
Résorption cutanée des substances chimiques : Élaboration d'un outil quantitatif d'analyse de risque

Rapport final

25^{er} Septembre 2012

Jérôme Lavoué, Antoine Milon, David Vernez

Sommaire

L'évaluation du risque chimique en milieu de travail a traditionnellement été réalisée en considérant principalement l'exposition par inhalation. En effet des méthodes analytiques d'estimation des niveaux d'exposition inhalatoire et des seuils acceptables, les valeurs limites d'exposition, sont disponibles pour de nombreux produits depuis plusieurs décennies. En revanche, il n'existe pas encore de cadre méthodologique défini pour évaluer le risque associé au contact cutané, en particulier aux effets systémiques après passage percutané d'une substance. La mention de pénétration cutanée, ou 'Skin notation', associée à un certain nombre de produits chimiques à l'intérieur des listes de valeurs limites d'exposition, reste à l'heure actuelle le principal outil pour identifier une situation problématique. Or ces mentions sont remises en cause, principalement en raison de la variabilité et du manque de cohérence des critères employés pour les attribuer à travers les différentes institutions de références.

Afin de fournir aux intervenants en santé au travail une information la plus complète possible sur le risque systémique associé à l'exposition cutanée, en alternative à l'utilisation de la mention de pénétration cutanée, nous avons développé un utilitaire Web nommé UPERCUT (Utilitaire sur le risque PERCUTané des substances chimiques) fournissant des informations sur 1686 substances produites ou consommées en quantité importante dans les pays de l'Organisation de coopération et de développement économique. UPERCUT est basé principalement sur le calcul d'un indice de danger cutané, appelé DHR ('dermal hazard ratio') à partir de banques de données toxicologiques et physico-chimiques. En plus de l'indice de danger cutané, UPERCUT fournit pour chaque substance des informations sur la toxicité animale, le potentiel intrinsèque de pénétration cutané, et la présence de mentions de pénétration cutanée dans deux listes reconnues de valeurs limites d'expositions.

Le DHR représente, après sélection par l'utilisateur d'un scénario de surface de peau exposée et de durée d'exposition, une estimation du ratio entre la dose potentiellement reçue à travers la peau et une dose de référence considérée acceptable. L'estimation de la dose reçue a été effectuée par le biais de l'estimation du flux percutané grâce à une équation de relation structure-activité existante. La dose de référence a été estimée soit à partir d'une valeur limite d'exposition professionnelle lorsqu'elle était disponible, ou à partir de données de toxicité animale à travers l'élaboration de modèles de régression linéaire. Une analyse d'incertitude a été réalisée par simulation Monté Carlo en considérant des variations aléatoires pour les paramètres physico-chimiques, les flux percutanés, et les doses de référence. Lors de l'utilisation d'UPERCUT, une probabilité élevée que le DHR dépasse 1 suggère que la dose reçue par la voie cutanée est susceptible de dépasser un seuil toxique et indique qu'une évaluation approfondie est nécessaire.

Les travaux de ce projet s'inscrivent dans un effort de transfert des connaissances actuelles dans le domaine du risque chimique cutané vers la communauté de pratique de l'hygiène du travail. La plateforme que nous avons bâtie se prête à de futurs développements qui pourraient inclure de nouveaux modèles de prédiction de la pénétration cutanée et de nouvelles substances.

Table des matières

Sommaire	2
I. Introduction.....	5
I.1 Problématique	5
I.2 Objectifs.....	7
II Approche	7
II.1 Développement de la base de données	8
II.1.1 Sources de données.....	8
II.1.2 Sélection des produits chimiques.....	9
II.1.3 Transformation des données toxicologiques	10
II.2 Estimation du DHR.....	10
II.2.1 Équations générales pour le calcul du DHR.....	11
II.2.2 Estimation de la constante de perméation	12
II.2.3 Estimation de la dose de référence.....	13
II.3 Analyse d'incertitude sur le calcul du DHR.....	16
II.3.1 Incertitude sur les VLEP	18
II.3.2 Incertitude sur les paramètres physico-chimiques	18
II.3.3 Incertitude sur les flux transcutanés	19
II.3.4 Incertitude sur le DHR	20
III. Résultats	20
III.1 Banque de donnée sous jacente à UPERCUT	21
III.2 Estimation des paramètres nécessaires au calcul du DHR.....	22
III.2.1 Estimation et incertitude sur les paramètres de pénétration cutanée J_{max} et K_p	22
III.2.2 Estimation et incertitude sur la dose de référence.....	24
III.3 Estimation et incertitude sur le DHR	28
III.3.1 Distribution des valeurs DHR obtenues.....	28
III.3.2 Incertitude entourant les valeurs DHR.....	29
IV Discussion	30
VIII. Références.....	32
Annexe I : Critères d'application du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques	35
Annexe II : Surfaces des différentes parties du corps	36
Annexe III : Illustration de l'outil UPERCUT	37
Annexe IV : Statistiques descriptives sur les données physico-chimiques, toxicologiques, et les VLEP des agents présents dans UPERCUT	42

Annexe V : Tableaux détaillés des résultats de la prédiction de VLEP à partir de valeurs de toxicité animale..... 44

I. Introduction

I.1 Problématique

L'évaluation du risque causé par les substances chimiques en milieu de travail a historiquement été basée sur l'estimation des concentrations présentes dans la zone respiratoire ou dans l'environnement immédiat du travailleur et leur comparaison aux valeurs limites d'exposition (VLEP). La voie d'exposition pulmonaire a donc été la principale voie d'exposition considérée lors d'études d'hygiène industrielle ⁽¹⁾.

Il n'existe en revanche pas encore de cadre méthodologique établi pour l'évaluation du risque relié à l'exposition par voie cutanée. Etant donnée la diminution importante des niveaux d'exposition par inhalation et des VLEP depuis les 50 dernières années, ou encore la substitution de nombreux agents volatils par des substances non ou peu volatiles, cette voie d'exposition est appelée à prendre une place de plus en plus importante en hygiène du travail ^(2, 3).

Schneider et coll. ont proposé en 1999 un modèle conceptuel de l'exposition par voie cutanée, fournissant un cadre au développement de méthodes d'évaluation standardisées et mesurant l'ampleur de la dose reçue par la peau ⁽⁴⁾. DREAM et RISKOFDERM ^(5, 6) sont deux modèles de prédiction des expositions se basant sur les caractéristiques des tâches effectuées et des substances utilisées. Le modèle de risque de RISKOFDERM suppose une absorption totale de la dose externe, à l'exception de substances dont les caractéristiques physico-chimiques suggèrent une très faible résorption cutanée, tandis que le modèle DREAM, basé sur les travaux de Schneider et coll., tire les différents paramètres de toxicité à partir de la littérature. Plus récemment, l'outil IHSkinPerm¹, développé à partir d'un modèle élaboré par Ten Berge et coll. ⁽⁷⁾, permet, pour un nombre limité de substances, d'estimer la dose interne reçue par l'organisme pour plusieurs scénarios d'exposition en prenant en compte l'évaporation des produits de la surface de la peau.

En ce qui concerne l'aspect "toxicologique" de l'évaluation du risque cutané, regroupant à la fois les effets toxiques et la propension d'une substance à passer dans l'organisme à travers la peau, il n'existe pas de valeurs limite qui seraient équivalentes aux VLEP pour l'inhalation. Les mentions de pénétration cutanée (mention R en Suisse, mention "peau" en France, "Skin" pour les TLV de l'ACGIH, et les Valeurs limite d'exposition professionnelle de la Communauté Européenne) sont les seuls outils à la disposition des hygiénistes ou médecins du travail afin d'identifier un potentiel risque par voie cutanée. Ces mentions ont été pour la plupart attribuées à partir d'informations diverses, en fonction de leur disponibilité telles que: l'observation d'effets chez l'humain suite à une exposition cutanée, des mesures de pénétration cutanées in vivo ou in vitro, ou encore des mesures de toxicité cutanée aiguë chez l'animal ⁽⁸⁾. Leur utilité comme indicateur de danger a été remise en cause par plusieurs scientifiques ⁽⁹⁾. Le National Institute for Occupational Health and Safety (NIOSH) a récemment publié un document de référence sur sa nouvelle classification de risque cutané ⁽¹⁰⁾. Cette classification permet de différencier les effets locaux (par exemple irritation) des effets systémiques des produits chimiques après contact cutané. De plus le document présente un processus rigoureux et transparent pour l'attribution des mentions de pénétration cutanée par le NIOSH ⁽¹¹⁾.

¹ <http://www.aiha.org/insideaiha/volunteergruops/EASC/Pages/EASCTopics.aspx>

Dans le cadre d'un précédent projet AFSSET (Projet AFSSET 'Occupational skin exposure to chemicals. Towards an improved skin notation') nous nous sommes penchés sur plusieurs critères quantitatifs proposés pour l'attribution d'une mention de pénétration cutanée ou comme alternative plus systématique à la notion de mention de pénétration cutanée. Les trois approches suivantes ont été comparées aux mentions de pénétration cutanée actuelles :

1. Comparaison de la dose interne reçue par la peau à celle équivalente à une exposition par inhalation à la VME.

Le "skin absorption time", présenté par Walker correspond à la durée maximale d'exposition d'une partie du corps pour atteindre une dose interne égale à celle causée par l'exposition à la VLEP durant 8 heures ⁽¹²⁾. de Cock et coll citent une approche proposant d'attribuer une mention de pénétration cutanée si la dose reçue par exposition durant 1 heure des mains et des bras dépasse 10% de la dose reçue par exposition 8 heures à la VLEP ⁽¹³⁾. Un critère similaire est mentionné dans l'approche d'attribution de mention de pénétration cutanée récemment décrite par le NIOSH ⁽¹¹⁾.

2. Elévation du taux sanguin de la substance causé par l'exposition cutanée lors d'une exposition concomitante par inhalation à la VLEP.

Cette approche, développée par Fiserova-Bergerova et coll., repose sur une équation de bilan toxicocinétique simple à l'état d'équilibre ^(14, 15). Elle a permis aux auteurs de calculer un flux transcutané 'critique', qui correspond, l'état d'équilibre atteint, à une augmentation de 30% du taux sanguin causé par l'ajout de l'exposition de la paume des deux mains en plus de l'exposition par inhalation. L'assignation d'une mention de pénétration cutanée est recommandée si le flux transcutané maximal de la substance (flux correspondant à l'exposition de la peau à une solution aqueuse saturée de la substance) est supérieur à ce flux critique.

3. Utilisation des données de toxicité cutanée aiguë chez l'animal.

Quelques auteurs ont mentionné la possibilité d'utiliser les valeurs DL50 cutanées chez l'animal pour décider de l'assignation d'une mention 'peau' ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. En particulier, le TLV booklet de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) mentionne une DL50 inférieure à 1000mg/kg comme faisant partie des critères utilisés par ses experts pour assigner une mention de pénétration cutanée ⁽¹⁹⁾. Par ailleurs, l'outil RISKOFDERM base son analyse de danger sur les phrases de risque définies par l'Union Européenne ⁽²⁰⁾, dont les mentions R21 (Nocif par contact avec la peau), R24 (Toxique par contact avec la peau) et R27 (Très toxique par contact avec la peau) sont directement définies en fonction des valeurs DL50 cutanées chez l'animal.

Brièvement, le projet a montré que les différentes approches sont en général congruentes entre elles et avec les mentions de pénétration cutanée actuelles, en particulier les approches 1 et 2 sont numériquement équivalentes sous certaines conditions. Cependant, des divergences importantes ne sont pas rares, en particulier entre les approches 1 et 2, basés sur des modèles similaires, et l'approche 3. De plus chaque approche comporte des limites qui empêchent leur utilisation comme alternative universelle aux mentions de pénétration cutanée :

- Les DL50 cutanées, lorsqu'elles sont élevées, n'assurent pas de l'absence d'effets chroniques à des doses inférieures. En revanche, une DL50 aiguë faible représente un signe de risque élevé.
- Lorsqu'une valeur limite est basée sur l'irritation des voies respiratoires (ce qui est le cas pour un nombre important d'entre elles mais n'est pas toujours précisé de façon adéquate) son utilisation pour élaborer un indice de risque systémique n'est pas pertinente, et conduira à une

surestimation potentielle importante du risque. D'un autre côté, si une telle surestimation conduit quand même à la conclusion d'un risque faible, elle permet de conclure de façon adéquate puisque si le 'pire des cas' correspond à un risque acceptable, alors les scénarios plus réalistes le seront aussi.

- Les estimations de pénétration cutanée utilisées dans les approches 1 et 2 sont basées sur des hypothèses parfois peu représentatives du milieu de travail, et les modèles QSAR n'ont été validés que sur un nombre restreint de substances, dont un faible nombre sont des substances présentes dans les milieux de travail.

Ces conclusions, reprises dans une publication synthétisant les résultats du projet⁽²¹⁾ et confirmées par une étude similaire conduite au NIOSH⁽²²⁾, ont poussé les chercheurs à envisager la création d'un outil informatique qui fournirait à l'utilisateur un portrait présentant les différentes approches possibles et permettant la sélection de différents scénarios d'exposition. L'intervenant sur le terrain ou les commissions de valeurs limites lors de l'attribution des mentions de pénétration percutanée pourraient grâce à cet outil se rendre compte des situations dans lesquelles les informations existantes sont congruentes ou divergentes, et ainsi prendre des décisions intégrant une information la plus complète possible au lieu d'un seul critère.

I.2 Objectifs

L'objectif final du projet était de fournir à l'intervenant en santé au travail un outil informatique lui permettant de décider si il y a lieu d'évaluer de façon approfondie l'exposition cutanée, par des mesures directes ou par le biomonitoring, en tenant compte de son appréciation des circonstances d'exposition cutanée et de l'ampleur de l'exposition par inhalation. Nous visions en particulier, à partir des résultats du projet précédent, à développer des critères quantitatifs basés sur les approches existantes mais permettant de varier les scénarios d'exposition, que ce soit en terme de surface exposée, de durée d'exposition, d'état physique de la substance, ou encore de concentration environnementale. Ces critères, pour une situation donnée, devaient permettre d'indiquer la présence d'un risque potentiel relié à la pénétration cutanée de façon plus spécifique qu'une simple mention de pénétration cutanée.

II Approche

Le développement de l'outil envisagé pour ce projet a été centré sur autour du calcul, pour une large gamme de substances chimiques, d'un indice quantitatif de danger nommé DHR pour 'Dermal Hazard Ratio', ou 'ratio de danger cutané', basé sur l'approche 1 décrite à la section I.1 : il correspond au ratio de la dose potentiellement reçue par la peau à une dose de référence considérée comme acceptable. Ainsi un DHR supérieur à 1 suggère que la dose reçue par la voie cutanée est susceptible de dépasser un seuil toxique et indique qu'une évaluation approfondie est nécessaire.

Pour le calcul du DHR, l'estimation de la dose potentiellement reçue à travers la peau a été effectuée par le biais de l'estimation du flux percutané grâce à une équation de relation structure-activité existante (basée sur la masse molaire, la solubilité dans l'eau, et la constante de partition octanol-eau) et de la sélection par l'utilisateur d'un scénario de durée d'exposition et de surface de peau exposée. La dose de référence a été estimée soit à partir d'une valeur limite d'exposition professionnelle lorsqu'elle était disponible, ou à partir de données de toxicité animale.

Afin d'améliorer l'interprétation des valeurs de DHR présentées, une analyse d'incertitude a été réalisée par simulation Monté Carlo. Les erreurs possibles dans l'estimation des principaux paramètres impliqués dans le calcul du DHR ont été prises en compte. Ce type d'approche permet d'amener des éléments d'aide à la décision plus intéressants que ceux obtenus par une seule réponse binaire (mention de pénétration cutanée ou pas, $DHR < 1$ ou $DHR > 1$). Elle permet notamment de mieux proportionner les mesures de prévention et de priorisation au niveau de risque encouru.

