



HAL
open science

Surveillance biologique des expositions professionnelles aux solvants en laboratoires de biochimie-toxicologie-pharmacologie

Élyette Buecher

► **To cite this version:**

Élyette Buecher. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux solvants en laboratoires de biochimie-toxicologie-pharmacologie. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01077799

HAL Id: dumas-01077799

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01077799v1>

Submitted on 27 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014

N°

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Elyette BUECHER

Née le 17 juin 1987 à Strasbourg

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble le 6 mai 2014

<p>Surveillance biologique</p> <p>des expositions professionnelles aux solvants en</p> <p>laboratoires de Biochimie-Toxicologie-Pharmacologie</p>
--

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Monsieur le Professeur **Patrice FAURE** Président du jury

Madame le Professeur **Anne MAITRE**

Monsieur le Docteur **Renaud PERSOONS**

Madame le Professeur **Françoise STANKE**

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

Dernière mise à jour : 04/04/2014

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUC	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

Professeur Invité

NURISSO	Alessandra	(01/11/13 au 31/12/2013))
----------------	------------	---------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAS : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Biotérogénétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 07/04/2014

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes remerciements à :

Monsieur le Professeur Patrice FAURE, *qui a accepté d'évaluer ce travail et de présider mon jury.*

Madame le Professeur Anne MAITRE, *qui a accepté de diriger ma thèse. Merci pour le temps que vous avez passé à relire ce travail et pour tous les conseils que vous m'avez donnés.*

Madame le Professeur Françoise STANKE, *qui a accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre expertise sur le sujet.*

Monsieur le Docteur Renaud PERSOONS, *qui m'a déjà accordé du temps durant mon stage et qui me fait aussi l'honneur de participer à mon jury.*

Marjorie. *Merci pour tout « Princess » : pour ces 6 mois passés dans le même bureau, pour toutes tes relectures de mon mémoire et celles pour ma thèse. Je suis vraiment contente d'avoir fait ta connaissance.*

Madame Sylvette LIAUDY. *Merci pour votre aide précieuse et votre disponibilité.*

Toute l'équipe de Médecine et Santé au Travail. *Merci pour votre accueil au sein du service et pour la bonne ambiance de nos repas de midi durant mes 6 mois de stage.*

Toute l'équipe de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, *qui m'a aidée à mener à bien mon travail.*

Mes amis de Grenoble et plus spécialement Julie, merci de m'avoir si vite et si bien intégrée dans la vie grenobloise et dans ton groupe d'amis.

Tous les Pitous, Claire, Dorot, Rouliane et Tess. Mes années pharma n'auraient pas été les mêmes sans vous. Merci pour tous les bons moments passés ensemble : dans l'amphi, à Nice, à l'appart, en soirée, au Number One, à l'accrobranche, au WEIP, au RU,... et même à la bibli !

Mes amis de toujours. Vous êtes au top et surtout toujours présents, merci à tous ceux qui m'entourent de près comme de loin, je sais que je peux compter sur vous. J'ai des amis en or et j'en suis consciente ! Merci à Manon, Schneischnei, Gugu, Marion, Lili, Cécile, Léa et tous ceux que je ne cite pas ici mais qui comptent pour moi.

D.Westphal. Merci ^^

Papa et Jo. Un grand merci à vous pour avoir toujours été là pour moi, merci pour vos encouragements et aussi pour le gîte et le couvert de ces derniers mois.

Maman. Merci ma ptite maman pour ton soutien sans faille et tes conseils.

Mes frangins, leur chérie et Calvin. J'aime nos repas de famille, certes parce qu'on y mange bien, mais surtout parce que j'aime passer du temps avec vous, merci merci !

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux.....	10
Liste des figures.....	10
Liste des abréviations.....	10
Introduction et contexte	12
1. Risques sanitaires dans les laboratoires	15
1.1. Bibliographie sur les risques sanitaires cancérogènes dans les laboratoires	17
1.2. Propriétés et toxicité communes des solvants	21
2. Evaluation des risques chimiques	24
2.1. Généralités et réglementation actuelle	24
2.2. Méthode développée par le CHU de Grenoble.....	27
2.3. Surveillance atmosphérique.....	31
2.4. Surveillance biologique	35
2.5. Avantages de la surveillance biologique par rapport à la surveillance atmosphérique	37
Mise en place de la surveillance biologique des expositions professionnelles aux solvants en laboratoires de Biochimie-Toxicologie-Pharmacologie	40
1. Matériels et méthodes.....	41
1.1. Evaluation qualitative.....	41
1.1.1. Identification des dangers.....	41
1.1.2. Scores de risque	42
1.1.3 Création du groupe de personnes exposées.....	42
1.2. Evaluation quantitative	43
1.2.1. Choix de l'indicateur biologique d'exposition.....	43
1.2.2. Moment de prélèvement	44
1.2.3. Etudes de postes	45

1.2.4. Techniques analytiques utilisées pour le dosage des solvants	46
2. Résultats	48
2.1. Evaluation qualitative.....	48
2.1.1. Priorisation des substances.....	48
2.1.2. Caractéristiques des substances priorisées	49
• Méthanol	49
• Dichlorométhane.....	54
• N-hexane	60
2.1.3. Groupe de sujets suivis	65
2.1.4. Résultats des calculs de risques	66
2.2. Evaluation quantitative	69
2.2.1. Choix des indicateurs biologiques d'exposition	69
2.2.2. Résultats de la surveillance biologique	70
2.3. Restitution des résultats	73
3. Discussion.....	76
3.1. Analyses des résultats obtenus par la méthode de hiérarchisation des risques.....	76
3.2. Analyse des résultats obtenus par la surveillance biologique	78
Conclusion	82
Bibliographie	85
Annexes	90

Liste des tableaux

- Tableau I : Calcul de l'Indice de Danger (ID)
- Tableau II : Exemple du calcul de l'ID de l'n-hexane à partir des phrases de risque
- Tableau III : Calcul de l'Indice d'Exposition (IE)
- Tableau IV : Calcul de l'Indice de Protection (IP)
- Tableau V : Calcul de l'Indice de Risque (IR)
- Tableau VI : Quantités de solvants annuelles consommées par unité (en L)
- Tableau VII : Généralités sur le méthanol
- Tableau VIII : Toxicité du méthanol
- Tableau IX : Généralités sur le dichlorométhane
- Tableau X : Toxicité du dichlorométhane
- Tableau XI : Généralités sur le n-hexane
- Tableau XII : Toxicité du n-hexane
- Tableau XIII : Résultats de la méthode de hiérarchisation des risques

Liste des figures

- Figure 1 : Métabolisme du n-hexane
- Figure 2 : Métabolisme du dichlorométhane
- Figure 3 : Métabolisme du méthanol
- Figure 4 : Chromatogramme issu de la gamme d'étalonnage

Liste des abréviations

- ACGIH American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- ACD Agent Chimique Dangereux
- ANSES Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du Travail
- BEI Biological Exposure Indice

CCE	Chemistry and Chemical Engineering
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Confidence Interval
CIQ	Contrôle Interne de Qualité
CIRC	Centre International de Recherches sur le Cancer
CMR	Cancérogène-Mutagène-Reprotoxique
DBTP	Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie
EKA	Expositionsäquivalente für Kresberzeugende Arbeitsstoffe
IBE	Indicateur Biologique d'Exposition
IBP	Institut de Biologie et de Pathologie
INCa	Institut National du Cancer
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
SBE	Surveillance Biologique des Expositions
SIR	Standardized Incidence Ratio
SNC	Système Nerveux Central
TPE	Toxicologie Professionnelle et Environnementale
VI	Valeur indicative
VLB	Valeur Limite Biologique
VLCT	Valeur Limite de Court Terme
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VRC	Valeur Réglementaire Contraignante

Introduction et contexte

Les risques sanitaires engendrés par une exposition à un toxique tout au long d'une vie de travail sont bien réels et ne doivent donc pas être négligés. L'enquête SUMER a révélé qu'en 2010, un salarié sur trois était exposé à au moins un produit chimique dans l'exercice de son activité [24]. Avec 55% des salariés de la fonction publique hospitalière exposés, il est aisé de comprendre la nécessité d'une surveillance régulière et prolongée des expositions professionnelles dans ce secteur [24].

La prévention et l'évaluation des risques encourus par le personnel des soins dans les établissements de santé est une préoccupation relativement récente car la priorité avait par avant toujours été donnée aux soins prodigués aux malades.

En effet, les risques professionnels pour la santé liés à l'utilisation des produits chimiques dans les établissements de soins, bien que connus depuis longtemps, ont été largement minimisés : tout d'abord car les doses individuelles à chaque exposition sont la plupart du temps faibles, ce qui ne garantit pas une absence de risque ; mais surtout car les substances chimiques sont souvent indispensables et qu'il existe peu de produits de substitution.

Ainsi, il est important de mettre en place une démarche d'évaluation des risques et dans ce but d'instaurer un système de surveillance des expositions. Dans ce domaine professionnel particulier qu'est le milieu des laboratoires, la surveillance biologique semble être la méthode de quantification la plus adaptée car elle prend en compte toutes les voies d'exposition et surtout la voie cutanée qui est ici essentielle à considérer, c'est ce que nous étudierons dans ce travail.

Dans un premier temps, nous ferons un point bibliographique sur les risques sanitaires auxquels sont confrontés les salariés des laboratoires. Nous poursuivrons avec l'évaluation des risques : d'une part nous nous pencherons sur le contexte réglementaire actuel et

d'autre part nous verrons les différentes méthodes d'évaluation tout en insistant sur celle développée par le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble. Puis nous développerons les différents avantages offerts par la surveillance biologique pour l'évaluation des expositions professionnelles en comparaison avec la surveillance atmosphérique.

Dans une deuxième partie, je présenterai mon travail effectué lors de mon stage de fin d'étude au CHU de Grenoble durant lequel j'ai eu l'opportunité de mettre en place une surveillance biologique pour évaluer l'exposition aux solvants dans les laboratoires de Biochimie-Toxicologie-Pharmacologie. Enfin, seront discutées les différentes étapes de cette démarche d'évaluation des risques et de façon plus générale, des perspectives d'avenir qu'offre la biométrie dans le domaine de la surveillance des expositions professionnelles.

1. Risques sanitaires dans les laboratoires

Tout d'abord, il est important de différencier le danger du risque : le danger est la propriété ou la capacité par laquelle une substance, un matériel, une pratique professionnelle est susceptible de causer un dommage, tandis que le risque est la probabilité que ce dommage potentiel se réalise dans les conditions d'utilisation et l'ampleur éventuelle de ce dernier.

Le risque chimique dépend donc à la fois des propriétés intrinsèques d'une substance mais aussi de l'ensemble des conditions de manipulation du produit qui sont susceptibles d'entraîner l'exposition d'un sujet aux effets néfastes de cet agent chimique.

Ainsi, un agent chimique très dangereux peut ne représenter qu'un risque faible si l'exposition à ce dernier est réduite au maximum par des conditions d'utilisation contrôlées et maîtrisées alors qu'à l'inverse, un produit peu dangereux, s'il est manipulé en grande quantité, de façon quotidienne et sans moyen de protection adapté, peut représenter un risque important.

En étudiant les différents procédés de manipulation et les conditions d'exposition du personnel, l'évaluation des risques permet d'identifier les risques sanitaires existant dans les laboratoires dans le but de les évaluer puis, par la suite, de les hiérarchiser.

Les activités des laboratoires de l'hôpital sont extrêmement variées et les personnels y travaillant sont donc exposés à des risques très divers, liés tant à la diversité des substances utilisées qu'à l'exposition liée aux tâches effectuées. De plus l'activité d'un laboratoire

comme celui d'un CHU évolue au cours du temps car elle répond à une demande : les différentes analyses effectuées vont dépendre des patients admis à l'hôpital mais aussi des études cliniques en cours ; à plus long terme, les activités vont également évoluer en fonction des avancées médicales et technologiques. Ainsi, les produits manipulés sont extrêmement nombreux et leurs quantités peuvent varier du microlitre à plusieurs dizaines de litres.

Par ailleurs, le travail est loin d'y être routinier ; les personnels ne sont jamais cantonnés à la même tâche, et leur polyvalence est développée au maximum. De plus, comme tout établissement universitaire, une des missions du CHU est de former le futur personnel de santé ; ainsi de nombreux internes, stagiaires et doctorants peuvent être amenés à travailler temporairement dans les laboratoires, ce qui rend plus complexe leur suivi par la médecine du travail.

Les produits chimiques omniprésents dans les laboratoires peuvent être à l'origine de nombreux accidents, avec des conséquences plus ou moins graves, qu'elles soient matérielles ou humaines. Ce risque accidentel peut toucher le personnel technicien et médical travaillant dans les laboratoires mais aussi les agents chargés des tâches de ménage et collecte des déchets.

La toxicité aiguë des substances chimiques est en général connue par les employés qui manipulent ces produits car la plupart du temps, une exposition accidentelle engendre des effets néfastes immédiats. Les dangers sont donc mieux compris et les moyens de prévention mieux appliqués. La toxicité chronique est plus difficile à étudier, les personnes exposées n'étant pas toujours conscientes des risques et les effets néfastes engendrés

pouvant apparaître longtemps après l'exposition. Ceci est notamment vrai pour les substances Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques (CMR) dont les effets sont dits stochastiques, c'est-à-dire dont la fréquence (et non la gravité) est proportionnelle à la dose, et qui peuvent apparaître quelle que soit la dose. Les effets reprotoxiques sont une préoccupation non négligeable dans le secteur des laboratoires qui est un domaine largement féminisé.

1.1. Bibliographie sur les risques sanitaires cancérogènes dans les laboratoires

Il n'existe que peu de données d'exposition dans la littérature et la plupart des études à ce sujet sont difficiles d'interprétation et ne permettent que rarement de mettre en évidence des liens manifestes entre les expositions professionnelles et certaines pathologies.

Les expositions professionnelles ont plus fréquemment fait l'objet d'études dans des contextes industriels où les expositions sont importantes et les produits sont utilisés en nombre limité. Ce qui n'est absolument pas le cas des laboratoires d'analyses médicales puisque les produits utilisés sont extrêmement diversifiés et les quantités manipulées peuvent être très variables ; les expositions sont par conséquent plus faibles que dans l'industrie en général.

Par ailleurs, les études au sujet d'exposition sur le long terme et donc concernant plutôt des phénomènes de toxicité chronique, sont nettement plus difficiles à mettre en place, elles représentent un travail de longue haleine. Lorsque des effets néfastes sanitaires sont constatés et que le risque étudié est donc bien réel, il est souvent difficile d'identifier avec

certitude la substance responsable du fait de la multiplicité des expositions et du temps de latence entre l'exposition et l'apparition de l'effet.

Une équipe suédoise a étudié l'incidence des cancers chez le personnel des laboratoires de 1970 à 1994. Cette étude, publiée en 2001, porta sur 3277 personnes travaillant dans les laboratoires de la recherche biomédicale et un groupe de référence constitué de 2011 personnes ne travaillant pas en laboratoire [36].

Il est apparu que les femmes travaillant avec des solvants avaient plus de risques de développer un mélanome (SIR = 2.73, CI = [1.10-5.63]). Andersen et son équipe avaient aussi mentionné dans leur étude de 1999 une augmentation de l'incidence des mélanomes (SIR = 127, CI = [121,134]) [1] et un excès de risque non significatif avait été retrouvé dans l'étude de Wennborg la même année (SIR = 3.51, CI = [0.96-8.98] pour les femmes scientifiques travaillant dans les laboratoires) [35]. Cependant, ce risque est à tempérer car il a été mis en évidence dans d'autres études que cela pouvait être lié à une classe sociale particulière et associé à l'exposition aux UV solaires pendant les vacances. L'étude de Wennborg de 2001 ne prend en compte ni le tabagisme, ni de données sur les concentrations d'exposition. Par ailleurs, les sujets étudiés étaient relativement jeunes et comme les cancers sont des maladies qui se développent sur du long terme, il est donc difficile d'en tirer des conclusions. Le total des cas de cancers retrouvés a été plus bas que celui attendu dans les deux groupes ce qui indique un biais de sélection de type travailleurs sains dans cette étude. Ce fait montre aussi que la population générale n'est pas un groupe optimal de référence pour les employés des laboratoires universitaires et qu'il aurait peut être fallu choisir un groupe de référence d'une classe sociale similaire de celle du groupe étudié.

