

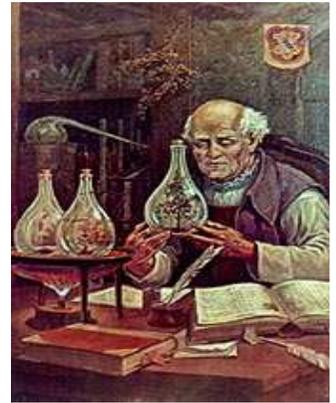
# Eléments de Toxicologie

## Utiles à l'Hygiéniste

Sofhyt Webinaire- 22 octobre 2021

Anne NICOLAS

# Toxicologie



Effets nocifs, « toxiques » pour êtres vivants

Toute substance est un toxique potentiel

Définition longtemps considérée  
une simple affaire de dose

# La Toxicologie: de multiples domaines



?



# Origine des risques en Toxicologie: substances

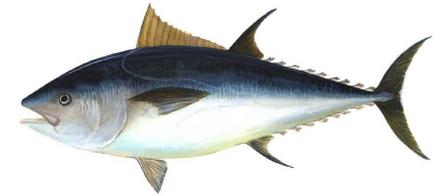
- Substances naturelles  
Radon, minerais, charbon, plantes, champignons
- Substances produites par l'Homme (industrielles)  
Métallurgie, plasturgie, pétrochimie, pharmaceutiques ,pesticides...
- Rejets sol, eau, air , biotransformés ou non  
catalyseur Oxyde mercure => méthylmercure neurotoxique
- Substances pharmaceutiques
- Drogues naturelles ou synthétiques

....

## Impacts toxicologiques sur le vivant

- Pollution Air, Sol, eau => exposition populations locales

- Chaine alimentaire => bioaccumulation



- Règne animal => 1<sup>ers</sup> indicateurs d'effets perturbateurs endocriniens  
=> diminution d'espèces (abeilles)
- Règne végétal => bioaccumulation (lichens)

# Origine des risques en Toxicologie: procédés

Affaire de procédé et de quantité (dimension industrielle):

Bois => poussières

Blé, céréales => farine

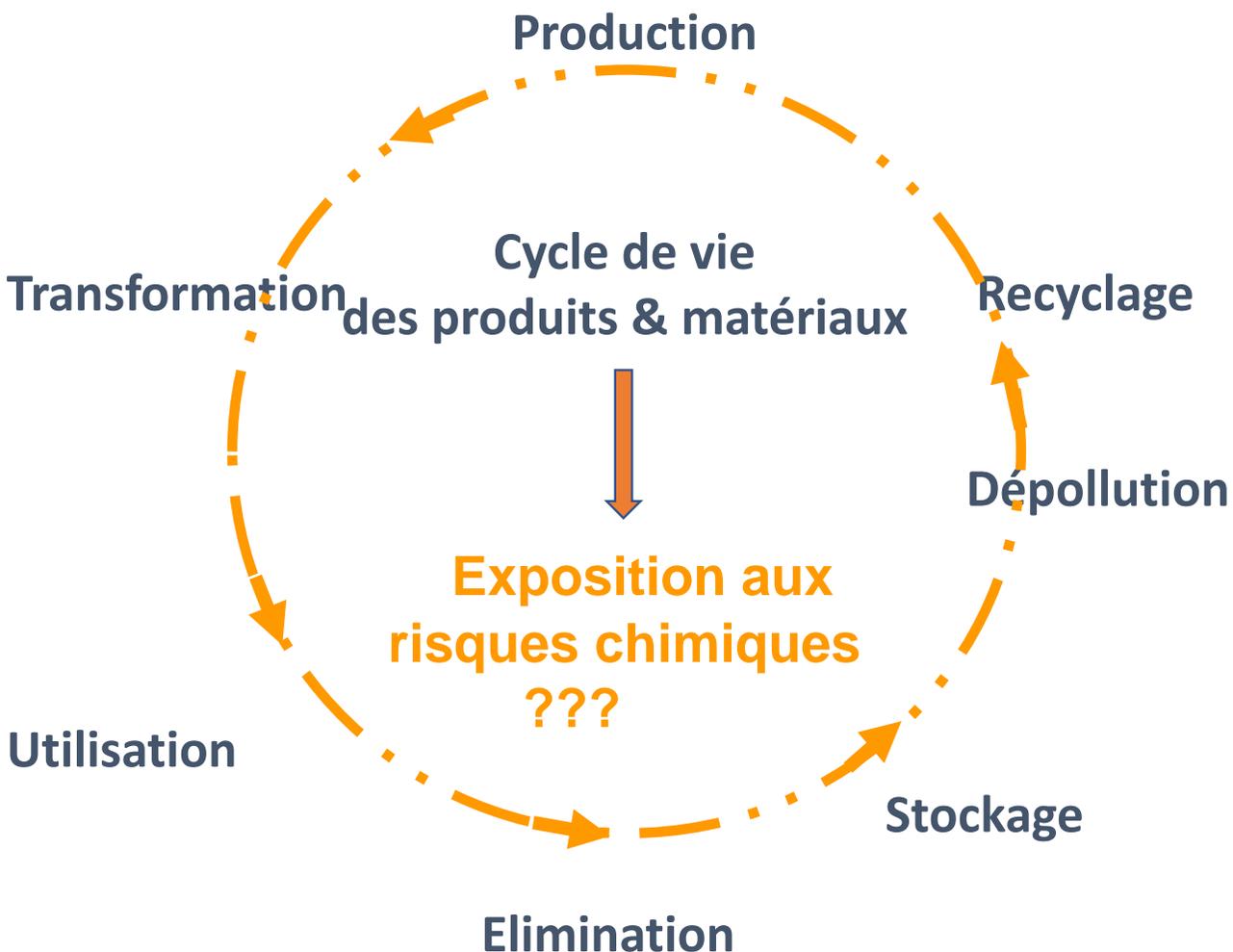
Raffinage pétrolier => pétrochimie

Métaux => électrolyse, soudage, traitement thermique

+ génération d'autres formes métalliques (Oxydes, sels ?)

d'autres composés (gaz, brouillard, aérosol)

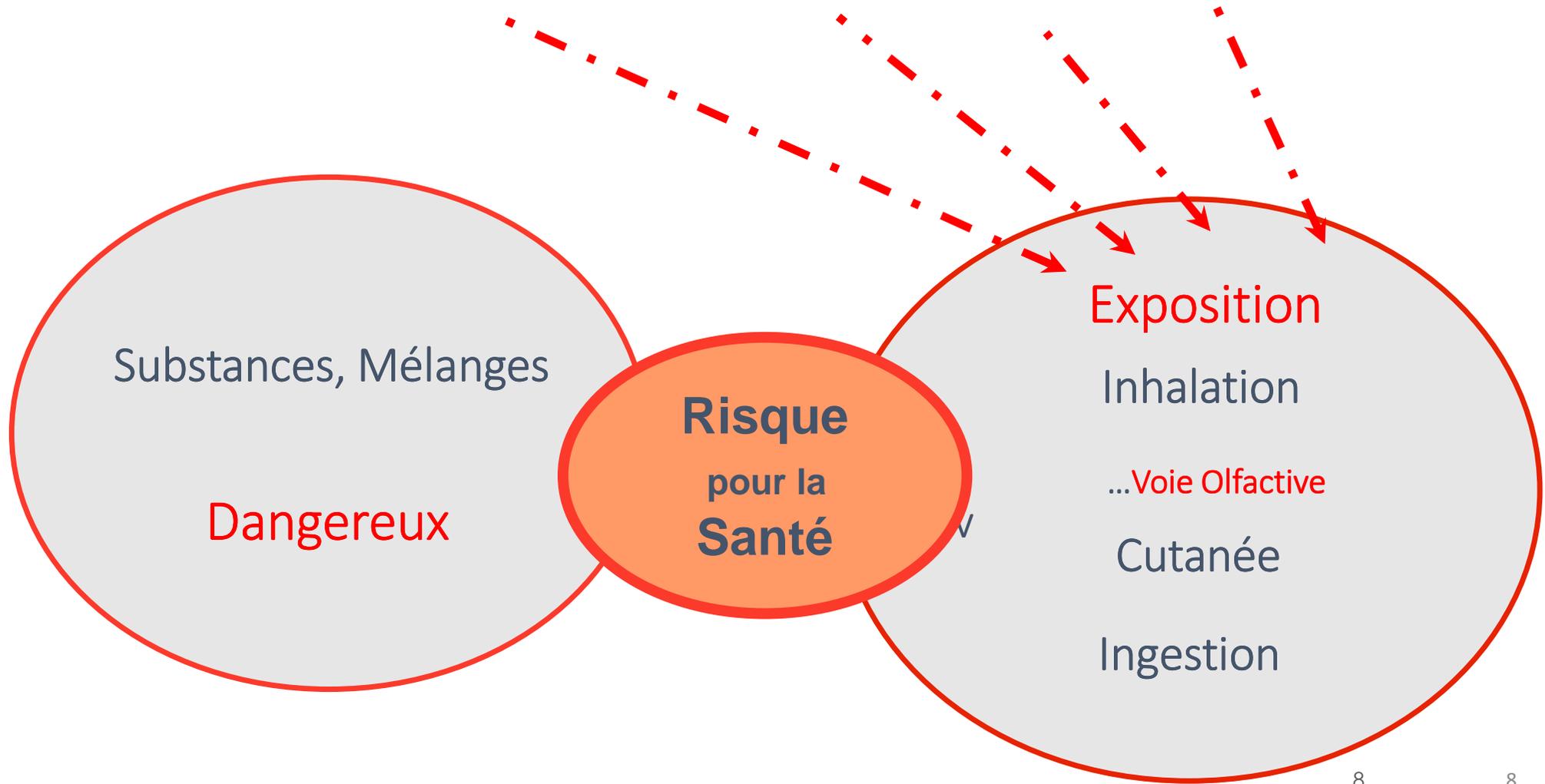
.....Poly-exposition



**Salarié professionnellement exposé :**  
⇒ risques lié aux procédés, durée, fréquence, quantités (mg, kgs, ..Tonnes !?)  
**8h/jour /42 ans ?**