Ainsi que souligné précédemment, au vu des limites associées à chaque approche particulière, la prise de décision quant à la présence d'un risque cutané devrait reposer sur une intégration de plusieurs types d'information ⁽¹¹⁾. En plus du calcul du DHR, il a été décidé d'inclure les informations suivantes dans l'outil élaboré : 1) Données toxicologiques animales sous forme de catégories de toxicité cutanée et orale; 2) Information sur le potentiel de pénétration intrinsèque de la substance (indice semi-quantitatif); 3) existence d'une mention de pénétration cutanée selon les systèmes allemand et Étatsuniens; 4) classification CMR de la substance.

Les sous-sections suivantes décrivent en détails le développement des différents résultats présentés par l'outil informatique. La section II.1 décrit le développement de la base de données sous-jacente, la section II.2 décrit les équations employées pour calculer le DHR et l'estimation des paramètres impliqués, et la section II.3 décrit l'analyse d'incertitude.

II.1 Développement de la base de données

La banque de données sous-jacente à l'outil projeté a été construite en élargissant la banque de données utilisée dans le projet précédent celui-ci (Projet AFSSET 'Occupational skin exposure to chemicals. Towards an improved skin notation'). L'analyse s'était limitée à un sous-ensemble des substances (364) présentes sur les deux listes de valeurs limites d'exposition suisses et de l'American Conference of Governmental Hygienist ⁽²¹⁾.

II.1.1 Sources de données

Les deux sources d'information principales de ce projet sont les banques de données PHYSPROP de la Syracuse Research Corporation (North Syracuse, NY) et RTECS du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).

La banque PHYSPROP a été fournie gratuitement par la SRC. Elle contient des données physico-chimiques mesurées ou estimées pour plus de 30 000 produits chimiques. Nous l'avons utilisée pour obtenir les données suivantes : Tension de vapeur, masse molaire, constante de Henri, coefficient de partition octanol/eau et solubilité aqueuse.

La banque de données RTECS (version 2007)² résume les données toxicologiques disponibles dans la littérature publique pour plus de 25 000 substances. Elle contient également les VLEP en vigueur dans de nombreux pays. Spécifiquement, nous avons extrait de RTECS des données de toxicité animale aigue

² acquise auprès de la compagnie responsable de sa diffusion : MDL Systems, Inc., maintenant propriété du groupe SYMIX, Inc.

(Doses létales 50 après administration orale, intra-péritonéale, sous-cutanée, intra-veineuse, et cutanée)³ et chronique (Dose minimal avec effet toxique [Lowest adverse effect level, LOAEL en anglais] après administration par voie orale et cutanée)⁴. La banque RTECS a également été utilisée pour obtenir les valeurs limites d'exposition dans l'air de nombreuses substances, pour lesquelles RTECS fournit les recommandations de multiples organisations et pays. Finalement, la banque RTECS a été utilisée pour identifier les substances associées à un test de Draize positif pour l'irritation cutanée.

Plusieurs sources d'information secondaires ont également été utilisées pour enrichir les données présentées dans l'outil que nous avons élaboré. Afin de fournir des renseignements de base sur les effets locaux et systémiques des substances, exprimés sous la forme de phrases de risque, nous avons obtenus les Chemical Safety Cards du Programme international sur la sécurité chimique (PISC) de l'organisation mondiale de la santé. Nous avons complété ces données avec la liste des substances de l'annexe I de la directive 67/548/CEE (qui figure maintenant dans le règlement (CE) No 1272/2008), qui contient également les dénominations CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique). De plus, nous avons inclus les Threshold Limit Values (TLV), version 2010, de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)⁽²³⁾, et les Maximale Arbeitsplatz Konzentration (MAK), version 2009, de Deutsche Forschungsgemeinschaft⁽²⁴⁾.

II.1.2 Sélection des produits chimiques

Afin de sélectionner une liste des substances chimiques à inclure dans l'outil qui contiennent les substances potentiellement les plus retrouvées en milieu industriel, nous avons consulté les listes de produits chimiques utilisés ou produits en quantité importante selon l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et l'Environmental Protection Agency (EPA) aux Etats-Unis. La liste « HPV » (pour 'high production volume') de l'OCDE est construite à partir des données des 31 pays membres de l'OCDE. Pour être inclus, un produit chimique devait être produit ou importé dans un pays membre de l'OCDE en quantité supérieure à 1000 tonnes métriques en 2007. Les HPV présents dans la liste de l'EPA incluent les produits chimiques dont la masse de production ou d'importation est supérieure à 454 tonnes métriques. Une extraction a été faite le 11 juin 2010.

Parmi les substances issues des listes HPV, nous avons inclus dans l'outil uniquement celles répondant aux critères suivants:

- Afin de permettre l'application de l'équation d'estimation du flux percutané (voir section II.2.1) Les caractéristiques physicochimiques suivantes doivent être disponibles dans PHYSPROP : masse molaire, constante de partition octanol/eau, solubilité dans l'eau et constante de la Loi de Henri pour les gaz
- Afin de limiter le nombre de substances minérales, pour lesquelles les modèles utilisés dans le cadre de ce projet ne sont pas pertinents, les produits dont le carbone ne rentre pas dans la formule chimique sont éliminés

³ Valeurs auxquelles nous référons dans la suite du document sous la forme de valeurs toxicologiques de type aigu

⁴ Valeurs auxquelles nous référons dans la suite du document sous la forme de valeurs toxicologiques de type chronique

- Les agents pour lesquels aucune donnée d'ordre toxicologique n'est disponible (DL50, valeur limite, présence dans les listes du PISC et de la Communauté Européenne) sont éliminés puisque l'outil ne peut fournir aucune information dans ce cas.

II.1.3 Transformation des données toxicologiques

Nous avons restreint les données extraites de RTECS aux études portant chez les mammifères. Lorsque plusieurs valeurs de DL50 étaient disponibles pour une substance nous avons sélectionné la plus faible du moment que l'animal était un mammifère. Les valeurs de toxicité après expositions répétées ont été classifiées en trois catégories (subaigue, subchronique et chronique) en fonction de la durée des études suivant la recommandation d'un ouvrage de référence en toxicologie ⁽²⁵⁾. Lors de la sélection des valeurs d'effet toxique minimal observé (Lowest observed adverse effect level, LOAEL) pour la toxicité orale, les LOAEL correspondant uniquement à des effets gastriques, comportementaux ou de type diminution du poids corporel ont été exclus. Pour la toxicité cutanée, les valeurs basées sur des effets cutanés locaux ont été exclues.

L'un des objectifs de ce projet étant de présenter à l'utilisateur l'information sous une forme synthétique et accessible, nous avons utilisé les valeurs de toxicité animale pour classer les substances selon le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH, deuxième édition révisée, voir annexe I pour les critères précis employés). Nous rapportons dans l'outil les catégories de toxicité orale et cutanée, aigue et chronique.

Afin que l'utilisateur ait accès à une information qualitative sur le pouvoir pénétrant intrinsèque de la substance d'intérêt, nous avons utilisé les travaux de Magnusson et coll. pour dériver une classification en trois groupes ⁽²⁶⁾ à partir des la masse moléculaire et de la constante de partition octanol-eau rapportés dans PHYSPROP. Les auteurs ont déterminé des zones de valeurs pour la masse molaire et de constante de partition octanol / eau prédisposant une substance à être un bon ou un mauvais pénétrant cutanée. Nous avons donc créé dans notre banque de travail les trois catégories de pénétration 0 (mauvais pénétrant) 1 (intermédiaire) et 2 (bon pénétrant) à partir des règles suivantes :

- conditions nécessaires pour groupe 0: $MM > 213$ et $\log K_{ow} > 1.2$
- conditions nécessaires pour groupe 2: $MM \leq 152$ et $\log K_{ow} < 2.6$

II.2 Estimation du DHR

Tel que décrit dans la section introductive, deux types d'indice quantitatif de danger pouvaient être utilisés. L'un est basé sur la comparaison d'une dose interne reçue par voie cutanée à la dose interne correspondant à une exposition inhalatoire durant une journée de travail. L'autre est basé sur l'atteinte d'un équilibre toxicocinétique, et l'augmentation relative du taux sanguin de la substance lorsque la voie cutanée est ajoutée à l'inhalation. Nos travaux précédents ayant démontré que les deux indices sont très proches numériquement ⁽²¹⁾, nous avons décidé de ne conserver que celui basé sur la comparaison des doses internes d'origine cutanée d'une dose de référence issue d'une VLEP.

La section II.2.1 présente les équations générales utilisées pour calculer le DHR. Les sections II.2.2 et II.2.3 présentent plus en détail l'estimation des paramètres associés à la pénétration cutanée, basés sur une équation de relation structure-activité, et l'estimation de la dose de référence.

II.2.1 Équations générales pour le calcul du DHR

Le DHR représente le ratio de la dose potentiellement reçue par l'organisme par la pénétration cutanée à une dose équivalente à l'exposition 8 heures par inhalation à une atmosphère correspondant à une valeur limite d'exposition professionnelle. Les formules utilisées pour les solides et liquides, et les gaz, sont présentées ci-dessous.

Pour les liquides/solides :

$$DHR_{liq.sol} = \frac{Dose.potentielle.cutanée}{Dose.de.référence} = \frac{J_{max} \times S_{expo} \times T_{expo}}{VLEP \times AR \times V_{8hrs}} \quad (1)$$

J_{max} est le flux maximal en $mg/cm^2/h$

S_{expo} est la surface de peau exposée en cm^2

T_{expo} est la durée d'exposition en heures

$VLEP$ est la valeur limite d'exposition en mg/m^3

AR est le taux d'absorption respiratoire (en proportion)

V_{8hrs} est le volume d'air inspiré dans une journée de travail en m^3

La formule présentée à l'équation 1 suppose que la peau est exposée de façon constante durant le temps d'exposition à une solution aqueuse saturée de la substance d'intérêt et que le processus d'absorption suit la loi de diffusion de Fick.

Pour les gaz, l'équation de calcul du DHR suppose l'exposition de la surface entière du corps à une solution en équilibre avec une atmosphère caractérisée par une concentration de la substance chimique égale à la valeur limite d'exposition :

$$DHR_{gaz} = \frac{K_p \times S_{corps} \times 24.4 \times T_{expo}}{V_{8hrs} \times AR \times 10^9 \times K_{henri}} \quad (2)$$

K_p est le coefficient de perméation cm/h

S_{corps} est la surface du corps exposée en cm^2

T_{expo} est la durée d'exposition en heures

AR : Taux d'absorption respiratoire (en proportion)

V_{8hrs} est le volume d'air inspiré dans une journée de travail en m^3

K_{Henri} est la constante de Henri en $atm.m^3/mol$

Le flux maximal (J_{\max}) utilisé dans l'équation (1) et la constante de perméation (K_p) utilisée l'équation (2) sont reliés numériquement par l'équation suivante :

$$J_{\max} = K_p \times Sol_{aq} \quad (3)$$

Sol_{aq} est la solubilité dans l'eau en mg/cm^3

Dans les équations 1 et 2, la durée d'exposition est sélectionnée par l'utilisateur. Pour les liquides et les solides, la surface d'exposition est également sélectionnée par l'utilisateur sous la forme du choix de parties du corps exposées. Les valeurs numériques correspondantes ont été tirées de la littérature⁽²⁷⁾ et sont présentées à l'annexe II. Le taux d'absorption respiratoire a été pris égal à 75% (75% de ce qui est inhalé est absorbé)⁽²⁸⁾. Il est à noter que lors de nos précédents travaux, nous avons sélectionné AR=100%. Nous nous sommes résolus à utiliser la recommandation de NIOSH, légèrement plus 'prudente' puisque elle implique des valeurs de DHR légèrement supérieures. Le volume d'air respiré durant une journée de travail (V_{8hrs}) a été pris égal à $10\ m^3$ ⁽²⁹⁾. La solubilité aqueuse (Sol_{aq}) et la constante de Henri (K_{Henri}) ont été obtenues à partir de PHYSPROP. L'estimation des paramètres K_p et VLEP sont présentés en détails dans les sections suivantes.

II.2.2 Estimation de la constante de perméation

L'application des équations 1 à 3 de la section précédente nécessite une estimation de la constante de perméation de la substance d'intérêt. Malheureusement ces valeurs ne sont disponibles que pour un très faible nombre de substances. Les relations structure activités (QSAR) représentent donc la seule alternative pour estimer K_p pour un grand nombre d'agents. De nombreuses équations ont été développées pour l'estimation de K_p , avec des paramètres d'entrée et des performances très variables⁽³⁰⁻³³⁾. Le meilleur rapport performance / simplicité d'application semble avoir été obtenu en utilisant comme paramètres d'entrée la masse moléculaire et la constante de partition octanol/eau. Parmi les différentes équations employant ces paramètres, nous avons sélectionné celle proposée par Vecchia et Bunge⁽³⁴⁾ (voir équation T1 tableau 1 p88-89) car les auteurs ont pris en compte la fraction ionisée des substances⁽³⁰⁾ :

$$\log_{10}(K_p) = -2.44 + 0.514 \times \log(K_{ow}) - 0.0050 \times MW \quad (4)$$

K_p en cm/h

MW la masse moléculaire en g/mol

K_{ow} la constante de partition octanol-eau

Vecchia et Bunge proposent les limites de validité suivantes pour cette équation: $\log(K_{ow})$ entre -1.30 et 4.27 et MW entre 18 et $500\ g/mol$.

Note : les modèles QSAR utilisés présentent des limites de validité pour MM et $\log(K_{ow})$. Dans un même esprit, nous avons arbitrairement défini des bornes aux valeurs de solubilité et de la constante de la loi de Henri afin d'éviter que des valeurs extrêmes de ces paramètres ne provoquent des valeurs

extrêmes de l'indice de danger. Toute valeur étant plus faible ou élevée qu'une des bornes a été remplacée par la valeur de cette borne. Nous avons utilisé comme bornes les 5^{ième} et 95^{ième} percentiles des valeurs de solubilité de notre banque de données (respectivement 9,15 et 10⁶ mg/l), et les même percentiles de la constante de la loi de Henri pour les gaz de notre banque de travail (respectivement 1,1.10⁻⁵ et 4.0 atm.m³/mol). Il est en effet vraisemblable que le modèle assez approximatif employé dans notre étude devient de moins en moins exact lorsqu'on s'éloigne des valeurs moyennes des paramètres d'entrée. Notre procédure évite ainsi de tirer des conclusions qui seraient dues uniquement au caractère très élevé ou très faible d'un seul des différents paramètres.

II.2.3 Estimation de la dose de référence

Dans les équations présentées plus haut, la VLEP est combinée avec le volume d'air inspiré dans une journée de travail et le taux d'absorption respiratoire pour calculer la dose équivalente à une journée d'exposition par inhalation à la VLEP. Elles servent donc de valeur de référence toxicologique.

En comparaison à des données objectives de toxicité animale par exemple, les VLEP ont l'avantage de résulter d'une analyse toxicologique complète. On peut les considérer comme une valeur de référence fruit de l'expertise combinée de spécialistes ayant connaissances de l'ensemble des données toxicologiques disponibles. En revanche, leur utilisation comporte aussi des limites. Ainsi elles peuvent être basées sur des effets non pertinents pour une utilisation comme indice de risque toxique après absorption systémique, comme l'irritation des yeux ou des voies respiratoires. De plus, les VLEP peuvent être très différentes d'un organisme émetteur à un autre ⁽³⁵⁾. Finalement, de nombreuses substances chimiques présentes dans l'industrie ne possèdent pas de VLEP.

