



Université de Lille
Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Année 2017 - 2018 Master 2^e année QEST Option Toxicologie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Présenté et soutenu publiquement le 9 octobre 2018
Par Mme PETILLON Lucile

EVALUATION ET PREVENTION DES RISQUES CHIMIQUES LIES A L'EXPOSITION AUX SOLVANTS ORGANIQUES EN LABORATOIRE

Membre du Jury :

Président de Jury : Monsieur le Doyen F-O. DENAYER

Directeur de mémoire : Monsieur le Professeur G. GARÇON, Toxicologue

Membre extérieur : Monsieur Samuel CHOCHOY, Toxicologue

SOMMAIRE

<u>Partie 1 : Introduction</u>	4
I. Etat de l'art.....	4
II. Réglementation.....	13
III. Objectif de l'étude.....	16
<u>Partie 2 : Démarche d'évaluation des risques chimiques liés aux solvants</u>	17
I. Contexte de l'étude.....	17
II. Identification et hiérarchisation des dangers.....	24
III. Evaluation de l'exposition aux solvants organiques.....	27
<u>Partie 3 : Discussion et plan d'action pour la prévention des risques chimiques</u>	42
I. Interprétation des résultats et caractérisation des risques.....	42
II. Plan d'action pour la prévention des risques chimiques liés aux solvants en laboratoire.....	46
III. Conclusions et perspectives.....	58

Avant-propos

Les solvants organiques sont omniprésents dans de nombreux secteurs professionnels de même que dans les activités domestiques telles que le bricolage ou le nettoyage. Ils sont notamment utilisés comme agents d'extraction, de purification et de synthèse dans l'industrie chimique, pharmaceutique, cosmétique et agroalimentaire.

En effet, les solvants organiques se caractérisent par un fort pouvoir solubilisant et une grande volatilité. Cette volatilité est responsable d'émissions de vapeurs, en concentrations plus ou moins importantes, dans l'air ambiant de l'atmosphère de travail, et ce même dans les conditions normales de température et de pression. Ces vapeurs de solvants exposent les travailleurs à des risques sur la santé de toxicité aiguë ou chronique, le plus souvent par voie respiratoire et parfois par voie cutanée. L'évaporation de solvants organiques génère des composés organiques volatils (COV).

Les dangers des solvants organiques sur la santé sont pour la plupart connus de longue date. Ils sont irritants, provoquent des dermatites de la peau, sont déprimeurs du système nerveux central (SNC). Les solvants chlorés provoquent notamment des troubles neurologiques, hépatorénaux et cardiaques.

Certains solvants sont reconnus cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR). L'exposition des femmes enceintes ou en âge de procréer aux solvants organiques est particulièrement dangereuse pour leur santé et celle du fœtus.

En 1994, un tiers de la population professionnelle était exposée à des produits chimiques de la famille des solvants. Les résultats préliminaires de l'enquête SUMER 2003¹ ont révélé une augmentation de 12,3% à 14,7% du nombre de salariés exposés aux solvants dans la population active. Le personnel de laboratoire de chimie ou d'analyse figure parmi les populations les plus concernées par l'exposition aux solvants. [1]

Depuis 2003, aucune réévaluation de l'exposition professionnelle aux solvants organiques n'a été étudiée malgré la substitution de certains solvants chlorés par des produits moins dangereux pour la santé et l'environnement.

Notre étude porte sur l'évaluation des risques chimiques liés à la manipulation de solvants organiques notamment le chloroforme et le formamide dans un laboratoire de contrôle qualité de matières premières d'une entreprise agro-alimentaire.

¹ Enquête SUMER : Enquête sur la surveillance médicale des expositions des salariés aux risques.

A quelles classes de solvants organiques et quelles toxicités sont exposés les techniciens de ce laboratoire ?

Quelle démarche peut-on proposer pour évaluer l'exposition aux solvants organiques dans ce domaine ?

Quels sont les axes de réflexion et d'amélioration de la prévention des risques chimiques liés à la manipulation de ces solvants et notamment liés à la manipulation de chloroforme et de formamide en laboratoire ?

PARTIE 1 : INTRODUCTION

I. Etat de l'art

1) Généralités sur les solvants organiques

a. Définition et principales propriétés physicochimiques [2]

Un solvant est une substance généralement liquide, à température ambiante, ayant les propriétés de dissoudre, diluer ou extraire d'autres substances sans se modifier chimiquement eux-mêmes. La faculté de dissoudre va dépendre de la nature du groupement chimique qui compose le solvant. Les solvants sont répartis en deux catégories : les solvants aqueux et les solvants organiques. Ces derniers possèdent la plus grande toxicité.

Les solvants organiques sont des hydrocarbures ou des dérivés substitués d'hydrocarbures issus de la pétrochimie. Ils se caractérisent par une forte liposolubilité et une tension de vapeur saturante élevée, induisant la possibilité d'émettre des vapeurs. Plus la tension de vapeur saturante d'un solvant organique est élevée, plus il est susceptible de s'évaporer. Ce phénomène s'accroît avec l'augmentation de la température ambiante et d'utilisation.

b. Les différentes classes de solvants [2] [3]

Parmi les solvants organiques, plusieurs familles se distinguent selon leurs similitudes de structures chimiques :

- Les hydrocarbures aromatiques (ex : benzène)
- Les hydrocarbures pétroliers (ex : hexane)
- Les hydrocarbures halogénés (ex : chloroforme)
- Les alcools (ex : méthanol)
- Les cétones (ex : acétone)
- Les esters (ex : acétate d'éthyle)
- Les éthers (ex : éther éthylique)
- Les éthers de glycol (ex : 2-butoxyéthanol)
- Les solvants nitrés de la famille des amides (ex : formamide)
- Les solvants soufrés (ex : DMSO (diméthylsulfoxyde))

c. Toxicocinétique des solvants organiques [4] [5]

L'exposition aux solvants organiques est générée par la manipulation de la substance en elle-même ainsi que par leur mise en œuvre, à l'origine de projections ou d'émissions de vapeurs qui polluent l'atmosphère de travail.