L'étude de Wennborg de 1999 [35] avait constaté un excès de risque non significatif des tumeurs cérébrales (SIR = 1.69, CI = [0.62-3.68] pour les techniciens de laboratoires ; SIR = 3.11, CI = [0.85-7.56] pour les scientifiques travaillant dans les laboratoires) et des cancers du sein chez le personnel féminin des laboratoires (SIR = 1.62, CI = [0.78-2.98]). Ces résultats étaient en accord avec des études plus anciennes comme celle de Belli et al. en 1992 [3] et Cordier et al. en 1995 [8] qui ont toutes les deux retrouvé un excès de risque de tumeurs cérébrales et Dosemeci et al. en 1992 [9] et Belli et al en 1992 [3] un excès de cancer du sein en rapport avec le travail en laboratoire (mortality odds ratio = 5.3, CI = [2.8-10.1] pour l'étude de Dosemeci et al.). Mais nous pouvons aussi noter que d'autres études ont conclu à des résultats divergents : par exemple, l'étude de Brown et al.[6] ne rapporte pas d'incidence plus élevée pour ces pathologies.

Des incidences élevées d'hémopathies malignes ont été décrites chez les personnels de laboratoires (Gustavsson et al. 1999 [12], SIR = 224, CI = [108,412]) et Belli et al. 1992 [3]. D'autres études ont montré un lien entre les tumeurs pancréatiques et le travail en laboratoire (Belli et al. 1992 [3] ; Cordier et al. 1995 [8]). Une étude publiée en 2000 suggère un léger excès de risque de cancer chez les personnels de laboratoires, principalement pour les cancers du pancréas, du cerveau et les lymphomes non-Hodgkiniens (Rachet et al. 2000 [31]).

L'omniprésence des solvants dans les laboratoires a été la source de nombreuses études : l'exposition à ces derniers a déjà été reliée plusieurs fois à une augmentation du risque d'apparition de lymphomes non-hodgkiniens (Vianna and Polan 1979 [34], Olsson et Brandt 1988 [25] OR = 3.3, CI = [1.9-5.8], Hardell et al. 1994 [14] OR = 2.4, CI = [1.4-3.9]).

Afin d'étudier les potentiels effets mutagènes engendrés par une exposition professionnelle à un mélange de solvants, une équipe brésilienne a effectué un test d'Ames à partir de microsomes de Salmonella sur les urines de 29 sujets travaillant en contact avec des solvants dans des laboratoires [33]. Ce test permet d'étudier le potentiel mutagénique d'une grande variété de composés chimiques sur différentes souches de Salmonella typhimurium. Dans cette étude, les sujets étaient exposés à différents solvants comme le n-hexane, le dichlorométhane, l'acétone, le benzène, l'éthanol et le toluène et l'activité mutagène de ces substances a été testée grâce à deux souches de Salmonella : TA100 et YG1024.

La souche TA100 permet de mettre en évidence les mutations qui causent des substitutions des paires GC alors que la souche YG1024 permet de faire ressortir les effets mutagènes dus à des composés aromatiques nitrés, aminés et hydroxylaminés.

Après récolte des urines, 4 tests différents ont été effectués sur chaque échantillon : un test avec chacune des souches de salmonella et à chaque fois avec et sans activation métabolique. Une activation métabolique permet de mettre en évidence les mutagènes indirects, c'est-à-dire qui ont des effets mutagènes seulement après métabolisation. La mutagénicité retrouvée dans les urines mesure l'exposition récente à des produits mutagènes.

Certes ce n'est pas spécifique mais cela a l'avantage d'intégrer les effets de tous les composés mutagènes présents dans les urines.

L'étude trouva une augmentation significative de l'activité mutagène urinaire des échantillons des sujets exposés sur la souche YG1024 avec activation métabolique par rapport aux urines du groupe contrôle. Globalement, les résultats de cette étude suggèrent

que l'on retrouve dans les urines des sujets exposés une plus grande quantité de substances capables d'interagir avec l'ADN en comparaison avec les sujets du groupe contrôle.

Le principal inconvénient de ce test comme biomarqueur est une importante variabilité interindividuelle : le pouvoir mutagène retrouvé dans les urines dépend de facteurs génétiques de l'individu mais aussi de son mode de vie (notons cependant que les sujets tabagiques avaient été écartés de l'étude).

Les études portant sur les expositions professionnelles dans les laboratoires donnent des résultats divergents. La plupart laissent penser que ces expositions ne sont pas anodines, mais rares sont celles qui affirment avec certitude un lien entre le travail en laboratoires et risques sanitaires tandis que d'autres études retrouvent même des incidences plus faibles dans le milieu des laboratoires que dans la population générale pour certaines pathologies. Cependant, il paraît évident que la surveillance de ces expositions est une nécessité, et encore plus particulièrement celle aux solvants afin d'anticiper et de prévenir au mieux le risque chimique. C'est pourquoi nous allons nous pencher de plus près sur les propriétés et la toxicité de ces derniers de façon holistique dans un premier temps.

1.2. Propriétés et toxicité communes des solvants [23] [4]

Tous les solvants ont, à des degrés divers, des effets toxiques communs. Il s'y ajoute pour certaines molécules une toxicité spécifique d'organe.

L'exposition professionnelle aux solvants concerne essentiellement la voie respiratoire et la voie cutanée.

Leur principale cible est le système nerveux central. En cas d'exposition aiguë, ils peuvent provoquer des troubles du comportement et des perturbations psychomotrices. Lors d'expositions plus importantes, on observera une dépression du système nerveux central avec un syndrome ébrieux et narcotique, pouvant même aller jusqu'à un arrêt respiratoire.

Lors d'expositions chroniques, un syndrome psycho-organique dû aux solvants caractérisé par des désordres neurologiques et psychiatriques (déficit intellectuel, troubles émotionnels, démence) peut apparaître. Une exposition sur du long terme et à faible concentration peut entraîner une diminution de la voie vestibulaire avec apparition de troubles de l'équilibre [15], ce qui peut augmenter par la suite les risques d'accidents professionnels.

Les solvants ont aussi une action sur le système nerveux périphérique et peuvent engendrer des neuropathies. Ils peuvent également atteindre l'appareil respiratoire et ainsi entraîner de la toux, des irritations des voies aériennes supérieures, des bronchospasmes,...

Les solvants sont utilisés pour leurs propriétés lipophiles et peuvent avoir des effets locaux irritants, notamment aux niveaux cutané et oculaire tels que des conjonctivites et de l'eczéma.

Ils peuvent aussi agir sur d'autres organes comme les reins où ils peuvent engendrer des atteintes infra-cliniques (microalbuminurie, microprotéinurie...), mais aussi des glomérulonéphrites chroniques avec insuffisance rénale. Le foie peut lui aussi être touché : les solvants peuvent être à l'origine d'hépatite cytolytique comme, par exemple, dans le cas d'une forte exposition au diméthylformamide.

Certains solvants sont considérés comme reprotoxiques et peuvent générer des modifications hormonales ou encore une diminution de la libido. Des anomalies congénitales du système nerveux, diverses malformations (bec de lièvre...), retard de croissance intra-utérine et faible poids de naissance sont possibles lors d'expositions pendant la grossesse (la majorité des solvants passe la barrière placentaire).

Les solvants peuvent également engendrer des avortements lors d'expositions survenant pendant le premier trimestre de la grossesse. Pour un certain nombre d'éthers de glycol de la série E, une toxicité testiculaire est définitivement établie chez l'animal. Chez l'homme, les effets rapportés sont souvent difficiles à attribuer aux seuls éthers de glycol, en raison de multiexpositions aux solvants, mais il semble exister un lien entre infertilité masculine et exposition professionnelle à certains solvants de cette famille. Des avortements spontanés ainsi qu'une diminution de la fertilité chez les femmes fortement exposées à certains éthers de glycol ont aussi été rapportés.

Parallèlement, certains solvants peuvent avoir une action cancérogène, nous pouvons citer un exemple connu : celui du benzène. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) considère qu'il existe des indices de cancérogénicité chez l'homme : de très nombreux rapports de cas et plusieurs études épidémiologiques de cohortes attestent le pouvoir leucémogène du benzène pour des expositions extrêmement variables, de ce fait ce solvant est classé dans le groupe 1 du CIRC.

Aucun solvant n'est inoffensif. Ils ont tous des effets sur la santé, variables selon les produits et la nature de l'exposition professionnelle, c'est pourquoi il est nécessaire d'évaluer les risques engendrés par la manipulation de ses substances afin de mettre en place les moyens de protection adaptés et de protéger au maximum les personnes exposées.

2. Evaluation des risques chimiques

2.1. Généralités et réglementation actuelle

L'évaluation des risques chimiques a été rendue obligatoire par le décret n° 2001-1016 du 5 novembre 2001 pour l'employeur dans le domaine privé comme dans le domaine public. La même année, le décret n° 2001-97 mettait l'accent sur l'évaluation de l'exposition individuelle des salariés aux produits CMR avérés et supposés, ainsi que sur la nécessité de prendre en compte toutes les expositions susceptibles de mettre en danger la santé ou la sécurité des travailleurs. Peu de temps après, le décret "risques chimiques" du 23 décembre 2003 a introduit la notion de valeur limite biologique. Et plus récemment, un décret a été publié en 2009 et une circulaire est parue en 2010, tous deux relatifs au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail [27].

L'évaluation des risques chimiques est ainsi encadrée par plusieurs textes réglementaires mais n'en est pas moins complexe à entreprendre dans certaines structures.

Nous nous pencherons ici sur le cas des établissements de santé. Certains sont plus avancés que d'autres dans ce domaine, cela dépend principalement de l'intérêt et de la motivation des personnes en charge de cette responsabilité, mais globalement, le risque chimique est de mieux en mieux compris et les moyens de prévention mis en place sont de plus en plus nombreux. Des outils d'aide à l'évaluation du risque sont développés et permettent aux médecins du Travail ou à toute personne qui serait amenée à entreprendre une démarche d'évaluation du risque de rendre la réglementation plus accessible et les démarches plus aisées. Ainsi, des ouvrages à ce sujet ont été publiés [22], mais aussi

différentes méthodes d'évaluation des risques sanitaires, ayant toutes leurs limites et leurs avantages propres, comme celle de l'INRS ou encore celle développée par le CHU que l'on approfondira par la suite.

L'évaluation des risques sanitaires en milieu professionnel a pour but de déterminer la probabilité de survenue des dangers pour la sécurité et la santé des travailleurs liés à l'exposition à des agents ou aux pratiques professionnelles à partir des connaissances scientifiques disponibles.

La démarche d'évaluation des risques comprend 4 étapes :

- l'identification des dangers : identification des composés et caractérisation de la nature des effets sanitaires pouvant résulter de l'exposition à une ou plusieurs substances,
- la définition des relations dose-réponse : relation entre la dose d'une substance administrée ou reçue et l'incidence d'un effet néfaste dans la population exposée,
- l'évaluation de l'exposition : estimation ou mesure de l'intensité, de la fréquence et de la durée de l'exposition humaine à une substance,
- la caractérisation des risques et des incertitudes : probabilité de survenue des effets sanitaires dans la population en fonction des conditions d'exposition à la substance et caractérisation des facteurs d'incertitude de la démarche.

Il existe deux types de démarche : les méthodes qualitatives qui sont basées sur un calcul d'indices (danger, exposition, risque potentiel) et qui permettent de hiérarchiser les situations de travail les unes par rapport aux autres et d'estimer le niveau de contrôle /

protection nécessaire à la maîtrise du risque. Les autres approches sont dites quantitatives et consistent en des modèles empiriques. Elles permettent d'estimer un niveau de concentration de polluant dans l'air et sont donc plus détaillées et précises que les méthodes qualitatives, mais la contrepartie est le nombre plus important de variables à inclure pour pouvoir prétendre à une estimation fiable des niveaux d'exposition.

Si un danger est identifié, la première action de prévention du risque chimique est de supprimer l'utilisation des produits dangereux en cause. Mais ce n'est pas toujours possible, on cherchera alors à les substituer par des produits non ou moins nocifs. Malheureusement, ce n'est pas toujours réalisable ; il faut alors limiter les concentrations des polluants aux niveaux les plus faibles possibles et surveiller les expositions.

Dans un premier temps, une démarche d'évaluation qualitative des risques va permettre de mettre en évidence les substances et les situations pour lesquelles une évaluation quantitative est nécessaire.

En effet, les mesures atmosphériques sont obligatoires au moins une fois par an et lors de tout changement susceptible d'avoir des conséquences néfastes sur l'exposition des travailleurs pour les substances CMR de catégorie 1A et 1B (classification CLP). Ces mesures sont également obligatoires pour les Agents Chimiques Dangereux (ACD) si les méthodes qualitatives et donc dites « simplifiées » concluent à un risque « non faible ».

Quant à la surveillance biologique des expositions professionnelles, elle n'a, à ce jour, que peu de poids d'un point de vue réglementaire : en effet, seule l'exposition professionnelle au plomb est obligatoirement suivie par cette méthode et il existe des valeurs réglementaires de la plombémie à ne pas dépasser.

2.2. Méthode développée par le CHU de Grenoble

Une question importante est de définir le nombre, la nature et la pondération des différentes variables qui doivent être intégrées à ces méthodes simplifiées pour en faire des outils pertinents d'évaluation initiale des risques sans trop alourdir la démarche. Il apparaît donc nécessaire d'adapter la méthode d'évaluation simplifiée aux conditions de manipulations étudiées.

Les variables utilisées et leur pondération doivent être choisies et ajustées de façon à prendre en compte les particularités du secteur d'activité étudié (nature des tâches, nature des équipements de protection collective, particularités des substances chimiques manipulées) afin que ces méthodes soient utiles en tant qu'outils de hiérarchisation des risques chimiques. L'équipe du CHU de Grenoble a développé une méthode de hiérarchisation des risques adaptée au mieux aux conditions d'utilisation des produits chimiques dans le secteur d'activité des laboratoires [28] [29]. Ce secteur est en effet caractérisé par de fréquentes expositions à de petites quantités de nombreux produits chimiques, rendant nécessaire l'utilisation de méthodes qualitatives prenant en compte ces profils d'exposition particuliers des agents de laboratoire. Cette méthode est basée sur la détermination de trois types d'indices :

- indices de danger basés sur les phrases de risque retrouvées sur les Fiches de Données de sécurité (FDS) des produits chimiques (scores détaillés dans l'Annexe 1), permettant de distinguer la nature (effets locaux, systémiques, CMR) et

l'intensité (3 niveaux) des effets sanitaires potentiels ainsi que les voies d'absorption préférentielles dans l'organisme,

- indices d'exposition permettant de caractériser l'intensité de l'exposition professionnelle à partir de la fréquence de manipulation, des quantités manipulées et du type de procédé utilisé,

- indices de protection suivant les moyens de protection mis en place au niveau respiratoire, cutané et oculaire,

- indices de risque calculés par type d'effet sanitaire (CMR ou non) et voie d'absorption (respiratoire, cutanée, oculaire) auxquels sont associés trois niveaux de priorité d'action en fonction du score de risque.