**Consommateur : risques d'exposition à l'état de « traces » ( ng, µg ?)**  
**+/- vie entière**

Gaz, vapeurs, poussières, fumées, fibres, nanoparticules...



# Démarche pratique en Toxicologie (quelque soit son domaine..)

- Origine des risques
- Voies d'absorption
- Toxicocinétique
- Organes cibles => Effet(s) critique(s)
- Mécanisme d'action
  
- Intoxication aiguë
- Exposition chronique
  
- Médicale:
  - Signes cliniques ?
  - Signes biologiques?
  - Explorations fonctionnelles perturbées?
  
- Expérimentale: tests
- ➔ Réponses des autorités (REACH) : plus d'exigences auprès des industriels

# Particularités en Santé au Travail

# Poly-exposition: Risques chimiques et les autres...

1.Chimiques

2.Biologiques

3.Physiques

Bruit,

Thermique (froid, chaleur)

Radiations (UV , R.I, ...)

Electromagnétiques

4.Organisation du travail: nuit, posté

5.RPS .....



## Autres interactions identifiées: risques chimique + auditif

**Mention « ototoxique » (ou « bruit »)** mentionnée dans expertises ANSES

Prise en compte co-expositions entre substances chimiques et bruit en milieu de Travail (décret n°2016-344 du 23 mars 2016 VLEPC styrène)

Lien entre solvant, bruit, et réflexe de l'oreille moyenne,  
=> ce qui est nocif pour l'audition l'est aussi pour l'équilibre.

### Toluène styrène

- Atteintes oculaires
- Atteintes des voies respiratoires supérieures
- Atteintes du système nerveux central
- Atteintes du système auditif.

# Voies d'absorption

# Par où cela pénètre dans l'organisme ? Voies d'absorption



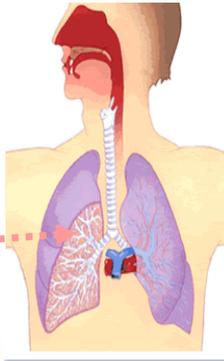
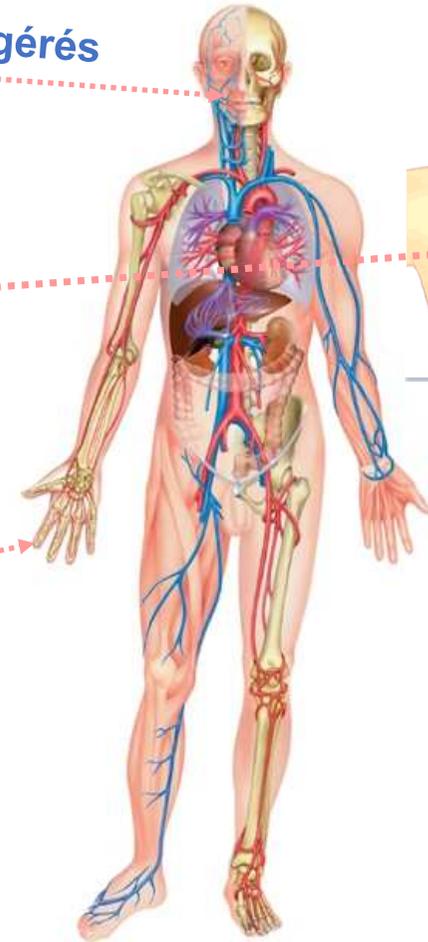
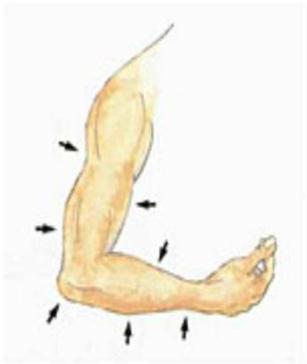
Poussières, aérosols déglutis, ingérés



COV solvants, poussières, aérosols



Substances lipophiles amphiphiles, aérosols



# 1<sup>ère</sup> voie d'absorption historiquement considérée → VLEP

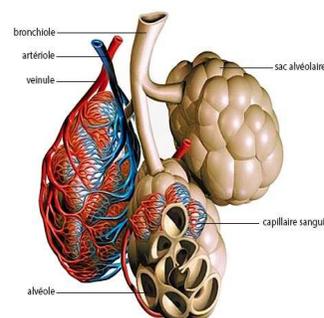
Volume d'air inspiré quotidiennement par un individu moyen

≈ 20 000 litres/ jour ( $20 \text{ m}^3 / \text{j}$ )

Surface alvéolaire ≈  $100 \text{ m}^2$

Barrière cellulaire très mince <  $1 \mu\text{m}$

**Charge physique peut x 5 le débit ventilatoire**



# 1<sup>ère</sup> Voie : Absorption par inhalation

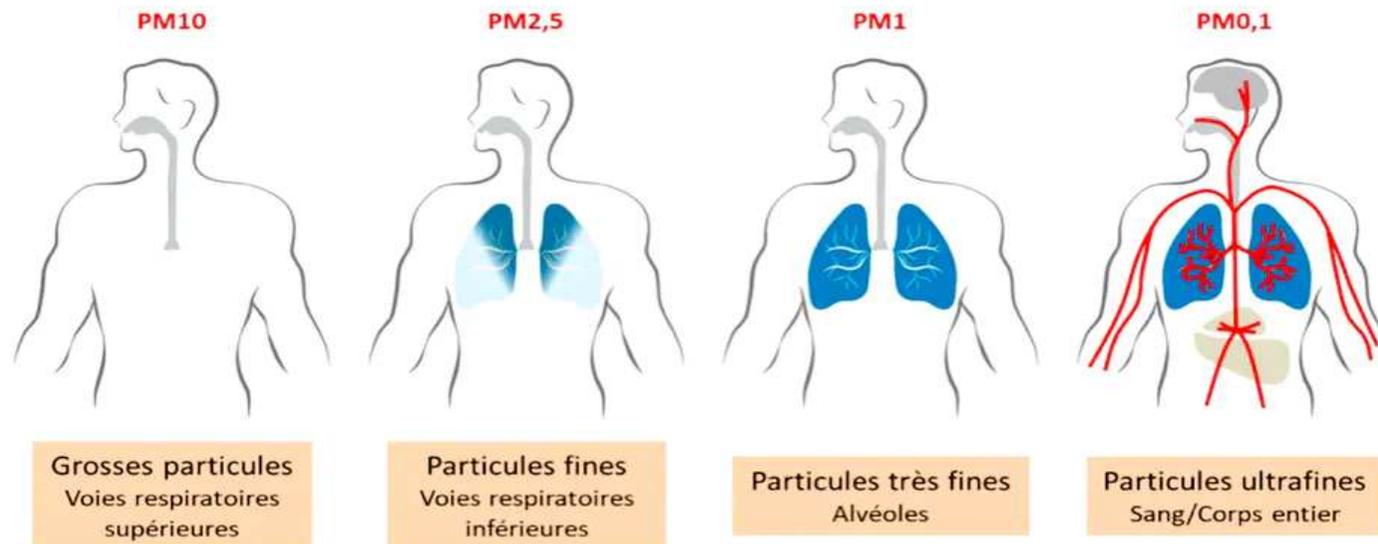
## Diamètre aérodynamique des particules

Poussières > 5 à 100  $\mu\text{m}$   
Inhalable

Usine, pulvérisation  
Découpe, meule,  
Affûte,  
broie  
Ebarbe...