Les solvants organiques pénètrent dans l'organisme par différentes voies d'exposition :

- Par inhalation de vapeurs de solvants principalement
- Par contact cutané ou oculaire en cas de projections
- Par ingestion accidentelle en milieu professionnel

Du fait de leurs propriétés physicochimiques communes, les solvants possèdent des caractéristiques toxicocinétiques et toxicodynamiques similaires. Après inhalation de vapeurs, ces substances liposolubles diffusent au travers de la barrière alvéolo-capillaire et passent directement dans le sang. La distribution touche tous les organes et majoritairement les tissus riches en graisse (tissu adipeux, moelle osseuse et SNC). C'est pourquoi les vapeurs de solvants ont des effets neurotoxiques par action sur l'influx nerveux.

De plus, pour certains solvants, il existe un passage de la barrière foëto-placentaire par simple diffusion. Un passage dans le lait maternel est également possible.

Les solvants sont métabolisés au niveau du foie et la biotransformation passe, en outre, par plusieurs étapes d'activation impliquant essentiellement les mono-oxygénases à cytochrome P450 (2E1) puis par la formation de radicaux libres réactifs ou par la formation de dérivés époxydiques. Les métabolites intermédiaires formés peuvent être toxiques.

Les métabolites sont ensuite éliminés principalement sous forme de conjugués hydrosolubles par voie urinaire ou sous forme de composés volatils par voie pulmonaire. Le dosage des métabolites urinaires, lorsqu'il est possible, permet la surveillance biométriologique des travailleurs exposés. Il est également envisageable de doser certains composés dans l'air expiré ou le sang (ex : toluène).

d. Toxicité des solvants organiques [4] [5]

On distingue l'intoxication aiguë liée à une exposition à des concentrations fortes en une seule fois ou à une exposition accidentelle, et l'intoxication chronique liée à une exposition répétée, à plus faible dose, dans le temps.

Une **intoxication aiguë** se traduit par :

- Des irritations parfois graves de la muqueuse respiratoire, de la peau et de l'œil.
- Une atteinte du SNC pouvant se manifester par des céphalées, des vertiges, un état d'ébriété, une dépression du SNC, une narcose pouvant aller jusqu'au coma.
- Une cytolysse hépatique
- Une atteinte rénale
- Une atteinte du système cardiovasculaire par les solvants chlorés notamment

Les **intoxications chroniques** par les solvants affectent divers organes cibles :

- La barrière cutanée : par leur liposolubilité, les solvants entraînent des dermites type eczéma, dessèchements cutanés, irritations.
- Le SNC : narcoses, céphalées, vertiges, troubles de la mémoire pouvant aller jusqu'au syndrome psycho-organique caractérisé par des troubles de la mémoire, de la personnalité, du sommeil puis à un stade plus avancé à des atteintes cognitives, plus ou moins réversibles en fonction de la durée de l'exposition.
- Le SNP (système nerveux périphérique) : perte des réflexes, neuropathies périphériques.
- Le foie : cytolysse hépatique
- Le rein

Certains dérivés possèdent une toxicité spécifique d'organe. En l'occurrence, les hydrocarbures aliphatiques chlorés sont responsables d'une cardiotoxicité (effet arythmogène). [3]

Certains solvants organiques sont classés parmi les **substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR)**.

Les solvants organiques sont susceptibles de provoquer des maladies professionnelles reconnues et indemnisées par le régime général de l'assurance maladie. Ces pathologies font l'objet d'une inscription au **tableau N°84** des maladies professionnelles. D'autres tableaux concernent des maladies provoquées par des solvants particuliers.

e. Autres risques inhérents aux solvants [2]

A l'exception des hydrocarbures halogénés, la plupart des solvants organiques sont inflammables avec un risque d'incendie et d'explosion en cas d'étincelles, sources de chaleur ou flammes.

Certains composés oxygénés, lorsqu'ils se dégradent, forment des peroxydes explosifs.

De plus, le mélange de produits incompatibles peut provoquer des réactions dangereuses.

Enfin, par leur volatilité dans l'atmosphère, certains solvants contribuent à la destruction de la couche d'ozone et à l'effet de serre, en particulier les hydrocarbures halogénés. Leurs déversements dans les réseaux d'eau ont un impact important sur l'environnement aquatique.

Dans le cadre de notre étude, on s'intéressera plus particulièrement au chloroforme et au formamide, substances appartenant respectivement à la classe des hydrocarbures halogénés et à celle des amides.

