

Décryptage

EXPOSITION CUTANÉE ET PASSAGE PERCUTANÉ : DE QUOI PARLE-T-ON ?

L'exposition cutanée à des produits chimiques est une réalité en milieu professionnel. Elle est rarement le fait d'un contact direct entre la peau du salarié et une substance. En effet, de nombreuses situations ou manipulations peuvent conduire à une exposition cutanée, indirecte et souvent insoupçonnée. Une fois au contact de la peau, la substance peut ensuite diffuser dans l'organisme (passage percutané) avant d'entraîner d'éventuels effets systémiques. L'exposition cutanée n'induit pas systématiquement un passage percutané. Cet article propose de faire le point sur ces deux phénomènes, en rappelant les processus mis en œuvre pour pouvoir les observer. Les moyens de mesurer ou d'évaluer le passage cutané seront également brièvement évoqués.

DERMAL EXPOSURE AND PERCUTANEOUS ABSORPTION – *Dermal exposure to chemicals is a reality in the professional environment. It is rarely a matter of direct contact between the employee's skin and a substance. Many situations and handling can lead to indirect, and often unsuspected, dermal exposure. Once the substance comes into contact with the skin, it can then spread through the body (percutaneous absorption) before causing systemic effects. Dermal exposure does not systematically mean percutaneous absorption. This article reviews these two phenomena, reiterating the processes implemented in order to observe them. The means of measuring or assessing percutaneous absorption will also be covered briefly.*

FRÉDÉRIC
COSNIER,
CATHERINE
CHAMPMARTIN,
LISA CHEDIK,
FABRICE
MARQUET
INRS,
département
Toxicologie et
biométrie

L'étude de l'exposition professionnelle aux produits chimiques s'est traditionnellement concentrée sur la voie inhalatoire, considérée comme la voie majeure d'exposition professionnelle, au détriment d'autres voies telles que la voie cutanée. Cette dernière concerne pourtant des millions de travailleurs (peu conscients de celle-ci) issus de diverses industries et secteurs professionnels [1]. Dans de nombreux cas, l'imprégnation par une substance est liée de manière prépondérante à la voie cutanée, plutôt qu'à la voie inhalatoire. Les pesticides, les solvants et les hydrocarbures aromatiques polycycliques font partie des principaux groupes chimiques reconnus comme susceptibles de provoquer des effets sur la santé après absorption cutanée. En France, sur les

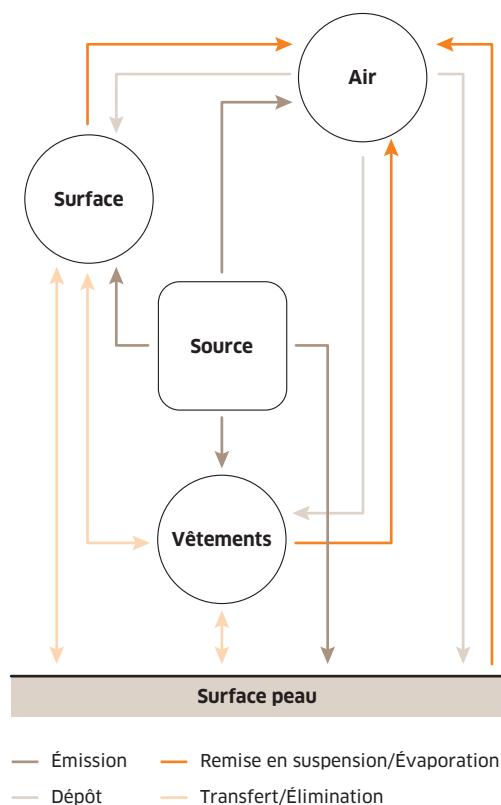
583 substances faisant l'objet d'une valeur limite d'exposition professionnelle (court terme et/ou sur 8 heures), 155 font l'objet d'une mention « peau » alertant sur les risques sanitaires encourus par les salariés exposés par voie cutanée, indépendamment du respect des valeurs limites atmosphériques [2].

