

# Evaluation du risque chimique



R Garnier

# Définitions

---

## □ Danger

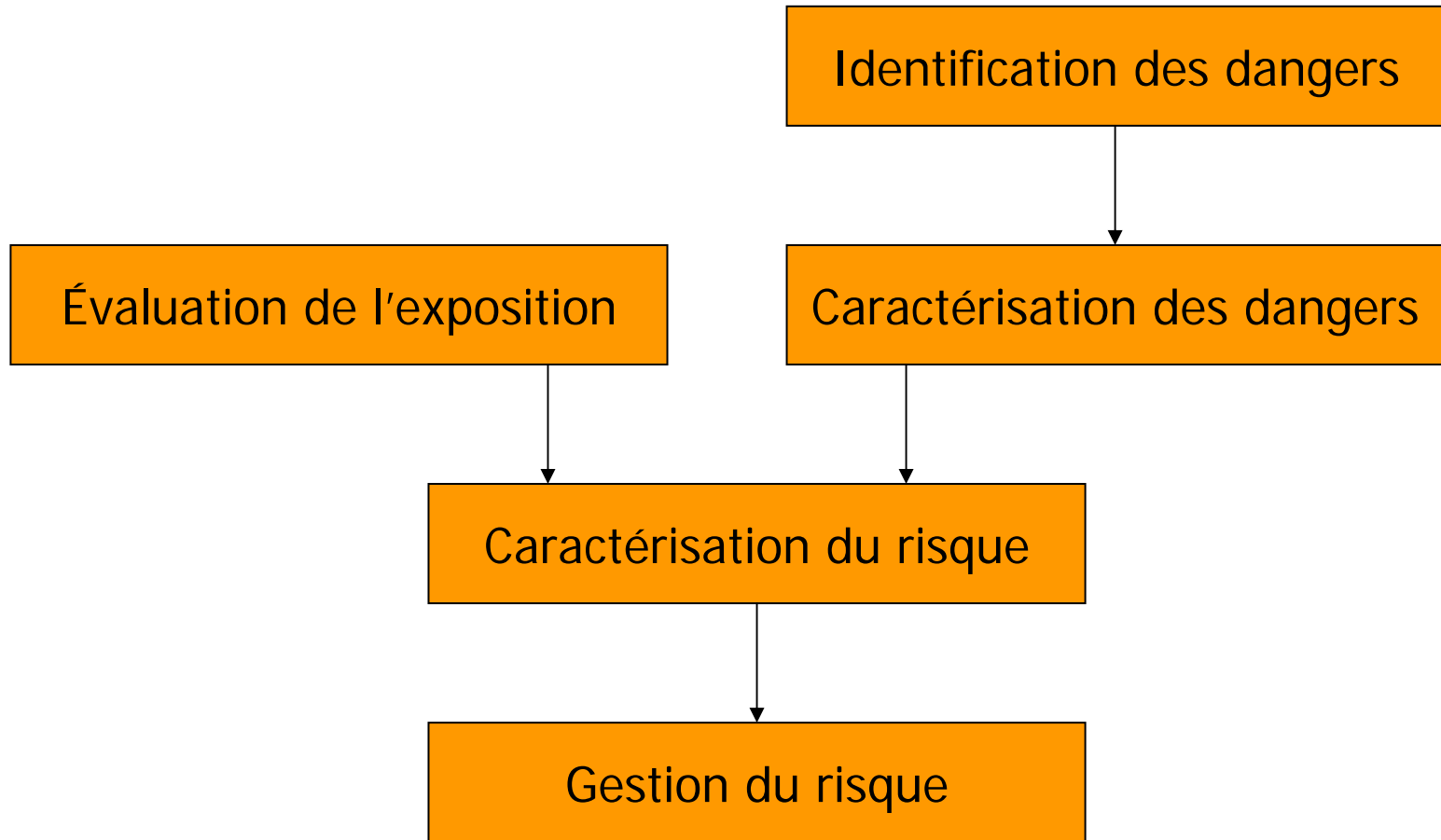
- Capacité inhérente à un agent chimique de produire des effets nocifs
  - Toxiques
  - Mais pas seulement : explosibilité, inflammabilité, propriétés comburantes...

## □ Risque

- Probabilité de survenue d'effets nocifs
- Risque toxique dépend :
  - Toxicité intrinsèque
  - Conditions d'exposition
  - Et individus exposés

# Évaluation et gestion des risques

---



# Évaluation des risques

---

- Évaluation des dangers
  - Identifier les nuisances
    - H Sageot : 6/11/2009
  - Identifier et hiérarchiser les dangers
    - H Sageot : 6/11/2009
      - FDS
    - F Marano :
      - Toxicité expérimentale in vitro et in vivo (DIU)
    - JC Pairon : 20/11/2009
      - Etudes de cas (DIU)
      - Etudes épidémiologiques (DIU)
    - B Mégarbane : 27/11/2009
      - Toxicocinétique, toxycodynamie (DIU)
    - JC Pairon : 27/11/2009
      - Génotoxicité
      - Cancérogénicité
    - D Lafon : 15/01/2009
      - Reprotoxicité

# Identification des dangers

---

- Identification des nuisances
  - Recensement des préparations commerciales et des substances impliquées
  - Obtention des fiches de données de sécurité
  - Obtention des compositions
  - Connaissance réactivité chimique

# Identifier les nuisances

---

## Recenser les préparations employées

- service achats
- chef de service ou d'atelier
- entretiens avec les travailleurs
- visite des lieux de travail

# Identifier les dangers

---

- Recensement des préparations commerciales et des substances chimiques
  - **Souvent difficile**, du fait :
    - D'un contrôle imparfait des intrants (achats directs...)
    - D'un archivage insuffisant
  - Nette **amélioration prévisible** du fait :
    - De l'obligation d'évaluation du risque faite à l'employeur par le décret du 23.12.2003
    - Inventaire complet des nuisances : préalable incontournable

# Identifier les nuisances et les dangers

---

## □ Obtenir les fiches de données de sécurité

### Fiche en 16 points

- -1- Identification de la préparation et du responsable de sa mise sur le marché
- -2- Information sur les composants
- -3- Identification des dangers
- -4- Premiers secours
- -5- Lutte contre l'incendie
- -6- Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle
- -7- Précautions de stockage, d'emploi, de manipulation
- -8- Contrôle de l'exposition et protections individuelles

# Identifier les nuisances et les dangers

---

## □ Obtenir les fiches de données de sécurité

### Fiche en 16 points

- -9- Propriétés physico-chimiques
- -10- Stabilité - Réactivité
- -11- Informations toxicologiques
- -12- Informations écotoxicologiques
- -13- Elimination des déchets
- -14- Transport
- -15- Informations réglementaires (classement, étiquetage, etc.)
- -16- Autres informations pouvant contribuer à la santé ou la sécurité des travailleurs

# Identifier les dangers

---

- Obtenir une FDS pour chaque préparation et l'analyser
  - Lourde tâche la première fois
    - Mise à jour facile si procédures ad hoc
  - Qualité des FDS
    - En constante amélioration
    - Mais toujours très inégale
    - Recherche d'informations complémentaires souvent nécessaire