Tableau I : Calcul de l'Indice de Danger (ID)

Niveau de danger	0	1	2	3
ID = 10^{niveau de danger}				

Tableau II : Exemple du calcul de l'ID de l'n-hexane à partir des phrases de risque

		Local			Systémique			CMR		
		Resp	Cut	Oc	Inh	Cut	Ing	C	M	R
Mentions de danger										
H315	Provoque une irritation cutanée		1							
H361f	Susceptible de nuire à la fertilité									2
H336	Peut provoquer somnolence ou vertiges				1					
H 373	Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée				2	2	2			
H304	Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires						2			
Niveau de danger			1		2	2	2			2

Tableau III : Calcul de l'Indice d'Exposition (IE)

		Score
Fréquence	Moins d'une fois par semaine	1
	Une ou plusieurs fois par semaine	2
	Une ou plusieurs fois par jour	3
Quantité	< 100 mL ou g	1
	100 mL ou g - 1 L ou kg	2
	> 1 L ou kg	3
Procédé	Evaporation à partir d'un contenant ouvert	1
	Agitation sans transvasement	2
	Transvasement	3
	Pulvérisation	4
IE = 0.1 * Sfréquence * Squantité * Sprocédé		

Tableau IV : Calcul de l'Indice de Protection (IP)

	Moyen de protection mis en place	Score
Respiratoire	Boîte à gants	10^{-3}
	Sorbonne de laboratoire	10^{-2}
	Hotte chimique à filtre/cartouche	$5 \cdot 10^{-2}$
	Extraction locale	10^{-1}
	Ventilation générale mécanique ou naturelle	$5 \cdot 10^{-1}$
	Milieu confiné	1
Cutanée	Boîte à gants	10^{-3}
	Gants adaptés	10^{-2}
	Crème barrière ou gants mal adaptés	10^{-1}
	pas de gants	1
Oculaire	Boîte à gants	10^{-3}
	Lunettes de sécurité	10^{-2}
	Vitre de sorbonne baissée	10^{-1}
	pas de protection oculaire	1
IP = Sprotection		

Tableau V : Calcul de l'indice de risque (IR)

IR = ID*IE*IP	
IR < 4	Risque faible
$4 \leq IR < 40$	Risque modéré
IR ≥ 40	Risque élevé

La méthode développée présente l'avantage de ne nécessiter que des informations facilement accessibles sur les produits utilisés ou sur les conditions d'utilisation, de reposer sur un nombre limité de déterminants et de générer jusqu'à 5 indices de risque différents reflétant chacun l'intensité potentielle du risque pour un type d'effet et une voie d'absorption donnés. En ce sens, cette méthode répond à l'objectif de mise à disposition d'une démarche initiale simple, rapide et permettant de réaliser un premier tri face à de nombreux produits chimiques et à diverses situations de travail.

La méthode ainsi développée au CHU de Grenoble et que nous appliquerons dans la suite de ce travail est l'aboutissement de plusieurs évolutions d'une première méthode mise au point en 2004 [10]. La dernière version résulte de plusieurs séries d'améliorations

apportées suite au retour d'expérience des différentes applications. Certaines variables ont été au fil des applications retirées ou intégrées afin que les indices de risques rendent compte au mieux de l'exposition réelle.

Le CHU de Grenoble est très impliqué dans la démarche d'évaluation et de prévention des risques chimiques par le biais de son équipe de Toxicologie Professionnelle et Environnementale (TPE) qui travaille actuellement sur un projet de développement d'une plateforme de prestations autour de l'évaluation et la prévention du risque chimique. Cette plateforme s'appuiera sur un logiciel, dénommé Chimirisk[®], qui a pour fonction de faciliter l'évaluation des risques au sein des établissements de santé afin de leur rendre plus aisé l'identification et la hiérarchisation des risques et ainsi mieux définir les moyens de protection/prévention à mettre en place pour minimiser l'exposition du personnel et par la même occasion de favoriser leur mise en conformité avec la réglementation actuelle. L'équipe TPE du CHU de Grenoble propose également un panel de dosages biologiques afin d'évaluer l'exposition professionnelle des employés de ces établissements.

En effet, pour compléter ou affiner une évaluation qualitative des risques comme décrite ici, il est souvent recommandé de mettre en place une démarche d'évaluation quantitative, pour cela plusieurs techniques de surveillance des expositions sont envisageables.

2.3. Surveillance atmosphérique

La méthode de surveillance la plus utilisée actuellement est la surveillance atmosphérique. Pour un grand nombre d'agents chimiques dangereux, il devient nécessaire d'établir des niveaux de concentration de polluants dans l'atmosphère des lieux de travail et de les

comparer aux Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP), niveaux à ne pas dépasser sur une période de référence afin de protéger la santé des travailleurs.

Les VLEP sont établies en trois phases :

- une phase d'expertise scientifique confiée à l'ANSES ;
- une phase d'établissement de projet réglementaire dirigée par le ministère du Travail ;
- une dernière phase de concertation sociale afin de discuter de l'effectivité des valeurs limites ainsi établies. [2]

Ces valeurs peuvent être contraignantes, elles sont dans ce cas fixées par décret, ou indicatives, elles sont alors fixées par arrêté.

Plusieurs types de valeurs limites sont ainsi fixés au terme d'un processus d'élaboration relativement long. La VLEP-8h, mesurée sur 8 heures pour correspondre à une journée de travail complète, vise à protéger des effets néfastes à moyen et long termes sur la santé des travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à une substance chimique.

En revanche, l'objectif de la Valeur Limite à Court Terme (VLCT-15min), qui correspond à une concentration mesurée sur une durée de 15 minutes, est de protéger les travailleurs des effets sanitaires toxiques immédiats ou à court terme.

Enfin, pour certaines substances (irritants forts, corrosifs, avec un effet grave irréversible à très court terme), l'ANSES recommande l'utilisation d'une valeur plafond. Ce nouveau type

de valeurs limites correspond à une concentration atmosphérique dans les lieux de travail qui ne doit être dépassée à aucun moment.

Pour s'assurer du respect de ces valeurs limites, l'employeur doit effectuer des mesurages réguliers de l'exposition en respectant une stratégie de prélèvements qui définit le lieu, le nombre et le moment des différents prélèvements.

Dans le cas de valeurs réglementaires contraignantes, les contrôles doivent être effectués au moins une fois par an et lors de tout changement susceptible d'avoir des conséquences néfastes sur l'exposition des travailleurs. Ils ne sont pas obligatoires pour les agents chimiques non classés CMR lorsque l'évaluation des risques a montré un risque faible.

La surveillance de la concentration atmosphérique en polluant peut se faire de deux façons :

- Mesurage individuel : nécessite le port d'une pompe de prélèvement ou le port d'un badge placé dans la zone respiratoire ; cet appareillage va ainsi permettre de suivre l'exposition du travailleur lors de ses déplacements.
- Mesurage d'ambiance au niveau du poste de travail en utilisant, par exemple, des appareils de mesure directe. Ces derniers sont alors fixes au niveau du poste de travail.

Le contrôle du dépassement ou non d'une valeur limite s'effectue par mesurage individuel car les VLEP, auxquelles ces concentrations d'exposition seront comparées, correspondent toujours à des mesures individuelles.

Il est essentiel de comprendre que le respect des VLEP ne garantit pas l'absence totale de risques sanitaires, et cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, des substances, notamment certains cancérigènes, sont considérées comme agissant sans seuil de dose. Il est dans ce cas impossible d'identifier un niveau d'exposition totalement protecteur pour la santé les concernant.

Un autre point d'incertitude concerne les facteurs correctifs qui sont appliqués aux concentrations toxiques observées chez l'animal afin de déterminer les VLEP chez l'homme. Enfin, les données scientifiques peuvent évoluer, ce qui nécessite une réactualisation permanente des expertises.

Par ailleurs, et c'est là une des principales limites des VLEP, ces concentrations atmosphériques sont propres à chaque substance et ne prennent pas en considération les conditions réelles de manipulation : exposition à un mélange, rythme de travail soutenu, autre voie d'exposition que l'inhalation, etc...En laboratoire, il est habituel de manipuler de nombreux produits commerciaux contenant plusieurs substances entraînant ainsi une multiexposition.

De surcroît, les travailleurs au sein d'un groupe homogène d'exposition se distinguent les uns des autres par de nombreux facteurs qui sont d'autant plus importants à prendre en compte que l'exposition est faible : âge, sexe, taille, poids, aptitudes physiques, état physiologique et nutritionnel, etc. Notons cependant que les facteurs d'incertitude utilisés dans l'établissement des VLEP sont déterminés de sorte à protéger l'ensemble des salariés.

Aussi, pour une concentration déterminée d'un polluant dans l'air ambiant, des différences inter-individuelles parfois très importantes dans l'exposition, l'absorption, la

biotransformation, la distribution et l'excrétion de la substance pourront provoquer d'importantes fluctuations dans la quantité du métabolite actif qui atteint le(s) site(s) d'action.

La surveillance biologique peut apporter des solutions à certaines limites rencontrées par la métrologie atmosphérique.

2.4. Surveillance biologique

La surveillance biologique des expositions a été définie en 1980 par un groupe d'experts internationaux (OMS, NIOSH, OSHA) comme « l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés afin d'évaluer leur exposition et les risques pour la santé en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées ».

L'objectif de la surveillance biologique de l'exposition consiste à quantifier la dose interne d'un produit chimique donné, afin d'estimer la charge corporelle biologiquement active et d'évaluer ainsi le risque pour la santé. Il s'agit de s'assurer que l'exposition professionnelle n'atteint pas un niveau susceptible d'avoir des effets nocifs. Un effet est dit « nocif » s'il entraîne une altération des capacités fonctionnelles, une moindre aptitude à compenser une situation de stress ou à maintenir l'homéostasie (état d'équilibre stable de l'organisme), ou encore une plus grande sensibilité à d'autres facteurs présents dans l'environnement.

La surveillance biologique de l'exposition à des produits chimiques fait appel à des Indicateurs Biologiques d'Exposition (IBE) qui peuvent correspondre à :

- la quantité de produit chimique présente dans le sang ou l'urine (plus rarement dans le lait, la salive, les cheveux ou les tissus adipeux) ;
- la quantité d'un ou de plusieurs métabolites du produit chimique dans ces milieux biologiques ;
- la dose biologiquement active des produits au niveau du site d'action toxique comme par exemple la quantité d'adduits formés avec l'ADN ou d'autres macromolécules, et présentant de ce fait une génotoxicité potentielle.

Le but de ces méthodes d'évaluation de l'exposition est à la fois [7] :

- préventif ; comme dans le cas d'une surveillance des expositions professionnelles qui va alors permettre d'ajuster les moyens de protection et ainsi de réduire le nombre de maladies professionnelles ;
- épidémiologique comme par exemple dans le but de retracer les expositions de certaines populations à des polluants particuliers ;
- et quelquefois médico-légal, comme dans le cas de la plombémie professionnelle.

Le plomb impose une surveillance périodique des travailleurs exposés et la plombémie à ne pas dépasser est fixée à 400 µg de plomb par litre de sang pour les hommes et à 300 µg/L pour les femmes. Cette traçabilité des expositions peut être utile dans une démarche de reconnaissance de maladie professionnelle.

Dans un contexte de surveillance des expositions professionnelles, les milieux les plus couramment utilisés sont le sang et les urines avec une préférence pour les urines car cela ne nécessite pas de technique de prélèvement invasive.

Le mesurage et le suivi de ces IBE fournissent une évaluation de l'imprégnation de l'organisme. Les résultats sont comparés à la Valeur Limite Biologique (VLB) qui définit la concentration à ne pas dépasser pour l'agent concerné, l'un de ses métabolites ou un indicateur d'effet réversible, dans un milieu biologique approprié. A l'instar de la VLEP, elle vise à protéger la santé des travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail des effets néfastes à moyen et long termes liés à une substance chimique. Il n'existe actuellement qu'une seule VLB réglementaire contraignante en France, il s'agit de la plombémie. Il est aussi possible de comparer les résultats d'une surveillance biologique des expositions à des Valeurs-Guides utilisables en France (VGF) [5]. La liste des VGF est parue en 1993 et sa dernière mise à jour date de 1997, ces valeurs sont des recommandations et ne sont pas parues au Journal Officiel. La plupart ont été élaborées à partir des valeurs de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) qui sont appelées Biological Exposure Indices (BEI) et qui sont le plus souvent issues d'expériences basées sur des mesures de dose interne moyenne suite à une exposition à la VLEP-8h. Elles sont définies pour une exposition de 8h, 5 jours par semaine [7].

2.5. Avantages de la surveillance biologique par rapport à la surveillance atmosphérique

Par rapport à la surveillance de l'air, la surveillance biologique offre de nombreux avantages puisqu'elle permet en particulier d'évaluer :

- l'exposition sur une période prolongée (pour tous les toxiques qui s'accumulent dans l'organisme) ;
- l'exposition lorsqu'un travailleur est appelé à se déplacer d'un endroit à un autre dans l'entreprise (par rapport aux mesurages d'ambiance) ;
- l'absorption d'une substance par différentes voies, y compris la voie cutanée ;
- l'exposition totale s'il existe plusieurs sources de pollution ;
- la quantité de substance absorbée par un sujet en fonction de facteurs autres que le degré d'exposition (comme par exemple l'effort physique requis par le travail, ce qui est notamment très important dans le cas d'exposition à des solvants puisque ces derniers passent bien la barrière alvéolaire [17], ou encore la ventilation ou le climat) ;
- la quantité de substance absorbée en fonction des facteurs individuels susceptibles d'avoir une incidence sur la cinétique de l'agent toxique dans l'organisme (âge, sexe, facteurs génétiques ou état fonctionnel des organes assurant la biotransformation de la substance toxique et son élimination).

La surveillance biologique présente aussi l'avantage d'être utilisable pour tester l'efficacité de diverses mesures préventives, telles que le port de gants, de masques ou encore l'application de crème barrière. Elle est aussi souvent moins contraignante que les mesures atmosphériques individuelles qui peuvent nécessiter le port de plusieurs pompes simultanément dont certaines peuvent être lourdes et bruyantes.

La surveillance biologique offre ainsi de nombreux avantages mais cette dernière connaît aussi certaines limites. Premièrement, elle n'est pas adaptée à toutes les substances et ce pour plusieurs raisons. Elle est notamment inadaptée pour les produits entraînant des effets

locaux, tels les produits irritants car les effets ne sont pas liés à la quantité de substance retrouvée dans le sang ou les urines. La surveillance biologique se heurte surtout à un manque de connaissances en matière de toxicodynamique et de toxicocinétique pour certaines substances. En effet, ces données sont nécessaires pour pouvoir définir la substance à doser et le moment optimal du prélèvement. Si ce dernier n'est pas établi avec précision, les valeurs retrouvées ne seront pas représentatives du pic de sécrétion.

Par ailleurs, si l'IBE est mal choisi car inconnu ou s'il manque de spécificité, là aussi les résultats pourront s'avérer inexacts.

Outre ces limites techniques, certaines caractéristiques de la surveillance biologique peuvent aussi être remises en question. En effet, cette dernière prend en compte toutes les sources d'exposition, ce qui n'est pas souhaitable si l'on cherche uniquement à quantifier l'exposition professionnelle. De plus, la surveillance biologique ne permet ni de quantifier les pics d'exposition, ni d'en identifier les sources.

L'équipe TPE du CHU a décidé de privilégier la surveillance biologique par rapport à la surveillance atmosphérique car malgré ses limites, c'est la méthode la mieux adaptée à l'évaluation des risques sanitaires systémiques, notamment cancérigène. C'est cette méthode de surveillance des expositions professionnelles que j'ai choisie pour mon sujet de stage du fait de l'importance de l'absorption cutanée des solvants.

**Mise en place de la
surveillance biologique des
expositions professionnelles
aux solvants en laboratoires
de Biochimie-Toxicologie-
Pharmacologie**

1. Matériels et méthodes

1.1. Evaluation qualitative

1.1.1. Identification des dangers

La mission consistait dans un premier temps à identifier les dangers et donc cibler les agents potentiellement dangereux pour la santé. Afin de déterminer les substances chimiques auxquelles sont exposés les personnels des laboratoires, nous nous sommes basés sur la liste de commande de 2011 des produits chimiques des laboratoires regroupés au second étage de l'Institut de Biologie et de Pathologie (IBP), à savoir les laboratoires de biochimie, toxicologie et pharmacologie. A l'aide du logiciel SAPANET qui regroupe toutes les commandes du CHU, nous avons examiné celles des 7 unités qui composent le Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie (DBTP) à savoir :

- Pharmacologie et Toxicologie
- Biochimie Hormonale et Nutritionnelle
- Biochimie des Cancers et Biothérapies
- Maladies Métaboliques
- Plateforme de Spectrométrie de Masse
- Biochimie Génétique et Moléculaire
- Toxicologie Professionnelle et Environnementale

Nous en avons extrait les plus dangereux en se basant sur le caractère CMR et l'existence de VLEP mais aussi sur les quantités commandées (les quantités peuvent atteindre plusieurs dizaines voire centaines de litres par an).

1.1.2. Scores de risque

Après sélection des substances, les risques engendrés par leur manipulation ont été caractérisés afin de déterminer les salariés les plus exposés. Pour cela, les outils d'aide à l'évaluation des risques chimiques mis au point par l'équipe du CHU de Grenoble (présentés dans le chapitre précédent) et basés sur un système de cotations à partir des mentions de danger ou phrases de risques, ont été utilisés. Ainsi, la dangerosité des produits a pu être hiérarchisée selon le type d'effet (local, systémique ou CMR) et en fonction des différentes voies d'absorption (inhalation, ingestion, oculaire, cutanée).