2) Le chloroforme [6]

a. Présentation

Le chloroforme appartient à la famille des hydrocarbures aliphatiques chlorés. Les solvants chlorés ont connu un essor considérable au XXe siècle, utilisés pour leurs propriétés décapantes, dégraissantes et ininflammables. Depuis les années soixante-dix, leur utilisation ne cesse de diminuer en raison de restrictions réglementaires visant à protéger l'environnement et la santé. En 2005 (dernières données disponibles), ils ne représentaient plus que 5% de la consommation des solvants neufs en France soit 30 000 tonnes. [1]

Le chloroforme n°CAS [67-66-3], aussi appelé trichlorométhane (CHCl_3), est classé et étiqueté comme suit par le règlement CLP (Classification Labelling Packaging) :



H302: Nocif en cas d'ingestion

H315: Provoque une irritation cutanée

H319: Provoque une sévère irritation des yeux

H331: Toxique par inhalation

H351: Susceptible de provoquer le cancer

H361d: Susceptible de nuire au fœtus

H372: Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.

b. Propriétés physico-chimiques

Parmi les propriétés physico-chimiques du chloroforme, on retiendra plus particulièrement que c'est un liquide incolore très volatil à température ambiante et dont la pression de vapeur est de 21,3 kPa à 20°C, d'odeur agréable et éthérée détectable à 85 ppm. Il dissout les graisses, huiles, résines... Son point d'ébullition, critère de choix pour les équipements de protection individuelle, est de 61,3°C.

c. Toxicocinétique

Le chloroforme est bien absorbé par voie respiratoire et digestive, très rarement par voie cutanée. Après absorption, il est distribué préférentiellement dans les tissus adipeux et le SNC en raison de sa liposolubilité. Il est métabolisé principalement dans le foie et génère des métabolites intermédiaires toxiques tels que le phosgène. Le phosgène serait responsable de liaisons irréversibles avec les composants nucléophiles hépatiques. Sa demi-vie d'élimination, chez l'homme, est d'environ 8h après une exposition par inhalation.

d. Toxicité du chloroforme

L'intoxication aiguë se traduit par des troubles neurologiques de gravité variable (confusion, coma) parfois associés à une dépression respiratoire et à des troubles de l'excitabilité cardiaque (action arythmogène). Des atteintes hépatiques et rénales sont également observées. Il est légèrement irritant pour la peau et fortement pour les yeux. L'inhalation chronique peut provoquer des troubles neurologiques, hépatiques et rénaux.

L'exposition des salariés au chloroforme, dans le cadre de leur activité professionnelle, peut provoquer des maladies reconnues et indemnisées par le régime général d'assurance maladie. Le chloroforme apparaît dans le tableau des maladies professionnelles n°12 du régime général.

➤ Effets mutagènes

Le chloroforme n'est pas mutagène dans les tests réalisés in vitro et in vivo.

➤ Effets cancérigènes

Le chloroforme est classé **cancérigène de catégorie 2**, susceptible de provoquer le cancer, par l'Union Européenne. Il est également classé cancérigène 2 B (agent peut-être cancérigène) par le CIRC².

Plusieurs études, chez la souris, ont montré une incidence élevée de **tumeurs hépatiques** et **rénales** après administration de chloroforme à une dose efficace de 60mg/kg/j pendant 100 semaines. Les mêmes observations chez le rat ont été faites où le chloroforme s'est également révélé cancérigène pour la **thyroïde**, les **glandes mammaires et endocriniennes**. [7] [8]

² CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

➤ Effets reprotoxiques

Le chloroforme est classé reprotoxique de catégorie 2, susceptible de nuire au fœtus (H361d), par l'Union européenne.

Le trichlorométhane traverse la barrière fœto-placentaire dans plusieurs espèces animales et chez l'humain.

Les effets du chloroforme sur la reproduction ou le développement fœtal ont été peu étudiés en milieu professionnel.

Toutefois, une étude rétrospective réalisée en Suède sur 622 femmes (856 grossesses) travaillant en milieu médical et pour certaines en laboratoire de recherche biomédicale, a mis en évidence une augmentation non significative du **risque d'avortements spontanés** associée à la manipulation de chloroforme. (OR=2,3 [0,9-5,9]). [9] Néanmoins, ces résultats demandent à être confirmés par d'autres études portant sur les effets du chloroforme sur la reproduction ou le développement fœtal chez l'humain.

Selon l'European Chemicals Bureau (ECB), sur la base des **données animales** existantes, les effets du chloroforme sur **la fertilité** n'ont pas été jugés comme étant suffisamment alarmante pour justifier une classification. En effet, seule une discrète atteinte épидidymaire a été décrite chez les mâles à la plus forte dose de 40 mg/kg/jour dans une étude par inhalation de chloroforme chez la souris (Chapin et al., 1997). Par ailleurs, une augmentation de spermatozoïdes anormaux a été observée chez la souris exposée uniquement par inhalation à des concentrations de 400 ou 800 ppm en chloroforme (4h/j, 5 jours). Les taux de spermatozoïdes étaient respectivement de 2,76 et 1,88% aux doses de 800 et 400 ppm, comparé à 1,42% chez les témoins (Land et al., 1981). Enfin, les études de toxicité à doses répétées par voie orale chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur l'appareil reproducteur des mâles ou des femelles. [10]

Des études de toxicité sur **le développement** ont été réalisées **chez plusieurs espèces animales** (rat, souris et lapin) aussi bien par inhalation que par voie orale. En 2011, le Committee for Risk Assessment (RAC), après analyse de ces données, conclu que les études par inhalation de chloroforme ont mis en évidence dans plusieurs espèces, non seulement des effets sur le taux de résorption, le taux de gestation, la viabilité des fœtus, la taille des portées mais également une diminution du poids fœtal et de la longueur vertex-coccyx, ainsi que des anomalies macroscopiques ou des variations squelettiques.

Néanmoins, ces effets ont été observés à des concentrations entraînant une toxicité maternelle (baisse de poids et de consommation d'aliments) [11].

En conclusion, le chloroforme ne présente pas d'effets sur les fonctions reproductrices des mâles ou des femelles, ni sur l'appareil reproducteur des femelles. Il est **embryotoxique** et **foetotoxique** uniquement aux doses entraînant une toxicité maternelle chez l'animal. Il n'est **pas tératogène**.