# Identifier les nuisances et les dangers

---

- Lecture critique des FDS
  - Informations sur les dangers dans la FDS
    - Pictogrammes
    - Phrases de risque
    - Rubriques 3 (identification des dangers) et 11 (informations toxicologiques), en particulier
  - L'information sur les composants est-elle suffisante ?
    - si non ⇒ rechercher compositions

# Identification des dangers

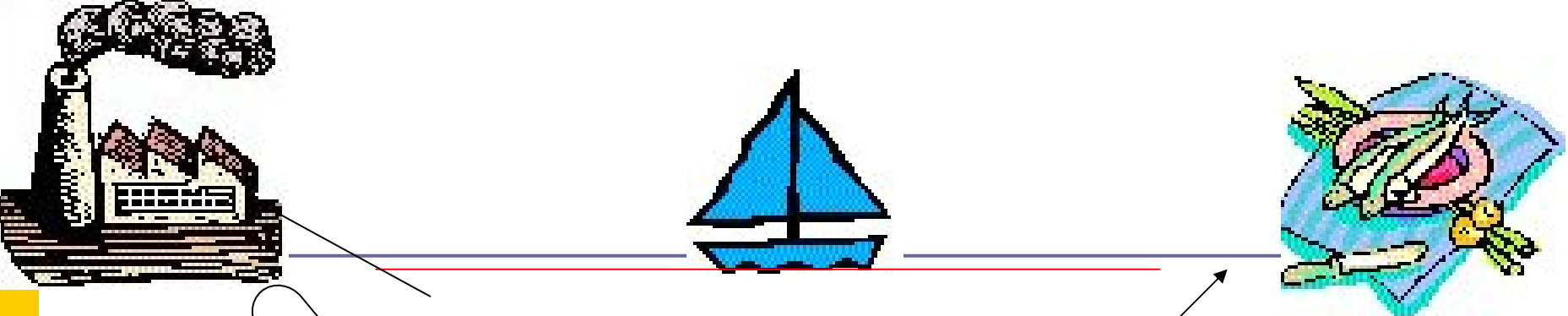
---

- Identification des nuisances
  - Recensement des préparations commerciales et des substances impliquées
  - Obtention des compositions
    - Produits actifs
    - Adjuvants
    - Impuretés

# Identification des dangers

---

- Identification des nuisances
  - Recensement des préparations commerciales et des substances impliquées
  - Obtention des compositions
    - Produits actifs
    - Adjuvants
    - Impuretés
  - Connaissance réactivité chimique
    - Peut modifier nature chimique agents impliqués
      - Ex : As ; Hg...



Hg

Courants

MeHg Poisson  $\approx$  3000  
MeHg Eau

Hg Particules = 5000  
Hg Eau

Hg Plante  $\geq$  5000  
Hg Eau

Sédiments

Méthylation  
par bactéries

# Identification des dangers

---

## □ Identification des nuisances

- Recensement des préparations commerciales et des substances impliquées
- Obtention des compositions
- Connaissance réactivité chimique
- Connaissance dégradabilité thermique
  - Peut modifier nature agents chimiques impliqués
    - Ex : hydrocarbures halogénés, colophane, polyuréthannes...

# Identifier les nuisances et les dangers

---

## □ Lecture critique des FDS

- Informations sur les dangers dans la FDS
  - Pictogrammes
  - Phrases de risque
  - Rubriques 3 (identification des dangers) et 11 (informations toxicologiques), en particulier
- L'information sur les composants est-elle suffisante ?
  - si non ⇒ rechercher compositions
- L'information sur les dangers est-elle pertinente et suffisante?
  - si non ⇒ recherche documentaire

# Identifier les dangers

---

- Informations sur les dangers

- FDS

- Autres sources que FDS

- Bases de données
      - Factuelles
      - Bibliographiques
    - Ouvrages, revues
    - Littérature grise

# Identifier les dangers

---

## □ Informations sur les dangers

### ■ Quelques bases de données utiles

ChemIDplus : <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>

Esis : <http://ecb.jrc.it/esis/>

HSDB : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

IRIS : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>

INCHEM : <http://www.inchem.org/pages/search.html>

ATSDR : <http://www.atsdr.cdc.gov/phshome.html>

CIRC : <http://monographs.iarc.fr/>

Medline :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>

Toxline : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>

# Identifier les dangers

---

- Informations sur les dangers
  - Origine de l'information
    - Expérimentation animale
    - Études in vitro
    - Données dans l'espèce humaine
      - Cas rapportés
      - Études épidémiologiques
      - Expérimentation sur volontaires

# Identification des dangers

---

- Connaissance de la toxicité intrinsèque
  - Toxicocinétique et métabolisme
  - Mécanismes d'action
  - Effets toxiques
  - Écotoxicité

# Toxicocinétique

---

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Élimination
- Leur connaissance permet de
  - Prévoir les voies d'absorption
  - Prévoir les organes cibles
  - Identifier des populations à risque
  - Proposer une surveillance clinique et biologique
  - Suggérer des traitements

# Toxicocinétique

---

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Élimination
- Ethers de glycol
- Plomb
- Diméthylformamide
- Trichloréthylène

# Mécanismes d'action

---

- Leur connaissance permet de:
  - Prévoir les effets toxiques
  - Proposer des indicateurs d'effets précoces
  - Proposer des mesures préventives
  - Mettre en œuvre un traitement adapté

## □ Exemples

- CO
  - Blocage du transport de l'oxygène
- Cyanures
  - Blocage de la cytochrome-oxydase
- Organophosphorés
  - Blocage de l'acétylcholinestérase

# Effets toxiques locaux

---

## □ Irritation

- Acides, bases
- Oxydants
- Substances électrophiles
- Solvants, tensioactifs..

## □ Sensibilisation

- Substances macromoléculaires
- Haptènes
  - Facteur déterminant : réactivité de l'agent chimique ou d'un métabolite

# Effets toxiques locaux

---

- Effets pharmacologiques
  - Ex : anticholinestérasiques
  
- Autres effets locaux
  - Ex : silice, amiante, béryllium, phénols substitués en para...

# Effets toxiques systémiques

---

## **Intoxications aiguës**

Résultent d'une exposition unique et brève

Manifestations d'apparition rapide

⇒ Effets les plus anciennement et les mieux connus

## **Intoxications chroniques Effets à terme**

Résultent de contaminations mineures et répétées (intoxications chroniques)

Apparaissent longtemps après le début de l'exposition et parfois après son arrêt

- ⇒ Rapport de cause à effet plus difficile à faire
- ⇒ Études plus lourdes
- ⇒ Effets les plus fréquents mais les moins bien connus

# Effets toxiques

---

## □ Génotoxicité

- Tests in vitro : procaryotes, eucaryotes, cellules de mammifères
- Tests in vivo : insectes, animaux supérieurs, mammifères
- Données dans l'espèce humaine

# Génotoxicité

## □ Classement UE

- Catégorie 1 : certainement mutagène pour l'homme
- Catégorie 2 : probablement mutagène pour l'homme
- Catégorie 3 : possiblement mutagène pour l'homme