1.1.3 Création du groupe de personnes exposées

Afin de dépister les groupes de sujets à risques, il a fallu dans un premier temps identifier quelles sont les personnes qui manipulent les substances priorisées précédemment. Dans un deuxième temps, il a été nécessaire d'estimer avec elles les quantités de produits manipulées ainsi que la fréquence d'utilisation, et enfin se renseigner sur les différents moyens de protection mis en place. Cette phase a alors permis de hiérarchiser les situations selon les risques présentés en fonction des conditions de manipulation.

A l'aide d'un premier inventaire des substances chimiques classées par salle effectué un peu plus tôt par une interne en médecine du travail, je suis allée directement à la rencontre des utilisateurs des solvants sélectionnés et les ai interrogés sur les conditions de

manipulation de ces substances. Une liste des personnes exposées aux différentes substances préalablement identifiées a alors pu être établie et transmise au médecin du travail en charge de la surveillance du personnel hospitalier. Celui-ci a demandé l'établissement d'un devis au pharmacien du laboratoire TPE prenant en compte le coût unitaire des IBE à doser et le nombre de sujets à suivre. Ce devis a été alors proposé à la direction du CHU pour acceptation.

1.2. Evaluation quantitative

L'objectif était d'évaluer l'exposition professionnelle de façon quantitative par la surveillance biologique des personnes pour lesquelles les risques apparaissent les plus élevés. En parallèle des prélèvements, nous avons observé les manipulations afin d'appliquer les calculs de risques aux conditions réelles.

Mais avant cela et dans le but d'instaurer une surveillance biologique cohérente et efficace, il a été essentiel de choisir un IBE adapté.

1.2.1. Choix de l'indicateur biologique d'exposition

Plusieurs critères sont à prendre en considération afin de choisir un IBE pertinent. Tout d'abord, il est important de connaître le devenir du toxique dans l'organisme, c'est-à-dire les différentes transformations qu'il va subir mais aussi les milieux dans lesquels il va transiter. De plus, on recherchera aussi une bonne spécificité : l'IBE doit être le plus spécifique possible de la substance à laquelle les travailleurs sont exposés. Il est aussi important de connaître les différents facteurs professionnels ou extraprofessionnels pouvant influencer les niveaux de cet indicateur. Par ailleurs, la sensibilité est elle aussi à

prendre en compte : l'IBE doit être corrélé soit aux effets sur la santé soit à l'intensité de l'exposition.

Afin de pouvoir interpréter au mieux les résultats de la surveillance biologique, il est préférable qu'il existe des valeurs de référence en population générale ou professionnellement exposée auxquelles il sera possible de se référer.

Le choix du milieu est aussi essentiel : il doit être facile d'accès et l'IBE doit y séjourner assez longtemps pour permettre une concentration constante et donc un prélèvement représentatif. De plus, l'IBE doit être assez stable pour que sa concentration reste inchangée entre le moment de prélèvement et l'analyse de l'échantillon.

La partie analytique fait aussi partie des critères à prendre en compte. Il est crucial de s'informer sur les techniques analytiques nécessaires : les techniques de dosage de l'IBE devront être peu coûteuses et évidemment, bien maîtrisées par le laboratoire en charge des démarches d'analyse.

1.2.2. Moment de prélèvement

Le moment de prélèvement est à déterminer en fonction de la manipulation mais aussi en fonction de l'agent chimique que l'on cherche à étudier. En effet, il est important d'être attentif à toutes les caractéristiques de ce dernier. Après s'être penché sur les voies de métabolisation, et lorsque l'on sait quel IBE va être dosé pour évaluer l'exposition, le paramètre le plus important à prendre en compte est le temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$). C'est effectivement en fonction de ce dernier que l'on va déterminer le moment de prélèvement dans la journée ainsi que le moment de prélèvement dans la semaine de travail

s'il s'agit d'un toxique à élimination très lente. Le $t_{1/2}$ correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration.

D'autres facteurs sont aussi à prendre en compte pour prélever un échantillon représentatif au maximum de l'exposition professionnelle : le moment de prélèvement dépend également du manipulateur. Il est nécessaire de pouvoir évaluer l'exposition dans un contexte de travail dit « normal ». Ainsi, une fois les conditions précédentes établies, il a aussi fallu s'adapter aux emplois du temps des personnes. La semaine précédant les prélèvements, je me suis rendue au laboratoire dans le but d'établir un planning qui permette d'effectuer les prélèvements de chacun des manipulateurs à la suite d'une journée ou demi-journée où ils pourraient être exposés aux substances d'intérêt. J'ai aussi pris le temps d'expliquer à chaque personne de l'étude le but de ma démarche et de répondre à leurs questions s'il y en avait. Ce premier contact était important afin de sensibiliser les manipulateurs aux différentes conditions à respecter pour que les résultats de la surveillance biologique soient les plus représentatifs possible de leur exposition réelle.

1.2.3. Etudes de postes

Dans le but d'interpréter au mieux les résultats des analyses urinaires, à chaque fois que cela a été possible, il a fallu observer la manipulation tout en prenant soin de noter les différents critères utilisés dans la méthode de hiérarchisation des risques chimiques développée par l'équipe du CHU.

Une fois les renseignements nécessaires répertoriés et classés, on a appliqué des méthodes de calcul qui nous ont donné des scores de risque. Un score inférieur à 4 correspond à un

risque dit « faible », compris entre 4 et 40 à un risque « modéré », et supérieur à 40 à un risque « élevé ». Il est néanmoins important de rappeler que cette méthode permet de hiérarchiser les risques entre eux et qu'un risque « élevé » ne représente pas forcément un risque pour la santé du salarié exposé mais met en évidence une situation à risque prioritaire par rapport aux risques dits modérés ou faibles.

Ainsi, il a été possible d'estimer les risques auxquels étaient exposés les manipulateurs, que nous avons ensuite pu mettre en parallèle avec les résultats de la surveillance biologique.

1.2.4. Techniques analytiques utilisées pour le dosage des solvants

Pour avoir des conditions optimales de stabilité, nous avons choisi de congeler les différents prélèvements urinaires afin de regrouper les analyses, ce qui est aussi plus pratique en termes de manipulation.

Afin de préserver la qualité des échantillons, les prélèvements ont été aliquotés au plus vite : on a alors prélevé 3x2mL d'urine que l'on a placés dans des flacons et sertis le plus rapidement possible afin de limiter au maximum l'évaporation des substances qui pouvaient être présentes. Les échantillons ont ensuite été placés au congélateur jusqu'au jour de l'analyse.

Il n'y a pas eu ici de prétraitement de l'échantillon à effectuer. On a utilisé une méthode d'injection par technique de head-space. L'échantillon a ensuite été injecté dans une chromatographie gazeuse puis analysé par ionisation de flamme. On a alors obtenu des chromatogrammes : on a identifié les différents pics grâce à leur temps de rétention et on

les a quantifiés à l'aide d'une gamme d'étalonnage préalablement établie à l'aide d'une gamme de dilution des substances prioritaires dans une phase de propanol.

Puis les échantillons ont été injectés au cours de plusieurs cycles, chaque cycle pouvant contenir jusqu'à 40 flacons. Chaque échantillon a nécessité 3 flacons sur lesquels a été effectuée une moyenne des résultats.

Chaque cycle a été constitué de la même façon : on a commencé par 3 contrôles internes de qualité (CIQ), puis 3 flacons d'eau pour rincer l'appareil puis nos échantillons et on a fini par 3 flacons de CIQ. Les CIQ sont des substances à doser dans du propanol dont les concentrations sont connues et comprises entre les VLB et les valeurs des concentrations attendues chez les personnes exposées.

Les CIQ sont importants car ils permettent de valider une série d'analyses. En effet, afin de valider les résultats des échantillons sur un même cycle d'analyse, la différence entre la concentration retrouvée et la concentration attendue du CIQ ne doit pas excéder 15 %.

2. Résultats

2.1. Evaluation qualitative

2.1.1. Priorisation des substances

Nous avons pu constater que les solvants arrivaient largement en tête en matière de quantités consommées. Ceci s'explique par leur omniprésence dans les analyses telles les extractions et les analyses par chromatographie liquide où ils servent de phase mobile.

Les solvants manipulés en quantités les plus importantes au deuxième étage de l'IBP sont le méthanol, l'acétonitrile, l'éthanol, le dichlorométhane et le n-hexane.

Tableau VI : Quantités de solvants annuelles consommées par unité (en L)

Unités	PHT	BHN	BCB	MM	SPM	BGM	TPE	Total
Solvants								
Méthanol	242.5	320			32.5		312.5	907.5
Acétonitrile	185	117.5					40	342.5
Ethanol	1	73.5	15	8		20		117.5
Dichlorométhane	22	55					10	87
N-hexane	29	27.5						56.5

PHT : Pharmacologie-Toxicologie
BHN : Biochimie Hormonale et Nutritionnelle
BCB : Biochimie des Cancers et Biothérapies
MM : Maladies Métaboliques

SPM : Spectrométrie de Masse
BGM : Biochimie Génétique et Moléculaire
TPE : Toxicologie Professionnelle et Environnementale

Les risques présentés par l'éthanol sont plutôt pour la sécurité (inflammabilité) que pour la santé des personnes qui le manipulent, c'est pourquoi nous avons décidé de ne pas étudier l'éthanol.

Je n'ai pas non plus étudié les expositions à l'acétonitrile car nous avons décidé d'axer notre évaluation de l'exposition via la surveillance biologique, or l'acétonitrile est

difficilement mis en évidence dans les liquides biologiques. Il est possible de doser les thiocyanates sériques et urinaires mais ces derniers sont des métabolites peu spécifiques de l'acétonitrile.

Nous avons donc choisi d'évaluer les risques d'exposition professionnelle aux trois solvants suivants : le méthanol, le dichlorométhane et le n-hexane.

2.1.2. Caractéristiques des substances priorisées

- Méthanol

Valeurs réglementaires et classification

Tableau VII : Généralités sur le méthanol [19]

Formule		CH ₃ -OH
Numéro CAS		67-56-1
Famille chimique		Alcool
VLEP	VLEP-8h	200 ppm (*)
		260 mg/m ³ (*)
	VLCT	1000ppm (**)
		1300 mg/m ³ (**)
Classification	UE (CLP)	-
	CIRC	-

(*) Valeurs limites réglementaires contraignantes

(**) Valeurs limites indicatives

Toxicocinétique et toxicité

Les voies d'absorption principales en milieu professionnel sont la voie respiratoire (taux de rétention pulmonaire voisin de 55% pour des expositions de 80 à 215ppm) et la voie cutanée qui peut entraîner des taux sanguins importants.

Le méthanol diffuse ensuite rapidement dans l'eau totale de l'organisme avec un pic sérique atteint à la 4ème heure après le début de l'exposition. La demi-vie plasmatique du méthanol est de l'ordre de 3 heures.

La majeure partie du méthanol (environ 70 à 80 %) est métabolisée par des alcool et aldéhyde-déshydrogénases et par le système catalase-peroxydase dans le foie. Ainsi le méthanol est transformé en formaldéhyde puis en acide formique, dont une partie est transformée en CO₂.

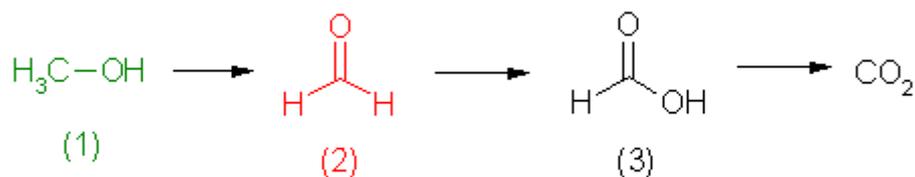


Figure 3 : Métabolisme du méthanol

- (1) Méthanol
- (2) Formaldéhyde
- (3) Acide formique

Le méthanol est éliminé dans l'air expiré sous forme de CO₂ ou sous forme inchangée (10 à 30 %) et dans les urines sous forme de méthanol (moins de 10 %) et de formiates. La demi-vie d'élimination urinaire du méthanol est d'environ 2 heures ; celle de l'acide

formique est plus lente (et variable en fonction de la dose). L'éthanol inhibe le métabolisme du méthanol. Ce métabolisme est d'ailleurs saturable.

Tableau VIII : Toxicité du méthanol

	Toxicité aiguë	Toxicité chronique
Par contact cutané	-	Dermatoses, érythèmes, desquamation
Par contact oculaire	Conjonctivites, lésions superficielles de la cornée et chémosis possibles en cas de projections	-
Par inhalation	Symptomatologie semblable à celle entraînée par intoxication par ingestion	Troubles visuels (pour des concentrations de 1200 à 1800 ppm) Céphalées tenaces et récidivantes (pour des concentrations de 200 à 300 ppm)
Par ingestion	Dépression du SNC, syndrome ébrieux, troubles de la conscience, dépression respiratoire, collapsus cardiovasculaire Irritations digestives Acidose métabolique Troubles visuels : névrite optique rétro-bulbaire (baisse progressive de l'acuité visuelle pouvant aboutir à une cécité complète)	-

IBE possibles

Plusieurs IBE sont possibles pour le méthanol.

Méthanol sanguin

Les concentrations sanguines de méthanol (sur sang total en milieu professionnel) en fin de période d'exposition ont été proposées comme IBE. Pour une exposition de l'ordre de 200 ppm (VLEP-8h réglementaire et contraignante), les concentrations de méthanol sanguin avoisinent 7 mg/L en fin de poste.

Acide formique sanguin

Le dosage sanguin de l'acide formique ne présente pas d'avantages par rapport au dosage sanguin du méthanol.

Acide formique urinaire

Il a été proposé en début de poste et en fin de semaine de travail comme IBE par l'ACGIH, ce paramètre étant à l'origine des effets toxiques. Il a été supprimé pour plusieurs raisons. Tout d'abord car la cinétique d'élimination de l'acide formique n'est pas linéaire et peut être modifiée par d'autres facteurs comme une consommation concomitante d'éthanol qui aura pour effet de diminuer son excrétion urinaire. Le dosage de l'acide formique urinaire manque aussi de sensibilité puisque son excrétion ne sera pas affectée pour des expositions allant jusqu'à 200 ppm de méthanol [11]. Ce dosage manque aussi de spécificité car l'acide formique est un produit du métabolisme endogène et une alimentation riche en protéines ou hydrates de carbone augmentera le taux de formation de l'acide formique. Une exposition au formaldéhyde, à l'acétone, à l'oxyde d'éthylène ou encore à la fumée de cigarette pourra influencer le taux urinaire d'acide formique. De plus, les quantités éliminées dans les urines sont faibles.

Méthanol urinaire

Le dosage du méthanol urinaire, prélèvement réalisé en fin de poste de travail est le reflet de l'exposition du jour même puisque son temps de demi-vie d'élimination est d'environ 2h. Environ 12 heures après la fin de l'exposition, la concentration urinaire retourne à une

valeur normale [23]. Ce paramètre est pertinent à partir de 20 ppm (soit 10% de la VLEP-8h).

Ce biomarqueur n'est cependant pas spécifique puisqu'on le retrouve dans les urines de la population générale : le méthanol urinaire peut provenir de notre alimentation, peut être formé suite à l'activité de la flore intestinale ou encore résulter d'autres processus enzymatiques. Des études ont été menées afin de déterminer les valeurs de référence pour le méthanol dans l'urine de la population générale non exposée professionnellement. Il est nécessaire d'établir des valeurs de référence pour les biomarqueurs d'exposition afin d'évaluer correctement les résultats de la biosurveillance professionnelle des produits chimiques. Ainsi, dans une étude brésilienne, le méthanol urinaire a été mesuré chez 84 sujets non exposés professionnellement de la ville de São Paulo, au moyen de chromatographie en phase gazeuse muni d'un espace de tête et d'un détecteur à ionisation de flamme. Les résultats n'ont pas révélé de différence significative entre les sujets masculins et féminins et le méthanol urinaire dans la population totale était inférieur à 4,80 mg/L dans 95% des cas [26].

On admet en général qu'une concentration de méthanol urinaire inférieure à 5 mg/L est le reflet d'une personne non exposée professionnellement.

Les concentrations urinaires de méthanol mesurées ne doivent pas être corrigées par la créatinine ou la densité puisque l'excrétion du méthanol urinaire est indépendante de la quantité d'urine produite (excrétion seulement par diffusion).