Trois types d'interactions entre le produit chimique et la peau peuvent survenir et se combiner dans les situations réelles d'exposition [3] :

- la substance reste à la surface de la peau et induit des effets locaux (dermatites d'irritation [eczéma] ou plus rarement, urticaires de contact) ;
- la substance induit une réaction allergique cutanée au point de contact et/ou à distance (après une phase de sensibilisation asymptomatique lors de précédentes expositions) ;



FIGURE 1 →
Représentation simplifiée des échanges dans l'environnement de travail pouvant mener à une exposition cutanée (d'après Schneider et al. [5]).



© Nathalie Florczak/2022

- la substance migre de la surface de la peau vers la circulation sanguine, avant d'entraîner éventuellement des effets systémiques (atteintes fonctionnelles réversibles ou non d'un ou plusieurs organes) [4]. On parle alors de passage percutané ou d'absorption cutanée.

Cette absorption cutanée se distingue de l'étape préalable d'exposition, qui conduit à la présence de la substance à la surface de la peau. Cet article se propose de faire le point sur ces deux termes, utilisés trop souvent sans distinction.

Dans quelles situations peut-on observer une exposition cutanée ?

L'exposition cutanée professionnelle est le résultat d'une combinaison complexe de processus de transfert. Schneider *et al.* [5] ont développé un modèle multicompartiment, permettant une description systématique de chaque scénario d'exposition. Les compartiments (la source, l'air, les surfaces, les vêtements et la peau) sont liés par différents phénomènes de transport, comme le montre la Figure 1 :

- émission à partir de la source dans l'air et/ou vers les surfaces, les vêtements et la peau (par exemple, par éclaboussure, déversement ou éjection de particules) ;
- dépôt de l'air sur les surfaces, sur les vêtements ou sur la peau ;
- remise en suspension ou évaporation d'une substance présente sur une surface (y compris

vêtements et peau), en raison de sa volatilité élevée ou d'activités telles que le brossage, l'essuyage et le nettoyage ;

- transfert, ou à l'opposé, élimination d'une substance par contact direct entre une surface, un vêtement et la peau.

S'ajoutent à cela les phénomènes de :

- redistribution entre sous-compartiments de même type ; par exemple, suite au contact du visage avec des doigts contaminés ;
- pénétration et perméation, qui impliquent toutes deux le transport de substances à travers les barrières (les vêtements et la couche cornée) limitant la vitesse ;
- décontamination au niveau de chaque compartiment ; par exemple, ventilation de l'air ambiant, nettoyage des surfaces de la pièce et des vêtements, ou lavage de la peau.

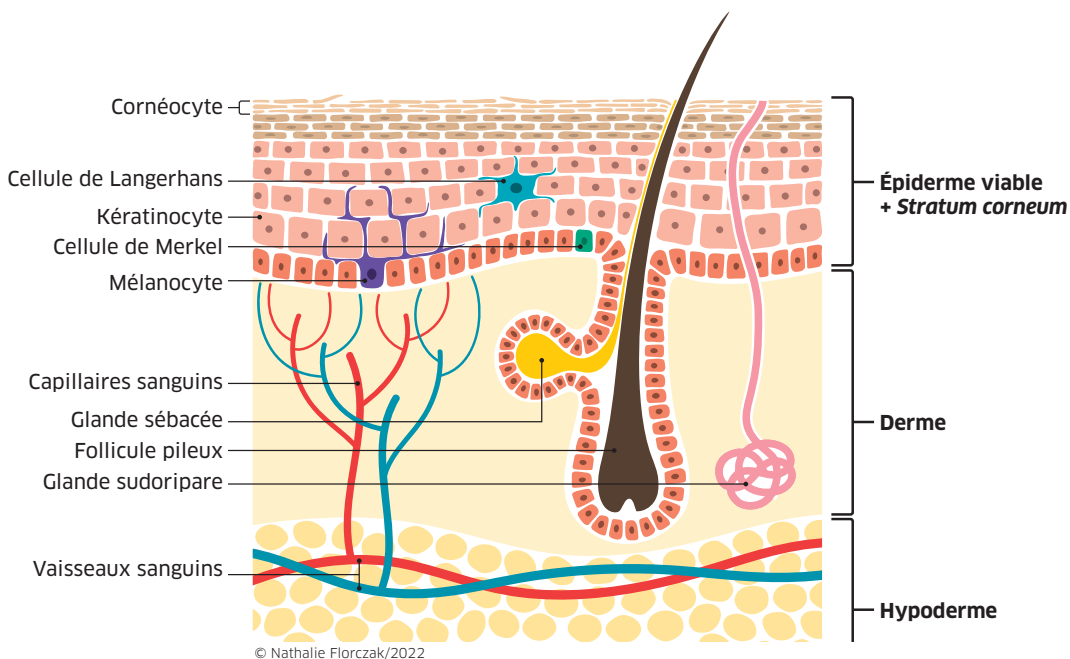
On distingue ainsi deux types de contamination cutanée : le contact direct entre la peau et une substance suite à une projection, ou lors de l'immersion d'une partie du corps (le plus souvent, les mains et parfois les avant-bras), et plus fréquemment, le contact indirect. Il peut s'agir du dépôt sur la peau de contaminants en suspension dans l'air (vapeurs, poussières, fumées, brouillards) ou du contact avec des surfaces contaminées (établis, équipement de nettoyage, outils de travail, mains, vêtements et équipements de protection – par exemple, des gants – contaminés, manipulation de végétaux recouverts de résidus de pesticides...).