## □ Catégories 1 et 2

- R46 : peut provoquer des altérations génétiques héréditaires



## □ Catégorie 3

- R 68 : possibilité d'effets irréversibles



# Effets toxiques

---

## **Cancérogénicité**

- Données expérimentales
- Cas rapportés
- Etudes épidémiologiques

# Cancérogénicité

## □ Classement UE

- Catégorie 1 : certainement cancérogène pour l'homme
- Catégorie 2 : probablement cancérogène pour l'homme
- Catégorie 3 : possiblement cancérogène pour l'homme

## □ Catégories 1 et 2

- R45 : peut provoquer le cancer
- R 49 : peut provoquer le cancer par inhalation



## □ Catégorie 3

- R 40 : effet cancérogène suspecté – preuves insuffisantes



# Cancérogénicité

---

## □ Classement UE

- **Catégorie 1** : certainement cancérogène pour l'homme
- **Catégorie 2** : probablement cancérogène pour l'homme
- **Catégorie 3** : possiblement cancérogène pour l'homme

## □ Classement CIRC

- **Groupe 1** : cancérogène pour l'homme
- **Groupe 2A** : probablement cancérogène pour l'homme
- **Groupe 2B** : possiblement cancérogène pour l'homme
- **Groupe 3** : inclassable
- **Groupe 4** : probablement non cancérogène pour l'homme

# Effets toxiques

---

## **Effets sur la reproduction**

Fertilité

Foetotoxicité

Tératogénicité

⇒ Données expérimentales

⇒ Cas rapportés

⇒ Etudes épidémiologiques

# Toxicité pour la reproduction (Classement UE)

---

## □ Fertilité

- **Catégorie 1** : effets certains sur la fertilité de l'espèce humaine
- **Catégorie 2** : effets probables sur la fertilité de l'espèce humaine
- **Catégorie 3** : effets possibles sur la fertilité de l'espèce humaine

## □ Effets sur le développement foetal

- **Catégorie 1** : Effets certains sur le développement foetal de l'espèce humaine
- **Catégorie 2** : Effets probables sur le développement foetal de l'espèce humaine
- **Catégorie 3** : Effets possibles sur le développement foetal de l'espèce humaine

# Toxicité pour la reproduction (Classement UE)

## □ Fertilité

### ■ Catégorie 1,

### ■ Catégorie 2

- R 60 : peut altérer la fertilité



### ■ Catégorie 3

- R62 : risque possible d'altération de la fertilité



## □ Effets sur le développement foetal

### ■ Catégorie 1, Catégorie 2

- R 61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant



### ■ Catégorie 3

- R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant



# Toxicité pour l'environnement

---

Mobilité

Persistance et dégradabilité

Bio-accumulation

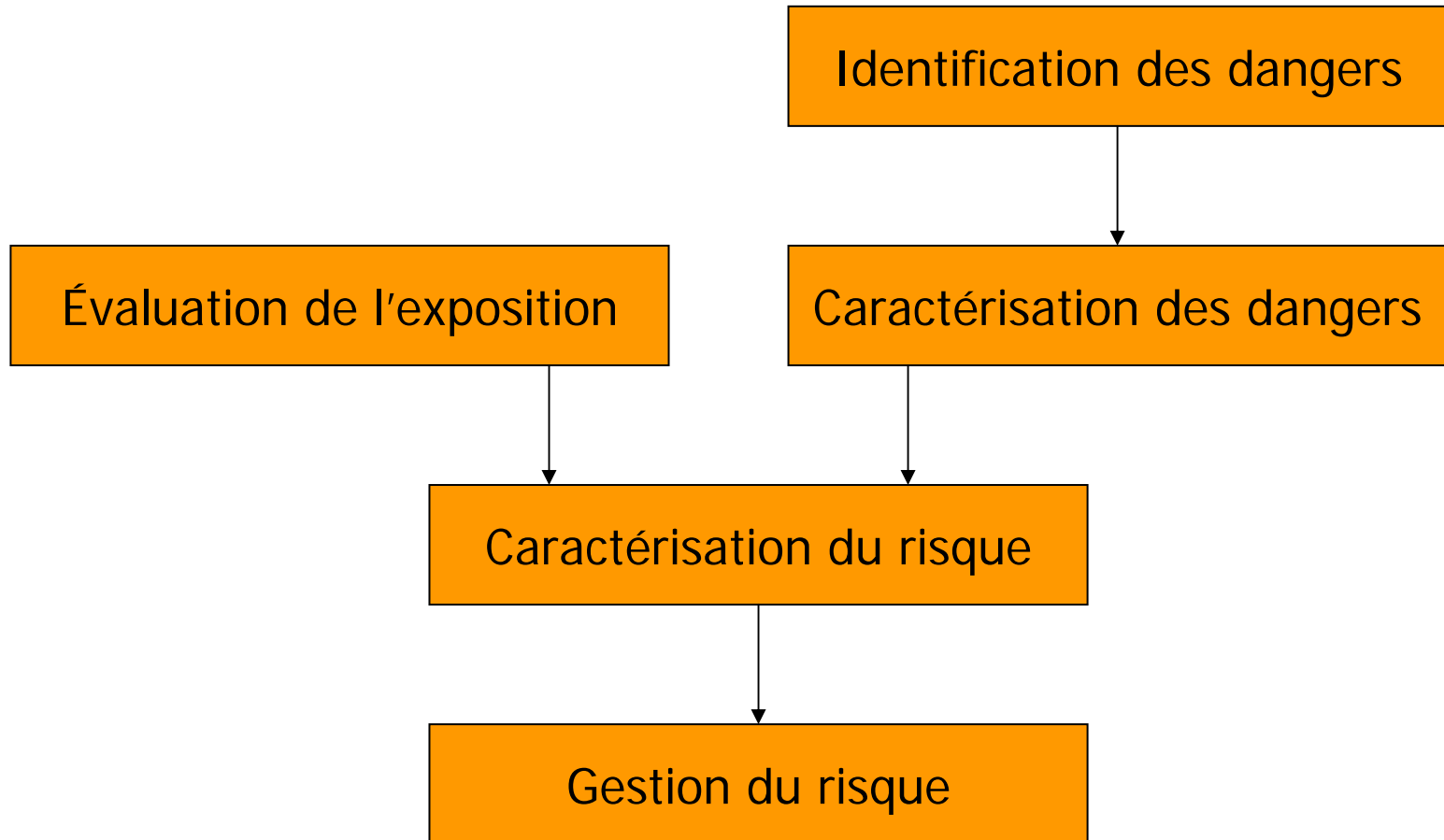
Toxicité pour la flore et la faune

## ■ Exemples

- Fluorocarbures et ozone stratosphérique
- Phosphates et eutrophisation des eaux
- Cadmium : maladie itai-itai
- Plomb dans peintures
- Mercure dans bassin amazonien
- Perturbateurs endocriniens...