Dans l'interprétation des résultats, on tiendra systématiquement compte de l'absorption cutanée, de la consommation d'alcool la veille ou pendant la journée de l'échantillonnage (qui inhibe le métabolisme et donc peut augmenter la méthanolurie jusqu'à 5 mg/L et

diminuer la formation d'acide formique), des expositions extra-professionnelles (esters de méthyle comme le 2-méthoxyéthanol ou l'acétate de méthyle ou éthers métabolisés en méthanol), de l'alimentation (méthanol dans les fruits, légumes, boissons fermentées) et de la charge de travail.

Lorsque les niveaux d'exposition dépassent 200 ppm ou lorsque l'absorption cutanée est très importante, une saturation du métabolisme peut être observée [11].

Selon Lauwerys et Hoet (2001), la concentration de méthanol urinaire attendue à la fin du dernier quart de travail de la semaine est de 25 mg/L pour une exposition à 200 ppm. L'ACGIH (2006) recommande une valeur de 15 mg/L en fin de poste, toujours pour une exposition à 200 ppm.

Une bonne corrélation existe entre les concentrations atmosphériques, les taux urinaires et les taux sanguins de méthanol en fin de poste de travail.

- Dichlorométhane

Valeurs réglementaires et classification

Tableau IX : Généralités sur le dichlorométhane [21]

Formule		CH ₂ Cl ₂
Numéro CAS		75-09-2
Famille chimique		Hydrocarbure aliphatique halogéné
VLEP	VLEP-8h	50ppm (*)
		178mg/m ³ (*)
	VLCT	100ppm (*)
		356mg/m ³ (*)
Classification	UE (CLP)	C2
	CIRC	2B

(*) Valeurs limites réglementaires contraignantes

Toxicocinétique et toxicité

Le dichlorométhane est absorbé essentiellement par voie respiratoire en raison de sa volatilité (35 à 70 % de la quantité absorbée selon la concentration et la durée d'exposition) mais aussi rapidement par voie cutanée (sous forme liquide et très faiblement pour les vapeurs).

Il se distribue rapidement dans tout l'organisme avec une tendance à l'accumulation dans le tissu adipeux. Le pic plasmatique est atteint vers la 2ème heure.

Environ 40 % sont métabolisés rapidement selon deux voies principales : l'une oxydative (saturable à partir de 200 ppm) cytochrome P450 dépendante avec formation de CO et CO₂, l'autre glutathion dépendante (conjugaison par la glutathion-S-transférase) avec formation d'aldéhyde et d'acide formiques. La demi-vie d'élimination du dichlorométhane sanguin est de moins de 1 heure (5 à 40 minutes). Ce métabolisme est dose dépendant.

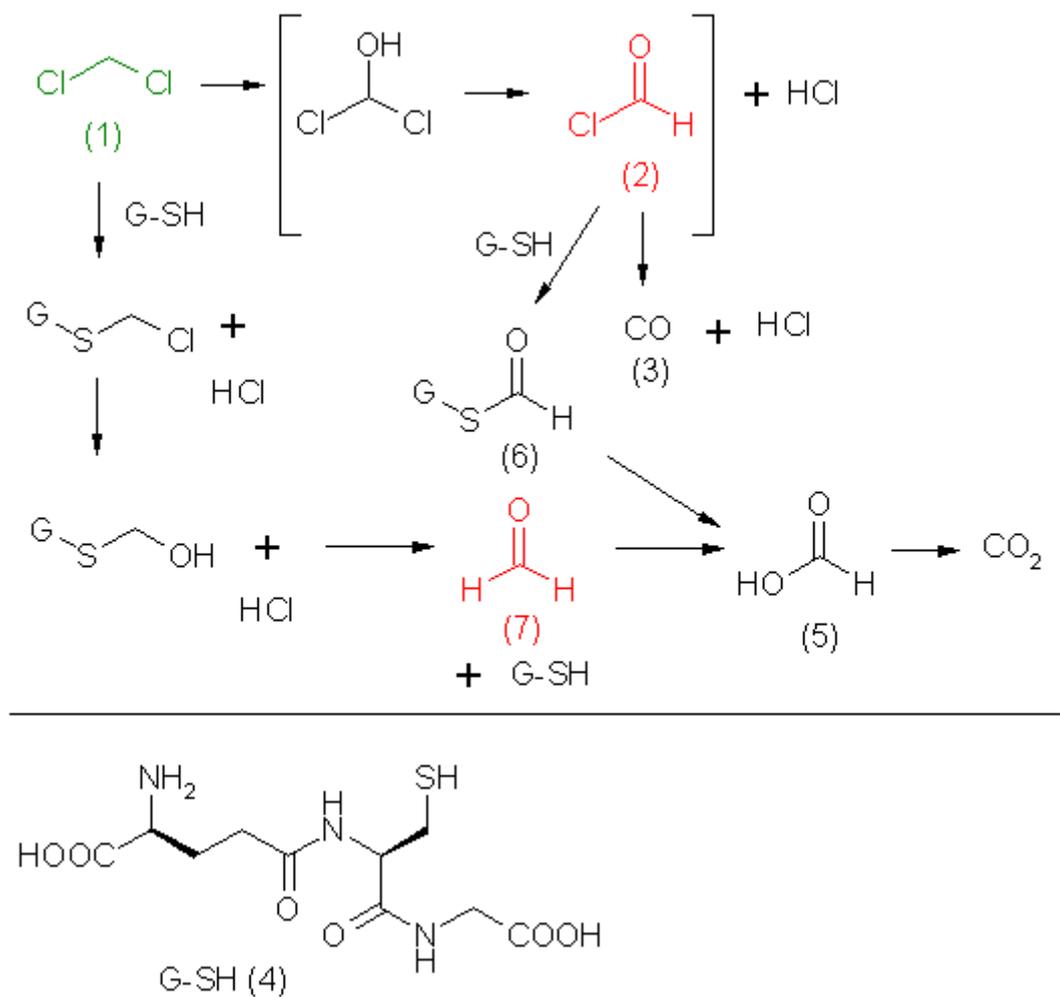


Figure 3 : Métabolisme du dichlorométhane

- | | |
|----------------------------|--------------------------------|
| (1) Dichlorométhane | (5) Acide formique |
| (2) Chlorure de méthanoyle | (6) Métabolite glucuroconjugué |
| (3) Monoxyde de carbone | (7) Formaldéhyde |
| (4) Glutathion | |

Le CO formé va se lier à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (demi-vie de 7 à 10 heures, pic d'HbCO atteint à la 2ème heure après arrêt de l'exposition).

Environ 25 à 35 % du produit absorbé sont éliminés rapidement sous forme de CO et CO₂ dans l'air expiré et environ 5 % sous forme inchangée par voie respiratoire et pour une très faible part par voie urinaire (< 0,1 %). La demi-vie d'élimination du dichlorométhane urinaire est d'environ 40 minutes.

Tableau X : Toxicité du dichlorométhane

	Toxicité aiguë	Toxicité chronique
Par contact cutané	Brûlures	Rougeurs/desquamation/fissurations de la peau
Par contact oculaire	Conjonctivites/kératites si projection Pas d'irritation en dessous de 100 ppm	-
Par inhalation	Dépression du Système nerveux Central (SNC) (fatigue, somnolence) Céphalées, nausées Troubles du rythme cardiaque, Angor, infarctus du myocarde Augmentation de la carboxyhémoglobine (peut atteindre jusqu'à 50%) Complications hépatiques, rénales Coma, décès	Irritations des muqueuses oculaires et respiratoires Modification des fonctions neurocomportementales Augmentation de la carboxyhémoglobine
Par ingestion	Lésions corrosives du tractus gastro-intestinal Troubles de la conscience Troubles respiratoires Complications hépatiques, rénales, pancréatiques possibles	-

IBE possibles

Carboxyhémoglobine (HbCO) sanguine

Le métabolisme hépatique du dichlorométhane produit du monoxyde de carbone qui va se lier à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine. Le dosage de l'HbCO s'effectue

immédiatement en fin de poste de travail et permet d'apprécier l'importance de l'exposition du jour même. En effet, Les taux d'HbCO sont bien corrélés à l'intensité de l'exposition au dichlorométhane chez les sujets non-fumeurs. A concentration d'exposition identique, on retrouve des taux de HbCO plus élevés chez les sujets fumeurs et constate une perte de l'effet dose-réponse observé chez les sujets non tabagiques. Il n'y a pas d'effet d'accumulation au cours de la semaine de travail. Les niveaux d'HbCO observés lors d'exposition à 50 ppm de dichlorométhane ne semblent pas être responsables d'effets cardiovasculaires délétères pour la santé [32].

Il est utile de connaître le taux d'HbCO de base avant toute exposition en raison de l'interférence avec le tabac qui augmente la carboxyhémoglobinémie, ou alors arrêter le tabac 10 jours avant le prélèvement. Ce dosage n'est pas assez sensible pour permettre l'évaluation de faibles expositions. Une exposition à des concentrations de 50 ppm entraîne des taux d'HbCO en fin de poste de travail de l'ordre de 3-4 % (soit du niveau des concentrations retrouvées chez les fumeurs en situation de non exposition).

Dichlorométhane sanguin

Il est aussi possible de doser le dichlorométhane sanguin, cela doit alors impérativement être réalisé dans l'heure qui suit l'exposition du fait de la faible demi-vie plasmatique de la substance. Il existe une corrélation directe entre concentration de dichlorométhane sanguin et concentration dans l'air ; lors d'une exposition à des concentrations atmosphériques de 50ppm, le dichlorométhane sanguin est de l'ordre de 0,5 mg/l (valeur EKA allemande).

Monoxyde de carbone (CO) dans l'air expiré

Le dosage du CO dans l'air expiré immédiatement en fin de poste de travail (retour à la normale en moins de 2 heures) est proposé pour la surveillance biologique des sujets non-fumeurs exposés au dichlorométhane ; ce paramètre n'est pas spécifique. Chez les non-fumeurs, une valeur inférieure à 5 ppm est attendue ; chez les fumeurs, les taux de CO dans l'air expiré varient de 20 à 50 ppm. La charge de travail, l'exposition répétée et le tabac augmentent les quantités exhalées.

Dichlorométhane dans l'air expiré

Le dosage du dichlorométhane dans l'air expiré est aussi possible. Pour une exposition à 50 ppm, les concentrations de dichlorométhane dans l'air expiré sont de 15 ppm en fin de poste de travail ; mais les taux diminuent rapidement dès les premières minutes après arrêt de l'exposition. Le ministère britannique a établi une valeur limite de référence à 30 ppm pour le dichlorométhane dans l'air de fin d'expiration, en fin de poste (équivalent à 5 % d'HbCO).

Dichlorométhane urinaire

Le dosage du dichlorométhane urinaire immédiatement (dans les 30 minutes) en fin de poste de travail, est le paramètre à privilégier. Il reflète l'exposition des 4 dernières heures au dichlorométhane. Il existe une grande variabilité individuelle. La spécificité est bonne puisqu'il est absent des urines des sujets non exposés. En raison de la volatilité du dichlorométhane, il faut être particulièrement vigilant au moment du prélèvement et de l'analyse. La BEI proposée par l'ACGIH en 2005 est de 0,3 mg/L en fin de poste [16].

- N-hexane

Valeurs réglementaires et classification

Tableau XI : Généralités sur le n-hexane [20]

Formule		C ₆ H ₁₄
Numéro CAS		110-54-3
Famille chimique		Hydrocarbure saturé
VLEP	VLEP-8h	20 ppm (*)
		72 mg/m ³ (*)
	VLCT	-
		-
Classification	UE (CLP)	R2
	CIRC	-

(*) Valeurs limites réglementaires contraignantes

Toxicocinétique et toxicité

Le n-hexane est absorbé principalement par voie pulmonaire (environ 28 % de la quantité inhalée), par voie cutanée (faible mais peut atteindre 50% de la dose totale absorbée) et exceptionnellement par voie digestive.

Il se distribue dans tout l'organisme, sa demi-vie sanguine est de 1,5 à 2 heures. Il est transporté par des protéines sanguines jusqu'aux tissus avec l'affinité décroissante suivante : graisse >>> foie, cerveau, muscles > rein > cœur > poumons. Il y a passage de la barrière placentaire.

Le n-hexane est métabolisé par la voie microsomale. Lors de la phase I, un groupement hydroxyle va être greffé et ainsi former différents types d'hexanol. L'oxydation peut aussi être plus poussée et conduire à des groupements cétones. Parmi les différents métabolites

formés, un seul est responsable des effets neurotoxiques entraînés par l'exposition au n-hexane, il s'agit de la 2,5-hexanedione (2,5-HD libre). Il existe différents équilibres de tautomérisation entre certains de ces métabolites. Tous les produits possédant un groupement hydroxyle vont subir une métabolisation de phase II où ils vont être glucuroconjugés (-G) avant d'être éliminés dans les urines.

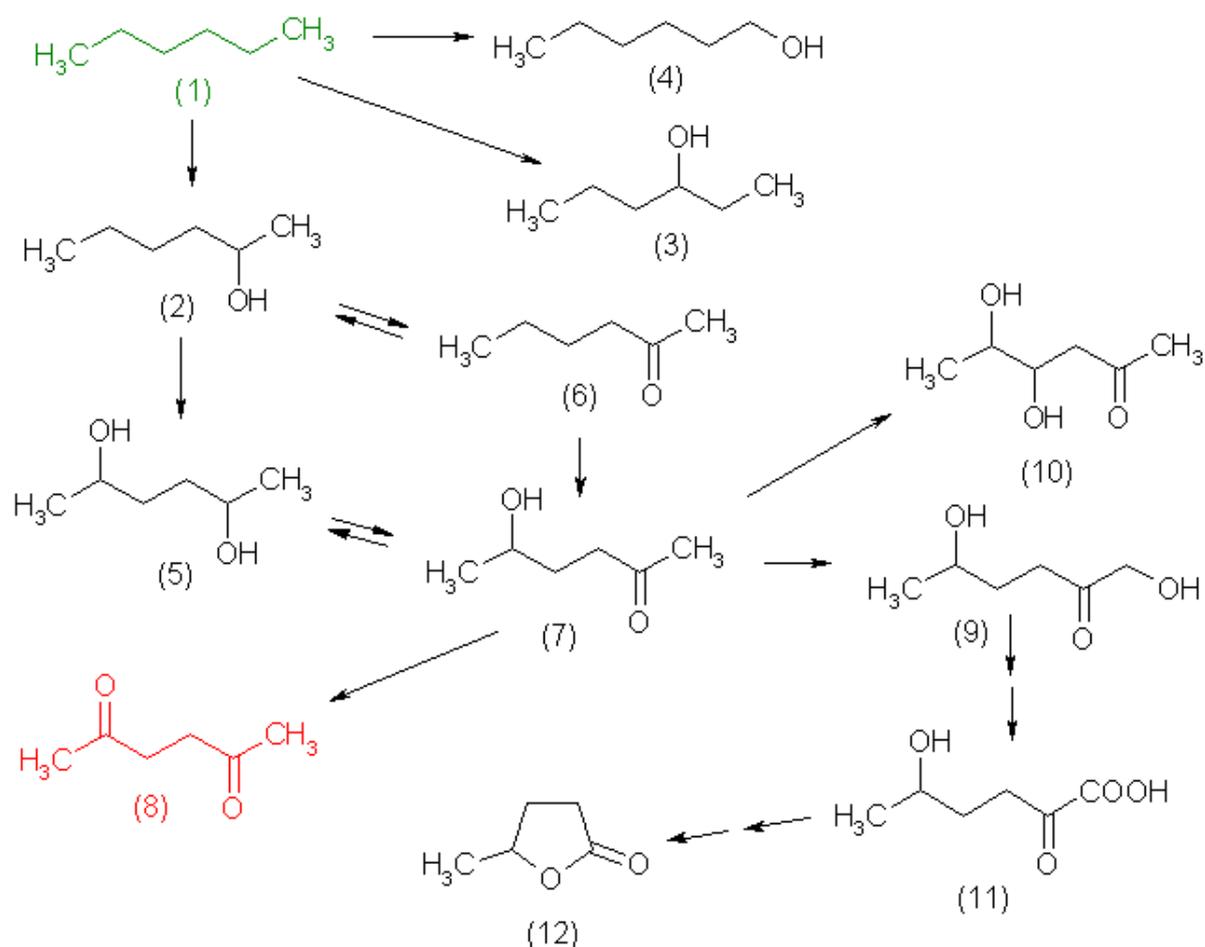


Figure 1 : Métabolisme du n-hexane

- | | |
|--------------------|---------------------------------------|
| (1) N-hexane | (7) 5-hydroxy-2-hexanone |
| (2) 2-hexanol | (8) 2,5-hexanedione |
| (3) 3-hexanol | (9) 1,5-dihydroxy-2-hexanone |
| (4) 1-hexanol | (10) 4,5-dihydroxy-2-hexanone |
| (5) 2,5-hexanediol | (11) Acide 2-oxo-5-hydroxypentanoïque |
| (6) 2-hexanone | (12) Gamma-valérolactone |

On retrouve dans les urines les métabolites suivant : 2-hexanol-G, la 5-hydroxy-2-hexanone-G, la 4,5-dihydroxy-2-hexanone-G, la 2,5-hexanediol-G et la 2,5-HD sous forme libre.

