

Congrès

LE RISQUE CHIMIQUE: MÉTHODES ET TECHNIQUES INNOVANTES

Nancy, France, 8, 9 et 10 avril 2015

Compte rendu de la conférence scientifique INRS « Le risque chimique. Méthodes et techniques innovantes »

Avertissement: Toutes les personnes citées dans ce compte rendu sont des intervenants à cette conférence.

Cette conférence, organisée par l'INRS, avait pour objectifs de présenter les outils de prévention du risque chimique disponibles ou en cours de développement et de répondre aux interrogations des acteurs de la prévention concernant les risques d'exposition aux agents chimiques. Cet article présente une synthèse des différentes interventions lors de cette conférence.

CHEMICAL RISKS: INNOVATIVE METHODS AND TECHNIQUES - *The objectives of this conference, organised by INRS, were to present the chemical risk prevention tools available or in the pipeline, and to answer the questions being asked by risk prevention stakeholders as regards the risks of exposure to chemicals. This article presents a summary of the various talks given at that conference.*

DAVY ROUSSET,
FRÉDÉRIC
COSNIER,
LAURENT GATÉ,
FRÉDÉRIC
CLERC,
NICOLAS
BERTRAND,
MICHÈLE
GUIMON,
NADIA
NIKOLOVA-
PAVAGEAU,
MARIANNE
GUILLEMOT,
FRANÇOIS
ZIMMERMANN,
EMMANUEL
BELUT,
INRS

L'INRS poursuit des travaux sur le risque chimique depuis de nombreuses années afin d'améliorer les connaissances sur les dangers des substances et l'exposition des salariés, et d'apporter des solutions de prévention. D'après l'Organisation internationale du travail (OIT), dans le monde, chaque jour, 5 600 décès sont consécutifs à des maladies professionnelles, dont 40% liées à des substances chimiques. Malgré des progrès importants dans de nombreux pays, le risque chimique reste un sujet de santé au travail majeur. En outre, les différentes évolutions réglementaires ont nécessité le développement de nouvelles connaissances et de nouvelles solutions. Cette conférence a ainsi été l'occasion de réaliser un état de l'art sur les outils de prévention existants et en cours de développement et, dans le cadre d'un espace dédié d'échanges entre chercheurs et préventeurs, de répondre aux interrogations des acteurs de la prévention concernant les risques d'exposition aux agents chimiques. Ces aspects ont été abordés au cours de six sessions thématiques consacrées aux modèles disponibles pour l'évaluation des risques, à la métrologie et à la biométrologie, aux outils de prévention ou encore à la toxicologie.

Évaluation des risques, scénarios d'exposition et modélisation

Pour déterminer le niveau d'exposition, trois approches peuvent être proposées: le jugement d'expert, la métrologie et la modélisation informatique en complément, voire en alternative à la métrologie. La modélisation permet d'aborder un problème très complexe de manière relativement simplifiée et, contrairement à la métrologie, d'évaluer un risque *a priori* ou *a posteriori*. Les résultats obtenus par ces modèles abstraits doivent ensuite être transposés en décisions concrètes sur le terrain par les utilisateurs.

Des outils de modélisation, tels que Stoffenmanager, Ecetoc ou ART, sont actuellement recommandés dans la réglementation européenne. Ils permettent de représenter une situation à partir de quelques déterminants de l'exposition. La structure de ces différents modèles est similaire, malgré des variations dans la méthode et dans la nomenclature des déterminants. Les résultats obtenus à partir de ces différents modèles présentent cependant une grande variation dans les prédictions d'exposition obtenues avec des outils pourtant semblables (D. Vernez, M. Van Tongeren). La performance des modèles dépend fortement de la qualité des données entrantes et de la

compétence des utilisateurs, qui doivent bénéficier d'une formation et d'une parfaite connaissance des outils, en fonction de leur entreprise, de leur secteur d'activité ou de leur fonction (R. Vincent, K.J.M. Verbist par exemple). C'est pourquoi un même modèle d'exposition ou un même scénario peut aboutir à une multitude d'interprétations possibles de la part des décideurs.