La barrière cutanée

La peau est l'organe le plus visible, le plus vaste (1,5 à 2 m²) et le plus lourd du corps humain (environ 5 % de la masse corporelle totale d'un adulte moyen). C'est un organe complexe, qui assure de nombreuses fonctions vitales :

- elle protège l'organisme des agressions extérieures (substances chimiques, germes, lésions mécaniques, rayonnements UV...) ;
- elle intervient dans l'immunité ;
- elle limite les pertes d'eau et d'ions de l'organisme, assurant ainsi l'homéostasie hydrique et le maintien des fluides corporels, tels que la lymphe et le sang (dont la peau est un réservoir important : 10 % chez l'adulte) ;
- elle abrite de nombreuses terminaisons nerveuses, utiles à la perception et à la sensibilité (pression, vibrations, déformations, température, douleur) ;
- enfin, elle participe au métabolisme général (régulation thermique par la sudation, synthèse de la vitamine D sous l'action des rayons solaires).

La peau présente une organisation structurale hétérogène. Elle est constituée de trois couches distinctes qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur :



← FIGURE 2
Structure
tissulaire
de la peau.

l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Cf. Figure 2). Ces trois couches sont associées à de nombreuses annexes cutanées (glandes sudoripares, follicules pilo-sébacés). Le derme et l'hypoderme sont des tissus conjonctifs contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques, tandis que la jonction dermo-épidermique (également appelée membrane basale) sert de barrière sélective, contrôlant les échanges moléculaires et cellulaires entre l'épiderme et le derme [6].

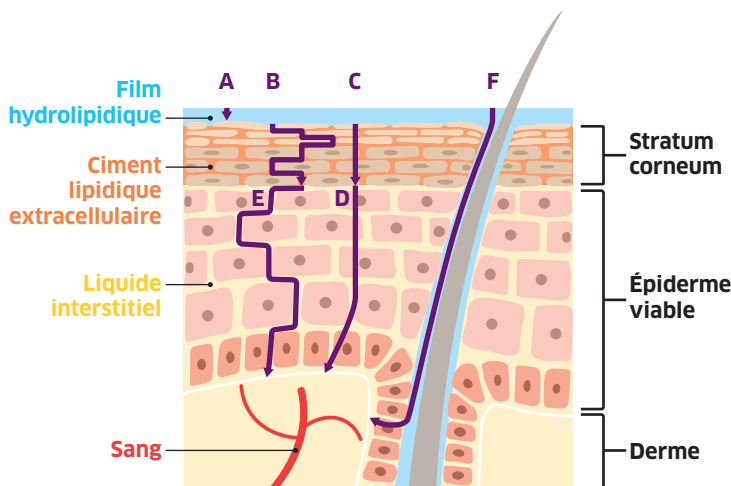
L'épiderme est composé de diverses couches cellulaires :