Fumées < 1- 5  $\mu\text{m}$   
alvéolaires « respirables »

T<sup>°</sup> => Oxydes métalliques



## 2<sup>ème</sup> Voie: Absorption cutanée

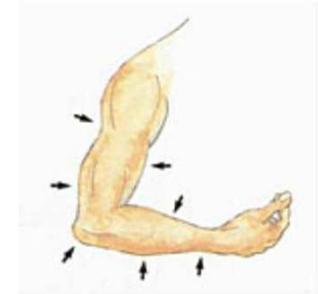
Peau  $\approx 1 \text{ m}^2$ , 1.2 mm d'épaisseur

Passage des substances lipophiles

Solvants, mélanges diluants, suies

Dans certains cas absorption cutanée >> inhalation

Contact mains, **vêtements, gants imprégnés**



Selon

Concentration, surface exposée,

Durée contact

Intégrité cutanée, température

→ Localement Dermatoses

→ Effets systémiques par diffusion par le sang pour certains composés

## Absorption cutanée des HAP (suies)



## 3<sup>ème</sup> Voie: Absorption digestive

Particules inhalées dégluties

Conditions d'hygiène

Tabagisme

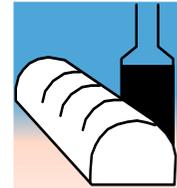
Onychophagie

Repas sur lieu d'exposition

Bouteilles d'eau au poste de travail

,

**...Principale voie d'absorption du plomb**



## 4<sup>ème</sup> voie d'absorption

### Translocation cérébrale via nerf olfactif

- Des pathogènes ( dont SARS-CoV-2) peuvent interagir, léser l'épithélium du bulbe olfactif
- Les **nanoparticules** sont susceptibles d'utiliser cette voie de pénétration dans l'organisme et d'atteindre le cerveau

Mécanisme évoqué pour expliquer le « **syndrome parkinsonien** » lié à l'**inhalation de manganèse des fumées de soudage/acier**

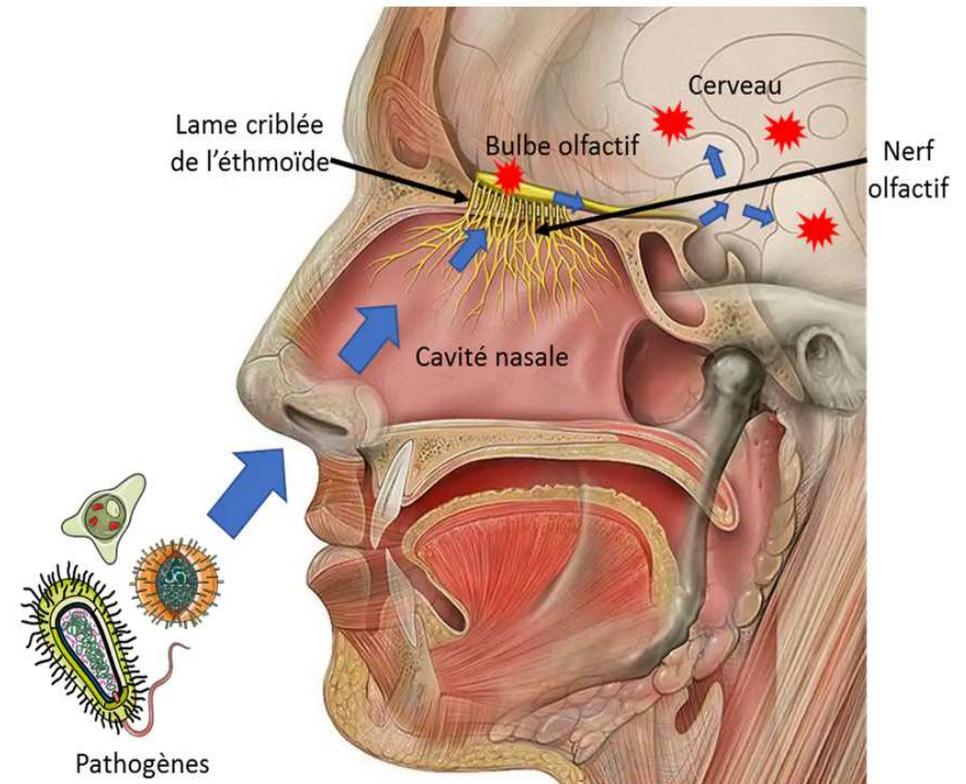


Illustration schématique du nerf olfactif (en jaune), Bertrand Bryche, CC BY

# Soudage et Particules Ultra-fines PUF

20 à 60% des Fumées = PUF diam  $< 0.1 \mu\text{m}$

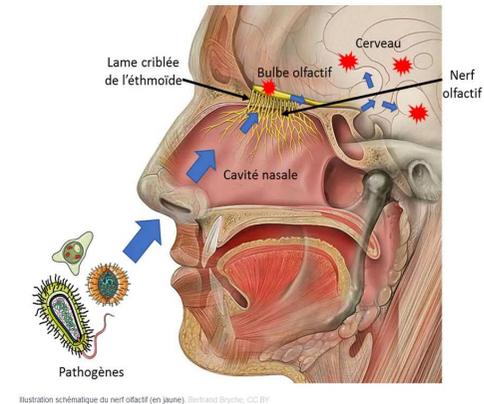
50% PUF diam 15-20 nm

PUF s'agglomèrent mais...

PUF transloquées au niveau systémique

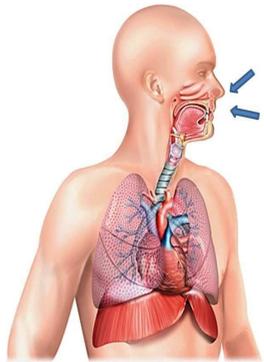
=> effets pulmonaires et cardio-vasculaires

PUF déposées sur muqueuse nasale => migration vers tissu cérébral  
via nerf et bulbe olfactif

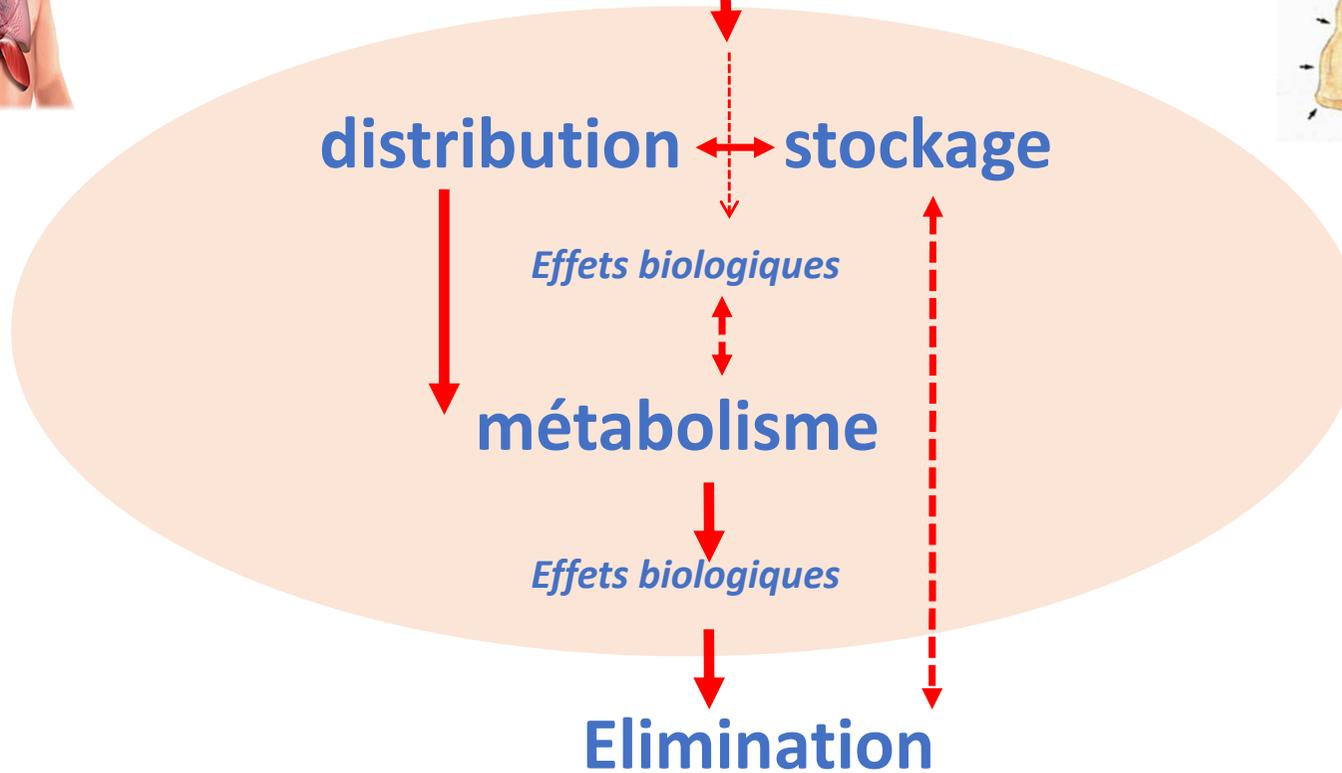
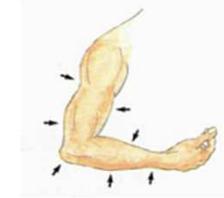
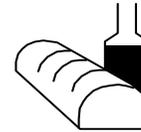