Le chloroforme est donc classé cancérogène et reprotoxique de catégorie 2 par l'Union européenne. Ainsi, le chloroforme est concerné par les dispositions réglementaires relatives aux agents chimiques dangereux (ACD) mentionnées dans les articles R.4412-1 à R.4412-58 du Code du Travail.

3) Le formamide [12]

a. Présentation

Le formamide appartient à la famille des amides. Il est utilisé notamment comme intermédiaire en milieu de synthèse organique et comme solvant d'extraction.

Le formamide n°CAS [75-12-7] est classé et étiqueté comme suit par le règlement CLP :



H360D Peut nuire au fœtus

Le formamide est classé reprotoxique catégorie 1B par l'Union européenne, pouvant nuire au développement du fœtus.

b. Propriétés physicochimiques

Parmi les propriétés physico-chimiques du formamide, on retiendra plus particulièrement que c'est un liquide huileux à température ambiante, légèrement visqueux, incolore à jaune très clair, inodore, miscible à l'eau et à la plupart des solvants organiques. C'est un produit peu volatil avec une pression de vapeur de 2 à 8 Pa à 20°C.

c. Toxicocinétique

En milieu professionnel, la pénétration pulmonaire reste possible, néanmoins la voie d'absorption prépondérante est la voie cutanée. On ne dispose d'aucunes données sur la distribution et le métabolisme du formamide chez l'humain. Chez l'animal, l'absorption est rapide et totale quelle que soit la voie d'exposition. Suite à une exposition par voie

respiratoire ou intraveineuse, chez le rat et la souris, il est éliminé soit sous forme inchangée dans les urines soit sous forme de CO₂ dans l'air expiré.

Le passage placentaire et la présence dans le lait maternel du formamide ne sont pas documentés.

d. Toxicité du formamide

Les effets du formamide chez l'homme sont très peu documentés. Un cas de conjonctivite, après projection oculaire dans le cadre d'une exposition professionnelle, a été rapporté.

➤ Toxicité subchronique et chronique expérimentale

Des études de toxicité subchronique et chronique chez le rat ont mis en évidence les principaux organes cibles du formamide. Ce sont le système hématopoïétique (atteinte de la rate et modifications des paramètres hématologiques), le système reproducteur, le foie (dégénérescence cellulaire et inflammation) et le rein.

➤ Effets génotoxiques

Des études *in vitro* (Test d'Ames) et *in vivo* chez la *Drosophila melanogaster* et la souris montrent que le formamide n'est pas génotoxique. [12]

➤ Effets cancérogènes

En 2011, le rapport d'expertise collective sur le formamide de l'ANSES [13], présente les résultats d'une étude sur des souris et des rats (50/sexe/dose testée) exposés par gavage à 0, 20, 40 ou 80 mg de formamide/kg pc, 5 jours par semaine, pendant 2 ans. Chez les rats, **aucun effet cancérogène**, aussi bien chez les mâles que chez les femelles, n'a été mis en évidence. En revanche, chez les souris, une augmentation des hémangiosarcomes hépatiques est observée chez les mâles, à 40 et 80 mg/kg pc, avec une nette relation dose-réponse. Chez les souris femelles, les résultats sont plus équivoques, avec une augmentation de l'incidence combinée des adénomes et carcinomes hépatocellulaires, à la dose de 80mg/kg pc.

➤ Effets reprotoxiques

Les effets de l'exposition au formamide sur la fertilité ou le développement ne sont pas documentés chez l'humain.

Des effets sur **la fertilité** sont possibles mais demandent à être confirmés. En effet, la seule **étude de reproduction sur 2 générations** [14] réalisée **chez des souris** exposées via

l'eau de boisson, met en évidence une diminution de la fécondité et de la fertilité à la fois chez les générations F0 et F1 aux doses de formamide les plus élevées soit 144 et 226 mg/kg/j. Les auteurs observent moins de portées, moins de nouveaux nés vivants par portée et une augmentation de la durée des cycles œstraux. Néanmoins, ces effets sont observés en association à une toxicité maternelle (baisse de croissance pondérale). En effet, la NOAEL pour la toxicité maternelle est de 48 à 110 mg/kg/jour. De plus, une atteinte des organes reproducteurs mâles et femelles sont rapportés chez la génération F1 : atteinte ovarienne et altération du poids des organes sexuels mâles (épididyme, testicules). Une **étude de toxicité à doses répétées** (3mois) par voie orale chez le rat mentionne également une dégénérescence de l'épithélium germinale testiculaire et des épидидymes. [15] Enfin, le rapport de l'ANSES de mars 2011 [13] confirme cette tendance du formamide à induire des atteintes de l'appareil reproducteur mâle quel que soit la voie d'exposition (ingestion, inhalation) ou l'espèce (rat, souris).

Des études sur le **développement prénatal** chez le **rat et le lapin** réalisées par **voie orale** ont permis de montrer que le formamide entraînait une toxicité embryonnaire et fœtale, ainsi que des effets tératogènes. [16] [17] [18] Chez les mères, une diminution de leur poids et du poids des utérus gravides a été observée. Chez les fœtus, une diminution du poids fœtal, un retard à l'ossification, un retard de développement, une diminution du nombre de fœtus vivants par portée, une augmentation de malformations fœtales au niveau du squelette, de la fente palatine, ou encore des anencéphalies et des côtes fusionnées ont été décrits. De plus, des études sur le développement, réalisées par **voie cutanée** chez le **rat et la souris**, ont été citées dans Santé Canada (2009) [19] [20] : chez la souris exposée à une dose ponctuelle de 300mg/kg pc le 10^e et 11^e jour de gestation, une augmentation de la mortalité fœtale précoce a été observée ; chez le rat femelle exposé à une dose de 600 mg/kg/jour ciblée le 11^e et 12^e jour de gestation, une augmentation de la mortalité fœtale et des effets tératogènes ont été rapportés.