Deux défis méthodologiques se présentaient dans notre projet pour utiliser des VLEP pour calculer le DHR pour une large gamme de substances. D'une part, de nombreuses substances possèdent plusieurs VLEP variant suivant les organismes. Nous avons développé un modèle statistique à effet aléatoire pour dériver une valeur unique de VLEP pour chaque substance ⁽³⁶⁾. L'approche employée est décrite à la section II.3.2.1. D'autre part, en l'absence de VLEP pour de nombreuses substances, nous avons estimé une VLEP à partir de modèles statistiques associant des valeurs toxicologiques tirées de RTECS (p.ex. DL50 chez l'animal) et les valeurs de VLEP existantes. Cette approche est développée à la section II.3.2.2.

II.2.3.1 Estimation d'une VLEP unique pour chaque substance comportant au moins une VLEP

Nous disposons des listes 2009 des VLEP proposées par la l'Allemagne et 2010 de l'ACGIH. RTECS contient également les valeurs Recommended exposure limit (REL) de NIOSH, Permissible exposure limit (PEL) de l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA), ainsi que de nombreuses VLEP internationales. Nous avons donc monté une banque de données de VLEP incluant toutes les valeurs à notre disposition.

L'ensemble des VLEP disponibles ont été ajustées, après transformation logarithmique, dans un modèle linéaire à effet aléatoire décrit par la formule suivante :

$$\ln(VLEP_{ij}) = MU + \beta_i + \epsilon_{ij} \quad (5)$$

Avec $\ln(VLEP_{ij})$ le logarithme de la $j^{\text{ème}}$ VLEP de la substance i , MU la moyenne arithmétique des VLEP log-transformées, β_i l'effet aléatoire pour la substance i , et ϵ_{ij} l'erreur résiduelle correspondant à la $j^{\text{ème}}$ VLEP de la substance i . Le modèle suppose que les β_i suivent une distribution normale de moyenne 0 et d'écart-type σ_{inter} , et que les ϵ_{ij} suivent une distribution normale de moyenne 0 et d'écart-type σ_{intra} .

Après ajustement de ce modèle, la variabilité inter-substance des VLEP est estimée par l'écart-type géométrique $ETG_{\text{inter}} = \exp(\sigma_{\text{inter}})$, et la variabilité intra-substance (ou inter-organisme) des VLEP est estimée par l'écart-type géométrique $ETG_{\text{intra}} = \exp(\sigma_{\text{intra}})$. Nous avons restreint les données aux valeurs les plus récentes (≥ 1999) pour les calculs.

La valeur unique de VLEP utilisée dans le calcul subséquent de l'indice de danger est pour chaque substance : $VLEP_i = \exp(MU + \beta_i)$ (6).

L'utilisation du modèle de l'équation 5 possède plusieurs avantages par rapport au simple calcul d'une valeur moyenne de VLEP pour chaque substance. D'une part il permet d'estimer une variabilité inter-institution (ou intra-substance) commune à toutes les substances. Ainsi, pour des substances possédant un faible nombre de valeurs différentes (parce qu'elles n'ont été examinées que par un ou deux organismes), cette variabilité serait sans aucun doute largement sous estimée. D'autre part l'équation 6 correspond à un certain lissage des valeurs de VLEP fonction des différences observées entre institutions pour l'ensemble des substances. En quelque sorte, l'estimation est réalisée en supposant que des valeurs existent pour toutes les substances pour toutes les institutions, mais que les données sont manquantes pour certaines institutions.

Dans le reste du rapport, nous référons aux valeurs de VLEP obtenues avec l'équation 6 comme des VLEP 'calculées'.

II.2.3.2 Estimation d'une VLEP unique pour les substances initialement sans VLEP

Sachant que de nombreuses substances de notre banque ne comporteraient pas de valeur limite d'exposition malgré les multiples sources d'information à notre disposition, nous avons développé une approche secondaire de prédiction d'une VLEP à partir des données de toxicité animale et reprenant les travaux de Suda et coll. et Whaley et coll. ^(37, 38). Suda et coll. ont effectué des exercices régression linéaire entre des valeurs de toxicité animale aiguë (DL50 orales et intra-péritoneales, et CL50 par inhalation chez le rat et la souris) et les VLEP proposées par l'ACGIH (les valeurs TLV) et l'American Industrial Hygiene Association (AIHA, les valeurs Workplace Environmental Exposure Levels, WEEL). Whaley et coll. ont effectué des exercices similaires en utilisant des valeurs toxicologiques sous-chroniques (NOAEL, LOAEL). Dans les deux cas les auteurs concluaient que bien que leurs approches ne puissent être employées pour une analyse de risque en tant que telle, elles permettaient une classification préliminaire en l'absence de toute autre information.

Plusieurs types de données toxicologiques et de VLEP étaient disponibles dans ce projet pour développer des modèles prédictifs :

- Les données toxicologiques incluait pour la toxicité aiguë les voies d'exposition intraveineuse, sous-cutanée, intra-péritonéale, orale, et cutanée, et pour la toxicité chronique et sous-chronique les voies orale et cutanée.
- Les types de VLEP possibles incluait l'ensemble des VLEP calculées, la liste des TLV 2010, la liste des TLV 2010 basées sur des effets systémiques, la liste des MAK 2009, et la liste des MAK 2009 basées sur des effets systémiques.

Comme exercice préliminaire à la modélisation, la corrélation entre les différents type de données toxicologiques et de VLEP a été évaluée par le calcul des coefficient de corrélation de Pearson et de Spearman. Pour ces calculs, les données toxicologiques et les VLEP ont subi une transformation logarithmique en raison de leur distribution empirique plus proche du modèle lognormal que du modèle gaussien classique.

Le modèle de régression employé pour prédire une valeur de VLEP à partir d'une donnée toxicologique est le suivant :

$$\ln(VLEP) = \alpha + \beta \times \ln(Valeur.toxicologique) + \varepsilon \quad (7)$$

Où ε est l'erreur résiduelle du modèle, distribuée selon un modèle normal de moyenne 0 et d'écart-type σ .

Les VLEP sont donc prédites par l'équation :

$$VLEP = \exp(\alpha + \beta * Valeur.toxicologique) \quad (8)$$

Nous avons créé les modèles correspondant aux sept types de valeur toxicologique et aux 5 types de VLEP mentionnées plus haut. La qualité des modèles a été mesurée par le coefficient de détermination R^2 .

Chacun étant basé sur des données différentes, les modèles ont été comparés entre eux en évaluant le ratio des prédictions d'un modèle à l'autre.

Les résultats de modélisation et la comparaison des prédictions ont servi de base à la sélection d'une équation pour chaque type de valeur toxicologique (p.ex. équation basée sur les VLEP calculées ou uniquement les TLV de l'ACGIH), ainsi qu'un ordre de priorité dans le choix du type de donnée toxicologique à utiliser pour les substances en possédant plusieurs (p.ex. si à la fois une DL50 orale et un NOAEL cutanée sont disponibles).

Dans le reste du rapport, nous référons aux valeurs de VLEP obtenues avec l'équation 8 comme des VLEP 'prédites'.

II.3 Analyse d'incertitude sur le calcul du DHR

L'indice DHR décrit à la section II.2.1 est entouré d'incertitude, celle provenant de l'estimation du flux percutané étant probablement sa principale source. Ainsi que souligné dans la discussion de l'article de Lavoué et coll. ⁽³⁹⁾, DHR se veut un indice de danger et non un outil d'analyse de risque. Il est donc important qu'il soit perçu comme tel et que l'utilisateur soit averti que la valeur numérique qu'il a en face de lui n'est qu'un outil de 'screening'. Nous avons choisi de répondre à cet objectif en conservant la présentation de la valeur de DHR à l'utilisateur mais entourée d'une incertitude qui souligne son caractère d'approximation d'un phénomène complexe.

Nous avons estimé l'incertitude entourant DHR par simulation Monte Carlo en utilisant des distributions décrivant le mieux possible les incertitudes associées aux paramètres impliqués dans le calcul de cet indice. Plus précisément, pour une substance, au lieu de calculer une valeur unique de DHR en utilisant une valeur pour chaque paramètre d'entrée, nous avons simulé un grand nombre de valeurs de DHR en tirant au hasard les paramètres d'entrée dans des distributions choisies. La distribution de valeurs DHR résultant illustre directement l'incertitude reliée à l'estimation de cet indice. Afin d'éviter d'effectuer une simulation numérique à chaque interrogation de l'outil, nous avons estimé l'incertitude entourant la valeur du DHR sous la forme d'une distribution lognormale caractérisée par un écart-type géométrique (ETG) propre à chaque substance, mais indépendante du scénario surface/durée sélectionné.

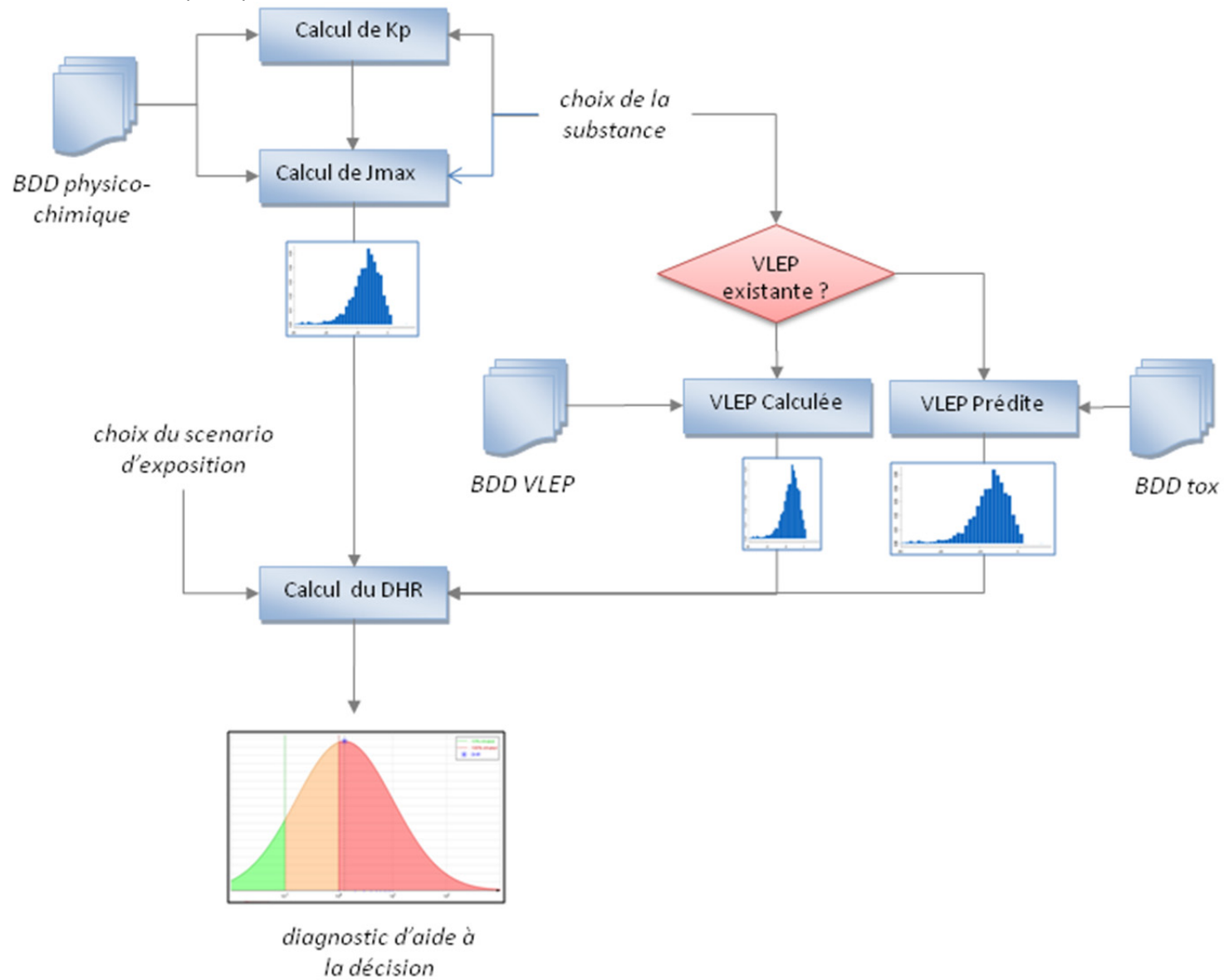
Basé sur la disponibilité d'information et sur l'ampleur attendue de l'incertitude associée, les paramètres suivants ont été inclus dans l'analyse :

- 1) VLEP : reflet de la variabilité intra-substance et, pour les substances pour sans VLEP initiale, reflet de l'incertitude de prédiction à partir des données toxicologiques
- 2) Paramètres physico-chimiques : reflet de l'erreur potentielle associée aux paramètres solubilité aqueuse, constante de partition octanol-eau, et constante de Henri.
- 3) Constante de perméation (Kp) : reflex de l'incertitude associée à la prédiction de Kp par la relation structure-activité

Les sections suivantes détaillent l'estimation des incertitudes associées à ces paramètres ainsi que leur intégration pour l'estimation de l'incertitude globale sur le DHR. La figure 1 présente un schéma de principe illustrant la participation des différents paramètres d'entrée au calcul et à l'incertitude du DHR.

Afin d'illustrer de façon parlante les diverses distributions d'incertitude décrites dans la suite du rapport, nous utiliserons l'indice $R_{90/10}$: ratio du 90^{ième} percentile au 10^{ième} percentile de la distribution. À titre d'exemple, une valeur $R_{90/10}=10$ signifie que 80% des valeurs de la distribution se situent dans un intervalle dont la borne supérieure est 10 fois plus grande que la borne inférieure. De façon simplifiée, on dira que les valeurs possibles les plus élevées sont 10 fois plus grandes que les valeurs possibles les plus faibles.

Figure 1 : Schéma de principe du calcul du DHR et de l'incertitude associée



II.3.1 Incertitude sur les VLEP

Incertitude sur les VLEP calculées

Pour les substances possédant au moins une VLEP, nous avons utilisé les calculs décrits à la section II.2.3.1 comme base pour entourer les valeurs d'une bande d'incertitude, correspondant aux variations inter-organisme pour une même substance. Ainsi, d'après le modèle de l'équation 5, les VLEP varient en moyenne pour une même substance selon une distribution lognormale caractérisée par un écart-type géométrique égal à ETG_{intra} . La distribution d'incertitude utilisée pour la simulation est donc une distribution lognormale de moyenne géométrique la VLEP calculée et d'écart-type géométrique ETG_{intra} .

Incertitude sur les VLE prédites

L'incertitude reliée à la prédiction des VLE au moyen des modèles statistiques présentés à la section II.2.3.2 (équation 7) a été effectuée en utilisant un intervalle de prédiction. En théorie, avec Y étant la VLEP (log-transformée) prédite pour une certaine donnée toxicologique X, l'incertitude sur Y est définie par une distribution d'écart-type calculé par la formule suivante ⁽⁴⁰⁾:

$$se[Y] = \sigma \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(X-\bar{X})^2}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}} \quad (9)$$

Avec $se[Y]$ l'écart type de la distribution d'incertitude pour la prédiction, σ l'écart type résiduel du modèle, et n le nombre d'observations dans le modèle. L'équation 9 implique que l'incertitude sur la prédiction de la VLE (Y) dépend de l'écart-type résiduel (σ) et d'un terme associé à la valeur du prédicteur, ici la valeur de la donnée toxicologique (X). En particulier, l'incertitude augmente lorsqu'on s'éloigne de la moyenne de X. Dans notre cas, l'incertitude sur la VLEP prédite devrait être plus grande lorsque la donnée toxicologique s'éloigne de la donnée toxicologique moyenne de la population. La prise en compte de ce phénomène impliquerait une valeur d'incertitude différente pour chaque donnée toxicologique différente, ce qui aurait compliqué l'analyse d'incertitude globale. Nous avons donc utilisé uniquement la valeur σ de l'équation 9. L'impact de cette simplification sur les valeurs a été cependant analysé pour un modèle en calculant le terme d'ajustement pour chaque substance.