# Toxicocinétique

# Absorption et Devenir dans l'organisme



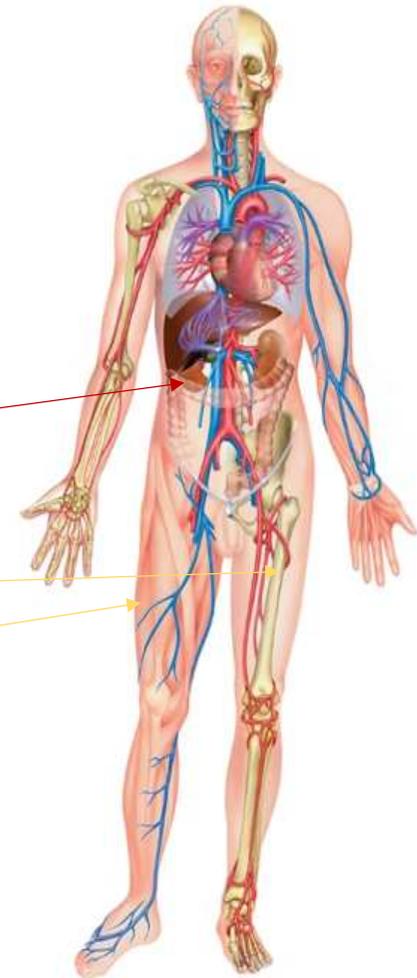
**Absorption**



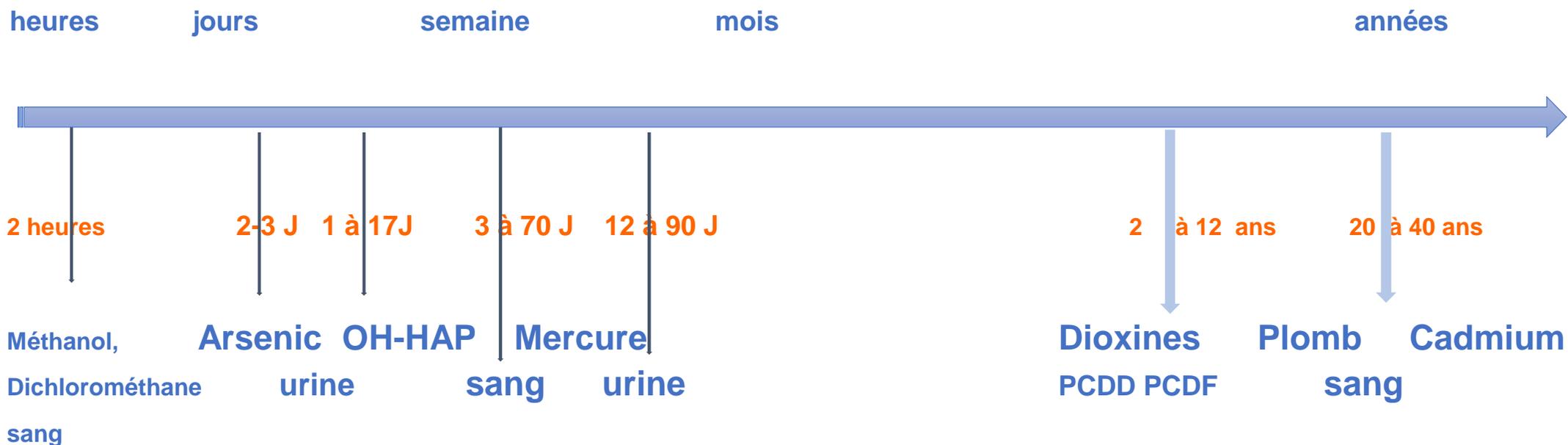
# Organes cibles de **stockage**

Exemples: reins, os, tissu adipeux

- 
- **Cadmium**
  - **Plomb, fluorures**
  - **Dioxines**
  - **HAP**
  - **Pesticides**
  - .....



## Exposition & Toxicocinétique : $\frac{1}{2}$ vie biologique des composés



Des composés, dont certains métaux, ont une  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination en plusieurs phases (jours, mois...années)  
Cr, Ni, Co, Al, Sb...PCB, dioxines

**Organes cibles**  
**des effets néfastes**

# Comment s'exprime la Toxicité ?

## Toxicité aiguë = immédiate

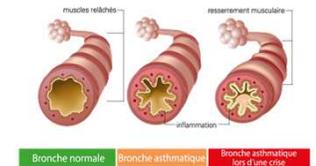
Symptômes, Effets, lésions peu après exposition  
corrosifs, irritants,

« poisons violents » strychnine, cyanure



## Toxicité subchronique, retardée

Symptômes, effets, retardés après l'exposition  
sensibilisants, allergisants => eczéma, asthme



## Toxicité à Long Terme (LT)

Effets nombreuses années après exposition prolongée  
cancérogènes, mutagènes



## Manifestations multiples des effets toxiques

- Effets locaux
- Effets systémiques, plusieurs cibles (ex: Arsenic , beryllium => peau + poumons)
- Effets locaux **et** systémiques: caustiques, corrosifs  
Acide fluorhydrique et Fluorures => effets locaux (corrosif) à CT et systémiques à LT=> remplace le Calcium /Os Ostéopétrose

MDI, pMDI (synthèse mousses polyuréthanes) : diisocyanates sensibilisants cutanés, pulmonaires, et risque à LT (H351)

Dioxine de Seveso TCDD: Chloroacné, promoteur du pouvoir cancérogène d'autres substances (stéroïdes, HAP), perturbateur endocrinien

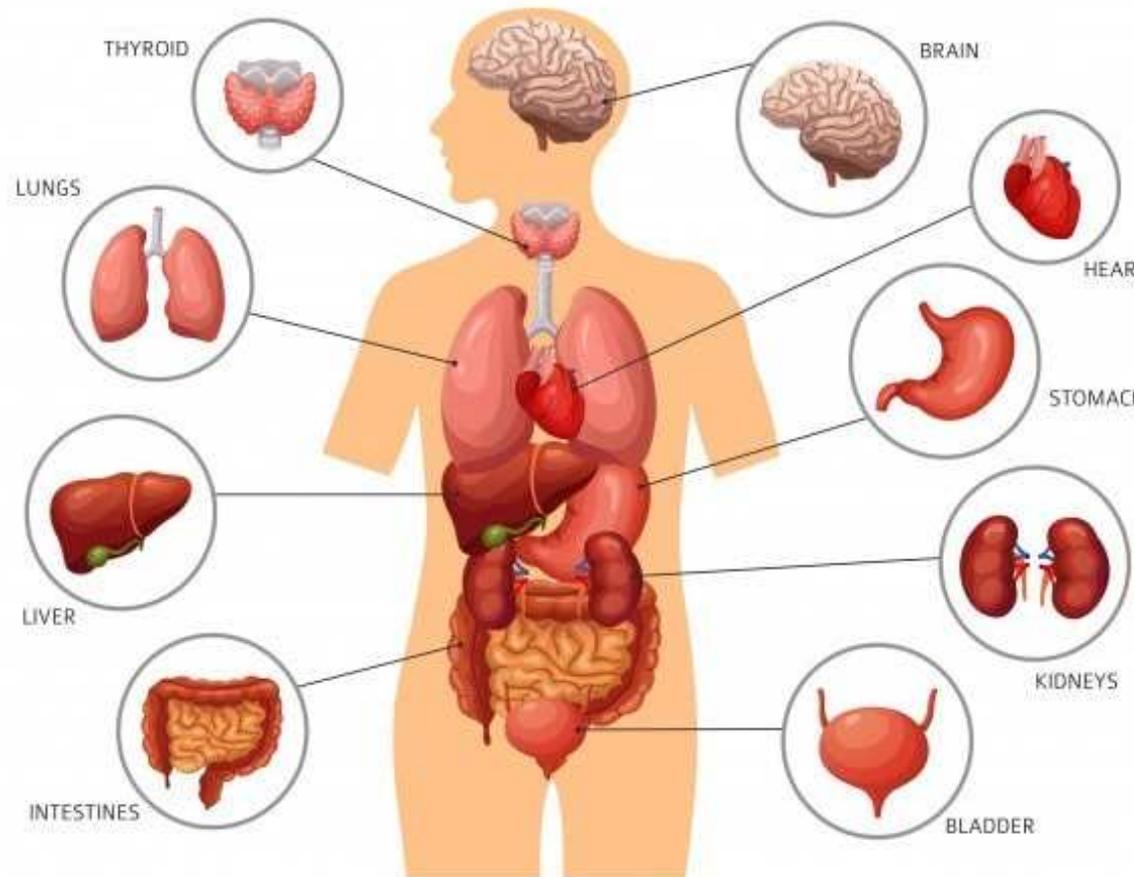
# Organes cibles d'effets à Long Terme: quelques exemples

Perturbateurs endocriniens  
Iode, cobalt

Poussières de bois/sinus

Amiante, Silice cristalline  
Arsenic, Chrome VI, Nickel  
Béryllium,  
HAP

Monochlorure de vinyle PVC  
Arsenic  
CCl<sub>4</sub>, TNT, DNT



SNC: éthanol  
Solvants  
Mercure  
Manganèse, Plomb

...  
Antimoine,  
Arsenic,  
Cobalt

...  
DMF, H<sub>2</sub>S,  
Sb, As, B, Cd, Cr

...  
Cadmium  
Mercure  
Solvants

...  
HAP (goudrons huiles minérales)  
Arsenic  
Trichloréthylène  
Nitrosamines (fumées vulcanisation)

# Exemples de Mécanismes d'Action

# Sensibilisation cutanée

## L'irritation fait le lit de l'allergie

Hypersensibilité immédiate urticaire

Hypersensibilité retardée:

Dermatite allergique de contact « Eczéma »=> tests épicutanés

Par...