Les modèles n'ont cependant pas comme unique vocation de calculer un risque, ils peuvent également montrer comment les déterminants agissent sur une exposition. La simulation probabiliste (méthode de Monte Carlo) permet d'intégrer l'incertitude dans les modèles et d'introduire une approche statistique du risque. L'inclusion de l'incertitude dans la modélisation la met davantage en lien avec les réalités des milieux de travail (D. Drolet). Pour l'instant, les modèles disponibles utilisent souvent des hypothèses surestimant le risque dans un souci de prudence et de protection des travailleurs. Si un modèle tient compte de la variabilité dans sa conception et dans sa validation, et qu'il couvre l'ensemble des expositions, une modélisation conservatrice ne serait plus nécessaire (D. Koppish).

Cette session a également permis de faire un état de l'art concernant les modèles et outils disponibles à l'heure actuelle dans le domaine de l'évaluation des expositions et des stratégies pour les professionnels de la santé au travail (D. Drolet, M. Arnone, R. Vincent, N. Savic). L'outil Seirich, en particulier, qui permet d'évaluer le risque chimique, de tracer les expositions et d'informer sur le risque chimique et les moyens de prévention dans l'entreprise, a fait l'objet d'une démonstration.

Certains de ces outils ont été appliqués à des problèmes concrets, soit pour évaluer les risques d'exposition des salariés dans une future unité industrielle par la prise en compte, en amont, de la sécurité des procédés et du concept de sécurité incorporée (safety by design) (L. Geerts), soit pour obtenir une évaluation simple et concrète afin de hiérarchiser les risques, de prioriser les plans d'action et d'optimiser les mesurages (F. Ezanno, C. Maisonneuve).

Analyse exposomique - Caractérisation des expositions

L'exposome est le concept qui intègre toutes les sources d'exposition auxquelles un individu est soumis dans sa vie, qu'elles soient environnementales ou professionnelles. L'inhalation étant la voie principale d'exposition aux aérosols, il est donc important de comprendre les phénomènes de pénétration et de dépôt des particules dans les voies respiratoires, pour lesquels les caractéristiques physicochimiques des particules et physiologiques de l'individu jouent notamment un



© Serge Morillon/NRS

rôle important. D'après Y. Thomassen, l'analyse exposomique doit ainsi s'appuyer à la fois sur des méthodes d'évaluation des expositions externes et internes et s'intéresser à l'absorption, à la distribution et à l'élimination des produits chimiques environnementaux dans le corps, ce qui nécessite des approches méthodologiques et métrologiques variées et complémentaires telles que :

- la métrologie atmosphérique et la caractérisation des particules;
- la bioaccessibilité, la biométrie dans les fluides biologiques des travailleurs;
- l'analyse d'un poste ou d'une tâche par enregistrement vidéo synchronisé avec la variation du niveau d'exposition;
- la modélisation des flux d'air (pendant l'inspiration et l'expiration, lié à un process);
- etc.

De nombreuses présentations ont ainsi permis d'illustrer ce concept d'une approche multidisciplinaire pour évaluer au mieux les expositions et les moyens de les réduire.

Ainsi, les méthodes de prélèvement et d'analyse d'agents chimiques présents dans l'air des lieux de travail, qui sont compilées dans différentes bases de données (Manuel Niosh, Gestis, MétroPol), doivent être de plus en plus spécifiques et sensibles pour répondre aux objectifs d'évaluation des expositions. Cela est illustré pour le béryllium dont l'abaissement de la valeur limite a conduit à développer des méthodes permettant d'atteindre de meilleures limites de détection (K. Ashley). De la même manière, une méthode innovante basée sur l'utilisation d'un échantillonneur individuel à débit élevé (CIP-10), ce qui permet d'augmenter la quantité de matière prélevée, a d'ailleurs été développée pour le



prélèvement d'isocyanates (S. Gagné) ou de myco-toxines (D. Jargot).

La biométrie est un complément souvent indispensable de la surveillance atmosphérique pour l'évaluation des expositions professionnelles. Ainsi, les études distinctes de S. P. Porras et de S. N'Daw, concernant l'exposition professionnelle au bisphénol A (BPA), ont permis de mettre en évidence une augmentation de l'excrétion de BPA urinaire pour les individus manipulant du papier thermique. Dans le cas de salariés fabriquant du papier thermique et des peintures liquides, une forte exposition au BPA a été mise en évidence principalement *via* la contamination de la peau et des vêtements. De la même manière, l'étude de J. Snawder sur l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), formés par la combustion incomplète de matière organique, a permis