# Évaluation et gestion des risques

---



# Caractérisation des dangers

---

- Identification des effets critiques
- Analyse de la relation dose-effet
  - Cas des effets avec seuil
  - Cas des effets sans seuil
- Facteurs de sécurité
- Détermination des valeurs toxiques de référence
- Détermination des valeurs limites applicables en milieu de travail

# Effets critiques

---

- Différents types d'effets toxiques
  - Fonctionnels
    - Exemples : troubles de conscience, perte de poids...
  - Lésionnels
    - Exemples : cytolyse hépatique, atteinte tubulaire ou glomérulaire rénale...
  - Aigus
  - Chroniques
  - Immunologiques
    - Sensibilisation
    - Immunosuppression
  - Génotoxiques
  - Cancérogènes
  - Effets sur la reproduction
    - Effets sur la fertilité
    - Effets sur le développement fœtal

# Effets critiques

---

- Du fait de leur gravité
  - Critique parce que plus grave que les autres

Et/ou

- Du seuil à partir duquel ils sont observés
  - Critique parce que survenant pour une dose plus faible que les autres

Et/ou

- Du fait de la population surveillée
  - Exemple : femmes enceintes
- Plusieurs effets critiques possibles pour un même agent

# Notion de seuil

---

## □ Effets sans seuil

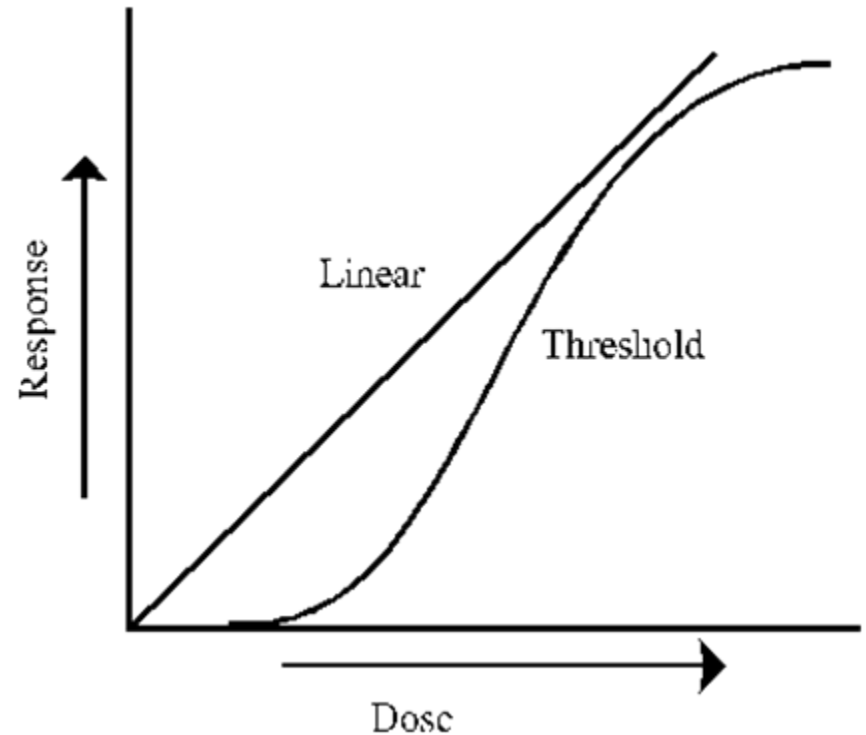
- Certains effets peuvent théoriquement résulter de l'atteinte d'une seule cellule
  - Effets génotoxiques
  - Effets cancérigènes
- On admet qu'il n'y a pas de dose sans effet

## □ Effets avec seuils

- Pour la plupart des effets toxiques, il y a un seuil en-deçà duquel ils ne sont plus observés

# Relation dose-effet

- Effets sans seuil
  - La courbe passe par l'origine
  
- Effets avec seuils
  - Doses sans effets
  - Approches du seuil
    - NOAEL
    - LOAEL



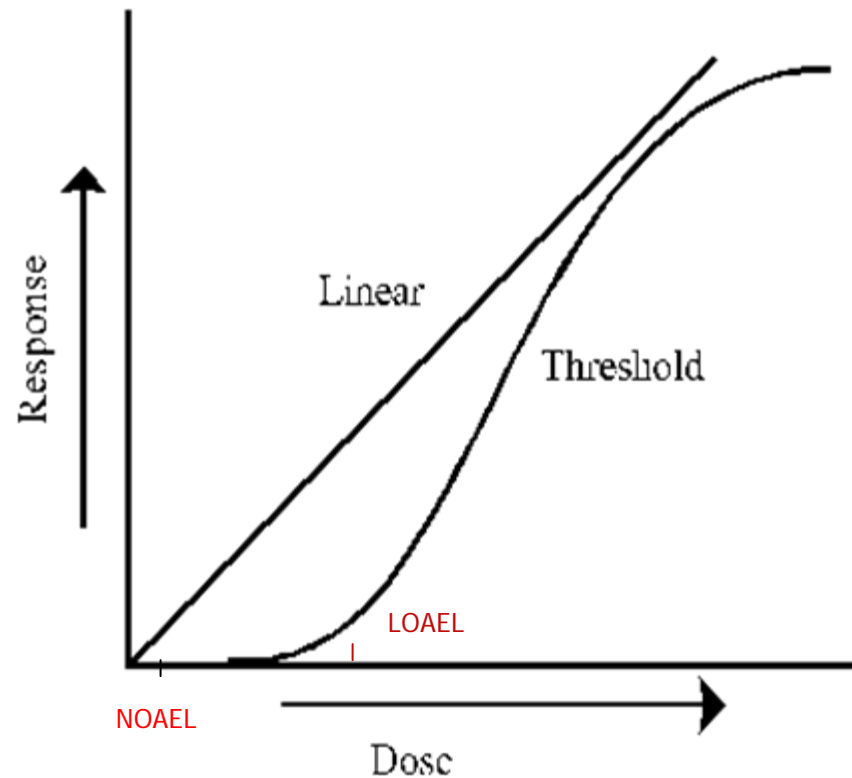
# Approches du seuil

---

- NOAEL (NOEL)
  - No (adverse) effect level
  - Dose maximale sans effet (indésirable)
- LOAEL (LOEL)
  - Dose minimale produisant un effet (indésirable)
- NO(A)EL/LO(A)EL
  - Généralement déterminés expérimentalement, chez des animaux
  - Ne coïncident pas exactement avec le seuil de l'effet dans l'espèce considérée et à plus forte raison chez l'homme
    - Variabilité expérimentale
    - Variabilité interindividuelle
    - Variabilité interespèces

# Relation dose-effet

- Seuil : entre NOAEL et LOAEL
- Pour réduire l'incertitude associée à la méthode NOAEL-LOAEL, nouveau mode d'utilisation de la courbe dose-effet proposé:
  - Benchmark dose (BMD)

