**

La nature du véhicule utilisé dans le protocole expérimental peut influencer la valeur du facteur appliqué. Un facteur 3 est à envisager dans le cas d'un véhicule lipophile. En effet, le caractère lipophile est un des paramètres favorisant l'absorption cutanée : les conditions expérimentales sont maximalistes lorsque le véhicule utilisé est lipophile. Un facteur 3 est également préconisé lorsque le véhicule utilisé est facilitateur d'absorption (comme le DMSO).

- **Conditions d'exposition**

Selon la méthodologie de construction des DNEL, un facteur de 1 à 10 peut être appliqué, au cas par cas, pour les différences liées aux conditions d'exposition.

### **Proposition INERIS**

Les conditions d'exposition englobent plusieurs paramètres ayant une forte influence sur la sensibilisation comme le site d'exposition, les différents états de la peau et l'exposition répétée. Ainsi, il paraît justifié d'appliquer la valeur de 10 par défaut.

La valeur peut être réduite à 3 si des données spécifiques sont disponibles notamment sur l'exposition envisagée chez l'homme : protection de zones du corps perméables (visage, cou), état de la peau supposé non altéré (pas de brûlure, pas d'occlusion, ...). Néanmoins une valeur inférieure à 3 n'est pas recommandée (de nombreux facteurs environnementaux ont une influence, tous ne peuvent être définis et l'exposition répétée est toujours à considérer).

L'ensemble des facteurs d'incertitude préconisés pour l'établissement des VTR est présenté dans le tableau ci-après.

---

<sup>29</sup> Ces valeurs (60%, concentration  $\leq 2\%$ ) sont issues des recommandations du guide technique sur les catégories du potentiel sensibilisant (évoqué au §7.1). Elles sont susceptibles d'évoluer avec la finalisation du nouveau guide technique sur la classification et l'étiquetage.

*Propositions INERIS concernant les facteurs d'incertitude à appliquer pour l'élaboration de VTR pour les effets sensibilisants cutanés*

Facteurs d'incertitude		Test LLNA et test chez l'homme	Test LLNA seul	GPMT
Inter espèces	Influence du métabolisme local	1	2,5	2,5
Intra espèces	Travailleur	5	5	5
	Population générale	10	10	10
Dose-réponse	Problèmes liés à la fiabilité de la relation dose –réponse, à l'extrapolation LOAEL/NOAEL et la sévérité de l'effet	3 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	3 ou 10 <sup>b</sup>
Qualité des données	Problèmes liés à la complétude et à la consistance des données disponibles	1 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>
Sensibilisation cutanée	Effet du véhicule ou de la matrice Effet lié aux conditions d'exposition	3 ou 10 <sup>d</sup>	3 ou 10 <sup>d</sup>	3 ou 10 <sup>d</sup>
		10 <sup>e</sup>	10 <sup>e</sup>	10 <sup>e</sup>

a) La dose critique EC<sub>3</sub> est assimilée à un LOAEL, un facteur de 3 doit s'appliquer.

b) Valeur de 3 au minimum. Si incidence de l'effet largement supérieure au seuil défini (15 ou 30% selon qu'il y a utilisation de l'adjuvant), à partir de 60% par exemple, alors facteur 10.

c) Valeur de 1 à 10, au cas par cas, selon jugement d'expert, sans précision sur les valeurs. En général, il s'agit de 1 – 3 ou 10. La valeur par défaut est de 1 en l'absence d'incertitude particulière. La valeur intermédiaire couramment employée est 3. La valeur maximale recommandée est de 10, par exemple si le profil toxicologique de la substance n'est pas connu, un facteur de 10 est appliqué pour la qualité des données. Une valeur supérieure à 10 peut être appliquée si justification.

d) Le facteur préconisé est de 3 lorsque le véhicule est lipophile ou facilite l'absorption, 10 s'il est hydrophile.

e) Les différences liées aux conditions d'exposition intègrent les différents états de la peau et l'exposition répétée. Un facteur de 10 doit être appliqué par défaut.