prévention pédagogique efficace par son aspect visuel et immédiat. L'analyse de postes à l'aide de détecteurs en temps réel permet ainsi de mettre en évidence, lors de certaines tâches, des pics d'exposition aux nanoparticules (O. Le Bihan) et aux solvants ou aux poussières (J.S. Barbotin), et d'établir des recommandations pour diminuer ces pics d'exposition. La capture vidéo peut également être utilisée dans le cadre d'une approche ergonomique. À titre d'exemple, N. Judon et W. Esteve ont montré que l'exposition lors d'opérations de pavage et de bitumage résulte principalement d'un contact entre la main non gantée et des objets contaminés (pelle, racloir, cordes, panneau de commande du finisseur, cigarette). Une approche métrologique a ensuite été utilisée pour enrichir l'analyse ergonomique de données chiffrées qui a permis de construire des outils de prévention adaptés. Par ailleurs, un nouvel outil de cartographie d'exposition, Dactari, développé par l'INRS, permet désormais de corréler une exposition individuelle à un polluant à l'activité professionnelle (capture vidéo) et à la position de l'opérateur dans son poste de travail, permettant notamment de générer une cartographie des expositions (P. Martin).

Malgré ces développements technologiques, la métrologie fournit une représentation restreinte dans le temps et l'espace de l'exposition. Des approches complémentaires, à partir de simulations numériques, sont nécessaires pour décrire le transport et le dépôt de particules dans l'air intérieur et dans l'environnement. Particulièrement coûteux, ces outils étaient jadis réservés à la recherche fondamentale. Ils peuvent désormais être utilisés pour des applications pratiques: mise en suspension de poussières par un pas sur le sol, dispersion des gouttelettes émises par une personne toussant dans une cabine d'avion, dispersion des particules polluantes en milieu urbain (G. Ahmadi). La simulation numérique permet aussi de prédire le transport et le dépôt de particules ou de fibres dans l'appareil respiratoire humain, aidant ainsi à la compréhension des mécanismes d'inhalation des particules (Y. Hoarau). Dans un autre type d'application, F. Chata a pu relier de manière quantitative, à l'aide d'un modèle numérique simplifié, le débit de poussière émis à la mesure de concentration pour déterminer les quantités d'aérosols polluants mis en suspension par des machines. Ce type d'approche permet de classer les machines en fonction de leur potentiel émissif, afin d'orienter le choix des utilisateurs ou de déployer des moyens de prévention correctement dimensionnés.

Si le captage à la source des polluants n'est pas suffisant, les entreprises mettent en place des mesures de protection collective et, si la protection est impossible ou insuffisante, des appareils de protection respiratoire sont parfois nécessaires.



© Serge Morillon/INRS

Une démonstration de l'outil d'évaluation Seirich.

d'identifier les sources d'exposition cutanées et dans l'air lors des opérations d'enrobage à chaud. Des préconisations ont été émises sur les équipements de protection, l'abaissement de la température de mise en œuvre de l'enrobé et la substitution du gasoil par du biodiesel. De manière plus prospective, un autre biomarqueur d'exposition aux HAP, les isomères du tetrahydroxy-benzo[a]pyrène (tétra-OH-B[a]P) dans les cheveux, a également été évalué. Le cheveu est une bonne matrice candidate puisque, outre un prélèvement simple, la fenêtre de détection du tétra-OH-B[a]P étant plus longue que dans les urines, il permet de mesurer l'exposition sur plusieurs mois (N. Grova).

En complément de ces approches métrologiques, la détection en temps réel permet, notamment en l'associant à la capture vidéo, une analyse détaillée des activités et demeure un outil de

Le facteur de protection d'un appareil respiratoire correspond au ratio entre la concentration à l'extérieur et à l'intérieur de l'appareil. Ce facteur de protection peut être déterminé sur banc d'essai. Ainsi, C. Brochot a évalué l'efficacité de masques filtrants N95 vis-à-vis des nanoparticules à l'aide d'un banc simulant une activité de ponçage. Ce facteur de protection peut également être déterminé de manière directe en conditions de travail sur opérateurs. Cela a notamment été réalisé pour les appareils de protection respiratoire utilisés dans les opérations de désamiantage (S. Chazelet). L'observation de niveaux d'empoussièrement extérieur importants, pouvant dépasser la valeur seuil de 25 000 fibres par litre, a conduit à formuler des recommandations en termes d'organisation pour limiter le nombre d'opérateurs exposés à l'amiante et en termes de protection collective pour réduire la concentration de fibres au poste de travail (outils avec aspiration à la source, meilleure imprégnation des matériaux, automatisation, etc.).