La distribution d'incertitude utilisée pour la simulation est donc une distribution lognormale de d'écart-type géométrique $\exp(\sigma)$.

II.3.2 Incertitude sur les paramètres physico-chimiques

Nous nous sommes basés sur les travaux de Marino ⁽⁴¹⁾ dans la simulation Monte Carlo pour modéliser l'incertitude associée à la solubilité aqueuse (Sol_{aq}), au coefficient de partage octanol- eau ($\log(K_{ow})$) et à la constante de la loi de Henri (K_{Henri}). Dans son étude l'auteur a étudié les variations des valeurs rapportées lorsque plusieurs sources d'information étaient consultées.

Pour ce projet, nous avons utilisé la distribution des valeurs de Sol_{aq} , $\log(K_{ow})$, et K_{Henri} dans notre banque de travail pour choisir la forme distributionnelle de l'incertitude pour ces paramètres, et les résultats de Marino pour en déterminer l'ampleur.

L'étude graphique des distributions empiriques a montré une distribution approximativement normale pour $\log(Kow)$, et une distribution approximativement lognormale pour Sol_{aq} et K_{Henri} .

La solubilité aqueuse est par définition fortement associée au $\log(K_{ow})$. C'est notamment apparent dans notre banque de données, avec un coefficient de corrélation de Pearson entre $\ln(Sol_{aq})$ et $\log(K_{ow})$ de -0.81. Cette forte corrélation doit être prise en compte lors de la simulation Monte Carlo. Nous avons donc utilisé une distribution binormale pour simuler le couple $\ln(Sol_{aq})$, $\log(K_{ow})$ avec pour paramètres de dispersion les coefficients de variation rapportés par Marino et coll. (50% pour Sol_{aq} [avant transformation logarithmique] et 40% pour $\log(K_{ow})$), et pour paramètre de corrélation -0.81.

Les valeurs de la constante de la loi de Henri ont été simulées à partir d'une distribution lognormale de coefficient de variation 70% tiré des travaux de Marino ⁽⁴¹⁾.

II.3.3 Incertitude sur les flux transcutanés

L'estimation de K_p et J_{max} reposant sur des équations impliquant les paramètres décrits précédemment, nous avons déterminé l'incertitude associée à leur calcul de façon empirique, en simulant, pour chaque substance, 500 000 valeurs pour chaque paramètre. Des essais préliminaires sur un sous-ensemble des substances ayant montré un bon ajustement des 500 000 valeurs générées à la distribution lognormale, l'incertitude associée à K_p et J_{max} a été exprimée sous forme d'écart-type géométrique spécifique à chaque substance.

L'estimation de K_p est, comme pour la prédiction des VLEP, basée sur un modèle de régression (voir équation 4) que nous avons repris des travaux de Vecchia et Bunge ⁽³⁴⁾. Ce modèle est associé à une erreur résiduelle conforme à une distribution normale de moyenne 0 et d'écart-type 0.8 ⁽³⁴⁾. La simulation des 500 000 valeurs de $\log_{10}(K_p)$ a été effectuée pour chaque substance en utilisant l'équation 4 avec les 500 000 valeurs de $\log(K_{ow})$ créées précédemment, en conservant la même valeur de masse moléculaire, et en ajoutant une valeur aléatoire tirée d'une distribution normale de moyenne 0 et d'écart-type $\sigma=0.8$.

Comme pour le cas des VLEP, nous avons négligé dans l'estimation de l'incertitude de prédiction le terme associé à la valeur des prédicteurs (dans le cas de deux prédicteurs, ce terme est défini par une équation similaire mais plus complexe que l'équation 9) et avons évalué l'impact associé.

L'incertitude entourant les valeurs de flux maximal a été estimée pour chaque substance en calculant J_{max} à partir de l'équation 3 pour les 500 000 valeurs de K_p et de Sol_{aq} simulées précédemment.

II.3.4 Incertitude sur le DHR

Comme pour les paramètres de flux percutanée, l'estimation de l'incertitude entourant le DHR a été effectuée de façon empirique à partir des valeurs simulées pour les paramètres des équations 1 et 2. L'examen visuel des distributions de valeurs de DHR obtenues pour un sous-groupe de substances après simulation de 500 000 itérations a montré un ajustement satisfaisant à la distribution lognormale. En conséquence, la simulation a été étendue à l'ensemble de la base de données et l'incertitude entourant le DHR a été exprimée sous forme d'un écart-type géométrique spécifique à chaque substance. La simulation a été effectuée en utilisant un scénario d'exposition de 2 mains durant 8 heures. La nature lognormale de la distribution d'incertitude implique que l'ETG associé ne change pas si l'on multiplie le DHR par un facteur constant. Bien que calculé pour un scénario précis, l'ETG d'incertitude du DHR est donc applicable à tous les scénarios d'exposition qui pourraient être choisis par l'utilisateur.

Dans l'outil UPERCUT, l'incertitude est exprimée graphiquement sous forme de distribution entourant la valeur du DHR calculée. L'outil fournit également les trois probabilités suivantes : probabilité que le DHR soit supérieur à 1 (dose cutanée équivalente à la dose inhalatoire), probabilité que le DHR soit entre 0,1 et 1 (dose cutanée entre 10% et 100% de la dose inhalatoire), et probabilité que le DHR soit inférieur à 0,1 (dose cutanée inférieure à 10% de la dose inhalatoire).

III. Résultats

Nous avons développé un utilitaire Web nommé UPERCUT (Utilitaire sur le risque PERCUTané des substances chimiques) fournissant des informations sur 1686 substances produites ou consommées en quantité importante dans les pays de l'Organisation de coopération et de développement économique. L'outil est hébergé sur les sites de l'Institut universitaire romand de santé au travail⁵ et du Département de santé environnementale et santé au travail de l'université de Montréal⁶

Après sélection de la substance au moyen d'un outil permettant la recherche par nom ou numéro CAS, l'utilisateur se voit fourni les informations suivantes :

- Nom et numéro CAS
- Phrases de risques pertinentes au risque chimique cutané
- Notations CMR
- Présence ou absence d'une mention de pénétration cutanée dans la liste 2010 des Threshold Limit Values de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- Présence ou absence d'une mention de pénétration cutanée dans la liste 2009 des MAK and BAT values du Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Potentiel intrinsèque de pénétration cutanée d'après les valeurs de masse molaire et constante de partition octanol/eau
- Classe de toxicité animale orale et cutanée d'après les critères du Système Général Harmonisé (SGH)
- DHR : Dermal Hazard Ratio ou Ratio de danger cutané

Le DHR représente, après sélection par l'utilisateur d'un scénario de surface de peau exposée et de durée d'exposition, une estimation du ratio entre la dose potentiellement reçue à travers la peau et la

⁵ <http://www.i-s-t.ch/fr/recherche/modeles-dexposition/modele-percutane.html>

⁶ http://www.dsest.umontreal.ca/recherche_rayonnement/Upercut.html

dose qui correspondrait à une exposition de 8 heures à une concentration de référence dans l'air. L'estimation du DHR est accompagnée d'une analyse d'incertitude basée sur la simulation Monte Carlo. L'utilitaire UPERCUT fournit ainsi un ensemble d'informations sur le potentiel d'une situation d'exposition cutanée à représenter un risque pour la santé. L'hygiéniste du travail peut ensuite décider de déclencher une étude plus approfondie de l'exposition cutanée ou encore d'utiliser la surveillance biologique de l'exposition. Le tableau 1 résume la disponibilité de chaque type de donnée en % des 1686 substances incluses dans l'outil final. L'annexe III présente une illustration de l'utilisation pratique de l'outil UPERCUT.

Tableau 1 : Disponibilité des informations dans la banque de données de travail

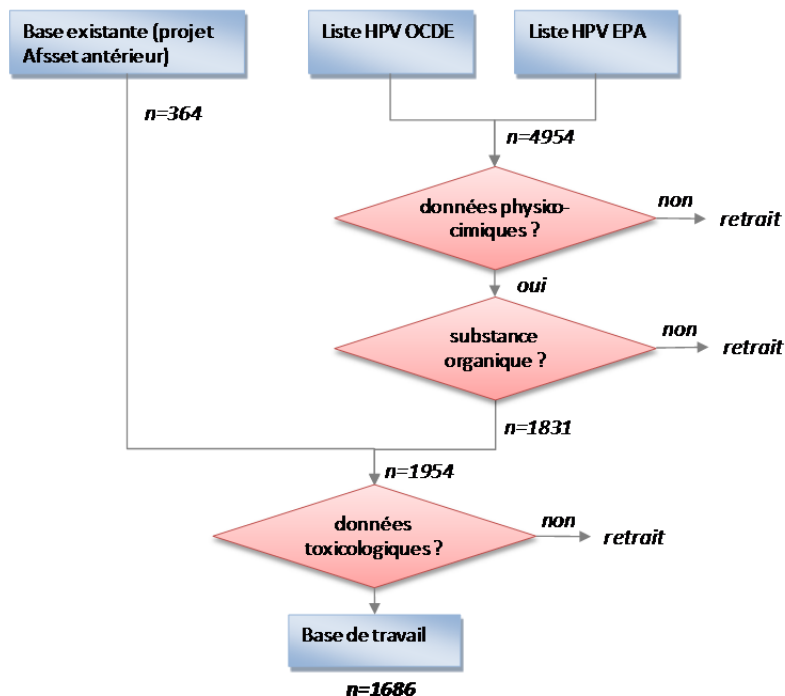
Type d'information	Pourcentage des substances couvertes
Phrases de risque (PISC + EU)	58.3%
Pas de phrase de risque mais Test de Draize positif pour l'irritation cutanée dans RTECS	11.8%
Liste MAK 2009	31.5%
Liste TLV 2010	26.3%
Classe toxicité aiguë orale SGH	85.8%
Classe toxicité aiguë cutanée SGH	43.9%
Classe toxicité chronique orale SGH	41.6%
Classe toxicité chronique cutanée SGH	7.5%
Potentiel de pénétration cutanée selon Magnusson et al.	100%
Caractère CMR	39.2%
Au moins une VLEP existe	36.7%
Le DHR peut être calculé	72.1%

Les sections suivantes décrivent les résultats détaillés associés à la création de la banque de donnée (III.1), l'estimation des paramètres nécessaires au calcul de du DHR (III.2), et au calcul du DHR lui-même (III.3).

III.1 Banque de donnée sous-jacente à UPERCUT

La banque de donnée issue du projet précédent contenait 364 substances. Pour l'étendre, l'ajout des substances tirées des listes HPV de l'OCDE et de l'EPA a donné une liste de 4954 substances. Nous avons pu trouver les caractéristiques physicochimiques nécessaires à l'estimation des taux de pénétration (masse molaire, constante de partition octanol/eau, solubilité dans l'eau et constante de la Loi de Henri pour les gaz), pour 1900 substances. 69 produits dont le carbone ne rentrait pas dans la formule chimique ont été éliminés. La fusion de ces données avec la banque précédente a donné une liste de 1954 substances. Finalement, le retrait des agents pour lesquels aucune donnée d'ordre toxicologique n'était disponible donne une liste finale de 1686 substances. Le processus sélection des substances est résumé à la figure 2 ci-dessous. L'annexe III présente des statistiques descriptives sur les caractéristiques physico-chimiques, toxicologiques, et les valeurs limites d'exposition des 1686 substances décrites dans UPERCUT.

Figure 2 : Processus de sélection des substances incluses dans UPERCUT



III.2 Estimation des paramètres nécessaires au calcul du DHR

III.2.1 Estimation et incertitude sur les paramètres de pénétration cutanée J_{max} et K_p

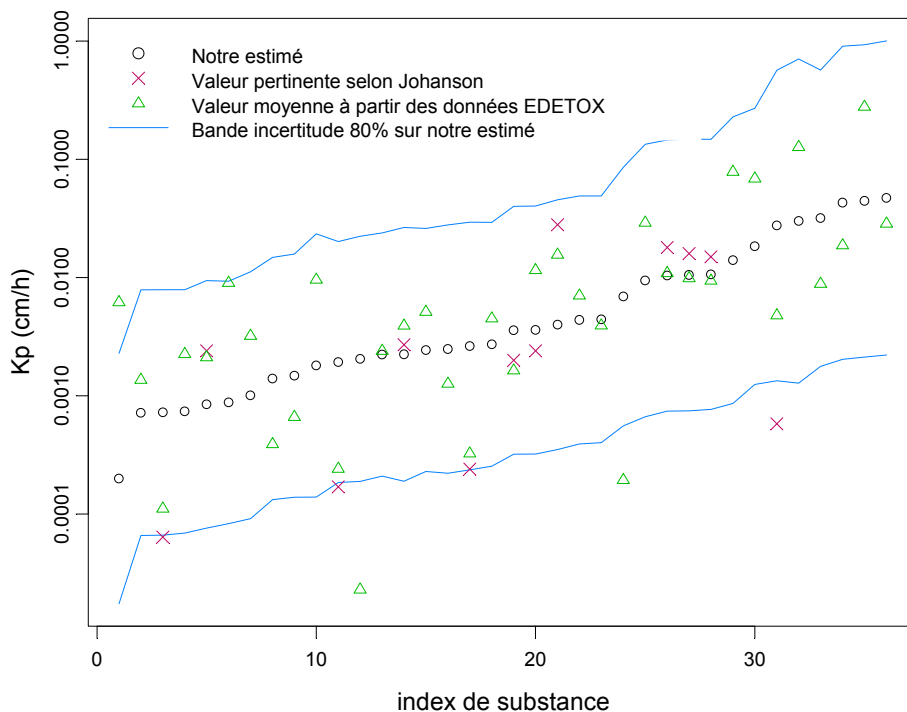
Les valeurs obtenues pour K_p à partir de l'équation 4 pour les 1686 substances variaient entre $8,6 \cdot 10^{-16}$ et 1704 cm/h pour une médiane de 0,0048 cm/h (intervalle interquartile 0,001-0,020). Ces variations correspondent un ratio $R_{90/10}$ de 65.

Ainsi que mentionné à la section (II.3.3), lors de la simulation, la prédiction des valeurs de K_p a été effectuée en négligeant le terme d'incertitude associé à la valeur des prédictors. L'analyse d'impact de cette décision a montré que le terme d'ajustement de l'erreur résiduelle est inférieur à 1,007 dans 99% des cas avec une valeur maximale à 1,03.

Les écart-type géométriques d'incertitude obtenus pour les 1686 substances se situaient entre 6,7 et 15,4 (médiane 7,4). L'incertitude change pour chaque substance à cause des variations de l'incertitude entourant $\log(K_{ow})$ (section II.3.2, par définition du coefficient de variation [CV] pour la distribution normale, l'écart-type d'incertitude dépend du CV et de la valeur de $\log[K_{ow}]$). La valeur médiane de 7,4 correspond à une valeur de $R_{90/10}$ de 165.