Chrome, Nickel

Amines aliphatiques aromatiques

Acrylates, méthacrylates, résines époxydiques

Photosensibilisation

HAP

Médicaments: ATB, AINS,...



# Sensibilisation respiratoire

1<sup>ère</sup> manifestation: Rhinite précède souvent l'Asthme => maladie respiratoire la plus fréquente liée au travail

Par irritants /sprays

Par sensibilisants

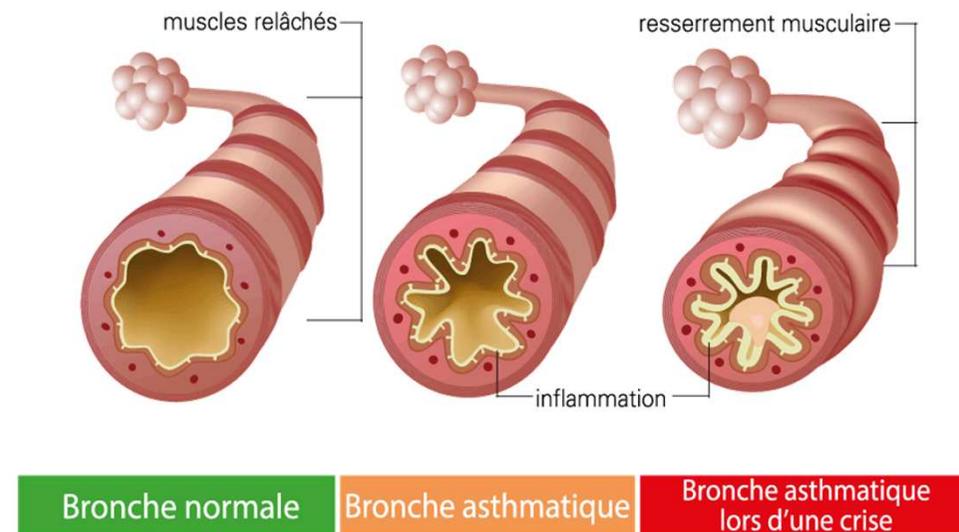
Farine /boulangers,

Persulfates/ coiffeurs

Biocides/ nettoyage, professions santé

Protéines animales/agro-alimentaire

Isocyanates /peintres, plasturgie



.....

# Cancérogénicité

Difficulté majeure: la Latence > 20 ans

(lésions dysplasiques + exposition prolongée == > lésions néoplasiques)

## Substance cancérogène

- Par effet génotoxique => mutations ADN des cellules somatiques (métaux)

Phases d'initiation, promotion (fumée tabac+alcool) , progression

### Action des cancérogènes chimiques

- Par effet non génotoxique => épigénétique via facteurs de contrôle de prolifération cellulaire (TCDD)

Cancers professionnels: 2 à 8%

Cible: poumon+++ , peau, prostate, vessie, reins, foie, lymphomes

Etudes épidémiologiques m.e.e./Homme (benzène, MCV, HAP, Arsenic, CrVI, Béryllium..)

Etudes / animaux

Tests de génotoxicité

# Cancérogénicité

Etudes / animaux: rats, souris / 2ans

Doses: faible, moyenne, forte

32 organes-tissus étudiés

Incidence tumeurs// tumeurs spontanées dans groupe témoins

Animaux transgéniques (sensibles aux cancérogènes)

Transposition à l'Homme très difficile

Animaux en condition de laboratoire (alimentation, tumeurs spontanées)

Humain en conditions professionnelles:

multi-exposition aux substances + risques physiques, thermiques....



# Abaissement VLEP CHROME VI d'1 facteur 50 en 2014

Avis émis lors expertise Anses 2010

Effet critique: **cancérogène pulmonaire**

Mécanisme d'action **sans seuil**

Abaissement de VLEP ?

=> Compromis entre ERU (**Excès Risque Unitaire**) et le « techniquement » possible

50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  → 5 à 28 cas cancer pulmonaire /1000 salariés

0,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  → 1 cas cancer pulmonaire / 1000 salariés

**0,01**  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  → 1 cas cancer pulmonaire / 10000 **salariés**

Méthodes analytiques => seuil = 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  → **1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$**

# Mutagénicité

Majorité de mutagènes=> cancérogène/génotoxicité

Tests de génotoxicité in vitro

sur ADN, gènes, chromosomes

(Ames, micronoyaux, échanges chromatides sœurs, comètes..)

40% cancérogènes sont non mutagènes (mécanisme épigénétique)

Etude des relations structure/activité

⇒ **NOGEL**, **LOGEL** (Non Observed Genotoxic Effect Level, Lowest Observed genotoxic Effect Level)

NOGEL Dose à laquelle on n'observe pas d'effet génotoxique

## Reprotoxicité=> Fertilité et Développement

- Altération fertilité H,F (H360f,H361f): difficulté à procréer
- Altération développement foetal jusqu'à la puberté (H360d-H361d)
- Faible Poids Moléculaire des substances=> passage transplacentaire
- Période organogénèse de J15 à J60 sujette aux malformations
- Période foétale S10 à accouchement=> croissance, fonctionnalisation des organes

Fausses couches (35% embryons sont éliminés spontanément peu après l'implantation)

Accouchement prématuré (< 37 semaines)

Risque de retard de croissance intra-utérine, cibles: SNC, organes génitaux  
(altération discrète du QI)

# Reprotoxicité

- Epidémiologie

## Familles de substances dont effets observés en milieu professionnel

Solvants, Métaux,

Anti-mitotiques (chimiothérapies), anesthésiques volatils

Quelques pesticides

- Expérimentation animale à fortes doses

=> effets tératogènes, et/ou foetotoxiques

- REACH seuils de tonnage (sauf médicaments et produits phytosanitaires):

- < 10 T/an aucun essai de reprotoxicité prévu
- 10 à 100 T/an: tests in vitro et étude de relation structure/activité
- > 100 T/an étude/ 1 espèce

## Variabilité inter-espèce: (DES) Diéthylstilbestrol- Distilbène<sup>R</sup>

Depuis 1940, prescrit / femmes enceintes pour prévenir fausses couches, accouchements prématurés.

De 1965 à 1974 prescriptions++ en France

### Effets transgénérationnels:

Filles nées de femmes traitées souffrent  
de malformations génitales variées,  
d'un risque de cancer du sein, vagin, utérus

- **DES exposition in utéro chez filles DES – la 2<sup>ème</sup> génération** est associée à un risque de cancers du **vagin**, du **col utérin**.

=> DES considéré comme agent cancérogène certain (**C 1**) /CIRC.

car risque accru de cancer du vagin, de l'utérus, du sein, de stérilité.

# Variabilité inter-espèce: Thalidomide

## Modèles animaux inadaptés à l'espèce humaine

- 1957 aucun essai de tératogénicité ne précède la mise sur le marché
- Pouvoir sédatif, avec une sécurité d'emploi « exemplaire ».
- Propriétés **antiémétiques** => nombreuses femmes enceintes pour calmer les nausées au cours 1<sup>er</sup> trimestre
- 1958 plusieurs médecins observent une recrudescence de malformations congénitales habituellement rares:

anomalies des membres: absence de membres, ou d'un segment, absence de pouces ou de doigts, d'oreilles, malformation des os longs de la jambe

...

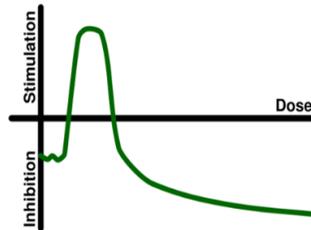
1961 retrait du marché

➔ Essais chez rattes (0 malformation), malformations lapines >> souris

# Perturbateurs endocriniens

**Relation dose-réponse non monotone.:**  
Effets engendrés par les perturbateurs endocriniens pas nécessairement liés à la dose reçue

courbe en « U » ou en « U » inversé avec des effets à faibles doses plus forts qu'à dose moyenne.