Ces métabolites sont éliminés dans les urines avec un pic d'excrétion apparaissant 3 heures après la fin de l'exposition. La demi-vie d'élimination urinaire de la 2,5-hexanedione est d'environ 13-14 heures. Il y a donc accumulation tout au long de la semaine. Environ 10 % sont éliminés rapidement sous forme inchangée dans l'air expiré, et une faible fraction sous forme de n-hexane dans les urines.

Tableau XII : Toxicité du n-hexane

	Toxicité aiguë	Toxicité chronique
Par contact cutané	Dermatoses d'irritation	Dermatoses d'irritation
Par contact oculaire	Irritations conjonctivales, atteintes cornéenne	-
Par inhalation	Action sur le SNC : état euphorique avec sensation d'ébriété puis somnolence avec céphalées, vertiges, nausées Irritations des yeux et de la muqueuse respiratoire	Polynévrites Atteinte de la motricité des membres inférieurs (paralysie flasque et atrophie musculaire plus ou moins importante) Atteinte du SNC (dysarthrie, incoordination de la démarche, troubles visuels) Troubles mentaux organiques (neurocomportementaux et cognitifs)
Par ingestion	Risque de pneumopathie avec détresse respiratoire en cas d'inhalation bronchique	-

IBE possibles

De nombreux métabolites peuvent être retrouvés et identifiés dans les fluides biologiques et plusieurs indicateurs biologiques d'exposition sont ainsi possibles pour quantifier l'exposition au n-hexane.

N-hexane sanguin

Tout d'abord, il est possible de doser la molécule mère dans le sang. Ce dosage, effectué en fin de poste de travail, est bien corrélé aux concentrations atmosphériques et est recommandé comme test de confirmation de l'exposition. C'est le reflet de l'exposition du jour même. Pour une exposition à 50 ppm, c'est-à-dire 2,5 fois la VLEP-8h, les concentrations sanguines immédiatement en fin de poste de travail sont de l'ordre de 150 µg/L.

N-hexane dans l'air expiré

Le dosage du n-hexane dans l'air de fin d'expiration en cours d'exposition reflète l'exposition immédiatement avant le prélèvement et est bien corrélé aux concentrations de 2,5-HD urinaire. Pour une exposition à 50 ppm, les concentrations dans l'air expiré pendant le poste de travail sont de l'ordre de 37 ppm [13]. Cependant, comme expliqué précédemment, l'intérêt dans le cas d'évaluation de l'exposition professionnelle est discutable puisque ces résultats ne reflètent que l'exposition des minutes qui précèdent le prélèvement.

2-hexanol urinaire

Il est possible de doser le 2-hexanol dans les urines, ce dosage a été fait dans de nombreuses études car c'est le métabolite majeur chez le rat. Or, ce paramètre est peu sensible chez l'homme car le 2-hexanol n'est pas détectable dans les urines de l'être humain lors d'expositions modérées (de l'ordre de 20 ppm). Néanmoins, pour une exposition à 50 ppm, les concentrations urinaires en fin de poste sont de l'ordre de 200µg/L.

2,5-HD totale urinaire

Un autre métabolite est aussi dosable : il s'agit de la 2,5-HD, c'est le métabolite responsable des effets neurotoxiques entraînés par une exposition au n-hexane. Ce dosage est donc davantage corrélé aux effets néfastes de cette exposition professionnelle et prend également en compte les sensibilités individuelles de chacun. Les anciennes préconisations recommandaient de doser la 2,5-HD totale, c'est-à-dire après un traitement acide des urines qui a pour but de déconjuguer les molécules liées au glutathion. Or il a été démontré par la suite que le faible pH entraîne la transformation de toute la quantité de 4,5-hydroxy-2-hexanone-G et une partie de la quantité de 5-hydroxy-2-hexanone-G en γ valérolactone et en 2,5-HD en proportions variables. La quantité totale d'hexanedione est donc issue d'un artéfact.

2,5-HD libre urinaire

Il est maintenant admis que le dosage de la 2,5-HD libre urinaire par la méthode sans hydrolyse est préférable. Le prélèvement doit être fait en fin de poste et en fin de semaine de travail car le temps de demi-vie d'élimination urinaire est d'environ 15h. Ce dosage est relativement spécifique : la 2,5-HD apparaît uniquement dans le métabolisme du n-hexane ainsi que dans celui de la méthyl-n-butylcétone qui peut être utilisée en tant que solvant pour peintures et la 2,5-HD est absente des urines des sujets non professionnellement exposés. La correction à la créatinine n'est pas utile. La valeur de référence proposée par l'ACGIH (2001) pour la 2,5-HD urinaire est de 3,5 $\mu\text{mol/L}$ (données non corrigées pour la densité,

prélèvement effectué à la fin du dernier quart de travail de la semaine). Cette valeur correspond au niveau attendu pour une exposition chronique à 50 ppm de n-hexane, en ne tenant compte que de l'absorption pulmonaire et reflète l'exposition intégrée de la semaine de travail précédent le prélèvement.

Ce métabolite est aussi un bon témoin de l'absorption cutanée du n-hexane : en effet, les concentrations urinaires de 2,5-HD sont nettement plus importantes lorsque l'exposition est associée à un passage transcutané que lorsqu'il s'agit uniquement d'une absorption pulmonaire. Ce qui prouve bien l'importance de porter des gants lors de manipulation du n-hexane afin de se protéger au maximum, la 2,5-HD étant corrélée directement aux effets neurotoxiques du n-hexane.

N-hexane urinaire

Le dosage du n-hexane est aussi possible dans les urines en fin de poste de travail et apparaît bien corrélé à l'intensité de l'exposition de la journée. Pour une exposition à 50 ppm les concentrations urinaires en fin de poste de travail sont de l'ordre de 13 µg/L.

2.1.3. Groupe de sujets suivis

Le devis présenté à la direction concernait 22 manipulateurs et proposait d'effectuer 18 analyses pour l'évaluation de l'exposition au méthanol, 8 pour le n-hexane et 6 pour le dichlorométhane. Nous avons au final suivi 16 personnes exposées au méthanol, 6 personnes pour le n-hexane et 4 pour le dichlorométhane. Les échantillons manquants concernent des personnes qui n'effectuaient pas les manipulations à risques pendant la campagne de

prélèvements ou dont les renseignements recueillis lors de la sélection des manipulateurs se sont avérés inexacts.

2.1.4. Résultats des calculs de risques

Nous avons sélectionné les personnes dont l'exposition professionnelle aux solvants nous paraissait à risque. Nous avons alors évalué, à l'aide de la méthode de hiérarchisation des risques élaborée par le CHU, les différentes situations de manipulations de ces trois solvants en fonction des éléments amenés par les personnes interrogées. Puis, lors de la campagne de prélèvements, j'ai observé les conditions réelles de manipulation afin d'appliquer avec la plus grande exactitude la méthode de hiérarchisation des risques chimiques. Un exemple de fiche de renseignements qui accompagne chaque prélèvement est fourni en annexe. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau XIII : Résultats de la méthode de hiérarchisation des risques

Manipulateurs	Exposition		Protection		Rinh	Rcut	Roc	Rinh CMR	Rcut CMR
	Quantité manipulée	Procédé	Respiratoire	Cutanée					
METHANOL									
1 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Modéré	Modéré	Faible		
2 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Agitation sans transvasement	Ventilation générale	Pas de gants	Elevé	Elevé	Faible		
3 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Agitation sans transvasement	Ventilation générale	Pas de gants	Elevé	Elevé	Faible		
4 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Pas de gants	Modéré	Elevé	Faible		
5 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Modéré	Modéré	Faible		
6 (M)	> 1 L/kg	Transvasement	Ventilation générale	Gants adaptés	Elevé	Modéré	Faible		
7 (M)	< 100 mL/g	Agitation sans transvasement	Sorbonne de laboratoire	Pas de gants	Modéré	Elevé	Faible		
8 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Agitation sans transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Modéré	Modéré	Faible		
9 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Agitation sans transvasement	Ventilation générale	Pas de gants	Elevé	Elevé	Faible		
10 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Pas de gants	Modéré	Elevé	Faible		
11 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Modéré	Modéré	Faible		
12 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Modéré	Modéré	Faible		
13 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Agitation sans transvasement	Ventilation générale	Pas de gants	Elevé	Elevé	Faible		
14 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Modéré	Modéré	Faible		
15 (M)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Modéré	Modéré	Faible		
16 (M)	< 100 mL/g	Agitation sans transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Modéré	Modéré	Faible		

Manipulateurs	Exposition		Protection		Rinh	Rcut	Roc	Rinh CMR	Rcut CMR
	Quantité manipulée	Procédé	Respiratoire	Cutanée					
DICHLOROMETHANE									
1 (D)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Pas de gants	Faible	Elevé	Faible	Faible	Elevé
17 (D)	< 100 mL/g	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
5 (D)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
16 (D)	< 100 mL/g	Agitation sans transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
N-HEXANE									
1 (H)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
5 (H)	100 mL/g - 1 L/kg	Transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
18 (H)	100 mL/g - 1 L/kg	Agitation sans transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
19 (H)	100 mL/g - 1 L/kg	Agitation sans transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
16 (H)	< 100 mL/g	Agitation sans transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
20 (H)	100 mL/g - 1 L/kg	Agitation sans transvasement	Sorbonne de laboratoire	Gants adaptés	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

Remarques : Les fréquences de ces manipulations sont toutes les mêmes (1 à plusieurs fois par semaine) et aucun manipulateur ne portait de protection Oculaire

(M) Méthanol
(D) Dichlorométhane
(H) N-hexane

Rinh Risque inhalatoire
Rcut Risque cutané
Roc Risque oculaire

Rinh CMR Risque CMR par inhalation
Rcut CMR Risque CMR par voie cutanée

Des situations à risques cutanés et respiratoires prioritaires dans certaines conditions de manipulation du méthanol sont observées, elles correspondent à des risques dits « modérés » voire même « élevés » par les calculs de la méthode de hiérarchisation. On remarque que sur les 16 opérateurs qui manipulaient du méthanol, 7 ne portaient pas de gants et 5 ont effectué la manipulation directement sur la paillasse plutôt que sous une sorbonne.

Quant à l'utilisation de dichlorométhane et de l'hexane, les sujets étudiés ont globalement pris plus de précautions et ont mis en place les moyens de protection à leur disposition. Tous les sujets ont effectué les manipulations de ces solvants sous sorbonne et le port de gants était respecté le plus souvent. Seul le manipulateur N°1 n'a pas mis de gants pour transvaser plusieurs centaines de millilitres de dichlorométhane, ce qui se traduit via la méthode du CHU par un risque cutané élevé et un risque CMR par voie cutanée élevé. Les risques liés à la manipulation de n-hexane et de dichlorométhane semblent conditionnés principalement par ce dernier critère car tous les autres risques se sont avérés faibles via la méthode qualitative.

2.2. Evaluation quantitative

2.2.1. Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Nous avons décidé de retenir le méthanol urinaire comme IBE : la technique de prélèvement est non invasive et se prête donc bien à la surveillance des expositions professionnelles. De plus il existe une bonne corrélation entre les concentrations atmosphériques, les taux urinaires et les taux sanguins de méthanol en fin de poste de travail et il existe une VGF proposée par l'ACGIH en 2006 de 15 mg/l en fin de poste.

Le dichlorométhane urinaire a été préféré aux autres IBE pour ce travail : le dosage de l'HbCO ayant plus une valeur historique qu'une réelle efficacité, le dichlorométhane sanguin fut écarté comme précédemment en raison de la technique de prélèvement invasive et les dosages d'IBE dans l'air expiré sont d'une utilité discutable dans le contexte de la surveillance biologique des expositions professionnelles puisqu'ils ne reflètent que l'exposition momentanée précédente le prélèvement.

La mise en place de la surveillance biologique des expositions professionnelles des personnels des laboratoires du CHU s'est déroulée lors d'un stage de fin d'études d'une durée totale de 6 mois. Cette période était malheureusement trop courte pour mettre au point une nouvelle technique de dosage, or le dosage de la 2,5-HD libre qui semble être le plus pertinent afin d'évaluer l'exposition au n-hexane n'était pas réalisé au laboratoire de TPE du CHU. Nous avons donc choisi l'IBE à doser en fonction des techniques analytiques déjà maîtrisées par l'équipe du CHU. Ainsi, nous avons pris la décision de doser le n-hexane dans les urines des personnels exposés. Ce choix sera discuté dans la suite de ce travail.

2.2.2. Résultats de la surveillance biologique

Le temps $t_{1/2}$ d'élimination urinaire du dichlorométhane est très court (inférieur à 1h), celui du méthanol est à peine plus long (environ 2h), nous avons donc demandé aux personnes exposées de récolter les premières urines après la manipulation, dans l'idéal dans les 3 à 4h suivant la manipulation du solvant. Quant à l'hexane, nous leur avons demandé de récolter les urines en fin de poste, comme ce qui est préconisé sur les fiches d'interprétation des résultats

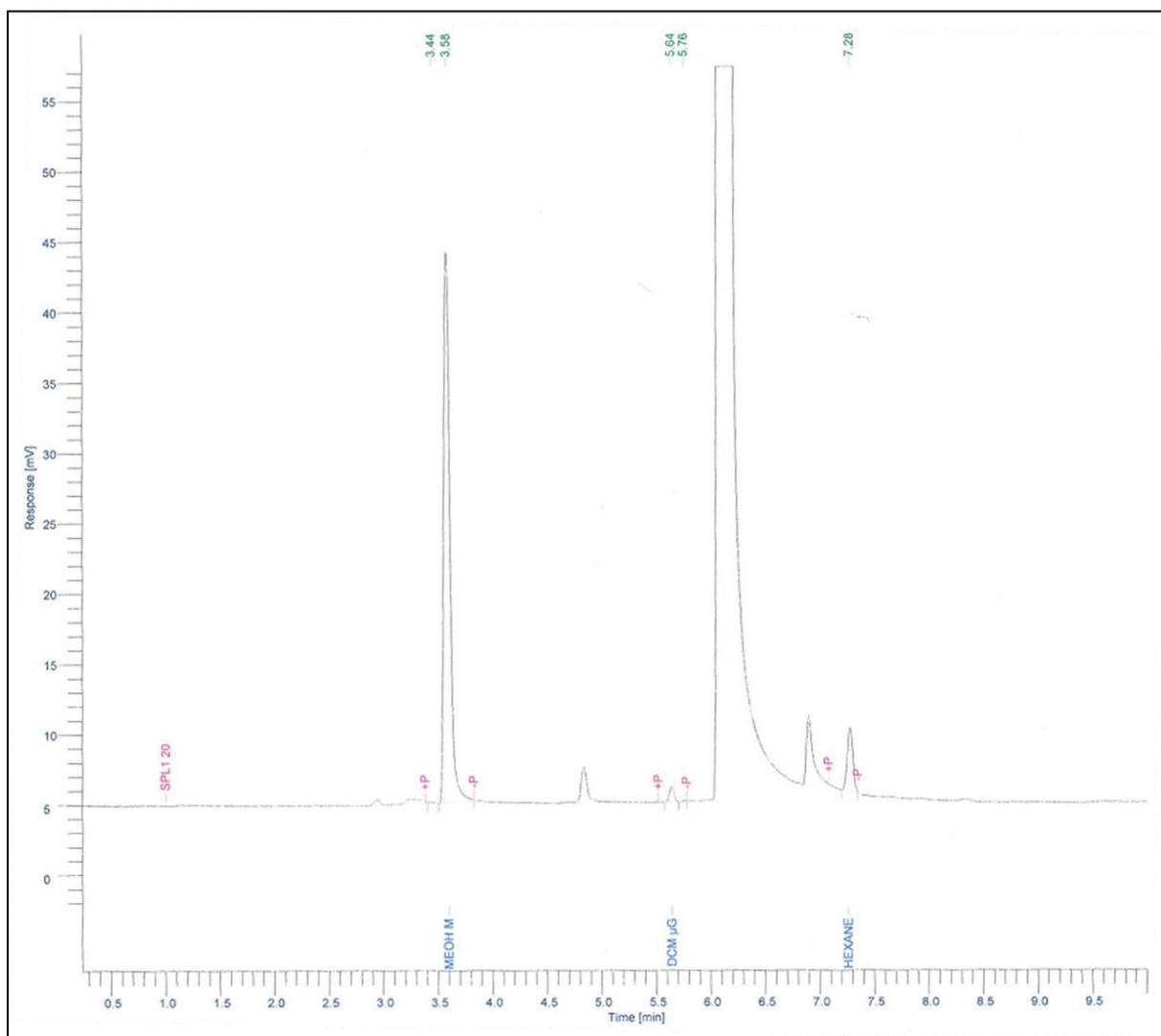
du laboratoire TPE. Nous avons dans un premier temps congelé les échantillons comme expliqué précédemment, puis l'équipe TPE du CHU a procédé aux analyses.