Afin de valider dans la mesure du possible nos estimations de K_p , ainsi que l'ampleur de l'incertitude les entourant, nous avons obtenu l'accès aux données produites par l'équipe du Dr. Gunnar Johanson, qui incluent de multiples valeurs expérimentales rapportées dans la littérature (banque EDETOX⁽⁴²⁾). Nous avons recensé 231 valeurs de K_p mesurées pour 53 substances dans des circonstances où l'eau était le véhicule principal. Un modèle similaire à celui décrit dans l'équation 5 a été utilisé pour décrire les variations de valeurs de K_p pour une même substance. La variabilité intra-substance a été estimée par un ETG de 4,4, inférieure à notre incertitude moyenne correspondant à un ETG de 7,4. Notre méthode d'estimation de l'incertitude est donc prudente en regard des variations observées expérimentalement. La figure 3 présente les valeurs de K_p estimées par l'équation 4 ainsi qu'une bande d'incertitude à 80% pour les substances présentes dans les données EDETOX. Nous avons ajouté au graphique les valeurs de K_p 'choisies' par Johanson et coll. comme les plus appropriées pour une substance (sur la base des conditions expérimentales), ainsi que des valeurs 'moyennes' calculées à partir de toutes les valeurs de K_p disponibles pour une substance.

Figure 3 : Comparaison des K_p de notre projet avec la banque de données EDETOX



La figure 3 suggère que notre approche d'évaluation de l'incertitude permet de refléter adéquatement les variations de la constante de perméation.

Les valeurs obtenues pour J_{max} à partir de l'équation 3 pour les 1686 substances variaient entre $5,57 \cdot 10^{-22}$ et $12,36 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ pour une médiane $0,0095 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (intervalle interquartile $5,3 \cdot 10^{-4}$ - $0,066$). Ces variations correspondent un ratio $R_{90/10}$ de 1925.

Les écart-type géométriques correspondant à l'incertitude autour de J_{max} observés pour l'ensemble des données se situaient entre 6.4 et 11.9 (médiane 6.7). Ils sont différents pour chaque substance à cause des variations de l'incertitude entourant $\log(K_{ow})$ et So_{aq} (section II.3.2). La valeur médiane de 6.7 correspond à une valeur de $R_{90/10}$ de 131.

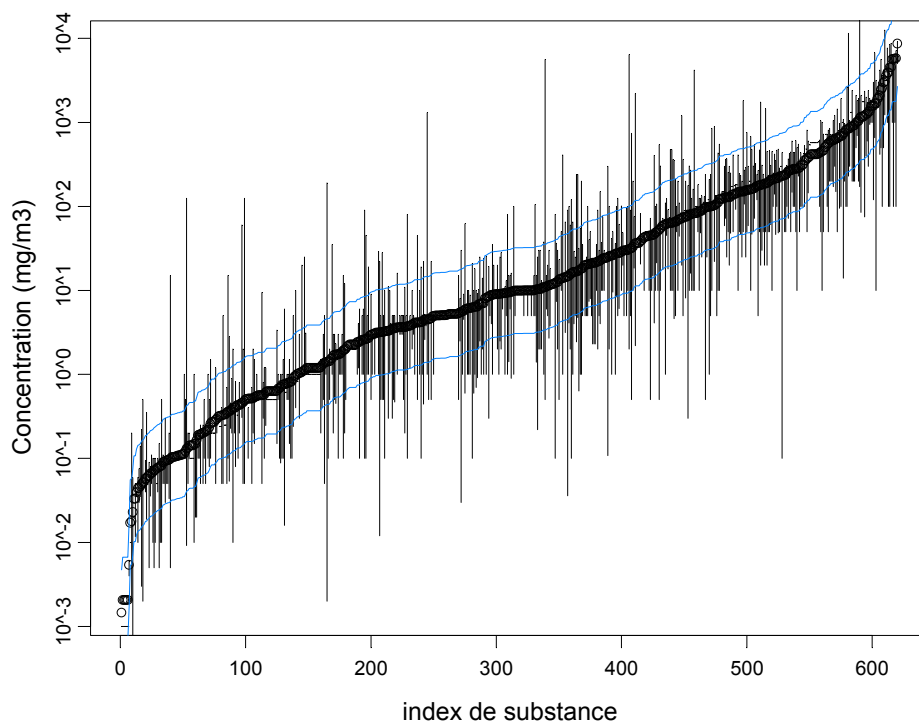
III.2.2 Estimation et incertitude sur la dose de référence

III.2.2.1 Substances comportant au moins une VLEP

618 substances dans la banque de travail possédaient au moins une VLEP (correspondant à un nombre total de VLEP de 5789). Il y avait une médiane de 10 VLEP par substance (de 1 à 23), et 80% des substances possédaient au moins deux VLEP différentes. Le tableau 4 de l'annexe IV présente quelques caractéristiques des VLEP dans notre base de données.

Pour les 618 substances comportant au moins une VLEP le modèle décrit par l'équation 8 a permis d'estimer les variabilités intra- et inter-substance. La variabilité intra-substance était caractérisée par $ETG_{intra}=2,9$. Cette valeur a été utilisée pour caractériser l'incertitude sur la VLEP, et correspond à $R_{90/10}=9,3$. La variabilité inter-substance était caractérisée par $ETG_{inter}=19,7$, correspondant à $R_{90/10}=2076$. La figure 4 illustre les variations des VLEP entre les substances ainsi que les paramètres estimés par le modèle. La courbe principale y représente les valeurs estimées pour chaque substance, ordonnées dans l'ordre croissant. Les segments verticaux représentent l'intervalle entre la VLEP maximale et la VLEP minimale pour chaque substance. La bande délimitée par les deux courbes entourant la courbe principale représente un intervalle de prédiction des VLEP à 80% estimé en utilisant ETG_{intra} .

Figure 4 : Illustration des variations des valeurs limites d'exposition entre différentes institutions pour une même substance.



Exercices préliminaires de corrélation

Les coefficients de corrélation de Pearson entre les 5 groupes de VLEP et les 7 groupes de données toxicologiques variaient entre modéré (0,35 pour le couple VLEP calculées / Toxicité orale chronique) et élevé (0,78 pour le couple TLV basées sur des effets systémiques / Toxicité sous-cutanée aigue). La corrélation était systématiquement meilleure pour les TLV et MAK basées sur les effets systémiques, et pour la voie d'exposition intraveineuse, qui permet d'éliminer l'effet des différentes barrières à l'absorption associées aux autres méthodes d'administration. De façon surprenante, les données chroniques ne donnaient pas de meilleurs résultats que les données aiguës. Cela peut être dû à la variété des types d'effet qui peuvent avoir formé la base des LOAEL. Les valeurs individuelles de coefficient de corrélation sont présentées au tableau 1 de l'annexe V. Les coefficients Spearman étaient similaires aux coefficients de Pearson et ne sont pas présentés à l'annexe V.

Les corrélations significatives observées entre VLEP et données toxicologiques dans notre étude, similaires à d'autres travaux^(37, 38) ont confirmé l'intérêt de conduire les exercices de prédiction décrits plus bas.

Élaboration des modèles de prédiction

Nous avons créé les modèles (équation 7) correspondant aux sept types de valeur toxicologique à notre disposition et pour trois types de VLEP : les VLEP calculées, les TLV 2010 restreintes à celles basées sur des effets systémiques, et les MAK 2009 restreintes à celles basées sur des effets systémiques. Ces restrictions ont été motivées par la meilleure corrélation pour les TLV et MAK lorsqu'on retire les VLEP basées sur l'irritation. Le tableau 2 ci-dessous présente les résultats des régressions, incluant pente, ordonnée à l'origine, coefficient de détermination (R^2), erreur résiduelle (valeur σ de l'équation 7).

Après remise à la même échelle, les résultats du tableau 2 pour les données toxicologiques aiguës par voie orale sont similaires à ceux obtenus par Suda et coll. qui ont modélisé les TLV de 1995 au moyen de DL50 également trouvées dans RTECS⁽³⁷⁾. Pour 211 substances, leur modèle avait un coefficient de détermination (R^2) de 0,44. Les auteurs ne mentionnent pas l'exclusion de leur analyse des TLV basées sur l'irritation sensorielle. Une autre différence est que les valeurs de DL50 utilisées par les auteurs provenaient exclusivement d'études chez le rat.

En plus de comparer les équations obtenues pour les différents modèles, nous avons comparé les prédictions de VLEP entre elles. Pour chaque type de toxicité, les modèles correspondant aux trois types de VLEP ont été utilisés pour prédire des VLEP. Les différences ont été exprimées sous forme relative en calculant la médiane des ratios : VLEP prédite par le modèle VLEP type 1 / VLEP prédite par le modèle VLEP type 2. Les comparaisons ont montré des prédictions du même ordre de grandeur. Pour la plupart des types de toxicité, les prédictions étaient plus faibles pour les TLV et plus élevées pour les MAK par rapport aux VLEP calculées, ceci alors qu'il n'y avait pas de différence marquée entre les valeurs des différents types de VLEP à l'intérieur d'un même type de toxicité. Le tableau 2 de l'annexe V présente les résultats détaillés de ces calculs.

Tableau 2 : Modèles de prédiction des VLEP basées sur les données de toxicité animale

Type de toxicité	type de VLEP	n (A)	α (B)	β (C)	R^2 (D)	σ (E)
Aigue - Intraveineuse	VLEP calculées	142	-2,30	0,85	0,45	2,258
	2010 TLV, base effets systémiques	55	-3,35	0,95	0,51	2,534
	2009 MAK, base effets systémiques	45	-1,60	0,76	0,42	2,486
Aigue – Sous-cutanée	VLEP calculées	139	-2,98	0,77	0,42	2,151
	2010 TLV, base effets systémiques	51	-4,40	0,91	0,60	1,996
	2009 MAK, base effets systémiques	40	-2,03	0,66	0,49	2,003
Aigue - Cutanée	VLEP calculées	256	-2,96	0,69	0,33	2,085
	2010 TLV, base effets systémiques	82	-4,69	0,79	0,42	2,240
	2009 MAK, base effets systémiques	48	-2,58	0,63	0,43	1,986
Aigue – Intra-péritonéale	VLEP calculées	324	-1,65	0,68	0,29	2,238
	2010 TLV, base effets systémiques	97	-3,18	0,87	0,43	2,361
	2009 MAK, base effets systémiques	75	-1,19	0,60	0,29	2,440
Aigue – Orale	VLEP calculées	520	-2,21	0,67	0,26	2,377
	2010 TLV, base effets systémiques	153	-3,74	0,84	0,40	2,514
	2009 MAK, base effets systémiques	101	-2,14	0,78	0,46	2,111
Chronique - Orale	VLEP calculées	345	1,27	0,28	0,12	2,438
	2010 TLV, base effets systémiques	115	0,30	0,49	0,29	2,694
	2009 MAK, base effets systémiques	85	1,60	0,47	0,28	2,563
Chronique - Cutanée	VLEP calculées	77	-1,46	0,61	0,39	2,106
	2010 TLV, base effets systémiques	31	-3,77	0,80	0,49	2,402
	2009 MAK, base effets systémiques	20	-0,62	0,43	0,17	2,406

(A) Nombre de points disponibles pour la modélisation

(B) Ordonnée à l'origine de la droite de régression

(C) Pente de la droite de régression

(D) Coefficient de détermination

(E) Erreur résiduelle du modèle

Finalement, nous avons dû sélectionner à partir des résultats précédents une équation pour chaque type de valeur toxicologique, ainsi qu'un ordre de priorité dans le choix de la donnée toxicologique à utiliser pour les substances en possédant plusieurs. Nous avons préféré utiliser les VLEP calculées, basées sur un plus grand nombre de points et moins spécifiques à un organisme en particulier. Pour l'ordre de priorité, nous avons opté pour utiliser en premier lieu les données aiguës, les plus nombreuses et les plus associées les unes aux autres. Une fois ce choix effectué nous avons déterminé

un ordre d'utilisation en priorisant les meilleurs coefficients de détermination. Seule exception à celle dernière règle, nous avons donné la priorité la plus basse aux valeurs chroniques cutanées en raison du faible de nombre de points sur lequel était basée la régression. Nous obtenons l'ordre de priorité suivant :

1. Toxicité aigüe intraveineuse (185)
2. Toxicité aigüe sous-cutanée (57)
3. Toxicité aigüe cutanée (181)
4. Toxicité aigüe intra-péritonéale (178)
5. Toxicité aigüe orale (321)
6. Toxicité chronique orale (40)
7. Toxicité chronique cutanée (3)

Les nombres entre parenthèse indiquent le nombre de substances de notre banque de travail pour lesquelles une valeur de référence a été prédite en utilisant les données correspondantes. Ajoutées aux 618 substances associées à une VLEP existante, nous disposons d'une valeur de référence pour 1583 des 1686 substances incluses dans UPERCUT. Pour les 103 substances restantes, bien qu'un DHR ne puisse être calculé, d'autres informations pertinentes au risque cutané étaient disponibles (p.ex. présence d'une mention de pénétration cutanée).

III.2.2.3 Incertitude sur les VLEP

Pour les 618 substances comportant au moins une VLEP, l'incertitude entourant chaque valeur a été définie par une distribution lognormale d'écart-type géométrique $ETG_{intra} = 2,9$, représentant la variabilité des VLEPs pour une même substance. Cette valeur correspond à $R_{90/10} = 9,3$.

Tel que décrit à la section II.3.1, l'incertitude pour les VLEPs prédites à partir de valeurs toxicologiques a été définie comme suivant une distribution lognormale caractérisée par un écart-type géométrique égal à $\exp(\sigma)$, σ étant l'erreur résiduelle du modèle utilisé pour la prédiction (voir tableau 2 pour les différents modèles développés et les valeurs σ associées). L'impact la non prise en compte du terme d'erreur associé à la valeur des prédicteurs (équation 9) sur a été analysé pour le modèle des DL50 orales en calculant le terme d'ajustement pour chaque substance et a montré ce terme est inférieur à 1.009 dans 99% des cas avec une valeur maximale à 1.012.

Afin d'illustrer la différence entre l'incertitude entourant chaque valeur selon l'approche employée par comparaison à la variabilité des VLEP entre les substances, nous avons calculé, pour chaque type de d'approche employée pour obtenir une VLEP finale, le ratio $R_{90/10}$ (Tableau 3). L'incertitude additionnelle causée par la modélisation est clairement illustrée au tableau 3, avec des valeurs de $R_{90/10}$ entre 200 et 500 pour les VLE prédites par rapport à 9 pour les VLE existantes. Le tableau 3 montre que les VLEP prédites à partir des modèles de régression sont beaucoup moins variables que les VLEP existantes, mais que chaque valeur est associée à une incertitude bien supérieure.

Tableau 3 : Incertitude entourant chaque VLEP et variabilité des VLEPs finales suivant l'approche employée

Approche	n (A)	R _{90/10} de la distribution des VLEPs finales	R _{90/10} de l'incertitude entourant chaque valeur
VLEP calculée	618	2076	9.3
Aigue - Intraveineuse	185	35	326
Aigue – Sous-cutanée	57	18	248
Aigue - Cutanée	181	14	209
Aigue – Intra-péritonéale	178	14	310
Aigue – Orale	321	10	443
Chronique - Orale	40	4	517
Chronique - Cutanée	3	4	221

(A) Nombre de substances pour laquelle l'approche sélectionnée a été employée pour obtenir une VLE

III.3 Estimation et incertitude sur le DHR

III.3.1 Distribution des valeurs DHR obtenues

La valeur de DHR a été calculée à partir des équations 1 et 2 selon un scénario d'exposition de 2 mains durant 8 heures dans le cas des liquides et solides, et de la surface entière du corps durant 8 heures pour les gaz. Le calcul a pu être effectué pour 1215 substances associées à une VLEP calculée ou prédite et dont la masse moléculaire et la constante de partition octanol-eau étaient conformes aux limites de validité recommandées par Vecchia et Bunge⁽³⁴⁾. Le tableau 4 présente les valeurs de DHR obtenues pour ces, avec stratification par état physique et méthode d'obtention de la VLEP. Dans l'outil UPERCUT, le scénario d'exposition (durée / surface exposée) est sélectionné par l'utilisateur.