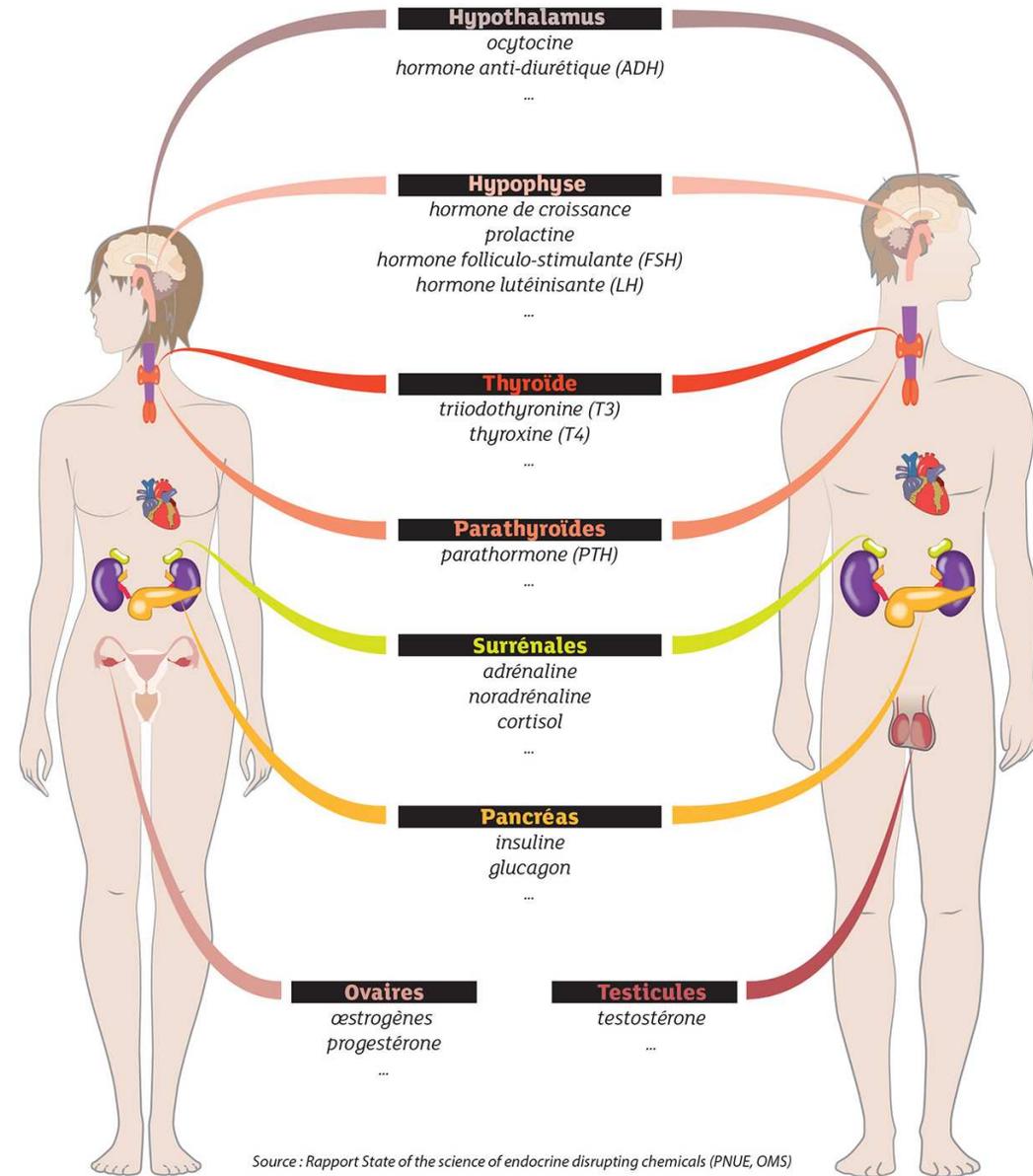


« **Effets cocktail** » :

Mélange de perturbateurs endocriniens pourrait avoir des effets très différents de l'exposition aux substances seules, effets qui pourraient s'additionner, se renforcer ou au contraire s'inhiber.

**Périodes critiques:**

développement foeto-embryonnaire,  
petite enfance, puberté



# Comment identifier Les différents effets potentiels?

Evaluation de chaque substance via des tests in vivo, in vitro

## Complexité des batteries d'essais

Multiples Variables appliquées /animal

Espèces

Dose

Durée (Court Terme /4 heures, sub-chronique, Long Terme/2 ans)

Voie d'administration: Orale, Cutanée, Inhalation, instillation, intra-péritonéale

Fenêtre d'exposition ( adulte, in utéro)

Effets locaux, systémiques/organes, poids animal

Effets vie entière

Effets sur fertilité, implantation, organes génitaux

Effets sur développement: 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> génération

Multiples Variables / essais in vitro

Multiples Variables / tests génotoxicité

## VTR-Valeur Toxicologique de Référence

- VTR qualifie ou quantifie un risque pour la santé humaine.
- Lien entre exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable
- VTR spécifique d'une **durée d'exposition** : aiguë, subchronique ou chronique d'une **voie d'exposition**: orale, respiratoire, cutanée.
- VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. L'hypothèse par défaut est de considérer une relation **monotone** entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse.
- En l'état actuel des connaissances par défaut, on considère que, pour les **effets non cancérogènes**, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose

(Anses 2017).

# VTR-Valeur Toxicologique de Référence

**Etablir scientifiquement une relation dose – réponse**

Quelle est la dose critique chez l'Homme ou l'animal?

1<sup>er</sup>: Dose critique obtenue chez l'animal,

2<sup>ème</sup>: Ajuster ensuite cette dose de l'animal à l'Homme

VTR à seuil → + facteurs d'incertitude pris en compte pour appliquer une VTR à l'ensemble de la population concernée

VTR sans seuil → extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un Excès de Risque Unitaire (ERU)

VTR élaborées selon une approche très structurée et exigeante

# Application de facteurs d'incertitude « UF » (ANSES 2017)

Malgré les efforts déployés pour utiliser les meilleures données scientifiques disponibles, l'utilisation des facteurs d'ajustement permet de prendre en compte le caractère incertain des données et fournit des assurances que la valeur de VTR choisie garantisse avec une certitude raisonnable l'absence de danger pour la santé humaine.

Les différents facteurs d'incertitude proposés dans la littérature pour la construction de valeurs de références peuvent être retrouvés dans les documents suivants : OMS, 1994 ; ECETOC, 1995 ; Mohamed, 1995 ; US EPA, 1996 ; OMS, 2001.

On retrouve classiquement cinq facteurs d'incertitude que le tableau ci-dessous détaille. Ils ne sont pas spécifiques des VTR

**Tableau 4 : Facteurs d'incertitude proposés dans la littérature pour la construction de valeurs de référence**

Acronyme	Interprétation des UF	Valeurs des UF
UF <sub>A</sub>	Variabilité <u>inter-espèce</u> cinétique/dynamie	1- 4/ 2,5 ou 1-3,16*/3,16 (10)
UF <sub>H</sub>	Variabilité <u>interindividuelle</u> cinétique/dynamie	1- 3,16*/ 3,16 (10)
UF <sub>B/L</sub>	Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD	1, 3 ou 10
UF <sub>S</sub>	Transposition d'une exposition subchronique à chronique	1, 3 ou 10
UF <sub>D</sub>	Insuffisance des données (en qualité et en quantité) Sévérité de l'effet	1, 3 ou 10

\*\* $\sqrt{10} = 3,16$

DL50 mesure la toxicité aiguë d'une substance => classes de toxicité

CL50 / inhalation

DL50 / cutanée, ingestion

s'exprime en unités de masse de substance par masse corporelle, g/kg  
(essais sur souris > rats > lapins > chiens )

3200 mg d'un produit toxique ayant une DL50 de 40 mg/kg  
provoquerait théoriquement la mort de la moitié des humains pesant 80 kg.