La toxicologie: outil d'évaluation du risque chimique

La toxicologie doit faire face à de nombreux questionnements scientifiques, sociétaux et éthiques, tout en intégrant régulièrement les évolutions réglementaires et législatives.

Le premier enjeu est de disposer de suffisamment d'éléments concernant la toxicité de toutes les substances chimiques présentes sur le marché afin d'en évaluer le risque pour la santé. Les informations toxicologiques parviennent tardivement en raison du temps de réalisation des études par rapport au développement rapide de ces produits et à l'émergence de nouveaux types de substances tels que les nanomatériaux. Alors qu'une multitude de données est disponible, en particulier dans différentes bases de données (HSDB, INRS, ICSCs, Niosh, CSST, etc.), les préventeurs ou les décideurs sur le terrain sont parfois démunis face à cette abondance. De plus, cette documentation ne concerne finalement que 1 000 à 2 000 substances au total, un très faible nombre au regard des 150 000 produits chimiques utilisés en Europe. En conséquence, la toxicologie doit d'abord s'efforcer de donner du sens, vulgariser et partager ses données avec ses cibles. Il apparaît également indispensable d'orienter l'effort global de manière à couvrir le plus de substances chimiques possible.

Pour combler ce manque, il n'est pas envisageable de conduire uniquement des travaux de toxicologie « classique » chez l'animal pour toutes les substances, car ces études sont trop longues et coûteuses. Il est nécessaire de développer des méthodes alternatives qui, au-delà des considérations économiques, permettent de respecter

les principes de l'éthique en expérimentation animale. Ces méthodes ont donc vocation à se substituer aux expérimentations animales (tests *ex vivo*, *in vitro* ou *in silico*, organes bioartificiels), à en réduire le nombre (méthodes statistiques, contrôle de la variabilité, sciences « omiques ») et à les raffiner (diminution de la douleur, utilisation de l'imagerie chez les petits animaux, télémétrie).

Les méthodes *in silico*, s'appuyant sur la bio-informatique, consistent à établir des modèles mathématiques pour prédire les effets biologiques des substances chimiques. Elles sont déjà souvent utilisées en pharmacocinétique (modèles PBPK) pour décrire, par exemple, les comportements des molécules dans l'organisme. Elles doivent cependant s'appuyer sur des informations collectées *in vitro* ou *in vivo*. Le « *read-across* » est une autre approche *in silico* visant à obtenir des données toxicologiques à partir des connaissances déjà disponibles pour des molécules similaires. Elle se base sur une série d'hypothèses et sur une opinion d'expert. Cette méthode est à rapprocher de l'étude de la relation quantitative structure activité (QSAR) des substances chimiques qui, au-delà de la toxicologie, peut être utilisée pour la prédiction de leurs propriétés physicochimiques comme l'ont expliqué P. Rotureau ou D. Mathieu.

Il existe également de nombreux modèles cellulaires utilisant des microorganismes, des cultures de cellules primaires généralement obtenues à partir de tissus sains ou de lignées cellulaires dont la capacité de division est illimitée. Des modèles de cocultures regroupant plusieurs cellules sont également développés pour se rapprocher des conditions physiologiques réelles. Cette approche a par exemple été illustrée par A. Baeza-Squiban qui a développé un modèle de barrière épithéliale respiratoire humaine pour évaluer la translocation de nanoparticules de silice en fonction de leurs propriétés physicochimiques. Les modèles de culture de cellules en 3D et plus encore les organes bioartificiels se rapprochent davantage des conditions *in vivo*. Des équipes travaillent même aujourd'hui sur le concept de « *human-on-a-chip* », visant à connecter différents organes bioartificiels pour mimer les fonctions complexes du corps humain.

En lien étroit avec celles visant à mimer le vivant, les méthodes de criblage à haut débit ou à haut contenu, comme les techniques « omiques » constituent une approche innovante permettant le passage d'une toxicologie descriptive à une toxicologie explicative. Ces technologies, qui génèrent d'importantes quantités de données, s'intéressent aussi bien au séquençage des gènes (génomique) qu'à leur expression en ARN messagers (transcriptomique), leur traduction en protéines (protéomique) et aux modifications métaboliques (métabolomique) en résultant. Elles fournissent

des informations sur les mécanismes impliqués dans les variations qui se produisent au niveau cellulaire et qui influencent le fonctionnement de l'organisme dans son ensemble. L'altération génique se produit par ailleurs plus rapidement et à des concentrations de molécules toxiques plus faibles que les manifestations physiopathologiques. Avec la toxicogénomique, la toxicologie devient ainsi une science de prédiction et de prévention. Elle permet d'examiner les mécanismes associés aux effets indésirables (*Adverse outcome pathway*) à l'échelle d'un organisme ou d'une population, en étudiant l'ensemble de la réaction et des étapes intermédiaires: interactions biomoléculaires de la substance toxique, réactions cellulaires, réactions des organes, réactions de l'organisme voire de la population.