En conclusion, le formamide est **embryotoxique et tératogène**, quelles que soient la voie d'exposition ou l'espèce (rat, souris, lapin), ce qui explique sa classification comme **reprotoxique de catégorie 1B** par l'Union européenne. Il est donc concerné par les **dispositions réglementaires spécifiques applicables aux produits CMR** mentionnées dans les articles R.4412-59 à R.4412-93 du Code du Travail. [21]

II. Règlements

1) Classification et étiquetage des produits chimiques [22] [23]

Les solvants sont classés comme substances chimiques dangereuses et sont concernés par la classification et l'étiquetage réglementaire selon le règlement CLP. Le règlement CLP est l'appellation donnée au règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. L'acronyme « CLP » signifie en anglais, « Classification, Labelling, Packaging » c'est-à-dire « classification, étiquetage, emballage ».

Ce texte européen définit les règles en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques pour les secteurs du travail et de la consommation. Il est entré en vigueur le 20 janvier 2009 et est révisé régulièrement par le biais de règlements (Adaptations aux Progrès Techniques et Scientifiques notamment).

L'étiquetage est la première information fournie à l'utilisateur sur les dangers et les précautions à prendre lors de la manipulation de produits chimiques.

2) La fiche de données de sécurité [24]

La Fiche de Données de Sécurité (FDS) est un outil essentiel de communication pour tous les acteurs (distributeurs, fabricants, utilisateurs, service de santé au travail...), venant en complément de l'étiquetage du produit, pour assurer une utilisation sûre d'une substance ou d'un mélange. Elle permet à l'employeur :

- D'effectuer l'analyse et l'évaluation des risques qui lui incombent
- D'informer le personnel concerné sur les dangers et les risques, et de le former à une utilisation correcte et sûre du produit
- De prendre des mesures de protection collective si nécessaire voire des mesures de protection individuelle

D'après l'article R.4624-4 du Code du Travail, c'est au chef d'établissement que revient la responsabilité de détenir et de transmettre aux salariés, au médecin du travail, aux syndicats, aux membres de CHSCT, cette fiche de données de sécurité.

3) Mesures de prévention des risques chimiques et CMR [25] [26]

Les décrets n°2001-97 du 1er février 2001 et n°2003-1254 du 23 décembre 2003, issus de la transposition de directives européennes et codifiés aux articles R.4412-1 à R.4412-58 et

aux articles R.4412-59 à R.4412-93 du Code du Travail, ont pour objectif de renforcer la prévention des risques liés aux agents chimiques dangereux (ACD) et aux agents CMR classés 1A et 1B par le règlement européen CLP.

Par ailleurs, d'après les articles D.4152-9 à D.4152-11, le Code du Travail interdit d'affecter les femmes enceintes ou allaitant à certains agents chimiques dangereux.

Afin d'adapter les mesures de prévention aux risques encourus, il est nécessaire de réaliser préalablement une évaluation de ces risques. Les articles R.4412-5 à R.4412-62 prévoient les modalités de la démarche d'évaluation des risques. C'est à l'employeur qu'incombe la responsabilité de l'évaluation et de la gestion des risques chimiques pouvant entraîner des conséquences sur la santé et la sécurité des travailleurs exposés. Les résultats de l'évaluation des risques sont consignés dans le document unique de l'entreprise. L'évaluation des risques doit être révisée régulièrement.

4) Démarche d'évaluation du risque chimique [5] [25] [26]

La démarche d'évaluation du risque chimique comprend plusieurs étapes.

Dans un premier temps, une étape **d'identification et d'analyse des dangers** est réalisée par le biais d'un inventaire le plus exhaustif possible des produits présents dans l'entreprise. Pour ce faire, il est nécessaire de répertorier l'intégralité des FDS de chaque produit et substance manipulés dans l'entreprise. Cette étape permet d'identifier la toxicité des produits manipulés et de hiérarchiser les dangers.

La seconde étape consiste à **évaluer l'exposition** des travailleurs en analysant les conditions de travail de manière à identifier les procédés, les phases à risques et les déchets émis. En effet, le niveau d'exposition dépend notamment de la concentration, de la fréquence, de la durée d'exposition et de la voie d'exposition (respiratoire, cutanée, oculaire, digestive). En ce qui concerne les solvants, il faut prendre en considération le phénomène d'additivité, lié à leur toxicité commune, lors d'expositions multiples à plusieurs solvants. Il est important d'étudier les procédés et moyens de mise en œuvre des produits et si besoin, de quantifier le niveau d'exposition par la métrologie et/ou la bio métrologie.

Enfin, la dernière étape de l'évaluation du risque chimique permet de **caractériser le risque** lié aux solvants.

L'évaluation du risque chimique débouche sur la démarche de prévention puis l'élaboration d'un plan d'action et de maîtrise des risques.

5) Démarche de prévention du risque chimique et élaboration d'un plan d'action

Si le risque est caractérisé comme non faible, la **démarche de prévention** des risques consiste à supprimer le risque, lorsque cela est possible, sinon à le réduire au minimum en réduisant le nombre de personnes exposées et en donnant la priorité aux mesures de protection collective sur les mesures de protection individuelle.

L'élaboration d'un plan d'action et de maîtrise de risques prend en compte la mise en place de mesures organisationnelles et de moyens de protection collectives et individuelles selon les dispositions applicables aux ACD ou selon les dispositions spécifiques aux CMR de catégorie 1A et/ou 1B.