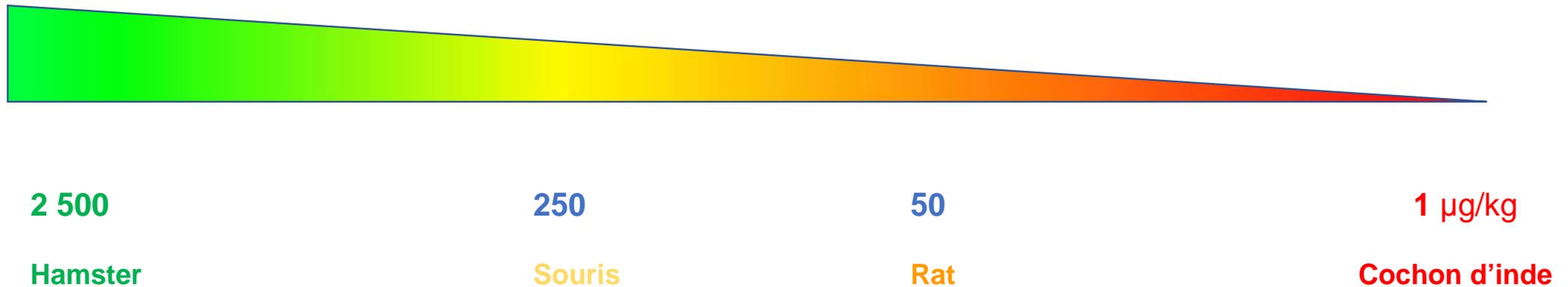


Echelle de Toxicité

# DL50 Dioxine de Seveso: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxine TCDD

DL50 pour 4 espèces de rongeurs en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (« *super toxique* »)

=> Prise en compte de la **variabilité inter-espèce**



## Exemple de VTR: Acide Cyanhydrique (« *super toxique* »)

CL50 /inhalation 5 minutes 449 ppm à 503 ppm chez rat

chez Souris > rat, 310 à 325 ppm

DL50 voie cutanée lapin: 6,9 mg/kg peau saine  
2,34 mg/kg peau abimée

Chez le rat, la DL50 par voie orale est comprise entre 3,62 et 4,21 mg/kg

Toxicité aiguë +++

→ tests d'irritation cutanée, de sensibilisation, non disponibles.

## NOAEL LOAEL: concept => Expérimentation animale

Quel niveau d'exposition à une substance aux propriétés toxiques, peut entraîner des effets néfastes ?

Mammifères: rongeurs, métabolisme  $\approx$  humain  $\rightarrow$  données transposables

Contexte de l'exposition => voie d'exposition expérimentale

Exposition de groupes d'animaux à des doses croissantes

$\Rightarrow$  différence statistique? Oui

**Niveau le plus faible qui entraîne chez le rongeur un effet néfaste. LOAEL**

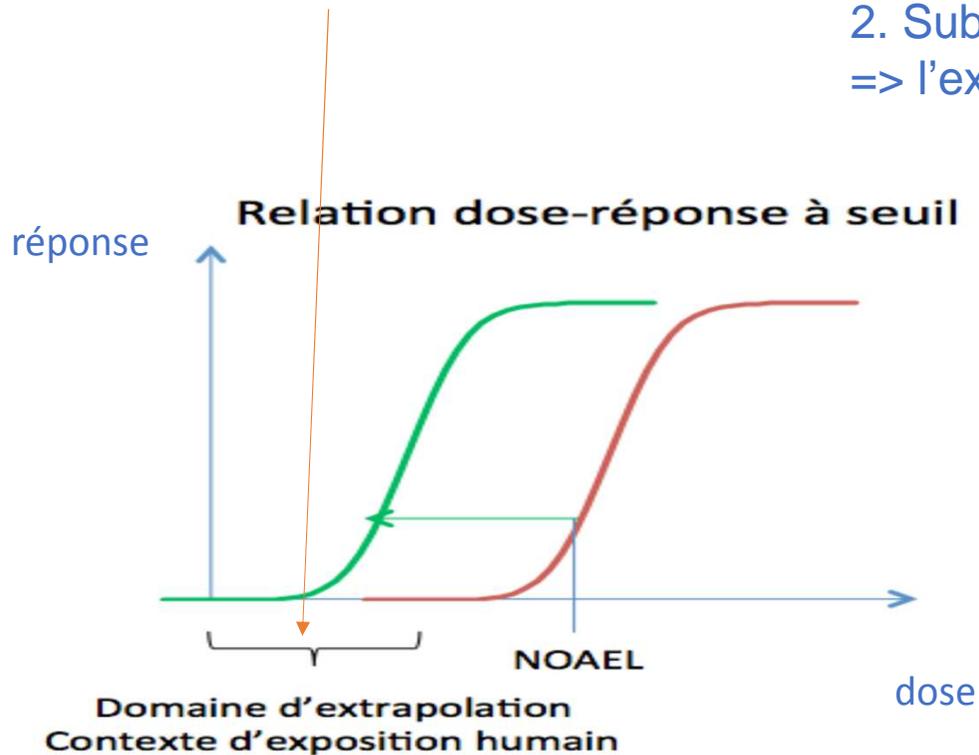
(Lowest Observed Adverse Effect Level = Dose minimale avec effet néfaste observé)

Dose se situant juste en dessous = **dose maximale sans effet néfaste observé**

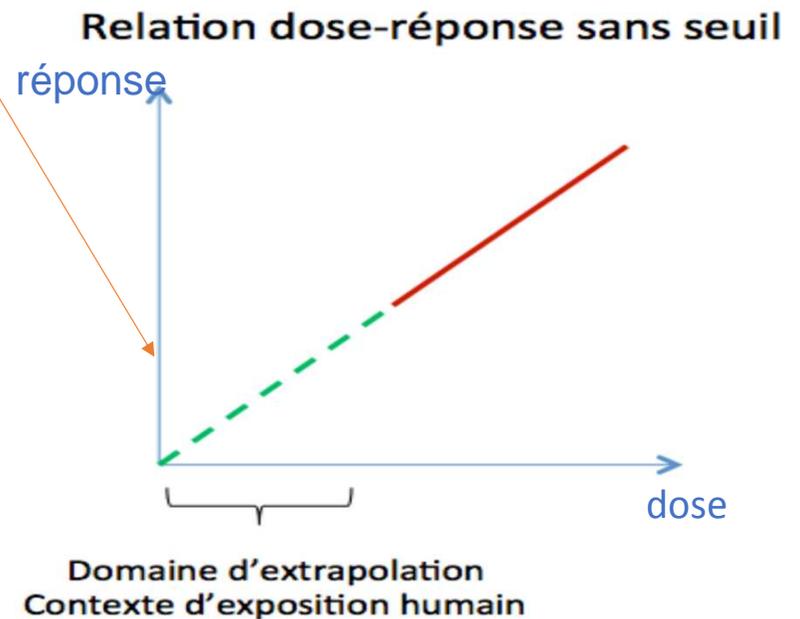
**NOAEL** (No Observed Adverse Effect Level = Dose maximale sans effet néfaste observé)

# Extrapolation NOAEL animale à L'Homme?

## 1. Substance à seuil



## 2. Substance sans seuil (cancérogènes et atteinte ADN) => l'extrapolation aux faibles doses est déduite



Cancérogènes sans seuil: HAP, benzène, CrVI...

# Cas particulier des nanoparticules

NNP

## TiO<sub>2</sub>-P25 (anatase/rutile 80/20; 21 nm)

- NNP → au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm.

Dans des cas spécifiques, lorsque cela se justifie seuil compris entre 1 % et 50 %

- Réactivité du TiO<sub>2</sub> influencée par

Forme : sphérique, allongée, fibreuse etc.

Modification de surface (revêtement, fonctionnalisation) avec des substances inorganiques (silice, alumine...) ou organiques (siloxane, triméthylolpropane...)

Cristallinité, 3 polymorphes naturels principaux existent :

rutile, anatase (utilisation industrielle), brookite, .

- 2016 -INERIS a proposé des valeurs toxicologiques pour des expositions environnementales par voies respiratoire et orale

Repères toxicologiques = valeurs **indicatives, provisoires, ne permettant pas de couvrir l'ensemble des potentiels effets induits par les différentes formes de TiO<sub>2</sub>-NP**, => révisées en fonction de l'évolution des connaissances.

# TiO<sub>2</sub>-P25 (anatase/rutile 80/20; 21 nm)

- Effet critique: inflammation pulmonaire  
(Rat : inflammation pour C ≥ 2 mg/m<sup>3</sup>, tumorigénèse pour (C ≥ 10 mg/ m<sup>3</sup>)

- Extrapolation de l'animal à l'Homme:

3 espèces testées => sensibilité rat++ > souris > hamster

Importantes différences anatomiques au niveau des bifurcations bronchiques H // RAT

Chez l'Homme, les particules se déposent massivement dans le tissu interstitiel au niveau des aires proches des bifurcations bronchiques.

- BMD\* ne pouvant pas être établie → NOAEL\*/LOAEC\* proposé.

- LOAEC retenue de 2 mg/ m<sup>3</sup> et la NOAEC de 0,5 mg/ m<sup>3</sup>.

1<sup>er</sup> ajustement: 0.089 mg/ m<sup>3</sup>

+ Facteur d'Ajustement : 900 (UF<sub>A</sub> 3, UF<sub>H</sub> 10, UF<sub>S</sub> 3 UF<sub>D</sub> 10 => (3x10x3x10)

**VTR chronique par voie respiratoire pour le TiO<sub>2</sub> P25:** 0,1 µg/m<sup>3</sup> TiO<sub>2</sub>-P25  
(anatase/rutile 80/20; 21 nm).