Le méthanol, le dichlorométhane et le n-hexane sont tous les trois dosés dans les urines par la même méthode analytique.

La technique utilisée pour le dosage des solvants urinaires a été modifiée juste avant de procéder à l'analyse de nos échantillons. Le laboratoire TPE du CHU a nettement amélioré la sensibilité de ses analyses de solvants en remplaçant d'une part le solvant précédemment utilisé (du méthanol) par du propanol (les trois solvants y sont miscibles et son temps de rétention est différent de ceux du méthanol, du dichlorométhane et du n-hexane) et d'autre part en diminuant les quantités d'échantillons introduites afin d'optimiser l'équilibre entre la phase liquide et la phase gazeuse lors de l'injection head-space.

La figure 4 ci dessous est un exemple de chromatogramme de notre étude. Nous pouvons y distinguer plusieurs pics, les temps de rétention correspondants aux trois solvants recherchés y sont indiqués.

Figure 4 : Chromatogramme issu de la gamme d'étalonnage



- Méthanol

La limite de quantification de la technique analytique utilisée est de 3 mg/L.

La majorité des chromatogrammes de nos échantillons présentent un pic au niveau du temps de rétention correspondant à ce solvant, mais seuls deux correspondent à des concentrations supérieures à 3 mg/L et sont donc quantifiables : 3,49 mg/L et 3,56 mg/L de méthanol dans les urines des manipulateurs N°14 et 15.

- Dichlorométhane

Sur les 4 prélèvements effectués pour évaluer l'exposition au dichlorométhane, aucun n'est quantifiable : ils sont tous inférieurs à 30 µg/L qui est la limite de quantification de la technique analytique utilisée ici.

- N-hexane

Il n'a été possible dans aucun des 6 échantillons urinaires recueillis de quantifier la concentration de n-hexane. La limite de quantification étant de 10 µg/L.

2.3. Restitution des résultats

Dans notre cas, une réunion a été organisée au CHU avec les manipulateurs concernés où nous leur avons présenté les résultats de manière globale et en préservant l'anonymat des sujets. Les résultats individuels seront vus avec le médecin du Travail à l'occasion d'un entretien.

Cette rencontre avec le personnel a pour objectif de répondre à toutes les questions suscitées par la mise en place de la surveillance biologique au sein des laboratoires du CHU. Le rendu des résultats de la surveillance biologique est une étape clé de la surveillance des expositions professionnelles. Il est essentiel d'expliquer clairement les résultats et que ces derniers ne soient pas réduits à de simples chiffres. Il est fondamental que les personnes étudiées comprennent l'intérêt de la démarche pour les rendre plus vigilantes aux risques engendrés par la manipulation de certaines substances.

C'est l'occasion d'entamer ou de poursuivre une réflexion commune autour des conditions de travail et des possibilités d'amélioration de ces dernières. En effet, l'étude de postes entreprise en parallèle de la surveillance biologique a permis de mettre en évidence certaines conduites à risques comme le non port de gants ou la non-utilisation des sorbonnes. Dans un premier temps, il est important de comprendre pourquoi ces moyens de protection ne sont pas utilisés par le manipulateur : ce peut être soit parce que cela est trop contraignant par exemple si la sorbonne ne se trouve pas dans la salle de manipulation et que l'employé est alors obligé de faire de nombreux allers-retours entre différentes salles pour effectuer sa manipulation, ou cela peut aussi simplement être dû à une ignorance ou une méconnaissance des dangers potentiels engendrés par la substance manipulée. Il est alors possible de mettre en place certaines mesures pour minimiser les contraintes pratiques ou logistiques et bien évidemment de sensibiliser les personnels aux dangers que représentent la manipulation de certaines substances afin qu'ils soient plus vigilants.

Lors de notre réunion, les résultats communiqués étaient rassurants, mais nous avons tout de même insisté sur les bonnes pratiques de manipulation. Peu de manipulateurs étaient présents à cette réunion. Nous pouvons expliquer cela par plusieurs raisons : premièrement, les informations concernant la réunion avait été communiquées par mail via les adresses professionnelles des personnels or elles ne sont pas toujours consultées régulièrement. De plus, la réunion avait été fixée en fonction des disponibilités de la salle, en début d'après-midi, heure où la majorité des techniciens partent faire leur pause de midi. Avec l'aide de l'ingénieur Hygiène et Sécurité du CHU, nous avons établi le compte-rendu écrit notamment avec une technicienne qui s'était présentée à la réunion. Nous avons beaucoup échangé avec elle afin de répondre le plus clairement possible aux questions qu'elle pouvait se poser au

sujet de la surveillance biologique et ainsi apporter des modifications au document pour le rendre plus clair pour les manipulateurs concernés. Nous avons ensuite communiqué ce document final au cadre des différents services concernés pour qu'il soit transmis aux différents personnels suivis lors de cette étude ainsi que les coordonnées de l'ingénieur Hygiène et Sécurité s'ils avaient des questions.

3. Discussion

3.1. Analyses des résultats obtenus par la méthode de hiérarchisation des risques

Toutes les manipulations étudiées ici sont à l'origine de risques, qu'ils soient faibles ou plus élevés, puisque les solvants ne sont pas des substances inoffensives.

Le méthanol est à l'origine des risques les plus importants retrouvés au cours de cette démarche de hiérarchisation. En effet, les niveaux de danger de ce solvant sont de 3, niveau le plus élevé existant, pour les effets systémiques par ingestion, inhalation et par voie cutanée. Par ailleurs, ce solvant est aussi le plus consommé par ces laboratoires (plusieurs centaines de litres chaque année) ce qui entraîne donc rapidement des indices de risque élevés si les moyens de protection adaptés ne sont pas mis en place. Or, lors de notre travail d'observation des manipulations, nous avons pu constater que ce solvant était fréquemment manipulé sans gants, directement sur les paillasse et via des procédés qui facilitent l'évaporation de ce dernier : transvasement de grandes quantités à l'aide d'éprouvettes de grande capacité.

Il est important de noter que nous appliquons ici une méthode de hiérarchisation des risques et non d'évaluation au sens strict. Cette méthode permet de prioriser les risques.

Si l'on regarde de plus près les conditions de manipulation, les risques sont plus élevés pour les personnes qui ne manipulent pas sous sorbonne et ne portent pas de gants.

Ainsi, la méthode de hiérarchisation des risques remplit bien son rôle car elle permet de mettre en évidence les situations les plus à risques, c'est-à-dire ici celles où les moyens de

protection ne sont pas utilisés. Les résultats obtenus par la méthode du CHU sont cohérents, les différentes situations peuvent être ainsi classées selon leur degré de risques. Ils mettent également en évidence une banalisation de la toxicité du méthanol par les personnes qui manipulent ce solvant puisque les moyens de protection qui sont à la disposition des salariés ne sont pas toujours utilisés.

On peut néanmoins remarquer qu'un risque « élevé » est le plus haut niveau de risque possible, or, d'après la surveillance biologique, les expositions ne semblent pas si préoccupantes. Le problème se posera alors pour différencier une exposition avec un réel danger immédiat pour la santé d'une autre situation comme celles que nous avons pu observer dans cette étude.

Par ailleurs, certains critères comme la volatilité des substances, qui joue un rôle important dans l'exposition aux solvants, ou encore la durée de manipulation, ne sont pas pris en compte dans la méthode du CHU. Pour conserver une facilité et une praticité d'utilisation, il a fallu sélectionner les critères d'exposition apparaissant les plus importants, or cette sélection est à l'origine d'une perte de précision.

Cependant, nous pouvons aussi souligner que la surestimation des risques est en accord avec le principe de précaution. Ce sont toutes des situations où il faut être vigilant afin de réduire au maximum les risques.

Ainsi, la hiérarchisation des risques ne peut pas se substituer à la surveillance des expositions mais est une étape préalable nécessaire et un outil judicieux pour la mise en place d'une surveillance des expositions réfléchie et efficace.

3.2. Analyse des résultats obtenus par la surveillance biologique

L'interprétation des résultats d'une surveillance biologique des expositions professionnelles est une étape primordiale.

Concernant le méthanol, les résultats sont tous inférieurs à 3 mg/L qui est la limite de quantification, sauf deux qui y sont très légèrement supérieurs. Il est important de rappeler qu'il est un produit de dégradation de notre alimentation. Ainsi, la consommation de fruits, de légumes et de boissons fermentées peut être à l'origine de méthanol, ce qui explique que l'on retrouve du méthanol même dans les urines de personnes non exposées ; la concentration urinaire de méthanol dans la population générale est normalement inférieure à 2 mg/L (ACGIH 2005) et on considère qu'une méthanolurie inférieure à 5 mg/L est le reflet d'une personne non exposée professionnellement.

La VGF du méthanol urinaire est de 15 mg/L en fin de poste, c'est-à-dire 4 fois plus élevée que les concentrations que nous trouvons ici. Nous pouvons donc en conclure que l'exposition professionnelle au méthanol ne présente à priori pas de danger pour la santé des travailleurs de l'IBP dans les conditions observées.

Quant aux résultats du dichlorométhane et du n-hexane, ils sont tous inférieurs aux limites de quantification. Il n'existe actuellement pas de VLB française concernant le n-hexane et le dichlorométhane urinaire. La valeur de référence dans la population générale du n-hexane urinaire est inférieure à 5 µg/L et la BEI américaine de l'ACGIH pour le dichlorométhane urinaire est de 0,3 mg/L en fin de poste.

Il nous est alors impossible de dire si l'on retrouve plus de n-hexane dans les urines des salariés de l'IBP que dans celles de la population générale car notre limite de quantification est deux fois supérieure à la limite seuil de la population générale.

Les résultats obtenus pour le dichlorométhane sont tous inférieurs à la limite de quantification, ils sont donc inférieurs au moins au dixième de la valeur américaine de l'ACGIH en fin de poste.

Par ailleurs, l'absence de solvants dans les urines n'est pas synonyme d'absence de risques, d'autant plus que deux des substances, le dichlorométhane et le n-hexane, sont classées respectivement cancérogène de catégorie 2 et reprotoxique de catégorie 2 dans la nouvelle classification européenne. Ces substances sont dites à effets stochastiques, c'est-à-dire qu'elles ont des effets toxiques sans seuil. Il n'existe alors aucune valeur sous laquelle il est possible d'affirmer qu'il y a absence totale de risques pour la santé ; un seul contact avec ce type d'agent est susceptible d'induire un excès de risque de cancer, quel que soit le niveau d'exposition. Les risques liés à une exposition chronique et ce même à très faible dose ne sont donc pas à négliger [18]. Il serait intéressant de penser à une solution sur le long terme comme la substitution de ces solvants par des agents non ou moins toxique. La réglementation interdit la manipulation des agents classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2 selon la classification européenne préexistante par les femmes enceintes (article D. 4152-10 du Code du travail). Si un sujet féminin exposé à ce produit venait à déclarer une grossesse, en cas de nécessité médicale, le CHU serait tenu de proposer à la femme enceinte un autre emploi conciliable avec son état et une surveillance médicale renforcée serait mise en place

afin de s'assurer de la compatibilité du poste et de conditions de travail avec un déroulement satisfaisant de la grossesse.

D'autre part, les solvants peuvent être difficiles à mettre en évidence dans les liquides biologiques pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ce sont des substances très volatiles, ce qui rend leur manipulation à risques mais ce qui augmente aussi la difficulté d'obtenir de bons échantillons (possibilité d'évaporation du solvant présent ou de contamination de l'échantillon avant l'analyse).

De plus, les temps d'élimination sont relativement courts, le solvant est donc présent peu de temps dans l'organisme, d'où l'importance de bien déterminer le moment de prélèvement. Ce paramètre est bien évidemment dépendant du manipulateur aussi, il est parfois difficile d'imposer une heure précise pour un prélèvement urinaire.

Nous pouvons néanmoins noter que même si les résultats de la surveillance biologique paraissent à première vue divergents de ceux retrouvés par l'évaluation des risques qualitative, ils sont au final compatibles et homogènes. Chez tous les patients exposés au méthanol, on retrouve des traces du solvant dans les urines et les risques respiratoire et cutané sont modérés ou élevés. Chez les manipulateurs exposés au dichlorométhane et au n-hexane, nous n'en retrouvons pas dans les urines, et pour la quasi totalité des sujets, les risques apparaissent faibles selon la méthode.

La surveillance biologique est encore en pleine évolution, elle connaît notamment de grandes avancées grâce aux améliorations des techniques analytiques. En effet, aux prémices de la surveillance biologique, les indicateurs biologiques d'exposition étaient souvent choisis sur un critère de sensibilité : on privilégiait les métabolites finaux majoritaires car il était

impossible de doser les métabolites produits en quantité trop faible. Actuellement, les techniques analytiques nous permettent de quantifier certaines substances présentes même en quantité minimale, ce qui permet ainsi de choisir l'indicateur biologique d'exposition aussi en fonction de sa spécificité. Cela permet ainsi une surveillance des expositions plus fiable car l'on peut ainsi s'affranchir de certains facteurs qui pourraient interférer avec le suivi d'autres métabolites.

Dans notre cas, nous pouvons ainsi émettre une critique sur le choix de l'IBE du n-hexane qui nous a été dicté par le manque de temps disponible au cours de mon stage. Nous avons ici choisi de doser la molécule mère dans les urines car cette technique était au point dans les laboratoires du CHU. Or, pour une exposition à 50 ppm, c'est-à-dire plus du double de la VLEP-8h qui est à 20 ppm, les concentrations urinaires en fin de poste de travail sont de l'ordre de 13 µg/L, donc à peine supérieures à la limite de quantification. Plusieurs études ont mis en évidence que l'IBE le plus approprié pour quantifier une exposition au n-hexane est un de ses métabolites urinaires : la 2,5-HD libre. Le dosage de la 2,5-HD libre dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail est le reflet de l'exposition de la semaine précédente. Ce dosage est relativement spécifique (métabolite commun à la méthyl-n-butylcétone) et est à privilégier, puisque la 2,5-HD est responsable des effets neurotoxiques du n-hexane [30]. Afin de tirer des conclusions de l'exposition au n-hexane, il serait nécessaire de développer le dosage de la 2,5-HD, comme nous l'avons proposé au début de mon stage.

Conclusion

TITRE : Surveillance biologique des expositions professionnelles aux solvants en laboratoires de Biochimie-Toxicologie-Pharmacologie

CONCLUSION

L'évaluation des risques chimiques dans les établissements de santé et tout particulièrement dans les laboratoires est essentielle. Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, le personnel y est exposé à de très nombreux produits, et les solvants, omniprésents dans ce domaine, représentent un risque sanitaire que l'on ne doit pas négliger. Le but de ce travail était de mettre en place une démarche de surveillance biologique des expositions professionnelles dans les laboratoires du CHU de Grenoble en s'appuyant dans un premier temps sur une méthode qualitative de hiérarchisation des risques développée spécifiquement pour ce domaine professionnel particulier.

