

## Exposition professionnelle aux produits chimiques : perfectionnement de la « skin notation »

---

Antoine Milon, Jérôme Lavoué, Pierre-Olivier Droz  
Chargés de recherche, Institut universitaire romand de Santé au Travail  
Financé par l'AFSSET et la SUVA

Journées Franco-Suisses, Besançon, le 8 mai 2007

### Etat de la situation

---

#### Historique

1958 Allemagne: introduction des « skin notation » en tant que indicateur qualitatif du risque lié à l'absorption cutanée

1961 Système adopté par « The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

#### En Suisse

Notation R:

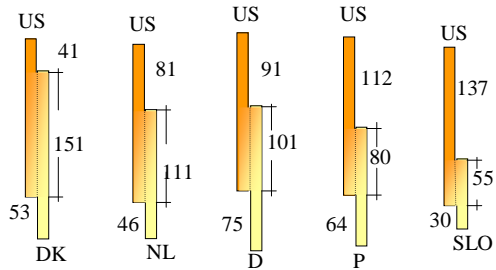
« possibilité d'intoxication par résorption transcutanée »

*"Valeurs limites d'exposition aux postes de travail 2005", suvaPro*

Concerne 230 substances sur 696 de la liste SUVA

## Pourquoi changer?

En fonction des définitions, le nombre et l'identité des substances concernées varient.



Les substances portant une notation peau ne sont pas les mêmes d'un pays à un autre. Les travailleurs ont-ils des sensibilités différentes?

*Pour que santé et travail soient compatibles*



<sup>3</sup> Nielsen, J.B., Grandjean, P., *Criteria for skin notation in different countries*, Am.J. Ind. Med. (45) 275-280, 2004

## Comment changer?

- Une notation décrivant des effets locaux
- Une notation décrivant les risques systémiques

*Pour que santé et travail soient compatibles*



<sup>4</sup>

## Effets locaux

---

Les phrases R (Annexe III - Directive 2001/59/CE de la Commission du 6 août 2001)

- R34: Provoque des brûlures
- R35: Provoque des brûlures sévères
- R38: Irritant pour la peau
- R43: Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau
- R66: L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau

Pour que santé et travail soient compatibles



5

## Effets systémiques

---

Deux types d'information dont il faut tenir compte:

- La capacité à pénétrer dans l'organisme à travers la peau (toxicocinétique)
- L'aspect toxicodynamique

Plusieurs options, plusieurs sources d'information :

- **DL50 cutanées**  
(intègre les aspects de toxicodynamique et de toxicocinétique)
- **Modèles QSAR's**  
(évaluation du flux transcutané [ $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ], purement toxicocinétique)
- **Dose cutanée (flux) comparé à dose VME-TLV**  
(permet une comparaison par rapport à l'exposition des voies respiratoires, intègre toxicodynamique et toxicocinétique)
- **Phrases R basées sur les DL50 cutanées**  
R21 ( $400 \text{ mg/kg} < \text{DL}_{50} < 2000 \text{ mg/kg}$ ), R24 ( $50 < \text{DL}_{50} < 400 \text{ mg/kg}$ ),  
R27 ( $\text{DL}_{50} < 50 \text{ mg/kg}$ )

Pour que santé et travail soient compatibles

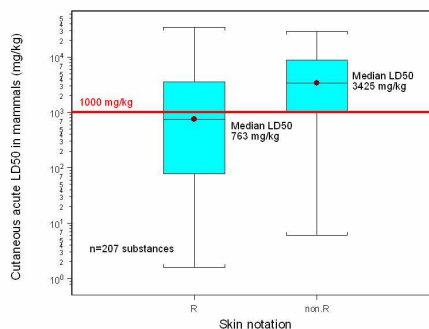


6

## Les DL<sub>50</sub> cutanées

- Définition suisse des notations R:  
« **possibilité d'intoxication par résorption cutanée** »
- DL<sub>50</sub> > 1000 mg/kg critère utilisé pour assigner une mention peau (ACGIH, Kennedy, Pologne)