- La couche externe protectrice de l'épiderme est la couche cornée ou *stratum corneum* (SC). Elle mesure de 10 à 40 µm d'épaisseur et les 15 à 25 couches de cornéocytes qui la composent sont constamment renouvelées ; ces cornéocytes sont des cellules mortes et kératinisées résultant de la différenciation terminale des kératinocytes ayant migré à la surface de la peau. Ce cycle de renouvellement prend de cinq à trente jours. Les propriétés de barrière de la peau sont principalement assurées par le SC, ainsi que par des jonctions, appelées desmosomes, qui joignent étroitement les cellules entre elles dans les différentes couches. Néanmoins, tandis que la partie inférieure du SC est compacte et imperméable, les couches supérieures sont desquamantes, du fait de liaisons desmosomales dégradées entre les cornéocytes.
- Le SC est souvent comparé à une structure en briques et mortier (Cf. Figure 2), avec des cellules contenant de l'eau et des protéines – les cornéocytes remplis de kératine et de filagrine



© Gaël Kerbaol/INRS/2014





A : dissolution/diffusion à travers le film hydrolipidique
B : diffusion intercellulaire à travers le *stratum corneum*
C : diffusion transcellulaire à travers le *stratum corneum*
D : diffusion transcellulaire à travers l'épiderme viable
E : diffusion intercellulaire à travers l'épiderme viable
F : diffusion *via* les annexes cutanées jusqu'au derme

© Nathalie Florczak/2022

↑ FIGURE 3
 Voies d'absorption percutanée.

– entourées d'un ciment lipophile (composé de cholestérol, d'acides gras libres et de céramides), lié de manière covalente aux protéines des membranes des cellules.

- Les couches inférieures forment l'épiderme viable, qui est innervé mais non vascularisé. Son épaisseur varie de 30 µm à 100 µm. Il est composé de différents types cellulaires : des kératinocytes (80 %), des mélanocytes (responsables de la pigmentation de la peau), des cellules de Langerhans (cellules dendritiques du système immunitaire) et des cellules de Merkel (qui interviennent dans la sensation du toucher). L'épiderme viable peut métaboliser les produits chimiques qui traversent la couche externe.

Les principales étapes de l'absorption cutanée et les différentes voies de passage

La peau étant une membrane vivante en constante interaction avec l'environnement, le transport des produits chimiques à travers elle est un processus complexe.

L'absorption cutanée (ou percutanée) est un terme qui décrit le transport des produits chimiques de la surface externe de la peau vers la circulation systémique [7] ; cela intègre :

- la pénétration, qui est l'entrée et la diffusion de la substance dans la barrière externe que constitue le SC ;
- la perméation, qui englobe les diffusions successives à travers les couches plus profondes que sont l'épiderme viable, puis le derme (qui sont fonctionnellement et structurellement différents du SC) ;

- la résorption, qui est l'absorption de la substance par le réseau capillaire sanguin (et lymphatique) au niveau du derme.

Avant qu'une substance ne diffuse au travers de la peau, une étape préliminaire de dissolution/diffusion à travers le film hydrolipidique recouvrant le SC est nécessaire (A) (Cf. Figure 3). Ce film, constitué d'eau et d'acides gras, provient des sécrétions sébacées (sébum), de la sueur et de la dégradation des kératinocytes.

L'absorption au niveau de la peau est contrôlée par un phénomène de diffusion passive. Bien que composée de différentes couches, la peau peut être assimilée à une membrane homogène possédant des caractéristiques proches de la couche cutanée présentant la plus grande résistance à la diffusion. Conformément aux lois qui décrivent la diffusion de la matière (notamment, la première loi de Fick), la vitesse de diffusion à travers une membrane est directement proportionnelle à la différence de concentration de part et d'autre de la membrane. Ainsi, si pour de nombreux composés hydrophiles, la couche cornée lipophile constitue une membrane limitante, l'épiderme et le derme hydrophiles peuvent également limiter la vitesse de diffusion des substances très lipophiles [3].