De plus, ces dispositions réglementaires prévoient également la vérification des installations et appareils de protection collective, le contrôle de l'exposition, la mise en place de mesures en cas d'accident, l'information et la formation des travailleurs ainsi que le suivi et la surveillance médicale des travailleurs.

6) Réglementation sur les contrôles d'exposition [27]

D'après les articles R.4412-27 à R.4412-31 du Code du Travail, l'employeur procède au mesurage de l'exposition des travailleurs aux ACD présents dans l'atmosphère des lieux de travail.

Le décret n°2009-1570 du 15 décembre 2009, complété par la circulaire DGT 2010-03 du 13 avril 2010 définit les modalités du contrôle de l'exposition aux agents chimiques.

L'article R.4412-27 du Code du Travail impose à l'employeur de faire procéder à des contrôles techniques par un **organisme accrédité** lorsque des valeurs limites ont été définies par voie réglementaire. Ces contrôles sont effectués au moins une fois par an et lors de tout changement susceptible d'avoir des conséquences néfastes sur l'exposition des travailleurs.

Du point de vue de la prévention, il est recommandé que l'exposition des travailleurs aux polluants présents dans l'air de l'atmosphère des lieux de travail soit évitée ou réduite aux niveaux les plus faibles possibles.

Dans la pratique, il existe des niveaux d'exposition (concentrations atmosphériques) à ne pas dépasser. Ces niveaux sont appelés valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

III. Objectif de l'étude

L'objectif de ce mémoire est de proposer une démarche d'évaluation et de prévention du risque chimique liés à la manipulation de solvants organiques en s'appuyant sur notre étude réalisée dans un laboratoire de contrôle qualité de produits finis et de matières premières de l'industrie agro-alimentaire utilisant ces solvants pour leurs analyses.

Après repérage des dangers liés à la manipulation de solvants organiques, l'étude propose d'évaluer l'exposition des techniciens de laboratoire par la réalisation de prélèvements atmosphériques et de profils d'exposition aux COV. Dans cette étude, nous choisissons de prioriser nos actions sur la quantification de l'exposition au chloroforme et au formamide. En effet, ces deux solvants sont utilisés régulièrement par la technicienne de laboratoire et en quantités importantes. De plus, les techniques métrologiques permettant de les doser sont réalisables et relativement faciles à mettre en œuvre.

Enfin, l'objectif de ce mémoire est de caractériser le risque lié à cette exposition et d'élaborer un plan d'action pour la prévention des risques chimiques liés à la manipulation de solvants, en proposant des axes de réflexion et d'amélioration des mesures organisationnelles et de prévention collectives et individuelles existantes ou à mettre en place.

Cette réflexion doit pouvoir inciter à ne pas banaliser l'utilisation de solvants organiques en laboratoires et doit pouvoir servir de base à l'évaluation des risques chimiques et à la mise en place d'un plan de prévention.

PARTIE 2 : DEMARCHE D'EVALUATION DES RISQUES CHIMIQUES LIES AUX SOLVANTS

I. Contexte de l'étude

L'étude se déroule dans un laboratoire de contrôle qualité d'une entreprise agro-alimentaire. Les solvants sont utilisés pour les analyses de contrôle qualité sur produits finis ou matières premières. Exemple d'analyses : *dosage matières grasses, indice d'iode, indice de peroxyde, contrôle d'acidité, réfractométrie, Karl Fischer...*

Dans un premier temps, une visite préliminaire du laboratoire est effectuée afin de collecter des données sur l'organisation et les habitudes de travail.

Puis, nous réalisons l'identification des dangers à l'aide des fiches de données de sécurité notamment et par l'analyse bibliographique des données scientifiques. Ce qui nous permet ensuite de décider de prioriser notre évaluation de risque sur l'exposition au chloroforme et au formamide à l'aide d'observations, de questionnements et de métrologie atmosphérique.

Enfin, nous interpréterons les résultats de la métrologie atmosphérique.

1) Présentation du laboratoire

Le personnel du laboratoire contrôle qualité est constitué de :

- **1 technicienne de laboratoire** réalisant des contrôles de paramètres physicochimiques sur les matières premières et les produits finis.
- **3 auditrices Qualité** (horaires de postes différents) susceptibles de travailler au poste informatique du laboratoire et de manipuler certains produits de manière ponctuelle.

Le schéma ci-dessous reprend de manière simplifiée l'organisation du laboratoire contrôle qualité (échelle non respectée).