Plusieurs présentations ont permis d'illustrer l'apport de ces différentes technologies:

- le recours à la protéomique a ainsi permis à P. Hoet d'identifier chez la souris un biomarqueur permettant de prédire un asthme induit après une sensibilisation au diisocyanate de toluène (TDI);
- des résultats de métabolomique (associés à des données comportementales) présentés par H. Schroeder ont clairement démontré la toxicité de certains polluants organiques persistants (POP) ingérés par voie alimentaire sur le métabolisme du cerveau et le comportement de rats de laboratoire, et ont permis d'identifier des métabolites qui pourraient potentiellement être utilisés comme biomarqueurs prédictifs de la neurotoxicité;
- enfin, les approches transcriptomiques détaillées par R. Safar ou H. Wallin pour étudier la toxicité de nanomatériaux permettent de mieux comprendre les interactions des nanomatériaux avec les cellules ou les tissus et de tenter d'identifier des marqueurs d'effets.

L'expérimentation animale reste cependant nécessaire, mais les innovations technologiques des dernières décennies permettent d'en faire un usage plus raisonné avec, par exemple, l'utilisation d'animaux transgéniques qui permet d'évaluer le potentiel cancérigène d'un produit plus rapidement en utilisant moins d'animaux. De même, l'amélioration des techniques d'imagerie (scintigraphie, tomographie par émission de positons, bioluminescence et fluorescence, transparence) et les techniques d'exploration fonctionnelle comme la télémétrie permettent de « raffiner » les tests scientifiques sur animaux.

Toutes ces techniques et ces méthodes sophistiquées nécessitent cependant beaucoup de temps de mise au point et requièrent les compétences de différentes disciplines scientifiques. Elles doivent par la suite obtenir une reconnaissance et une

validation internationales qui peuvent prendre plus d'une dizaine d'années.

Au-delà de ces techniques et méthodes développées pour augmenter les capacités d'analyse, la compréhension de certains phénomènes tels que les notions d'effets à faible dose et de relations dose-effet non linéaires est également un enjeu important.

Les effets à faible dose correspondent aux réponses qui se produisent à des doses bien inférieures aux plus basses concentrations utilisées dans les tests toxicologiques dits classiques. Cela s'apparente à des courbes doses-réponses en U, pour lesquelles il est observé une réaction plus importante à une faible dose d'un produit chimique qu'à des doses plus élevées. Cela a été mis en évidence par H. Schroeder chez des rats exposés par voie orale à un mélange de 20 pesticides. Les tests comportementaux ainsi que la mesure de l'activité de certaines enzymes cérébrales suggèrent une potentielle neurotoxicité de pesticides d'autant plus importante que les niveaux d'exposition sont faibles. Dans un tel cas, la question même de la pertinence d'une valeur limite d'exposition ou d'une dose journalière tolérée par rapport aux risques pour le cerveau doit se poser.

Le dernier exemple de relation non-linéaire est le phénomène d'hormèse pour lequel une faible dose conduit à un effet bénéfique de stimulation des défenses biologiques, alors que des concentrations plus élevées exercent une toxicité. Les mécanismes qui sous-tendent ces phénomènes restent assez méconnus.

Un dernier enjeu déjà évoqué concerne l'émergence de nouveaux types de substances et en particulier des nanomatériaux qui pourraient présenter des propriétés toxicologiques particulières telles que l'aptitude à traverser certaines membranes habituellement impénétrables pour les particules, comme A. Baeza-Squiban l'a étudié sur des modèles cellulaires. La détermination de VLEP pour ces substances mobilise les efforts des experts en raison de nombreuses interrogations méthodologiques liées à leurs propriétés physico-chimiques. ●

POUR EN SAVOIR +

- Retrouvez le programme complet et la plupart des présentations sur www.inrs-risque-chimique2015.fr/wp-content/uploads/2015/04/RisqueChimique2015_Programme_FR1.pdf
 - La plupart des présentations sont disponibles sur la chaîne youtube de l'INRS: www.youtube.com/user/INRSFrance
-