Plusieurs voies d'absorption cutanée co-existent (Cf. Figure 3) [6] :

- Au niveau du SC, la voie principale est la voie intercellulaire. Elle emprunte la voie tortueuse du ciment lipidique extracellulaire situé entre les cornéocytes (B). Cette voie serait la plus couramment empruntée par toutes les molécules amphiphiles (à la fois hydrophiles et hydrophobes) ou lipophiles non chargées ayant un poids moléculaire inférieur à 500 Da¹.
- Un passage transcellulaire est également possible au niveau du SC (C). Dans ce cas, le produit chimique franchit alternativement les structures lipophiles et hydrophiles du SC. Cette voie permet la pénétration de petites molécules hydrophiles ou moyennement lipophiles², mais limite la perméabilité des composés hautement lipophiles.
- Un passage transcellulaire au niveau de l'épiderme viable, (D), considéré comme une voie majeure par rapport à la voie intercellulaire (E).
- Une absorption *via* les annexes cutanées est également possible (F). Comme la surface relative de ces dérivations ne représente que 0,1 % à 1,0 % de la surface totale, elles ne jouent pas un rôle décisif dans l'absorption de nombreuses substances chimiques chez l'humain. Leur rôle est démontré dans des zones du corps où leur densité et leur taille sont importantes (par exemple, le cuir chevelu). Lorsque la peau est intacte, c'est également une voie de passage privilégiée par certaines grosses molécules.

- Enfin, lorsque la peau est lésée (blessures, crevasses, eczémas...), les substances peuvent atteindre directement les couches plus profondes de la peau.

Une substance peut rester partiellement stockée dans l'épiderme (principalement dans le SC) avant d'être libérée dans l'organisme (ou non) ultérieurement, c'est ce qu'on appelle l'« effet réservoir ». Ce phénomène doit être considéré, car il peut avoir des conséquences sur l'évaluation du risque ; l'arrêt de l'exposition et le nettoyage de la peau n'impliquant pas nécessairement l'arrêt de la diffusion de la substance dans l'organisme et des effets potentiels.

ENCADRÉ

FACTEURS POUVANT INFLUER SUR LA QUANTITÉ D'AGENT CHIMIQUE ABSORBÉE PAR LA PEAU

Liés à la substance

- État physique (liquide, solide, vapeur)
- Coefficient de partage octanol/eau (log P)
- Masse et volume moléculaire
- État d'ionisation
- pH
- Viscosité
- Taille des particules
- Potentiel irritant/allergisant

Liés à la peau/à l'individu exposé

- Âge, genre (différences hormonales) de l'individu exposé
- Localisation anatomique de l'exposition
- Épaisseur de la peau
- État d'hydratation de la peau
- Métabolisme cutané
- Peau altérée/endommagée
- Traitement médicamenteux (pouvant modifier la structure de la peau et le métabolisme)
- Densités pileuse et des pores et transpiration

Liés à l'environnement/conditions de travail

- Nature de la tâche
- Durée de l'exposition
- Concentration en agent chimique
- Zone et surface de peau exposées
- Température et humidité ambiantes
- Tenue vestimentaire et équipements de protection
- Hygiène : lavage des mains, port de vêtements contaminés, port de gant sur peau souillée*
- Présence d'autres agents chimiques**

*Cela induit un phénomène d'occlusion, qui augmente l'état d'hydratation et la température du SC.

**Certaines substances peuvent agir comme promoteur ou retardateur d'absorption.

POUR EN SAVOIR +

- Exposition percutanée aux agents chimiques : résultats d'une étude sur la méthodologie d'évaluation et les pratiques de terrain. *Documents pour le médecin du travail*, 3^e trimestre 2007, 111.
- Passage percutané et protection cutanée vis-à-vis du risque chimique : deux outils disponibles. *Références en santé au travail*, mars 2015, 141, AC 76. Accessible sur : www.rst-sante-travail.fr.
- Comment estimer le passage percutané des agents chimiques ? *Hygiène & sécurité du travail*, mars 2015, 238, FI 8. Accessible sur : www.hst.fr.
- Comment choisir sa protection cutanée en fonction des produits chimiques utilisés ? *Hygiène & sécurité du travail*, juin 2015, 239, FI 9. Accessible sur : www.hst.fr.
- Agents de caisse : exposition au bisphénol A lors de la manipulation de papiers thermiques. *Hygiène & sécurité du travail*, juin 2015, 239, EC 9. Accessible sur : www.hst.fr.
- Risque d'exposition cutanée aux produits chimiques : enquête sur l'utilisation des EPI et des besoins en prévention. *Hygiène & sécurité du travail*, décembre 2017, 249, NT 57. Accessible sur : www.hst.fr.
- INRS – Outil IH Skin Perm 2019. Accessible sur : <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil47>.
- INRS – Outil ProtecPo. Accessible sur : <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil28>.
- Prise en compte du passage percutané lors d'expositions à la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) : analyse de treize campagnes de mesures. *Hygiène & sécurité du travail*, septembre 2020, 260, NT 86. Accessible sur : www.hst.fr.
- Bisphénols S dans le papier thermique : quelle exposition cutanée pour les agents de caisse ? *Références en santé au travail*, mars 2020, 161, TF 277. Accessible sur : www.rst-sante-travail.fr.