Tableau 4 : données descriptives du DHR pour un scénario 2 mains/8 heures pour les liquides et solides et corps entier/8 heures pour les gaz

Approche d'estimation de la VLEP	Liquides et solides			Gaz		
	N (A)	DHR médian	DHR R _{90/10} (B)	n	DHR médian	DHR R _{90/10}
VLEP calculée	551	2.54	10878	57	9.00E-04	7040
Aigue - Intraveineuse	115	1.12	7190	1	8.60E-05	1
Aigue – Sous-cutanée	45	1.77	1103	0	NA	NA
Aigue - Cutanée	133	0.81	2132	0	NA	NA
Aigue – Intra-péritonéale	128	0.39	4391	1	1.01E-04	1
Aigue – Orale	224	0.26	1241	2	1.09E-03	8
Chronique - Orale	18	0.13	488	0	NA	NA
Chronique - Cutanée	1	0.16	10	0	NA	NA

(A) Nombre de substances pour lesquelles l'approche sélectionnée a été utilisée pour obtenir une VLEP

(B) R_{90/10} illustrant la variabilité des valeurs de DHR à travers les n agents

Afin de donner une référence à laquelle comparer la valeur calculée de DHR, nous avons considéré la recommandation du comité SCOEL de l'Union Européenne qui considère significative la voie cutanée lorsque la dose correspondance approche 10% de la dose correspondant à l'inhalation (soit $DHR=0.1$). En considérant un scénario d'exposition de 8 heures et deux mains, 306 substances correspondraient à un DHR plus faible que 0.1 et 909 à un DHR supérieur à 0.1. Il est possible d'utiliser des scénarios extrêmes pour identifier des substances qui seraient ou non associées à un risque potentiel selon le critère SCOEL quel que soit le scénario d'exposition. Ainsi, 542 substances possèdent un DHR supérieur à 0.1 avec un scénario minimal de 30 min./deux mains, alors que 101 possèdent un DHR inférieur à 0.1 avec un scénario maximal de 8 heures/corps entier. Il est à noter que 50 des 59 gaz de notre banque de données correspondent à un $DHR < 0.1$ pour une exposition 8 heures.

III.3.2 Incertitude entourant les valeurs DHR

Pour chacune des 1215 substances pour laquelle le calcul était possible, 500 000 valeurs de DHR ont été obtenues à partir des valeurs simulées pour les paramètres décrits dans les sections précédentes et pour un scénario d'exposition 2 mains / 8 heures. Pour les substances associées à une VLEP calculée ($n=551$), les écart-type géométriques d'incertitude variaient entre 7,4 et 14,0 (médiane 8,2). La valeur médiane (8,2) correspond à une valeur $R_{10/90}$ de 220. Pour les substances associées à une VLEP prédite ($n=664$), les écart-type géométriques d'incertitude variaient entre 7,4 et 31,5 (médiane 20,5). La valeur médiane (20,5) correspond à une valeur $R_{10/90}$ de 2302.

L'incertitude entourant le calcul du DHR est considérable. Ainsi les bornes supérieures et inférieures d'un intervalle de confiance à 80% sont en moyenne éloignées l'une de l'autre d'un facteur 220 lorsqu'on dispose d'une VLEP, et de 2300 lorsqu'on doit effectuer une prédiction au moyen de valeur de toxicité animale. Cette incertitude doit être prise en compte lorsqu'on tire des conclusions à partir du DHR estimé. En particulier, elle mitige dans une mesure importante le portrait dressé à la section précédente. Ainsi, si l'on requiert que la borne supérieure de confiance à 80% soit inférieure au seuil de 0,1 du SCOEL comme critère décisionnel, le scénario d'exposition standard permet de conclure à l'absence de risque pour 85 au lieu des 306 substances de la section III.3.1. Dans l'autre sens, on conclura avec certitude à un DHR supérieur à 0.1 pour 445 au lieu de 909 substances. Pour ce qui est des cas extrêmes, on obtient pour le scénario maximal un DHR inférieur à 0,1 avec certitude pour 21 au lieu de 101 substances, et pour le scénario minimal un DHR supérieur à 0,1 pour 164 au lieu de 542 substances.

Dans l'outil Web, l'incertitude est présentée sous forme graphique par une distribution entourant la valeur estimée. En fonction de la position du DHR par rapport aux valeurs seuil de 10% et 100% de la dose d'exposition à la VLEP, l'utilisateur se voit présenter la probabilité que le DHR soit supérieur ou inférieur au seuil d'intérêt. La valeur par défaut du seuil est de 100% de la dose inhalatoire. Il passe à 10% uniquement lorsque l'utilisateur clique sur une option indiquant qu'il pense qu'il y a exposition simultanée par inhalation. Ainsi, sans présence d'exposition inhalatoire, on compare directement la dose potentielle cutanée à la dose de référence ; Lorsqu'il est supposé une exposition additionnelle par inhalation, on compare la dose potentielle cutanée à 10% de la dose de référence pour tenir compte de la voie d'exposition supplémentaire. Nous avons préféré cette approche à un calcul plus complexe nécessitant une estimation de la concentration d'exposition par inhalation car la complexité additionnelle nécessaire nous paraissait superflue compte tenue de l'incertitude importante associée à notre indice de danger.

IV Discussion

Nous avons élaboré un outil d'analyse de danger chimique systémique associé à l'exposition par voie cutanée. Ainsi que nous l'avons souligné dans l'introduction de ce document, les intervenants en santé au travail disposent à l'heure actuelle de peu d'outils dans ce domaine. Nos travaux antérieurs ont mis en évidence les faiblesses des systèmes existants, en particulier les mentions de pénétration cutanée, comme indice de danger. De plus les différentes alternatives proposées, qui incluent la toxicité animale et les modèles QSAR, ne peuvent pas non plus être utilisés de façon systématique. Dans le premier cas, l'absence de toxicité aiguë animale ne peut être utilisée pour conclure à une absence de risque. Dans le second cas les modèles QSAR de prédiction de la pénétration cutanée semblent encore trop rudimentaires pour être utilisés directement pour l'analyse de risque^(43,44). Il existe à l'heure actuelle un élan scientifique visant à améliorer cet état de chose. La tenue annuelle du congrès Occupational and Environmental Exposure of Skin to Chemicals (OEESC) en témoigne. De plus, le NIOSH vient de publier un document de référence explicitant en détails la nouvelle stratégie de cette institution pour attribuer des mentions de pénétration cutanée. Les mentions du NIOSH comportent maintenant en particulier une précision sur la nature du risque causé par l'exposition cutanée⁽¹⁰⁾. Finalement, un certain nombre de substances ont été identifiées comme devant faire l'objet de tests de perméation in vitro ou in vivo pour préciser leur potentiel de pénétration cutanée de façon prioritaire⁽⁴⁵⁾. Ces développements indiquent que le compendium d'information à la disposition des hygiénistes devrait progresser de façon significative à moyen terme.

La force principale de l'outil informatique que nous avons créé est qu'il répond au besoin actuel des hygiénistes. Lors du congrès OEESC 2009, alors que la plupart des présentations résumaient des travaux de recherche mécanistique sur la pénétration cutanée, essentielle pour le long terme, un spectateur qui s'est identifié comme hygiéniste a fait la remarque suivante : 'tout ceci est très important mais j'ai besoin d'aide maintenant'. L'outil que nous avons créé répond à cette attente. Il repose principalement sur le transfert d'informations provenant de diverses sources: à ce titre il ne peut être plus 'valide' ou 'précis' qu'elles ne le sont individuellement, si ce n'est qu'il présente un portrait global de tout ce qui est disponible. Ainsi, les indices tels que les phrases de risque basées sur la toxicité animale sont limités par les questions d'extrapolation toxicocinétique et toxicodynamique à l'humain et des différences entre effets chroniques et aigus. Les modèles QSAR que nous utilisons pour dériver le DHR sont basés sur une équation élaborée à partir d'une petite centaine de substances. Le scénario d'exposition utilisé pour dériver le DHR suppose une exposition à une solution aqueuse saturée du contaminant, qui est probablement rarement effective, en particulier dans le cas des solides qu'il faut supposer dissouts dans la sueur. Finalement, nous n'avons pas pu prendre en compte les variations démontrées de pénétration percutanée en fonction de la localisation sur le corps de l'exposition ou de l'état de la peau (par ex. irritée, hydratée, sèche...). Nous présentons donc une série d'informations qui sont toutes individuellement de valeur limitée pour identifier un risque chimique potentiel de nature cutanée. Présentées sous forme synthétique, elles fournissent néanmoins à l'hygiéniste le portrait de ce qui est disponible pour former la base de son évaluation. Finalement, le développement d'une approche probabiliste permettant d'entourer le calcul de notre indice de danger (DHR) représente une contribution originale de notre groupe de recherche. Pour la première fois, l'imprécision intrinsèque du DHR n'est pas uniquement mentionnée comme devant prise en compte, elle est estimée de façon quantitative et semble plausible en regard des comparaisons effectuées avec les données EDETOX.

En conclusion, les travaux de ce projet s'inscrivent dans un effort de transfert des connaissances actuelles dans le domaine du risque chimique cutané vers la communauté de pratique de l'hygiène du

travail. La plateforme que nous avons bâtie se prête à de futurs développements qui pourraient inclure de nouveaux modèles de prédiction de la pénétration cutanée. Une étude de validation d'UPERCUT à partir d'études publiées d'analyse de risque associée à la pénétration cutanée est également en cours et sera présenté au congrès 2013 Occupational and Environmental Exposure of Skin to Chemicals (OEESC). Un projet de grand intérêt pour la communauté de santé au travail serait l'incorporation à notre outil de la possibilité d'évaluer des mélanges. L'outil Mixi développé à l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) par Vyskocil et coll. permet d'évaluer les interactions toxicodynamiques des substances chimiques et pourrait être utilisé ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Il resterait à élaborer un modèle de prédiction des interactions entre produits chimiques pour l'absorption cutanée.

VIII. Références

- 1 **Boeniger, M.F.:** The significance of skin exposure. *Annals of Occupational Hygiene* 47(8): 591-593 (2003).
- 2 **Fenske, R.A.:** Invited editorial : Dermal exposure - a decade of real progress. *Annals of Occupational Hygiene* 44(7): 489-491 (2000).
- 3 **Simple, S.:** Dermal exposure to chemicals in the workplace: just how important is skin absorption. *Occupational and Environmental Medicine* 61: 376-382 (2004).
- 4 **Schneider, T., R. Vermeulen, D. Brouwer, J.W. Cherrie, H. Kromhout, and C.L. Fogh:** Conceptual model for assessment of dermal exposure. *Occupational and Environmental Medicine* 56: 765-773 (1999).
- 5 **Oppl, R., F. Kalberlah, P.G. Evans, and J. Van Hemmen:** A toolkit for dermal risk assessment and management: an overview. *Annals of Occupational Hygiene* 47(8): 629-640 (2003).
- 6 **Van-Wendel-De-Joode, B., D. Brouwer, R. Vermeulen, J. Van Hemmen, D. Heederick, and H. Kromhout:** DREAM: A method for semi-quantitative dermal exposure assessment. *Annals of Occupational Hygiene* 47(1): 71-87 (2003).
- 7 **ten Berge, W.:** A simple dermal absorption model: Derivation and application. *Chemosphere* 75(11): 1440-1445 (2009).
- 8 **Nielsen, J.B., and P. Grandjean:** Criteria for skin notation in different countries. *American Journal of Industrial Medicine* 45(3): 275-280 (2004).
- 9 **Sartorelli, P., H.W. Ahlers, K. Alanko, C. Chen-Peng, J.W. Cherrie, H. Drexler et al.:** How to improve skin notation. Position paper from a workshop. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 49(3): 301-307 (2007).
- 10 **National Institute for Occupational Safety and Health:** "Current intelligence bulletin 61 A strategy for assigning NIOSH skin notations". Cincinnati, OH: Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, 2010.
- 11 **Dotson, G.S., C.P. Chen, B. Gadagbui, A. Maier, H.W. Ahlers, and T.J. Lentz:** The evolution of skin notations for occupational risk assessment: A new NIOSH strategy. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 61(1): 53-62 (2011).
- 12 **Walker, J.D., R. Rodford, and G. Patlewicz:** Quantitative structure-activity relationships for predicting percutaneous absorption rates. *Environmental Toxicology and Chemistry* 22(8): 1870-1884 (2003).
- 13 **de Cock, J., H. Kromhout, D. Heederik, and J. Burema:** Experts' subjective assessment of pesticide exposure in fruit growing. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 22(6): 425-432 (1996).
- 14 **Fiserova-Bergerova, V.:** Relevance of occupational skin exposure. *Annals of Occupational Hygiene* 37(6): 673-685 (1993).
- 15 **Fiserova-Bergerova, V., J.T. Pierce, and P.O. Droz:** Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *American Journal of Industrial Medicine* 17: 617-635 (1990).
- 16 **Czerczak, S., and M. Kupczewska-Dobcka:** Assignment of skin notation for maximum allowable concentration (MAC) list in Poland. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 17(3): 187-199 (2002).
- 17 **Kennedy, G.L., W.J. Brock, and A.K. Banerjee:** Assignment of skin notation for threshold limit values for chemicals based on acute dermal toxicity. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 8(1): 26-30 (1993).

- 18 **Kupczewska-Dobcka, M., and S. Czerczak:** The skin notation in the MAC list and classification of dangerous chemicals. *International Journal Of Occupational and Environmental Health* 19(2): 84-91 (2006).
- 19 **Schuhmacher-wolz, U., F. Kalberlah, R. Oppl, and J. Van Hemmen:** A toolkit for dermal risk assessment : toxicological approach for hazard characterization. *Annals of Occupational Hygiene* 47(8): 641-652 (2003).
- 20 **Chen, C.P., M.F. Boeniger, and H.W. Ahlers:** Use of dermal LD(50) as a criterion for skin notation.[comment]. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 18(3): 154-155 (2003).
- 21 **Lavoué, J., A. Milon, and P.O. Droz:** Comparison of Indices Proposed as Criteria for Assigning Skin Notation. *Annals of Occupational Hygiene* 52(8): 747-756 (2008).
- 22 **Chen, C.P., H.W. Ahlers, G.S. Dotson, Y.C. Lin, W.C. Chang, A. Maier et al.:** Efficacy of predictive modeling as a scientific criterion in dermal hazard identification for assignment of skin notations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 61(1): 63-72 (2011).
- 23 **ACGIH:** *TLVs and BEIs Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents / Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2010.
- 24 **Deutsche Forschungsgemeinschaft:** *List of MAK and BAT values 2009*: Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area 2009.
- 25 **Eaton, D.L., and C.D. Klaassen:** Principles of toxicology. In *Casarett & Doull's toxicology*, C.D. Klaassen (ed.). New York, NY: Mc Graw-Hill, 1996.
- 26 **Magnusson, B.M., W.J. Pugh, and M.S. Roberts:** Simple rules defining the potential of compounds for transdermal delivery or toxicity. *Pharmaceutical Research* 21(6): 1047-1054 (2004).
- 27 **Fenske, R.A., and J.L. Perkins:** Dermal exposure assessment. In *Modern industrial hygiene volume 2*, J.L. Perkins (ed.), pp. 463-494. Cincinnati, OH: ACGIH, 2003.
- 28 **NIOSH:** "Current intelligence bulletin 61 A strategy for assigning NIOSH skin notations." Cincinnati, OH: Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health,, 2010.
- 29 **Paustenbach, D., and J.L. Perkins:** Health risk assessment and the practice of industrial hygiene. In *Modern Industrial Hygiene Volume 2*, pp. 553-614. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2003.
- 30 **Cronin, M.T., and J. Riviere:** The prediction of skin permeability using quantitative structure-activity relationship methods. In *Dermal absorption models in toxicology and pharmacology*, pp. 113-134. Boca Raton,FL: Taylor & Francis, 2006.
- 31 **Degim, I.T.:** New tools and approaches for predicting skin permeability. [Review] [63 refs]. *Drug Discovery Today* 11(11-12): 517-523 (2006).
- 32 **Moss, G.P., J.C. Dearden, H. Patel, and M.T. Cronin:** Quantitative structure-permeability relationships (QSPRs) for percutaneous absorption. [Review] [133 refs]. *Toxicology in vitro* 16(3): 299-317 (2002).
- 33 **Wilschut, A., W.F. ten Berge, P.J. Robinson, and T.E. McKone:** Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30(7): 1275-1296 (1995).
- 34 **Vecchia, B., A.L. Bunge, R.H. Guy, and J. Hadgraft:** Skin absorption databases and predictive equations. In *Transdermal drug delivery*, pp. 57-141. New York,NY: Marcel Dekker, 2003.
- 35 **Schenk, L., S.O. Hansson, C. Ruden, and M. Gilek:** Occupational exposure limits: A comparative study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 50(2): 261-270 (2008).
- 36 **Pinheiro, J.C., and D.M. Bates:** *Mixed-Effects Models in S and S-plus*. New York: Springer-Verlag, 2000.