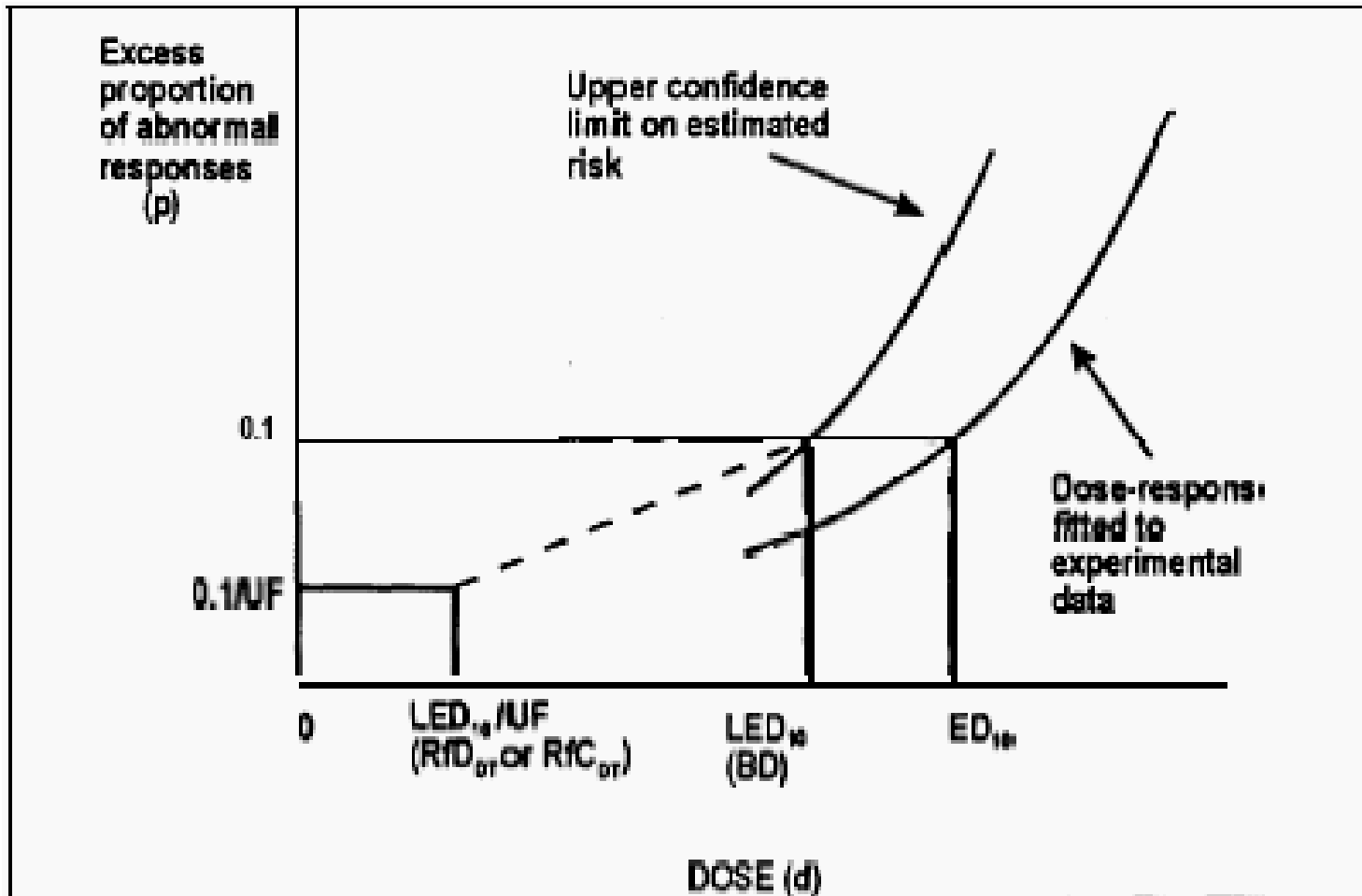


# Benchmark dose

---

- Établissement de la courbe des relations dose effet
- Avec son intervalle de confiance au risque 5 %
- Repérage sur la courbe de la limite supérieure de l'intervalle de confiance
  - Par sécurité
- De la dose produisant
  - une augmentation de 5 % ou 10 % d'un paramètre mesuré ou
  - l'apparition d'un effet chez 5 ou 10 % de la population
  - le seuil (5 ou 10 %) est fixé arbitrairement (généralement c'est la variation la plus basse détectable)

# Benchmark dose



# Relation dose-effet

---

- L'incertitude sur la détermination du seuil d'apparition des effets indésirables doit être prise en compte par l'application de facteurs d'incertitude (de sécurité)
  
- Principaux facteurs d'incertitude ou de sécurité
  - Variabilité interespèces
  - Variabilité interindividuelle
  - Incertitude liée à l'inadéquation des études expérimentales
  - Incertitude lié à la mauvaise qualité des études ou à leur petit nombre
  - Incertitude liée à l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL
  - Facteur de sécurité appliqué pour approcher la dose sans effet en cas d'utilisation de la benchmark dose
  - Facteur de sécurité appliqué pour l'extrapolation à un autre effet pour lequel on ne dispose pas d'information sur la relation dose-effet

# Facteurs d'incertitude

---

- Variabilité interespèces
  - Résulte de différences de toxicocinétique et de toxicodynamie
  - En l'absence d'information facteur appliqué = 10
    - Facteur 4 pour toxicocinétique
    - Facteur 2,5 pour toxicodynamie
  - Peut être ajusté (diminué)
    - Si on dispose d'informations permettant de comparer toxicocinétique et/ou toxicodynamie chez homme et dans l'espèce ou la relation dose-effet a été établie

# Facteurs d'incertitude

---

- Variabilité interindividuelle
  - Résulte de différences de toxicocinétique et de toxicodynamie
  - En l'absence d'information facteur appliqué = 10
    - Facteur 3,2 pour toxicocinétique
    - Facteur 3,2 pour toxicodynamie
  - Peut être ajusté (diminué)
    - Si on dispose d'informations le justifiant, sur la toxicocinétique ou sur la toxicodynamie ou sur la variabilité interindividuelle de la sensibilité aux effets toxiques

# Facteurs d'incertitude

---

- Incertitude liée à l'extrapolation de données obtenues dans des études à moyen terme
  - Facteur de 3 à 10
- Incertitude liée au petit nombre d'études disponibles ou à leur mauvaise qualité
  - Facteur de 3 à 10
- Incertitude liée à l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL
  - Facteur de 3
- Facteur de sécurité appliqué pour approcher la dose sans effet, en cas d'utilisation de la BMD
  - Inconstamment utilisé, dépend du seuil retenu et de la relation dose-effet

# Facteurs d'incertitude et de sécurité

---

- Facteur de sécurité employé pour extrapoler les données obtenues à un autre effet pour lequel on n'a pas d'information sur les relations à la dose
  - Facteur de 1 à 10 suivant
    - Gravité de l'effet visé in fine
    - Mécanismes des deux effets
- Facteur d'incertitude global
  - $FI_G = FI_1 \times FI_2 \times FI_3 \times \dots \times FI_n$

# Valeur toxique de référence

---

- Pour un effet à seuil
  - $VTR = NOAEL \text{ (ou LOAEL)} / FI_G$
  - On en déduit les **valeurs limites** applicables dans différents milieux après avoir établi des scénarios d'exposition prenant en compte
    - Les différents modes d'exposition (professionnel, environnemental, alimentaire, etc.)
    - Leurs parts respectives dans l'exposition individuelle
  - ...Ou au moins, on le devrait

# Effets sans seuil

---

- Essentiellement effets mutagènes et cancérogènes
- Schéma général de construction de la VTR
  - Détermination d'un équivalent de dose pour l'homme
  - Modélisation des données expérimentales
  - Extrapolation aux faibles doses
  - Détermination de l'excès de risque unitaire