- Tendence à DL<sub>50</sub> plus faibles lorsque une notation R a été attribuée, mais pas systématiquement
- Pose la question de la validité des sources de données et de la standardisation des méthodes employées



RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances), MDL information systems, 14600 Catalina St., San Leandro, CA 94577  
178 substances avec DL<sub>50</sub> cutanées chez le lapin. Lorsque plusieurs valeurs sont données, la plus faible a été choisie

Pour que santé et travail soient compatibles



7

## Modèle QSAR et aspect toxicologique

- Modèle de Clark et Bunge,  $J_{\max} = f(K_{ow}, MM, S; \text{gaz: } H_i)$
- Aspect toxicodynamique pris en compte par comparaison à la VME

$$\text{Log}_{10}(Kp) = -2.44 + 0.514 \times \log(Kow) - 0.0050 \times MW$$

$$J_{\max} = Kp \times Sol_{aq}$$

Vecchia B.E., Bunge A.L., *Skin absorption databases and predictive equations*. In: R.H. Guy and J. Hadgraft, *Transdermal drug delivery*, New York, NY: Marcel Dekker, p. 57-141, 2003

Physprop (Physical properties database), Syracuse Research Corporation (SRC), Syracuse, NY

Boethling R.S., Howard P.H., and Meylan W.M., *Finding and Estimating Chemical Property Data for Environmental Assessment*, Environ. Toxicol. Chem. 23: 2290-2308, 2004

Pour que santé et travail soient compatibles



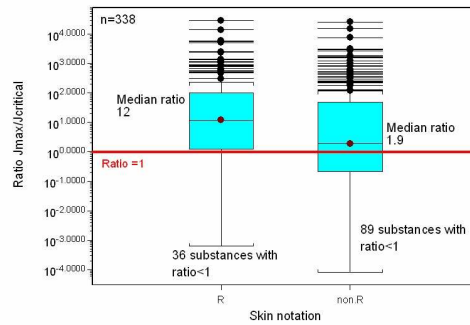
8

## Scenario: augmentation du taux sanguin de 30%

Augmentation du taux sanguin de 30% lors d'une exposition concomitante à la VME pendant 8heures:

$$J^* = \frac{V_{alv} \times 0.3 \times OEL}{S_{exposed}}$$

- Ratio  $J_{max}/J^*$  en fonction de la notation R de la SUVA
- Grande variabilité en fonction de la substance
- Indicateur de la faiblesse du système actuel



Fizerova-Bergerova, V., Pierce, J.T., Droz, P.O., *Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation*, American Journal of Industrial Medicine, 17: 617-635, 1990

Pour que santé et travail soient compatibles



9

## Scenario: Proposition d'un critère quantitatif pour les hygiénistes (Durée d'exposition x Surface exposée)

- Exposition d'une surface de peau,  $S_{exposed}$ , à un liquide pendant une durée  $D_{max}$  amenant à une dose égale à celle obtenue lors de l'exposition des voies respiratoires, pendant 8heures, à la VME

$$D_{max} \times S_{exposed} = \frac{OEL \times V_{8hrs}}{J_{max}}$$

- La durée et la surface exposée peuvent être évalué sur la place de travail, avec des moyens standardisés de mesure, lorsque la substance présente un risque par exposition cutanée ( $D_{max} \times S_{exposed}$ ) < (8h x 18'000cm<sup>2</sup>)

Pour que santé et travail soient compatibles



10

*Institut universitaire romand de Santé au Travail*

*Institut für Arbeit und Gesundheit*

*Institute for Work and Health*



*Pour que santé et travail soient compatibles*

## **Merci pour votre attention**

---

Pour toute information complémentaire:  
Antoine.Milon@hospvd.ch

[www.i-s-t.ch](http://www.i-s-t.ch)