- 37 **Suda, M., H. Tsuruta, and T. Honma:** The contribution of acute toxicity in animals to occupational exposure limits of chemical substances. *Industrial health* 37: 22-27 (1999).
- 38 **Whaley, D.A., M.D. Attfield, E.J. Bedillion, K.M. Walter, and Y. Qilong:** Regression Method to Estimate Provisional TLV/WEE-equivalent for Non-carcinogens. *Annals of Occupational Hygiene* 44(5): 361-374 (2000).
- 39 **Lavoué, J., R. Vincent, and M. Gérin:** Formaldehyde exposure in U.S. Industries from OSHA air sampling data. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 5(9): 575-587 (2008).
- 40 **Neter, J., M. Kutner, C.J. Nachtsheim, and W. Wasserman:** *Applied Linear Statistical Models*. New York, NY: WCB McGraw-Hill, 1996.
- 41 **Marino, D.J.:** Variability in physical constant parameter values from standard data sources and the implication of this variability for risk analysis. *Risk Analysis* 26(2): 555-572 (2006).
- 42 **Williams, F.M.:** EDETOX. Evaluations and predictions of dermal absorption of toxic chemicals. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 77(2): 150-151 (2004).
- 43 **Boogaard, P.J.:** Getting under the skin. *Human & Experimental Toxicology* 27(3): 267-268 (2008).
- 44 **Bouwman, T., M.T. Cronin, J.G.M. Bessems, and J.J. Van de Sandt:** Improving the applicability of (Q)SARs for percutaneous penetration in regulatory risk assessment. *Human & Experimental Toxicology* 27(3): 269-276 (2008).
- 45 **Fasano, W., and J.N. McDougal:** In vitro dermal absorption rate testing of certain chemicals of interest to the Occupational Safety and Health Administration: Summary and evaluation of USEPA's mandated testing. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51: 181-194 (2008).
- 46 **Fiala, Z., A. Vyskocil, F. Lemay, J. Kremlacek, L. Borska, D. Drolet et al.:** Occupational health risk evaluation of exposure to mixtures of chemicals. *Toxicology Letters* 172: S115-S115 (2007).
- 47 **Vyskocil, A., D. Drolet, C. Viau, F. Lemay, G. Lapointe, R. Tardif et al.:** A database for the assessment of potential interactive effects of chemical mixtures at workplace. *Toxicology Letters* 158: S75-S75 (2005).
- 48 **Vyskocil, A., D. Drolet, C. Viau, F. Lemay, G. Lapointe, R. Tardif et al.:** A web tool for the identification of potential interactive effects of chemical mixtures. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 4(4): 281-287 (2007).

Annexe I : Critères d'application du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques

Tableau 1 : Critères de classification des substances en fonction des données toxicologiques chez l'animal

	catégorie	1	2	3	4	5	Non catégorisé
Toxicité aiguë (mg/kg)							
	label	Mortel	Mortel	Toxique	Nocif	Peut-être nocif	
Orale		0-5	5-50	50-300	300-2000	2000-5000	>5000
Cutanée		0-50	50-200	200-1000	1000-2000	N.A .	>2000
Toxicité chronique (mg/kg/j)							
	catégorie	1		2			
	label	Risque avéré d'effets graves à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée		Risque présumé d'effets graves à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée			
Orale	Subaigue	0-30		30-300			
	Subchronique	0-10		10-100			
	Chronique	0-3		3-30			
cutanée	Subaigue	0-60		60-600			
	Subchronique	0-20		20-200			
	Chronique	0-6		6-60			

Annexe II : Surfaces des différentes parties du corps

Les surfaces utilisés dans UPERCUT et présentées ci-dessous sont tirées du tableau 9-2a (p473) de la monographie de J.L. Perkins ⁽²⁷⁾.

Partie du corps	Surface (cm²)
Tête	1180
Tronc	5690
Deux bras	2280
Deux mains	840
Deux jambes	5050
Deux pieds	1120
Surface totale	16160

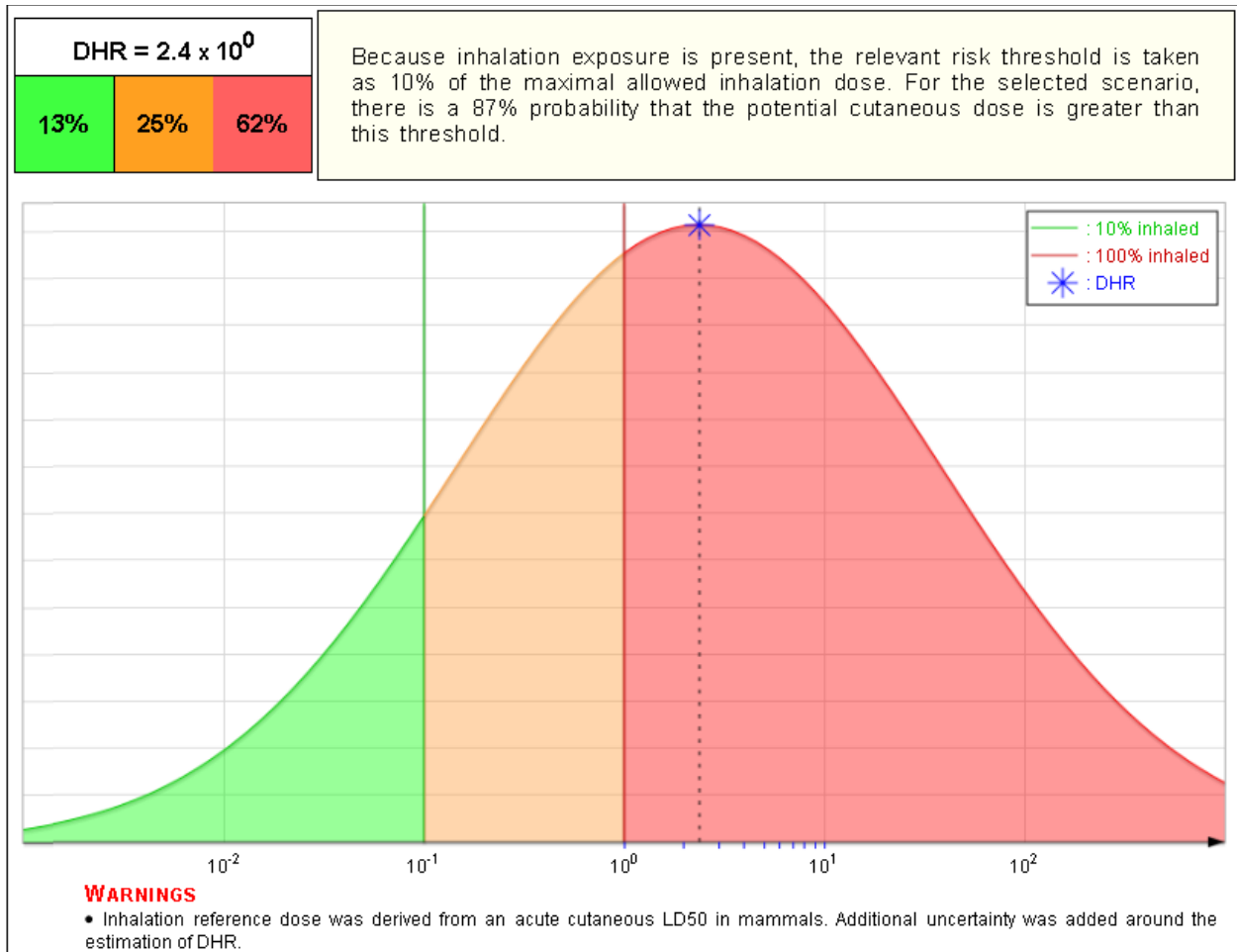
Annexe III : Illustration de l'outil UPERCUT

Nous illustrons l'utilisation d'UPERCUT au moyen de l'éther monométhyle du tri-éthylène glycol (CAS 112-50-5). Cette substance fait partie de la famille des éthers de glycol, solvants peu volatils mais souvent associés à une pénétration cutanée importante.

Nous supposons un scénario d'exposition de 60 min. avec la surface des mains et des bras exposée. Les deux figures suivantes présentent ce qui est affiché à l'écran de l'outil UPERCUT dans ce cas.

Information on the chemical substance		Exposure scenario
Select a chemical by CAS <input type="text" value="112-50-5"/> Enter a CAS number: <input type="text"/> <input type="button" value="Search for a CAS number"/> by name <input type="text" value="Triethylene glycol, monoethyl ether"/> <input type="button" value="Search in substance names"/>		Duration: <input type="text" value="60"/> minutes
Information on the chemical substance		Body parts exposed
CAS:	112-50-5	<input type="checkbox"/> Head
Risk phrases:	None	<input type="checkbox"/> Trunk
CMR:	---	<input checked="" type="checkbox"/> Left arm <input checked="" type="checkbox"/> Right arm
Skin notation (ACGIH):	---	<input checked="" type="checkbox"/> Left hand <input checked="" type="checkbox"/> Right hand
Skin notation (DE Mak):	---	<input type="checkbox"/> Left leg <input type="checkbox"/> Right leg
Dermal penetration potential:	Intermediate Magnusson group 1 : Intermediate	<input type="checkbox"/> Left foot <input type="checkbox"/> Right foot
Animal toxicity (GHS)		<input checked="" type="checkbox"/> Significant simultaneous inhalation exposure
Acute - Skin:	Not classified	
Acute - Oral:	Warning May be harmful if swallowed	
Chronic - Skin:	---	
Chronic - Oral:	Danger Fatal if swallowed	

Sur l'écran plus ci-dessus, l'intervenant se voit présenté les informations disponibles pour cette substance : la substance est présente dans la base de données du PISC mais n'a pas de phrase de risque associé, elle n'est pas dans la liste des TLV, MAK ou l'annexe de la CE. D'après la classification de Magnusson elle possède un potentiel moyen de pénétration cutanée. Basé sur les données toxicologiques dans RTECS, la substance serait classée toxique chronique et aigue dans le SGH. L'intervenant a sélectionné un scénario d'exposition en choisissant les parties du corps exposées et en rentrant la durée d'exposition. Il a dans notre exemple également activé l'option selon laquelle il considère qu'il y a exposition inhalatoire simultanée. La figure ci-dessous présente la deuxième partie de l'affichage correspondant à notre exemple.



La figure ci-dessus fournit la valeur du DHR pour le scénario choisi : 2.4, qui correspond à une dose cutanée potentielle plus de deux fois supérieure à la dose qui serait reçue par inhalation après exposition 8 heures à une valeur de référence dans l'air. La partie verte de la courbe représente la proportion de la distribution d'incertitude correspondant à DHR inférieur à 10% de la dose inhalatoire de référence. La partie orange représente la proportion de la distribution d'incertitude correspondant à DHR supérieur à 10% mais inférieur à 100% de la dose inhalatoire de référence. La partie rouge représente la proportion de la distribution d'incertitude correspondant à DHR supérieur à 100% de la dose inhalatoire de référence. Les valeurs sous les DHR fournissent les % correspondant à chaque partie de la courbe. L'utilisateur ayant sélectionné une exposition inhalatoire concomitante, nous prenons comme seuil de décision DHR=10% de la dose inhalatoire de référence. La boîte de texte fournit une interprétation de la figure : La probabilité que le DHR soit supérieur à 10% de la dose inhalatoire de référence est de 87% (somme des valeurs 25 et 62 présentées sous le DHR). Un message d'alerte prévient également l'utilisateur que la dose inhalatoire de référence a été dérivée au moyen d'une donnée toxicologique chez l'animal.

Cet exemple illustre un cas de figure pour lequel l'hygiéniste dispose de très peu d'information. En particulier, les listes MAK et TLV sont muettes. Grâce à notre outil, l'hygiéniste pourrait décider dans ce cas de conduire une étude d'exposition cutanée plus poussée, de tenter de trouver une méthode de biomonitoring, ou encore de mettre en place des moyens de protection.

Nous présentons dans les écrans plus bas un second exemple d'utilisation dans un cas où les informations sont disponibles mais contradictoires : le 2-butoxy éthanol.

Information on the chemical substance		Exposure scenario
Select a chemical by CAS: <input type="text" value="111-76-2"/> Enter a CAS number: <input type="text" value="111762"/> <input type="button" value="Search for a CAS number"/> by name: <input type="text" value="Ethanol, 2-butoxy-"/> <input type="button" value="Search in substance names"/>		
CAS: 111-76-2 Risk phrases: R21, R38 CMR: None Skin notation (ACGIH): No Skin notation (DE Mak): Yes Dermal penetration potential: High	Magnusson group 2 : Good	Duration: <input type="text" value="10"/> minutes Body parts exposed <input type="checkbox"/> Head <input type="checkbox"/> Trunk <input checked="" type="checkbox"/> Left arm <input checked="" type="checkbox"/> Right arm <input type="checkbox"/> Left hand <input type="checkbox"/> Right hand <input type="checkbox"/> Left leg <input type="checkbox"/> Right leg <input type="checkbox"/> Left foot <input type="checkbox"/> Right foot <input type="checkbox"/> Significant simultaneous inhalation exposure
Animal toxicity (GHS)		
Acute - Skin:	Danger	Toxic in contact with skin
Acute - Oral:	Danger	Toxic if swallowed
Chronic - Skin:	Danger	Fatal in contact with skin
Chronic - Oral:	Danger	Fatal if swallowed

Dans ce cas la plupart des informations sont disponibles : la phrase de risque R21 prévient d'effets toxiques aigus chez le mammifère. La substance ne fait pas partie des CMR. Selon la classification de Magnusson le potentiel de pénétration est élevé. Les classifications du SGH basées sur RTECS confirment les données de phrase de risque. Dans ce cas c'est la contradiction entre les skin notations ACGIH et MAK qui rend l'hygiéniste confus.

L'écran DHR ci-dessous montre, même pour un scénario minimal d'exposition (2 mains durant 10 min.), un DHR de 1.3 et une probabilité de 55% que le DHR soit supérieur à 1 compte tenu de l'incertitude. L'écran de la page suivante, pour lequel l'hygiéniste a sélectionné un scénario moins minimal de 2 heures / deux mains et deux bras. Montre cette fois une probabilité de DHR > 1 de 93%. Malgré l'absence de notation selon la liste ACGIH, cette situation suggère un potentiel important de toxicité causée par l'exposition cutanée.