# Effets sans seuil

---

- Détermination d'un équivalent de dose pour l'homme
  - Hypothèse
    - Même sensibilité à l'effet d'une espèce à l'autre
    - Quand les doses sont exprimées par unité de surface corporelle
    - Dans toutes les espèces, la surface corporelle est proportionnelle aux  $2/3$  du poids corporel
    - L'équivalent de dose (en mg/kg/j) est donc obtenu en multipliant la dose administrée à l'animal (en mg/kg/j) par le rapport des poids de l'animal et de l'homme élevé à la puissance  $1/3$
  
- Modélisation des données expérimentales ou épidémiologiques sur la relation dose-effet
  - Différents modèles utilisés
  - Le plus employé modèle multi-étapes linéarisé

# Effets sans seuil

---

- Extrapolation aux faibles doses
  - En utilisant le modèle retenu
  - Et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la courbe obtenue
  
- Détermination de l'excès de risque unitaire
  - Excès de risque par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , pour un polluant aérien, par  $\mu\text{g}/\text{L}$  pour un polluant de l'eau de boisson, par  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de poids corporel et par jour, etc., selon les cas
  - Détermination des doses entraînant des excès de risque de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$
  
- Choix de la valeur toxique de référence
  - La plus basse possible, en restant réaliste

# Effets sans seuil

---

- Choix de la valeur toxique de référence
  - La plus basse possible, en restant réaliste
  
- On en déduit les **valeurs limites** applicables dans différents milieux après avoir établi des scénarios d'exposition prenant en compte
  - Les différents modes d'exposition (professionnel, environnemental, alimentaire, etc.)
  - Leurs parts respectives dans l'exposition individuelle
  
- ...Ou au moins, on le devrait

# Exemple : benzène

---

## □ Cohorte Pliofilm

- Étude des expositions de 15 cas de leucémie et 650 témoins
- Modélisation :
  - Excès de risque unitaire :  $6 \times 10^{-6}$  par  $\mu\text{g}/\text{m}^3$
  - Pour exposition vie entière (70 ans), 24 h/24
  - Donc risque :
    - $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$
    - Pour exposition à 17, 1,7 ou 0,17  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

# Benzène

---

- VME : 1 ppm (3,25 mg/m<sup>3</sup>)
  
- VL environnement : 5 µg/m<sup>3</sup>
  - En moyenne annuelle
  - Dépassements autorisés :
    - 5, 4, 3, 2, 1 µg/m<sup>3</sup>
    - De 2001 à 2005, en 2006, 2007, 2008 et 2009
  - Valeur cible : 2 µg/m<sup>3</sup>

# Risque tolérable

---

- En milieu de travail, VLEP et VLB ne correspondent généralement pas à des expositions sans effet.
- Elles n'ont pas pour fonction de protéger tous les individus de tous les effets
- Caractériser les relations dose-effet, identifier des VTR :
  - Activité scientifique
- Etablir VLEP ou VLB
  - Politique normative
  - Données scientifiques ne sont qu'un élément de la décision
  - Au même titre que données
    - Économiques
    - Culturelles
    - Affectives...

# Facteurs de variabilité de la sensibilité aux effets des substances chimiques

---

- Généralement pris en compte par VTR
- Pas pris en compte par VLEP, VLB
  - Individuels
    - Constitutionnels
    - Physiopathologiques
  - Environnementaux
    - Climatiques
    - Co-expositions

# Facteurs constitutionnels

---

## □ Exemples :

- Sensibilité augmentée aux effets hémolysants des amines aromatiques des individus porteurs d'un déficit en G6PD
- Sensibilité augmentée aux effets de l'alcool des asiatiques
- Sensibilité accrue aux curarisants des individus dont la BuChE a un phénotype d'activité faible
- Sensibilité accrue aux effets cancérogènes de certaines amines aromatiques des individus acétyleurs lents

# Facteurs physiopathologiques

---

## □ Age

- Immaturité enzymatique des prématurés et des nouveaux-nés
- Altération des fonctions rénale et hépatique des personnes âgées

## □ Etat nutritionnel

- Absorption digestive du plomb facilitée par les carences en calcium, fer, zinc
- Absorption digestive du cadmium facilitée par les carences en fer.

# Facteurs physiopathologiques

---

- Effort physique
  - Augmente les débits ventilatoires
    - Donc l'absorption respiratoire
  - Entraîne sudation
    - Adhérence augmentée des poudres à la peau
  - Provoque vasodilatation
    - Augmente absorption transcutanée
  - Augmente travail cardiaque
    - Donc sensibilité aux toxiques cardiotropes

# Facteurs physiopathologiques

---

- Habitudes
  - Tabagisme
    - Facilite absorptions respiratoire et digestive
  - Onychophagie
    - Augmente (+++) absorption digestive
  - Alcoolisme
    - Augment activité de plusieurs isoenzymes cytochrome P450
- Maladies
  - Dermatoses des parties découvertes
    - Facilitent passage transcutané
  - Asthme
    - Augmente sensibilité aux irritants respiratoires
  - Insuffisances rénale et hépatique
    - Facilitent accumulation
  - Ostéoporose
    - Entraîne relargage des substances stockées dans l'os.

# Facteurs environnementaux

---

- Chaleur
  - Augmente débit ventilatoire
    - Et absorption respiratoire
  - Provoque sueurs et vasodilatation cutanée
    - Et augmente absorption transcutanée
- Humidité
  - Hydrolyse certaines substances
    - Silanes, phosphures...
  - Facilite adhérence cutanée des poudres
- Lumière
  - Inactive certaines substances
    - Pyréthrinoïdes de 1<sup>ère</sup> génération
  - Transforme d'autres agents en dérivés toxiques ou sensibilisants
- Vent
  - Facilite contacts cutanés et absorption respiratoire

# Interactions avec d'autres substances

---

## □ Facilitation de l'absorption

### ■ Cutanée

- Irritants
- Corps gras associée à produit hydrophile
- Agent hydrophile associé à substance lipophile

### ■ Digestive

- Idem
- Inducteurs transport actif (par exemple vitamine D pour plomb)

# Interactions avec d'autres substances

---

- Modification de la distribution
  - Compétition pour la fixation sur protéines plasmatiques
    - AVK/AINS
  - Déplacement de sites de fixation
    - Chélateurs métaux
- Modification du métabolisme
  - Inhibition compétitive
    - Alcool/éthylène glycol
  - Inhibition définitive
    - Organophosphorés/pyréthrinoides
  - Induction
    - Isopropanol/tétrachlorure de carbone...
- Modification de l'élimination
  - Diminution de la réabsorption tubulaire des acides ou des bases faibles
    - Phytohormones et alcalinisation de surines

# Caractérisation des dangers

---

Choix des effets critiques, caractérisation de la relation dose-effet, choix des facteurs d'incertitude et de sécurité, détermination de la VTR, puis des valeurs limites en milieu de travail (VLEP ou VLB)

=

Tâches lourdes et difficiles qui sont l'affaire de spécialistes

# Caractérisation des dangers

---

- Activité lourde et difficile
  - Affaire de spécialistes (toxicologues, évaluateurs...)
  