\*BMD Benchmark dose, \*NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

REACH → industriels doit prouver l'inocuité des substances

- Produire des informations sur les dangers
- Communiquer les informations
- Substituer les substances extrêmement préoccupantes (SVHC)

Enregistrement des substances → Evaluations toxicologiques

REACH évaluations toxicologiques+++ sur les substances existantes

Evaluation précoce des risques potentiels à toute nouvelle substance avant sa mise sur le marché

Nombreuses substances non évaluées concernant:

Toxicité pour les organes suite à une exposition à long terme,

Pouvoir cancérigène,

Toxicité sur fertilité, développement foetal

Toxicité à long terme pour le milieu aquatique

# Etudes devant figurer dans les dossiers d'enregistrement REACH

## Substances fabriquées ou importées entre 1 et 10T

Toxicité aiguë V.O

Irritation ou corrosion cutanée **in vitro**;

Irritation oculaire **in vitro**;

Sensibilisation cutanée (ganglions lymphatiques murins de préférence : LLNA)

Mutagenicité **in vitro** / **bactéries** (et études supplémentaires si résultats positifs);

## Substances 10-100T : **ajouter**

Toxicité aiguë V.C ou inhalée;

Irritation cutanée et oculaire **in vivo**;

Mutagenicité **in vitro** sur cellules de mammifères : test du micronoyau;

Toxicité par administration répétée sur 28j par voie cutanée et/ou inhalée;

Toxicité pour la **reproduction (dépistage)**; Toxicocinétique

## Substances 100-1000T : **ajouter**

Toxicité sub-chronique 90j, par voie cutanée et/ou inhalée,

Tox reproduction , développement prénatal et étude **sur 2 générations**; **Rd Rf**

Mutagenicité : complémentaire **in vivo** si nécessaire M

## Substances de plus de 1000T : **ajouter**

Toxicité à long terme (**>12mois**),

études complémentaires /reproduction et mutagenicité, carcinogénicité si nécessaires

# Conséquences sur les Rubriques de la FDS

**Rubrique 11:informations toxicologiques**

# FDS - Rubrique 11 informations toxicologiques

Informations sur les effets dangereux du produit pour la santé, complète ceux de la rubrique 2

Différents effets toxicologiques:

- 1.Toxicité aiguë
- 2.Corrosion cutanée/irritation cutanée
- 3.Lésions oculaires graves/irritation oculaire
- 4.Sensibilisation respiratoire ou cutanée
- 5.Mutagénicité sur les cellules germinales M
- 6.Cancérogénicité C
- 7.Toxicité pour la reproduction R
- 8.Toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition unique
- 9.Toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition répétée
- 10.Danger par aspiration

# FDS Désodorisant extrait rubrique 11= 8 pages

## RUBRIQUE 11: Informations toxicologiques

### 11.1 Informations sur les classes de danger telles que définies dans le règlement (CE) no 1272/2008

Informations sur les voies d'exposition probables : Inhalation  
Contact avec la peau  
Ingestion  
Contact avec les yeux

#### Toxicité aiguë

Non classé sur la base des informations disponibles.

#### Composants:

##### Ethanol:

Toxicité aiguë par voie orale : DL50 (Rat): > 5.000 mg/kg  
Méthode: OCDE ligne directrice 401

Toxicité aiguë par inhalation : CL50 (Rat): 124,7 mg/l  
Durée d'exposition: 4 h  
Atmosphère de test: vapeur

##### Propane:

Toxicité aiguë par inhalation : CL50 (Rat): > 800000 ppm  
Durée d'exposition: 15 min  
Atmosphère de test: gaz

##### Butane:

Toxicité aiguë par inhalation : CL50 (Rat): 570000 ppm  
Durée d'exposition: 15 min  
Atmosphère de test: gaz  
Remarques: Selon les données provenant de composants similaires

##### Propane-2-ol:

Toxicité aiguë par voie orale : DL50 (Rat): > 5.000 mg/kg

##### 2-Cyclohexène 1-one, 2-méthyl- 5-(1-méthyléthényl) -:

Toxicité aiguë par voie orale : DL50 (Rat): > 2.000 mg/kg  
Méthode: OCDE ligne directrice 401

Toxicité aiguë par voie cutanée : DL50 (Rat): > 2.000 mg/kg  
Méthode: OCDE ligne directrice 402

##### composés -onium, morpholinium, éthyl-4 soja alkyl-4, sulfates d'éthyle:

Toxicité aiguë par voie orale : DL50 (Rat): 1.670 mg/kg

Toxicité aiguë par inhalation : Evaluation: Corrosif pour les voies respiratoires.

#### Corrosion cutanée/irritation cutanée

Non classé sur la base des informations disponibles.

#### Composants:

##### Ethanol:

Espèce : Lapin  
Méthode : OCDE ligne directrice 404  
Résultat : Pas d'irritation de la peau

##### Propane-2-ol:

Espèce : Lapin  
Résultat : Pas d'irritation de la peau

##### 2-Cyclohexène 1-one, 2-méthyl- 5-(1-méthyléthényl) -:

Espèce : Lapin  
Méthode : OCDE ligne directrice 404  
Résultat : Irritation de la peau

##### composés -onium, morpholinium, éthyl-4 soja alkyl-4, sulfates d'éthyle:

Espèce : Lapin  
Résultat : Corrosif après 4 heures d'exposition ou moins

# Extrait FDS

## Fil de soudage

### Rubrique 11: informations toxicologiques 1 page

#### **RUBRIQUE 11: Informations toxicologiques**

##### **11.1. Informations sur les effets toxicologiques**

###### **Toxicité aiguë**

Compte tenu des données disponibles, les critères de classification ne sont pas remplis.

L'inhalation des vapeurs et des aérosols se dégageant pendant le brasage/le soudage peut causer la fièvre des fondeurs.

Les symptômes de la fièvre des fondeurs ne se manifestent qu'après 4 à 12 heures. ( maux de tête, étourdissement, sécheresse, toux, nausées et fièvre).

N° CAS	Substance				
	Voie d'exposition	Méthode	Dose	Espèce	Source
7440-02-0	nickel				
	orale	DL50 mg/kg	> 9000	Ratte	
7440-48-4	cobalt				
	orale	DL50	6170 mg/kg	Rat	GESTIS

###### **Irritation et corrosivité**

Compte tenu des données disponibles, les critères de classification ne sont pas remplis.

Risque d'irritation du système respiratoire par inhalation prolongée de fumées pendant l'opération de brasage/soudobrasage.

###### **Effets sensibilisants**

Peut provoquer une allergie cutanée. (nickel; cobalt)

###### **Toxicité spécifique pour certains organes cibles - exposition unique**

Compte tenu des données disponibles, les critères de classification ne sont pas remplis.

###### **Effets graves après exposition répétée ou prolongée**

Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée. (nickel)

D'après NIOSH et IARC, les fumées de soudage (sauf indication contraire) sont considérées cancérogènes sans classification additionnelle

###### **Effets cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction**

Susceptible de provoquer le cancer. (nickel)

Mutagenicité sur les cellules germinales: Compte tenu des données disponibles, les critères de classification ne sont pas remplis.

Toxicité pour la reproduction: Compte tenu des données disponibles, les critères de classification ne sont pas remplis.

###### **Danger par aspiration**

Compte tenu des données disponibles, les critères de classification ne sont pas remplis.

###### **Information supplémentaire**

La classification a été effectuée par calcul d'après de la Règlement (CE) No 1272/2008.

# Conclusions

- La Toxicologie comporte plusieurs spécialités
- Des principes sont communs à toutes les spécialités
- Les VTR évaluent les risques sanitaires sur de multiples critères
- En santé au travail plusieurs facteurs de risques modifient l'approche classique de dose => *les VLEP sont revues à la baisse pas à la hausse*
- Des mécanismes d'absorption, d'effets, chahutent les concepts historiques (perturbateurs endocriniens, nanoparticules)
- L'extrapolation des données animales à l'Homme doit être très prudente bien que des facteurs d'extrapolation inter-espèce, inter-individuelle, soient appliqués
- Les autorités adaptent les exigences réglementaires aux connaissances après ....quelques années

# Abondance des facteurs de variabilité inter-individuelle !!!

Age

Sexe

Génotype

Pathologie

Grossesse

Passage cutané,

IMC

Ventilation pulmonaire

Pénibilité

Interactions / multi-exposition

## Bibliographie

- Effets des substances dangereuses sur la santé W507 mai 2009
- Toxicologie médicale professionnelle et environnementale, François Testud éditions ESKA 2018
- ED 954 INRS mai 2019:La fiche de Données de sécurité
- Fiche Toxicologique INRS FT0 édition 2018
- Prévenir les allergies professionnelles: hygiène et sécurité du travail n°233 décembre 2013
- Valeurs toxicologiques de référence (VTR), Guide d'élaboration de VTR de l'Anses, juin 2017
- Valeurs toxicologiques de références : Dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire avis Anses janvier 2019