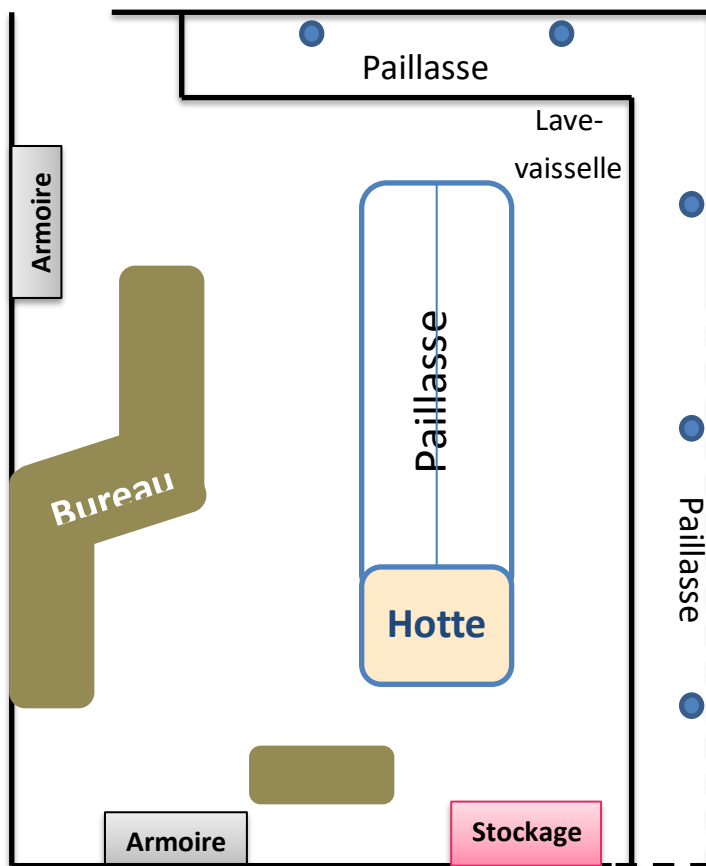


Schéma 1 : Organisation spatiale du laboratoire contrôle qualité

2) Missions de la technicienne de laboratoire et co activité

La technicienne a en charge la gestion du laboratoire qualité. Ces missions sont :

- la gestion des stocks d'agents chimiques et autres produits ou matériels en rapport avec son activité,
- la réalisation des procédures qualité sur les produits finis ou les matières premières
- le nettoyage du matériel après manipulation.

Les activités administratives sont réalisées dans le laboratoire au niveau des bureaux.

D'autres personnes peuvent être présentes au laboratoire.

Une à trois auditrices Qualité sont susceptibles de réaliser du travail administratif au niveau des bureaux et également certaines manipulations.

3) Protection collective

➤ Ventilation générale

La présence d'ouvrants (fenêtres et portes) permet d'assurer une aération naturelle. Nous notons la présence d'une bouche d'aération dont les caractéristiques ne sont pas connues. S'agit-il d'une arrivée d'air neuf ou d'une extraction d'air pollué ? S'agit-il d'une ventilation mécanique ?

De plus, le laboratoire ne dispose pas de système de climatisation permettant de réguler la température en périodes chaudes. La technicienne utilise alors la ventilation naturelle par l'ouverture des fenêtres.

Sur un plan réglementaire [28], le laboratoire de contrôle qualité est un **local à pollution spécifique**, ce qui implique un certain nombre d'obligation en matière d'aération et d'assainissement de l'air. Les locaux à pollution spécifique sont des locaux dans lesquels des substances dangereuses ou gênantes sont émises sous forme de gaz, vapeurs, aérosols solides ou liquides autres que celles qui sont liées à la seule présence humaine ainsi que les locaux pouvant contenir des sources de micro-organismes potentiellement pathogènes et les locaux sanitaires. Il est interdit d'envoyer après recyclage dans un local à pollution non spécifique, tel que des bureaux, l'air pollué d'un local à pollution spécifique.

➤ Hotte à filtration avec recyclage de l'air

Le laboratoire est doté, au niveau de la paillasse centrale, d'une hotte à filtration avec recyclage de l'air modèle UNIVERS MAN de marque ADS.

Cette hotte à filtration avec recyclage de l'air ou hotte à recirculation, est une enceinte de travail partiellement fermée, ventilée par un courant d'air à travers une ouverture de travail réglable, qui limite la propagation des polluants de l'air générés dans cette enceinte, vers la technicienne et les autres personnels, et qui assure la filtration de ces polluants de l'air et le renvoi de l'air filtré dans le local. Il s'agit d'un équipement de protection collective destiné principalement à protéger les opérateurs des risques d'inhalation de produits chimiques dangereux. [29]

L'utilisation des hottes à recirculation est à proscrire lorsque des produits CMR sont susceptibles d'être dégagés.

Un certificat de qualification présent sur la hotte témoigne d'une révision en date du 15 novembre 2017 (changement filtre) selon les critères de la norme AFNOR NF-X 15-211.

La norme AFNOR NF X 15-211 : 2009 [30] s'applique aux hottes à filtration conçues pour des travaux de recherche, d'analyse, d'enseignement,... et ce pour tous les laboratoires dans lesquels des agents chimiques assujettis à une valeur limite d'exposition professionnelle sont manipulés. Ce texte impose des critères de performance liés à :

- L'efficacité de filtration
- L'efficacité de confinement
- La vitesse d'air en façade
- La documentation jointe aux hottes à filtration
- ...

Cette hotte à filtration est utilisée pour les hydrolyses en milieu acide et l'entreposage des échantillons de solvants. De la corrosion est visible sur les parties métalliques situées à l'intérieur de la hotte.

Les différents tests fumigènes (tubes Draeger ®), réalisés le mercredi 6 juin 2018 en présence de la responsable du laboratoire, permettent de visualiser le trajet des fumées à l'intérieur de la hotte. Cette visualisation des flux d'air, en complément de mesures de vitesse d'air, permet d'évaluer l'efficacité des dispositifs de captage des polluants. Le captage semble satisfaisant en position porte fermée. Il n'y a pas eu de mesures de vitesse d'air en façade ce jour, toutefois le rapport de certification de novembre 2017 précise des vitesses d'air frontales supérieures au seuil recommandé soit supérieure ou égale à 0,4 m/s.

4) Protection individuelle

Dans les conditions de travail observées, nous avons noté la mise à disposition de la technicienne de laboratoire les équipements suivants :

- Une tenue de travail (blouse, chaussures)
- Un masque complet à bi-cartouche filtrante **ABE1** et son emballage hermétique pour le ranger
- Des lunettes de sécurité
- Des gants en nitrile jetables de la marque TOUCH N TUFF de ANSELL®
- Des gants épais de protection chimique type SOLVEX 37-185 ® à longues manches en néoprène.