- Sur le terrain, on doit généralement se contenter de hiérarchiser les dangers
  - À partir des évaluations contenues dans la FDS
  - Essentiellement dans les pictogrammes et les phrases de risque

# Hiérarchiser les dangers

---

- Tri sur les pictogrammes
- Tri sur les phrases de risques
- Prioriser les agents les plus dangereux
  - Cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques
  - Effets graves ou irréversibles
  - Agents sensibilisants, etc.
- Attention aux substances non évaluées
- Attention à l'évolution de l'étiquetage

# Hiérarchiser les dangers

## □ Pictogrammes



# Hiérarchiser les dangers

---

## Phrases de risques (exemples)

**R68** : possibilité d'effets irréversibles  
*ou*

**R48** : possibilité d'effets graves pour  
la santé en cas d'exposition prolongée  
*ou*

**R33** : danger d'effets cumulatifs



# Hiérarchiser les dangers

---

## Phrases de risques (exemples)



**R42** : peut entraîner une sensibilisation  
par inhalation

*ou*

**R43**: peut entraîner une sensibilisation  
par contact avec la peau

# Hiérarchiser les dangers

---

## Phrases de risques (exemples)



*Et*

**R40** : Effet cancérogène suspecté.

Preuves insuffisantes

*ou*

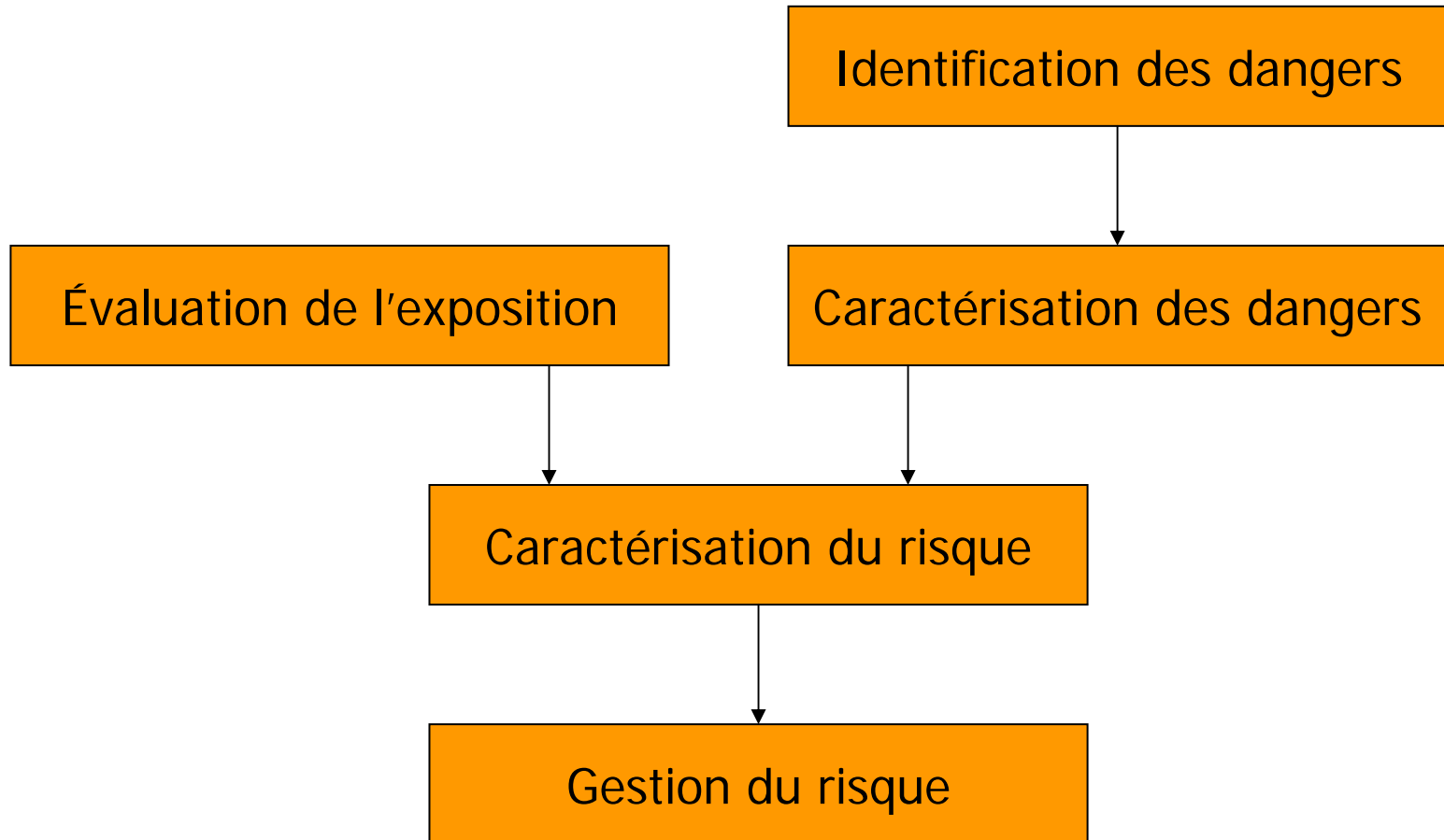
**R62** : Risque possible d'altération de la fertilité

*ou*

**R63** : Risque possible pendant la grossesse,  
d'effets néfastes pour l'enfant

# Évaluation et gestion des risques

---



# Évaluation de l'exposition



# Connaissance des situations de travail

---

- 1- Identifier les procédures où les substances sont impliquées
  - Mode d'entrée dans l'entreprise
  - Stockage
  - Transport
  - Manipulations
  - Élimination des déchets
  
- 2- Identifier les situations dangereuses
  - Risque de contamination des locaux (air/surfaces)
  - Risque de contamination de l'environnement (air/eau/sol)

# Évaluation de l'exposition

---

- 3- Identifier les personnes exposées
  - directement ou indirectement
  - actuellement ou antérieurement
- 4- Quantification de l'exposition
  - Probabilité ou fréquence d'expositions aiguës
  - Consommation d'une substance ou d'une préparation
  - Évaluation, a posteriori, grâce à des matrices emploi-exposition
  - Mesurages atmosphériques
  - Prélèvements de surfaces
  - Biométrie