Par la mise en pratique de la mesure de l'exposition, nous avons pu prendre conscience de l'organisation nécessaire à une telle démarche et des difficultés auxquelles il était possible de se heurter malgré les nombreux avantages de cette technique d'évaluation quantitative des risques.

La surveillance biologique est une approche totalement différente de la métrologie atmosphérique puisqu'elle est le reflet de la dose réellement absorbée par l'organisme et permet de ce fait de sensibiliser le personnel impliqué en offrant ainsi un bon outil de

prévention de risques. En effet, même si les concentrations d'IBE retrouvées sont faibles, le personnel prend ainsi conscience qu'il est exposé.

On constate pourtant que la surveillance biologique de l'exposition des salariés est peu développée et sous-utilisée en France notamment du fait de l'absence de valeurs limites d'exposition (en dehors du plomb qui est actuellement la seule substance en France à posséder une VLB réglementaire contraignante), de la complexité de la mise en œuvre et parfois des difficultés d'interprétation des résultats.

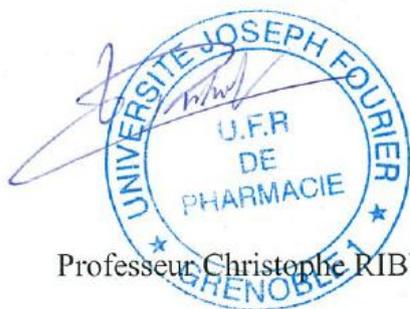
C'est une démarche d'avenir pour laquelle il est important de mieux former les médecins. Le meilleur compromis serait de coupler les méthodes atmosphérique et biologique et de les intégrer dans une stratégie globale de prévention en complément de la surveillance médicale.

La surveillance biologique, plus proche du risque sanitaire que la métrologie atmosphérique, devrait être la méthode à privilégier pour mesurer l'exposition des travailleurs et assurer la traçabilité des expositions professionnelles.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 15/4/2014

LE DOYEN



Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

A handwritten signature in blue ink, consisting of a long horizontal stroke followed by several loops and a final downward stroke.

Professeur Patrice FAURE

Bibliographie

1. Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lynge E, Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25 Suppl 2:1-116
2. ANSES. (page consultée le 01/04/2014). Les valeurs limites atmosphériques pour les agents chimiques en milieu professionnel, [en ligne].
<http://www.anses.fr/fr/content/les-valeurs-limites-atmosph%C3%A9riques-pour-les-agents-chimiques-en-milieu-professionnel>

Maisons-Alfort : ANSES
3. Belli S, Comba P, De Santis M, Grignoli M, Sasco AJ. Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960-1989. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Feb;18(1):64-7
4. Bernardet C. De l'évaluation des risques chimiques en laboratoire à l'élaboration de procédures médicales de suivi du personnel exposé. Thèse de Médecine. Grenoble : Université Joseph Fourier ; 2009
5. Brondeau MT, Schneider O, INRS. Indicateurs biologiques d'exposition. Principes de base et valeurs-guides utilisables en France. *Cahiers de notes documentaires-Hygiène et sécurité du travail n°169* ; 1997 : 8 pages
6. Brown TP, Paulson J, Pannette B, Coupland C, Coggon D, Chilvers CE, Sasco AJ. Mortality pattern among biological research laboratory workers. *Br J Cancer*. 1996 May;73(9):1152-5

7. Chaït R. Surveillance biologique de l'exposition aux solvants. Journées de Validation. DES de Médecine et Santé au Travail. Besançon ; 2006 : 27 pages
8. Cordier S, Mousel ML, Le Goaster C, Gachelin G, Le Moual N, Mandereau L, Carrat F, Michaud G, Hemon D. Cancer risk among workers in biomedical research. Scand J Work Environ Health. 1995 Dec;21(6):450-9
9. Dosemeci M, Alavanja M, Vetter R, Eaton B, Blair A. Mortality among laboratory workers employed at the U.S. Department of Agriculture. Epidemiology. 1992 May;3(3):258-62
10. Dumas L, Persoons R. Évaluation des risques toxiques professionnels dans les laboratoires du CHU de Grenoble. Thèse de Médecine. Thèse de Pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier ; 2004
11. Ernstgård L, Shibata E, Johanson G. Uptake and disposition of inhaled methanol vapor in humans. Toxicol Sci. 2005 Nov;88(1):30-8.
12. Gustavsson P, Reuterwall C, Sadigh J, Söderholm M. Mortality and cancer incidence among laboratory technicians in medical research and routine laboratories (Sweden). Cancer Causes Control. 1999 Feb;10():59-64
13. Hamelin G, Truchon G, Tardif R. Comparison of unchanged n-hexane in alveolar air and 2,5-hexanedione in urine for the biological monitoring of n-hexane exposure in human volunteers. Int Arch Occup Environ Health. 2004 May;77(4):264-70. Epub 2004 Mar 13

14. Hardell L, Eriksson M, Degerman A. Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenals, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res.* 1994;54:2386-2389
15. Herpin G, Gauchard Gc, Vouriot A, Hannhart B, Barot A, Mur JM, Zmirou-Navier D, Perrin PP. Impaired neuromotor functions in hospital laboratory workers exposed to low levels of organic solvents. *Neurotox Res.* 2008 May-Jun;13(3-4):185-96
16. Hoffer E, Tabak A, Shcherb I, Wiener A, Bentur Y. Monitoring of occupational exposure to methylene chloride: sampling protocol and stability of urine samples. *J Anal Toxicol.* 2005 Nov-Dec 29(8):794-8
17. Imbriani M, Ghittori S. Gases and organic solvents in urine as biomarkers of occupational exposure : a review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 Feb;78(1):1-19
18. Institut National du Cancer. *Cancers et substances chimiques. Fiches repères.* Paris : INCa ; mars 2009 : 4 pages
19. INRS. Méthanol. Fiche toxicologique n°5. Paris : INRS ; 2009 : 8 pages
20. INRS. Hexane. Fiche toxicologique n°113. Paris : INRS ; 2008 : 10 pages
21. INRS. Dichlorométhane. Fiche toxicologique n°34. Paris : INRS ; 2010 : 10 pages
22. Lagny I. *Risque Chimique au laboratoire.* Palaiseau : Editions de l'Ecole Polytechnique ; 2012
23. Lauwerys R. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.* 5ème éd. Paris : Masson ; 2007 : 1 252 pages

24. Ministère du Travail. DARES. Les risques professionnels en 2010 : de fortes différences d'exposition selon les secteurs. Enquête SUMER. DARES Analyses. 2013 Fev N°010 : 12 pages
25. Olsson H, Brandt L. Risk of non-Hodgkin's lymphoma among men occupationally exposed to organic solvents. *Scand J Work Environ Health*. 1988;14:246-510
26. Passarelli MM, Paoliello MM, Matsuo T, Turin CA, Nascimento ES. Methanol reference values in urine from inhabitants of Brazil. *Sci Total Environ*. 1999 Dec 15;243-244:349-52
27. Pillière F. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux produits chimiques, un outil de traçabilité sous utilisé. *Le Concours Médical*, 2010;132(19-20):838-839
28. Persoons R, Maitre A, Sawicki B, Dumont D, Denis M.-A, Karinthe-Doyon A. Outils d'aide à l'évaluation des risques chimiques en établissement de santé : retour d'expériences d'un réseau inter-CHU. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*.2009;70:3-12
29. Persoons R. Etude des méthodes et modèles de caractérisation de l'exposition atmosphérique aux polluants chimiques pour l'évaluation des risques sanitaires. Thèse de doctorat. Grenoble: Université Joseph Fourier; 2011
30. Prieto MJ, Marhuenda D, Roel J, Cardona A. Free and total 2,5-hexanedione in biological monitoring of workers exposed to n-hexane in the shoe industry. *Toxicol Lett*. 2003 Dec 10;145(3):249-60

31. Rachet B, Partanen T, Kauppinen T, Sasco AJ. Cancer risk in laboratory workers : an emphasis on biological research. *Am J Ind Med.* 2000 Dec;38(6):651-65
32. Soden KJ, Marras G, Amsel J. Carboxyhemoglobin level in methylene chloride-exposed employees. *J Occup Environ Med.* 1996 Apr;38(4):367-71
33. Varella SD, Rampazo RA, Varena EA. Urinary mutagenicity in chemical laboratory workers exposed to solvents. *J Occup Health.* 2008;50(5):415-22
34. Vianna NJ, Polan A. Lymphomas and occupational benzene exposure. *Lancet.* 1979;1:1394-1395
35. Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbon A, Gustavsson , Sasco AJ. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *Am J Ind Med.* 1999 Apr;35(4):382-9
36. Wennborg H, Yuen J, Nise G, Sasco AJ, Vainio H, Gustavsson P. Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001 Oct 74(8):558-64

Annexes

Annexe 1 : Cotation des scores de danger en fonction des phrases de risques retrouvées sur les FDS

Nouvel étiquetage		Local			Systémique			CMR		
		Resp	Cut	Oc	Inh	Cut	Ing	C	M	R
Mentions de danger										
H281	Contient un gaz réfrigéré ; peut causer des brûlures ou blessures cryogéniques		2							
H300	Mortel en cas d'ingestion						3			
H301	Toxique en cas d'ingestion						2			
H302	Nocif en cas d'ingestion						1			
H303	Peut être nocif en cas d'ingestion						1			
H304	Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires						2			
H305	Peut être nocif en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires						1			
H310	Mortel par contact cutané					3				
H311	Toxique par contact cutané					2				
H312	Nocif par contact cutané					1				
H313	Peut être nocif par contact cutané					1				
H314	Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves		2	3						
H315	Provoque une irritation cutanée		1							
H316	Provoque une légère irritation cutanée		1							
H317	Peut provoquer une allergie cutanée		2			2				
H318	Provoque des lésions oculaires graves			3						
H319	Provoque une sévère irritation des yeux			2						
H320	Provoque une irritation des yeux			1						
H330	Mortel par inhalation				3					
H331	Toxique par inhalation				2					
H332	Nocif par inhalation				1					
H333	Peut être nocif par inhalation				1					
H334	Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation				3					
H335	Peut irriter les voies respiratoires	2								
H336	Peut provoquer somnolence ou vertiges				1					
H340	Peut induire des anomalies génétiques								3	
H341	Susceptible d'induire des anomalies génétiques								2	
H350	Peut provoquer le cancer							3		
H350i	Peut provoquer le cancer par inhalation							3		
H351	Susceptible de provoquer le cancer							2		
H360	Peut nuire à la fertilité ou au fœtus									3
H360D	Peut nuire au fœtus									3
H360Df	Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité.									3



**Toxicologie Professionnelle et Environnementale
DBTP – IBP
CHU La Tronche
CS 10217 38043 Grenoble Cedex 09**

**Pr A. Maitre, PU-PH, Responsable
Dr R. Persoons, PH
Dr D.Barbeau, AHU**

Secrétariat 04.76.76.51.78, fax 04.76.76.56.64.AAugier@chu-grenoble.fr

Horaires du laboratoire - Réception des prélèvements : 8h30 - 16h30

FICHE DE RENSEIGNEMENTS POUR LES DOSAGES BIOLOGIQUES

L'unité

Nom / Code de l'unité :

Nom du responsable :

Secteur d'activité :

La demande

Médecin du Travail : . Dr. Bernardet. **Service Médical :** . MTPH.
E-Mail : cbernardet@chu-grenoble.fr

Nom – Prénom du préleveur (responsable des prélèvements sur site):
Elyette BUECHER
Qualité : . Stagiaire M2 Evaluation des Risques Professionnels
Tél. : 04.76.76.58.51
E-Mail : ebuecher@chu-grenoble.fr.

Date d'envoi des prélèvements :/...../.....

Réception des prélèvements :
En cas d'absence du responsable des prélèvements, déposer les prélèvements dans le bac prévu à cet effet dans le réfrigérateur du labo TPE (salle 264).



Nom : ... Manipulateur N°11..... **Prénom** : **Employeur** : CHU.
Date de naissance : XX/XX/XXXX..... **Sexe**: F M
Tabagisme : Fumeur : depuis : Nombre de cigarettes par jour :
 Ancien fumeur : arrêt depuis : nombre paquets x années :
 Tabagisme passif Non fumeur
Alimentation au poste : non oui
Date d'embauche dans l'entreprise : mai 2009..... * Ancienneté au poste :3ans.....

Equipements de protection

Protection collective sur le poste: non oui
 Aspiration/extraction/ventilation générales Aspiration à la source Hotte, sorbonne – n° : 38021
 Cabine Rideau d'air / d'eau Machine capotée autre :

Protections Respiratoires : non oui

Type de masque	Filtre anti-poussières	Cartouche anti-gaz
<input type="checkbox"/> type chirurgical	<input type="checkbox"/> P1, FFP1	<input type="checkbox"/> A(marron) <input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> filtrant ventilation libre	<input type="checkbox"/> P2, FFP2	<input type="checkbox"/> B(gris) <input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> filtrant ventilation mécanique (ex: Jupiter)	<input type="checkbox"/> P3, FFP3	<input type="checkbox"/> E(jaune) <input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> isolant (adduction d'air)		<input type="checkbox"/> K(vert)

Protections cutanées : Non Oui
 Latex Nitrile Vinyle Néoprène Crème barrière Manutention Anti-coupure Anti-chaueur

Protections oculaires : Non Oui
 Lunettes de sécurité Lunettes de vue Vitre de hotte/sorbonne baissée

Prélèvements de fin de semaine, fin de poste

Date du prélèvement : ...25./04/2013 **Heure du prélèvement** : 15h30
Horaire de travail le jour du prélèvement : ...8h30-16h20.....
 Votre activité le jour du prélèvement était : habituelle inhabituelle accidentelle
Poste de travail :Technicienne de laboratoire.....

Description sommaire du travail effectué le jour du prélèvement :

Préparation d'une phase : transvasement de 900mL de méthanol d'un bidon dans une bouteille de phase en verre. Pour cela, utilisation d'une éprouvette graduée de 500mL. Puis ajout de 100mL d'eau à l'aide d'une fiole jaugée et 2 mL d'acide formique à l'aide d'une pipette puis fermeture de la bouteille par un bouchon à visse.
 Opération effectuée à 11h et d'une durée d'environ 3mn.
 Opération effectuée 1 à 2 fois par semaine.

Produits utilisés/Quantités : ...900mL de méthanol.....

-- Exposition la veille du prélèvement : oui : poste de travail : non

Précisez le ou les jours d'exposition pendant la semaine des prélèvements (* J1 = 1^{er} jour d'activité de la semaine de travail)

J1 *	J2	J3	J4	J5	J6	J7



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Thèse soutenue par : Elyette Buecher

TITRE : Surveillance biologique des expositions professionnelles aux solvants en laboratoires de Biochimie-Toxicologie-Pharmacologie.

RESUME

Le risque chimique dans les établissements de santé et plus particulièrement dans les laboratoires est bien réel et sa gestion est donc primordiale. Plusieurs possibilités s'offrent aux médecins du Travail afin d'évaluer les expositions professionnelles dans ces domaines où de multiples substances chimiques sont manipulées.

Dans le cadre du développement d'une plateforme de prestations autour de l'évaluation et de la prévention du risque chimique par l'équipe de Médecine et Santé au Travail du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble, il a été décidé d'entreprendre une démarche de surveillance biologique chez les personnels des laboratoires de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie.

Après avoir priorisé les solvants les plus à risques auxquels sont exposés les personnels des laboratoires, notamment grâce à une méthode qualitative développée spécialement pour correspondre au mieux à ce domaine professionnel particulier, une campagne de prélèvements urinaires a été établie afin de mettre en place une surveillance biologique pour quantifier leur exposition.

Les résultats de calcul de risques via la méthode de hiérarchisation développée par le CHU en fonction des conditions réelles de manipulation et les résultats des analyses des échantillons urinaires sont ensuite mis en parallèle.

La méthode de hiérarchisation des risques du CHU met en évidence des risques élevés pour certaines manipulations alors que l'on ne retrouve pas ou très peu de solvants dans les urines des sujets exposés.

La méthode de priorisation appliquée permet ici de mettre en évidence les situations les plus à risques mais ne permet pas une évaluation quantitative. Les résultats biologiques se veulent plutôt rassurants mais il faut rester vigilant, d'autant plus que la surveillance biologique connaît encore certaines limites.

Mots clés : Risque chimique / Surveillance biologique / Evaluation / Exposition professionnelle / Laboratoire / Solvant

Adresse de l'auteur : 22 rue neuve
67800 HOENHEIM