Quels sont les facteurs qui peuvent affecter le passage percutané d'une substance chimique ?

De nombreux facteurs peuvent affecter le passage percutané d'une substance chimique en situation réelle ; ils sont liés à la nature de la substance elle-même, à l'individu qui est exposé, à l'état de sa peau, et également aux conditions d'exposition [6-9] (Cf. Encadré).

Évaluation de l'absorption cutanée

L'évaluation de l'exposition cutanée aux produits chimiques dans l'environnement de travail peut représenter une véritable gageure ; les scénarios d'exposition sont souvent mal connus (type d'exposition, zone de contact, durée et fréquence de contact, utilisation de moyens de protection...). De plus, contrairement à ce qui existe pour la métrologie atmosphérique, on ne dispose pas d'une méthode de référence complètement standardisée, permettant une mesure directe de l'exposition cutanée (mesure de la dose externe) – d'où le manque de données d'expositions professionnelles cutanées. Dans le même temps, les données toxicologiques manquent également pour apprécier la capacité



de certaines substances à passer à travers la peau. Pourtant, de nombreux produits chimiques sont susceptibles de traverser la barrière cutanée plus ou moins facilement et, ainsi, soulever des problèmes de toxicité systémique.

L'absorption et la pénétration cutanées peuvent être mesurées expérimentalement à l'aide de diverses méthodologies. Le modèle expérimental qui se rapproche le plus des conditions réelles fait appel à des volontaires humains. Cette pratique est cependant interdite en France. Il est donc nécessaire de disposer de modèles alternatifs pouvant fournir des données fiables et corrélables aux données humaines *in vivo*. Différents modèles ont été utilisés au cours des dernières décennies : l'animal de laboratoire vivant (expérimentation strictement encadrée au plan législatif et réglementaire, pour prendre en compte le bien-être animal³), les peaux humaine ou animale excisées, la peau humaine reconstituée ou les membranes synthétiques (polymériques ou lipidiques, par exemple) ; ils présentent tous des avantages et des inconvénients [10]. Certains font néanmoins l'objet de recommandations de la part de l'OCDE [11-13], pour permettre la production de résultats fiables, utilisables à des fins d'évaluation de risques. Bien que l'approche *in vitro*, ayant recours à des peaux excisées, s'affranchisse d'un système physiologiquement et (parfois) métaboliquement intact, elle peut fournir une bonne prédiction de l'absorption cutanée *in vivo* lorsqu'elle est correctement menée.

En plus des contraintes que posent les expérimentations *in vivo* ou *in vitro*, elles ne permettent pas une évaluation « haut débit » de la capacité de substances chimiques à traverser la peau. Pour répondre aux considérations économiques et temporelles imposées par la législation, en particulier dans l'évaluation des risques liés aux produits chimiques industriels, de nouvelles approches alternatives, dites *in silico*, ont été mises en place. Il s'agit en particulier des modèles QSPR (pour *Quantitative Structure – Property Relationship*), qui sont des modèles mathématiques permettant de prédire l'activité d'une substance (ici, sa capacité à traverser la peau et la vitesse de ce passage) à partir de sa structure chimique et de ses propriétés physicochimiques.

Conclusion

Le manque de données disponibles constitue souvent un frein à l'intégration de l'exposition cutanée aux produits chimiques lors de l'évaluation des risques. Elle doit pourtant faire l'objet d'une vigilance particulière, au même titre que les autres voies possibles d'absorption (inhalation et digestive), d'autant plus que les situations d'exposition sont souvent indirectes. Si certains effets sont

locaux (brûlures, irritations...), le passage percutané résultant de l'exposition peut être à l'origine d'effets systémiques et toucher tous les organes. De nombreux facteurs peuvent le moduler. Les moyens de prévention mis en œuvre devront tenir compte de l'ensemble des voies de contamination possibles et viseront à limiter l'exposition cutanée. ●

1. Le dalton (symbole : Da) est l'unité de masse atomique, utilisée dans le domaine de la biochimie pour exprimer la masse des atomes et des molécules. Un dalton est, avec une assez bonne précision, la masse d'un atome d'hydrogène (1 Da = 1 g/mol).