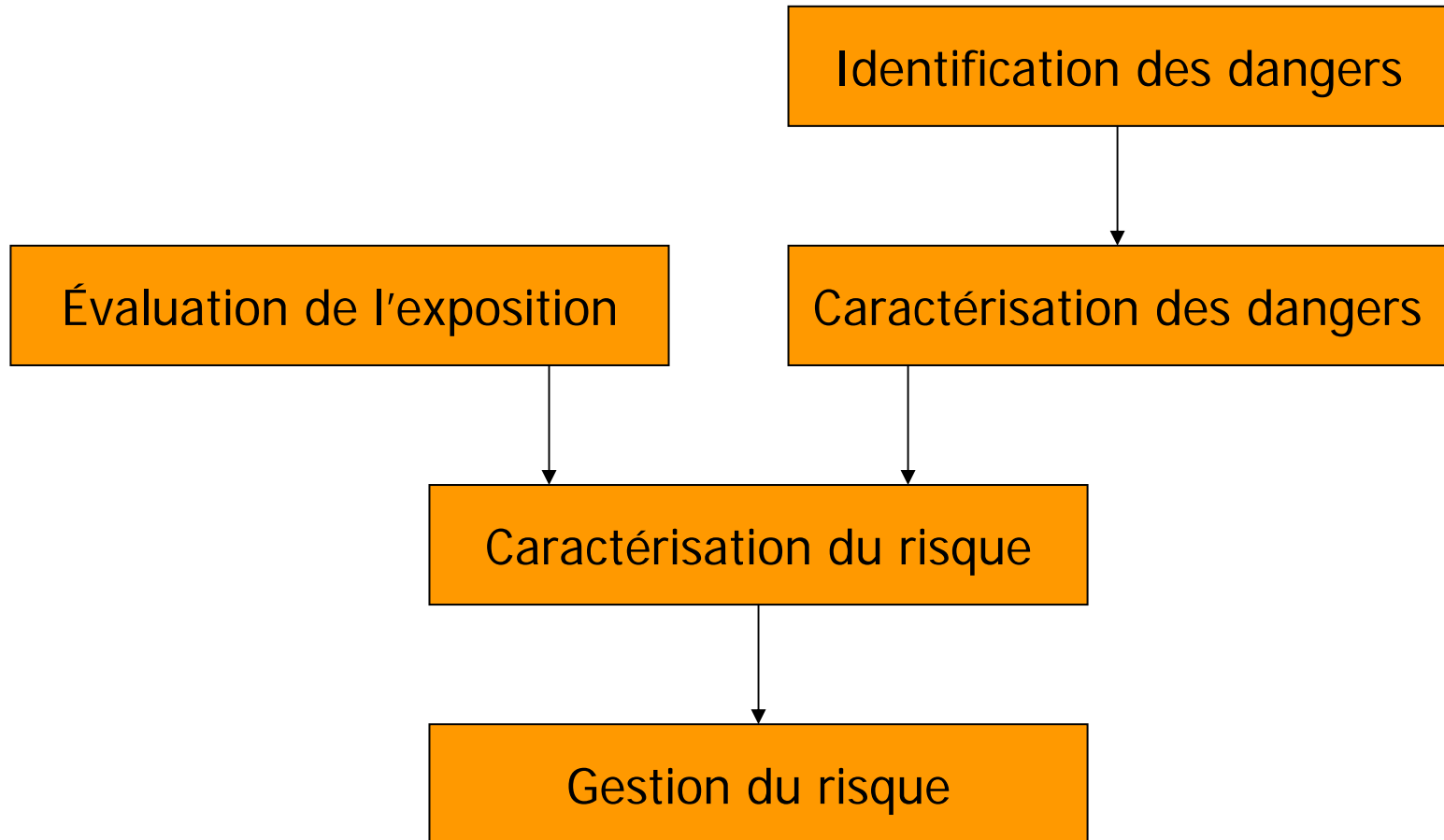
# Evaluation des expositions

---

- Evaluation de l'exposition externe
  - H Sageot : 4/12/2009
- Biométrie
  - F Pillière : 18/12/2009

# Évaluation et gestion des risques

---



# Caractérisation du risque

---

- Comparaison du niveau d'exposition mesuré ou évalué à la VTR (en milieu de travail à la VLEP ou à la VLB)
- En milieu de travail, c'est l'affaire de l'employeur et avec lui du médecin du travail et des hygiénistes
- Théoriquement simple
- En pratique, cependant :
  - Pas de VTR, VLEP, VLB pour tous les agents chimiques
  - Pas de mesure précise de l'exposition dans un grand nombre de cas
  - Par ailleurs, le risque toxique ne résume pas le risque chimique

# Caractérisation du risque

---

- Divers organismes proposent des méthodes d'évaluation simplifiée du risque chimique
- Elles permettent une hiérarchisation rapide des risques chimiques qui permet de cibler les agents et les situations de mise en œuvre prioritaires pour une évaluation exacte, selon la méthode présentée ci-dessus
- Certaines sont applicables à des risques chimiques non toxiques
  - Inflammabilité, explosivité, etc.

# Caractérisation du risque

---

- Exemple de la méthode INRS d'évaluation simplifiée du risque toxique
  - Evaluation simplifiée du danger
  - Evaluation simplifiée de l'exposition
    - Quantité
    - Fréquence d'exposition
  - Caractérisation simplifiée du risque

Vincent R, Bonthoux F, Mallet G, Iparraguirre JF, Rio S. *CND* 2004 ; 195 : 7-30

# Caractérisation simplifiée du risque

---

- Evaluation simplifiée du danger
  - A partir de l'étiquetage et de la FDS
  - En fonction des pictogrammes, des phrases de risques et de la valeur de la VLEP, voire de la nature chimique de l'agent
  - 5 classes de danger
- Evaluation simplifiée de la quantité
  - En fait la méthode proposée hiérarchise les consommations
  - En les comparant à celle de l'agent le plus consommé dans l'entreprise ou dans l'atelier :  $Q_i/Q_{max}$
  - 5 classes de quantité

# Caractérisation simplifiée du risque

---

- Evaluation de la fréquence d'utilisation
  - Dans la journée, la semaine, le mois, l'année
  - 5 classes
  
- Détermination de la classe d'exposition
  - En croisant les données de quantité et de fréquence d'utilisation
  - Obtention de 5 classes

# Détermination de la classe d'exposition

Classe de quantité						
5	0	4	5	5	5	
4	0	3	4	4	5	
3	0	3	3	3	4	
2	0	2	2	2	2	
1	0	1	1	1	1	
	0	1	2	3	4	Classe de fréquence

# Caractérisation simplifiée du risque

---

- Obtenue en croisant les classes d'exposition et les classes de danger
- Coté de 1 à 1 000 000
- Puis hiérarchisé en 3 classes de priorité
  - > 10 000
  - 100 – 10 000
  - < 100

# Caractérisation simplifiée du risque

Classe exposition						
5	100	1000	10000	100000	1000000	
4	30	300	3000	30000	300000	
3	10	100	1000	10000	100000	
2	3	30	300	3000	30000	
1	1	10	100	1000	10000	
	1	2	3	4	5	Classe de danger

# Caractérisation simplifiée du risque

---

- Proposition d'autres méthodes d'évaluation de l'exposition
  - Quand la voie d'entrée est exclusivement ou essentiellement respiratoire
    - Cotation de la volatilité des poudres
    - Cotation de la volatilité des liquides
    - Cotation de la volatilité des gaz
    - Scores d'exposition selon les procédés de mise en œuvre
    - Score de protection collective
    - $R_{inh} = \text{danger} \times \text{score volatilité} \times \text{score protection collective}$

# Caractérisation simplifiée du risque

---

- Proposition d'autres méthodes d'évaluation de l'exposition
  - Quand la voie d'entrée est exclusivement ou essentiellement transcutanée
    - Cotation de la surface exposée
    - Cotation de la fréquence d'exposition
    - Scores d'exposition selon les procédés de mise en œuvre
    - $R_{cut} = \text{danger} \times \text{score surface} \times \text{score fréquence}$