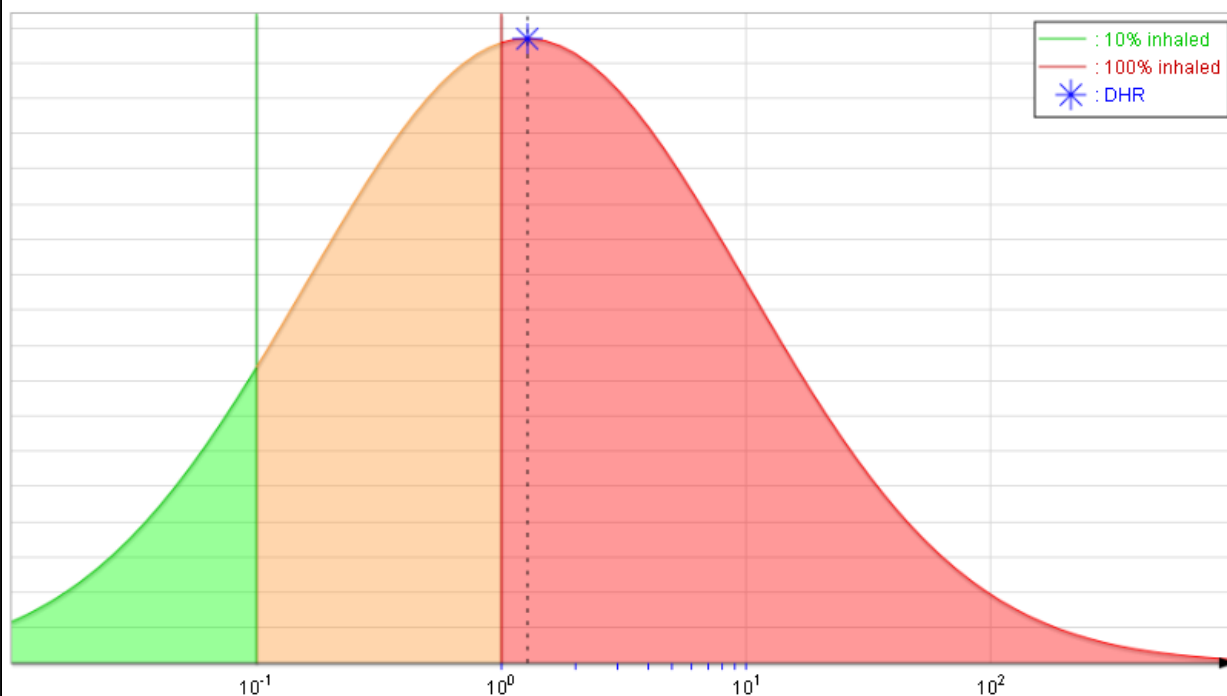
$$\text{DHR} = 1.3 \times 10^0$$

11%

34%

55%

Because inhalation exposure is absent, the relevant risk threshold is taken as 100% of the maximal allowed inhalation dose. For the selected scenario, there is a 55% probability that the potential cutaneous dose is greater than this threshold.

**WARNINGS**

- OEL is based on irritation. The reference value used to calculate the dermal hazard ratio comes from an OEL not relevant to systemic toxicity: Risk is overestimated to an unknown extent.
- Dermal penetration might be increased due to skin damage (see Risk phrase R38).

RISK PHRASES

- **R21** - Harmful in contact with skin
- **R38** - Irritating to skin

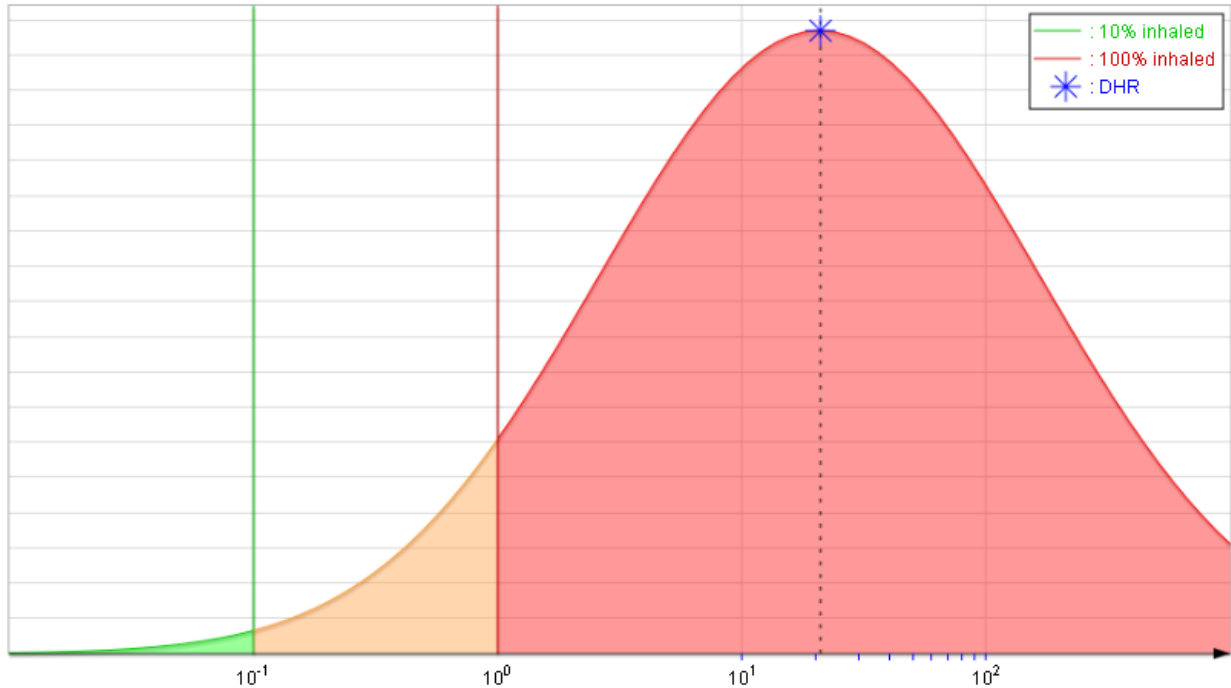
$$\text{DHR} = 2.1 \times 10^1$$

1%

7%

93%

Because inhalation exposure is absent, the relevant risk threshold is taken as 100% of the maximal allowed inhalation dose. For the selected scenario, there is a 93% probability that the potential cutaneous dose is greater than this threshold.

**WARNINGS**

- OEL is based on irritation. The reference value used to calculate the dermal hazard ratio comes from an OEL not relevant to systemic toxicity. Risk is overestimated to an unknown extent.
- Dermal penetration might be increased due to skin damage (see Risk phrase R38).

RISK PHRASES

- **R21** - Harmful in contact with skin
- **R38** - Irritating to skin

Annexe IV : Statistiques descriptives sur les données physico-chimiques, toxicologiques, et les VLEP des agents présents dans UPERCUT

Tableau 1 : Statistiques descriptives des constantes physico-chimiques de la banque de données des 1686 substances d'UPERCUT

	min	1 ^{er} quartile	médiane	3 ^{ième} quartile	Max	n.est(A)	n.exp(B)	n.ext (C)
Henri Atm.m ³ .mol ⁻¹ (gaz seulement)	1.56 ^e -9	0.00795	0.0736	0.361	5.59	38(D)	29	0
Mass Moléculaire (g/mol)	16.043	114.15	156.27	230.31	1165.1	N.A	N.A	N.A
Solubilité (mg/L)	4.5 ^e -16	54.26	2000	80000	6535000	708	971	7
Log(Kow)	-18.8	0.26	1.81	3.32	17.68	882	798	6
Pvap (mmHg)	9.68e-025	3.37 ^e -008	0.013	1.97	531000	773	728	185

- (A) Nombre d'agents dans PHYSPROP pour lesquels la valeur était associée à l'indication 'valeur estimée par modélisation QSAR'
 (B) Nombre d'agents dans PHYSPROP pour lesquels la valeur était associée à l'indication 'valeur expérimentale'
 (C) Nombre d'agents dans PHYSPROP pour lesquels la valeur était associée à l'indication 'valeur extrapolée à partir de conditions de température non standard'
 (D) La constante de Henri n'a été recherchée dans PHYSPROP que pour les gaz

Tableau 2 : Statistiques descriptives des valeurs de toxicité animale aiguë (DL50) dans la banque de données des 1686 substances d'UPERCUT

	Toxicité orale	Toxicité cutanée	Toxicité intra-péritonéale	Toxicité sous-cutanée	Toxicité intraveineuse
N (A)	1446	740	722	264	330
Minimum (mg/kg)	0.05	0.75	0.07	0.28	0.20
1er quartile (mg/kg)	410	990	100	179	48.5
Médiane (mg/kg)	1534	2800	300	863	133
3ième quartile (mg/kg)	3730	5660	930	2925	484
Maximum (mg/kg)	64000	43000	97500	65000	15000
N(>X) (B)	109	252	17	14	3
fourchette(>X) (C)	2000-64000	2000-23700	2000-79500	2000-5020000	2000-7200
Animal majoritaire(%)	Rat (57%)	Lapin (71%)	Souris (64%)	Souris (55%)	Souris (58%)
2nd animal majoritaire (%)	Souris (28%)	Rat (19%)	Rat (30%)	Rat (35%)	Rat (23%)
3^{ième} animal majoritaire (%)	Cochon d'inde (5%)	Cochon d'inde (5%)	Lapin(2%)	Lapin (4%)	Lapin (13%)

- (A) Nombre de substances pour lesquelles au moins une valeur était retrouvée dans RTECS
 (B) Nombre d'agents pour lesquels la valeur était rapportée comme 'supérieure à X'
 (C) Fourchette des valeurs X pour les agents pour lesquels la valeur était rapportée comme 'supérieure à X'

Tableau 3 : Statistiques descriptives des valeurs de toxicité animale chronique (LOAEL) dans la banque de données des 1686 substances d'UPERCUT

	Toxicité orale	Toxicité cutanée
N (A)	702	127
Min (mg/kg/day)	2.06 ^e -5	0.02
1er quartile (mg/kg/day)	3.41	31
Médiane (mg/kg/day)	47	200
3ième quartile (mg/kg/day)	289	774
Max (mg/kg/day)	195000	10500
Animal majoritaire (%)	Rat (77%)	Rat (38%)
2nd animal majoritaire (%)	Souris (9%)	Lapin (31%)
3^{ième} animal majoritaire (%)	Chien (5%)	Souris (5%)
% subaigu	34%	61%
% sub-chronique	19%	12%
% chronique	48%	28%

(A) Nombre de substances pour lesquelles au moins une valeur était retrouvée dans RTECS

Tableau 4 : synthèse des valeurs limite d'exposition dans la banque de donnée de travail

	2009 MAK (A)	2010 TLV (B)	2007 OSHA PEL (C)	2007 NIOSH REL (D)	International OELs (E)
Nombre de valeurs	245	411	245	295	4593
Min (mg/m³)	0.023	0.0005	0.05	0.003	0.001
25th (mg/m³)	3.2	1	5	0.5	2
Médiane(mg/m³)	25	10	45	5	15
75th (mg/m³)	189	147	435	50	150
Max (mg/m³)	9018	9018	9000	5000	17500
Base VLEP = irritation	110	216	N.A	N.A	N.A
Base VLEP = autre	133	189	N.A	N.A	N.A
Base VLEP = inconnu	2	33	N.A	N.A	N.A
Skin notation (F)	187	158	N.A	N.A	N.A

(A) Maximale Arbeitsplatz Konzentration du Deutsche Forschungsgemeinschaft

(B) Threshold Limit Values de l' American Conference of Governmental Industrial Hygienists

(C) Permissible exposure limits de l'Occupational Safety and Health Administration

(D) Recommended Exposure Limits du National Institute for Occupational Safety and Health

(E) Plusieurs valeurs existent pour chaque substance dans ces données, correspondant aux différent pays ayant émis une VLEP

(F) Pour les MAK et TLV, ces nombres incluent également les substances ne possédant pas de valeur limite, mais une skin notation

Annexe V : Tableaux détaillés des résultats de la prédiction de VLEP à partir de valeurs de toxicité animale

Tableau 1 : Corrélation de Pearson entre les données de toxicité animale et différents sous-ensembles de VLEP exprimées en mg/m³

Type de toxicité	VLEP calculées (A)		TLV 2010 (B)		TLV 2010 (basées sur des effets systémiques) (B)		MAK 2009 (C)		MAK 2009 (basées sur des effets systémiques) (C)	
	Pearson	n (D)	Pearson	n (D)	Pearson	n (D)	Pearson	n (D)	Pearson	n (D)
Aigue – Orale	0.51	520	0.57	345	0.63	153	0.59	204	0.68	101
Aigue - Cutanée	0.57	255	0.60	176	0.65	82	0.60	106	0.66	48
Aigue – Intra-péritonéale	0.54	321	0.64	226	0.65	97	0.53	141	0.54	75
Aigue – Sous-cutanée	0.64	137	0.72	97	0.78	51	0.69	63	0.70	40
Aigue - Intraveineuse	0.68	141	0.68	108	0.71	55	0.67	73	0.65	45
Chronique - Orale	0.35	341	0.39	241	0.54	115	0.39	147	0.53	85
Chronique - Cutanée	0.62	76	0.63	56	0.70	31	0.67	39	0.41	20

(A) VLEP calculée à partir d'un modèle à effet aléatoire

(B) Threshold Limit Values de l' American Conference of Governmental Industrial Hygienists

(C) Maximale Arbeitsplatz Konzentration du Deutsche Forschungsgemeinschaft

(D) Nombre de substances pour lesquelles les deux séries de données sont disponibles

Tableau 2 : Comparaison des prédictions entre les différents modèles de prédiction de VLEP

Type de toxicité	Type de VLEP	Niveaux médians relatifs des prédictions (A)	Niveaux médians relatifs des VLEPs (B)
Aigue - Intraveineuse	VLEP calculées	100% (196) (C)	100% (33) (D)
	2010 TLV, base effets systémiques	57%	105%
	2009 MAK, base effets systémiques	127%	121%
Aigue – Sous-cutanée	VLEP calculées	100% (112)	100% (29)
	2010 TLV, base effets systémiques	62%	97%
	2009 MAK, base effets systémiques	112%	120%
Aigue - Cutanée	VLEP calculées	100% (232)	1005 (38)
	2010 TLV, base effets systémiques	36%	103%
	2009 MAK, base effets systémiques	89%	121%
Aigue – Intra-péritonéale	VLEP calculées	100% (397)	100% (52)
	2010 TLV, base effets systémiques	62%	108%
	2009 MAK, base effets systémiques	99%	108%
Aigue – Orale	VLEP calculées	100% (817)	100% (73)
	2010 TLV, base effets systémiques	75%	110%
	2009 MAK, base effets systémiques	230%	108%
Chronique - Orale	VLEP calculées	100% (357)	100% (60)
	2010 TLV, base effets systémiques	96%	108%
	2009 MAK, base effets systémiques	323%	113%
Chronique - Cutanée	VLEP calculées	100% (50)	100% (13)
	2010 TLV, base effets systémiques	26%	97%
	2009 MAK, base effets systémiques	93%	97%

(A) Médiane des ratios (VLEP prédite à partir des VLEP de type X / VLEP prédite à partir des VLEP calculées)

(B) Médiane des ratios (VLEP de type X / VLEP calculée)

(C) Nombre de substances possédant une valeur toxicologique pour le type de toxicité sélectionné, et donc pour lesquelles une prédiction pouvait être effectuée pour chaque modèle (VLEP calculées, TLV, MAK)

(D) Nombre de substances une valeur toxicologique pour le type de toxicité sélectionné, ainsi qu'une VLEP calculée, une TLV basée sur des effets systémiques, et une MAK basée sur des effets systémiques