2. Avec des coefficients de partage octanol/eau (log P) compris entre 1 et 3.

3. Pour plus d'informations, voir : <https://agriculture.gouv.fr/animaux-utilises-des-fins-scientifiques>.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OMS – *Dermal Exposure*. Coll. Environmental health criteria n° 242, 2014.
- [2] INRS – *Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP). Substances chimiques*. 2022. Accessible sur : <https://www.inrs.fr/publications/bdd/vlep.html>.
- [3] RECORD – *État de l'art sur les méthodes et pratiques de prise en compte de l'exposition cutanée dans les évaluations des risques sanitaires*. 2017, n° 15-0676/1A.
- [4] ANDERSON S.E., MEADE B.J. – Potential health effects associated with dermal exposure to occupational chemicals. *Environ Health Insights*, 2014, 8 (Suppl 1), pp. 51-62.
- [5] SCHNEIDER T. ET AL. – Dermal exposure assessment. *Annals of occupational hygiene*, 2000, 44 (7), pp. 493-499.
- [6] CHAMPMARTIN C., CHEDIK L., MARQUET F. ET AL. – Occupational exposure assessment with solid substances: choosing a vehicle for *in vitro* percutaneous absorption experiments. *Critical reviews in toxicology*, 2022. Accessible sur : doi. 10.1080/10408444.2022.2097052.
- [7] OMS – *Dermal absorption*. Coll. environmental health criteria, n° 235, 2006.
- [8] RAJAN-SITHAMPARANADARAJAH R. ET AL. – Patterns of dermal exposure to hazardous substances in European Union workplaces. *Annals of occupational hygiene*, 2004, 48 (3), pp. 285-297.
- [9] MARQUART H. ET AL. – *A critical review of the factors determining dermal absorption of nanomaterials and available tools for the assessment of dermal absorption. Final report*. European Chemicals Agency, 2020, ECHA-20-R-06-EN.
- [10] SEMPLE S. – Dermal exposure to chemicals in the workplace: just how important is skin absorption? *Occupational and environmental medicine*, 2004, 61 (4), pp. 376-382.
- [11] OCDE – *Essai n° 428 – Absorption cutanée : méthode in vitro*. 2004.
- [12] OCDE – *Essai n° 427 – Absorption cutanée : méthode in vivo*. 2004.
- [13] OCDE – *Guidance document for the conduct of skin absorption studies*. 2004.

ORGANISER LA MAINTENANCE POUR INTERVENIR EN SÉCURITÉ



Mardi 4 avril 2023

**SUR PLACE
ET EN DIRECT
SUR INTERNET**
INSCRIPTION
OBLIGATOIRE

**Maison de la RATP
Espace du Centenaire – 189 rue de Bercy – 75012 Paris**

Les activités de maintenance sont particulièrement accidentogènes et exposent les salariés à des contraintes professionnelles et des risques variés. Quant aux organisations du travail de maintenance, elles sont complexes et impliquent de nombreux personnels appartenant à de multiples entreprises : services de maintenance internes, techniciens contractants et sous-traitants, personnels de production, salariés des loueurs ou constructeurs des équipements...

Outre les risques présentés par les équipements et ambiances de travail, ce sont également ceux liés aux

interférences, à la coactivité, la coordination et la succession de ces différents acteurs qu'il s'agit de prévenir.

Cette journée technique mettra l'accent sur les risques et la prévention de ces situations, au travers de présentations d'experts et d'acteurs d'entreprise, relatives au cadre réglementaire, bonnes pratiques et retours d'expérience. Elle s'adresse ainsi aux chargés de prévention, chefs d'entreprise, responsables de maintenance, chargés d'affaires et responsables des achats, souhaitant développer leur connaissance de ces risques et de la prévention dans ce domaine.

Inscription sur : **organiserlamaintenance.inrs.fr**

Contact : organiserlamaintenance@inrs.fr