Dans notre étude, l'employeur assure l'entretien et la mise à disposition des EPI et des vêtements de travail conformément à l'article R.4412-19 du Code du Travail.

5) Nettoyage et gestion des déchets

La technicienne assure le nettoyage des paillasses après chaque manipulation ainsi que le nettoyage de la vaisselle de laboratoire à l'aide du lave-vaisselle notamment. Le nettoyage des sols est assuré par une société extérieure.

On note la présence de poubelles non identifiées pour les déchets souillés et ouvertes à l'air libre pouvant être source de pollution de l'ambiance de travail par évaporation des solvants.

6) Stockage

Les produits chimiques sont stockés à 4 emplacements différents :

- dans une armoire métallique sous clef non ventilée, pour les solvants. L'organisation actuelle du stockage ne sépare pas les produits CMR des autres agents chimiques dangereux. L'accès aux produits CMR n'est pas restreint.
- sous la paillasse dans une armoire métallique sous clef équipée de bac de récupération en cas de déversement accidentel, pour le stockage séparé des bases.
- à l'intérieur d'un meuble à proximité du SOXTEC2055, pour le stockage des produits sous forme de poudres.
- sous l'évier, pour le stockage des produits de nettoyage.

7) Signalétique

Les signalétiques suivantes ont été observées au niveau du laboratoire :

- Informations sur le nouvel étiquetage au niveau de l'armoire de stockage des produits chimiques.
- Consignes d'urgence à l'entrée
- Protocoles d'analyses sur un porte document
- Notices de poste non actualisées [31]

Nous ne notons pas la présence d'informations spécifiques sur la présence de produits CMR et l'accès au laboratoire n'est pas restreint.

8) Autres

Pour la réalisation des analyses, certains flacons disposent de systèmes de distribution (dispensette) comme l'éther de pétrole ; ce n'est pas le cas pour les produits CMR comme le formamide et le chloroforme ainsi que d'autres agents chimiques dangereux comme le méthanol. Ces derniers font l'objet de transvasements manuels lors de la préparation de mélanges. Cependant un système d'analyse en vase clos, le Karl Fischer, limite l'exposition au formamide et au méthanol.

On notera également des accès à l'eau et la présence d'une douche et d'une fontaine oculaire.

9) Photos de situation



Photo 1 : Stockage des agents chimiques et CMR dans une armoire métallique non ventilée sous clé



Photo 2 : Karl Fisher avec formamide et méthanol



Photo 3 : Paillasse



Photo 4 : Présence de tâches de corrosion au plafond situées au-dessus de la hotte filtrante provoquées par le recyclage de l'air



Photo 5 : Hotte à filtration et armoire métallique sous clé pour le rangement des bases

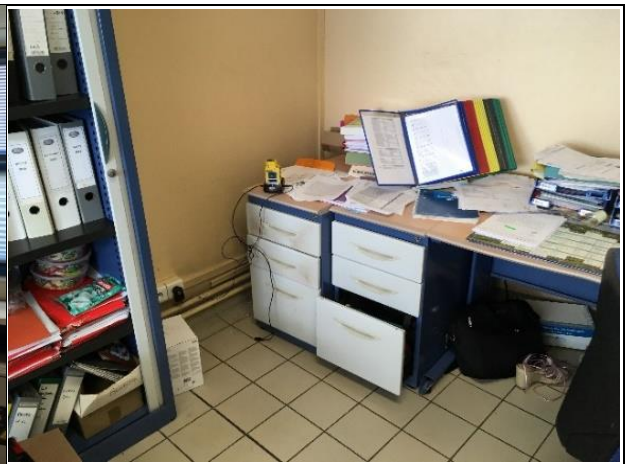


Photo 6 : Bureau et armoire de stockage documents et procédures



Photo 7 : Poubelles non identifiées et ouvertes à l'air libre



Photo 8 : Mélange formamide et méthanol par transvasement

Ce premier état des lieux permet déjà d'identifier certains dangers liés à la présence et la manipulation de solvants. Cette étape d'identification des dangers se poursuit par le recensement des produits manipulés au laboratoire, l'analyse des FDS, de la composition et de l'étiquetage CLP des produits.

II. Identification et hiérarchisation des dangers

L'identification des dangers est une étape primordiale dans la démarche d'évaluation des risques. Elle permet après recensement des produits et dangers, de hiérarchiser et de prioriser les actions de prévention des risques.

1) Recensement des produits

Le recensement des produits consiste en un inventaire le plus exhaustif possible des matières premières, substances et préparations chimiques présents au laboratoire contrôle qualité. La FDS doit être rédigée en français, datée et doit comporter 16 rubriques. Les FDS du laboratoire contrôle qualité sont répertoriées (Tableau 1) et analysées par les intervenants en prévention santé.

L'**étiquetage** des produits dangereux présents au laboratoire est également recensé (Tableau 1) et analysé. La rubrique n°2 d'une FDS nous renseigne sur les différents éléments de l'étiquetage du produit. L'étiquette du produit doit comporter le nom de celui-ci, le fabricant, un ou plusieurs pictogrammes, des mentions d'avertissement et de danger ainsi que des conseils de prudence. [22] [23]

Pour chaque produit, les données toxicologiques sont étudiées à l'aide de différents ouvrages de toxicologie professionnelle, de sources variées telles que le site de l'ECHA, le site de l'INRS qui contient notamment des Fiches Toxicologiques, le site du CIRC qui témoigne du niveau de preuves de la cancérogénicité, le site toxnet.nlm.nih.gov, le site reprotox.

Tableau 1 : Recensement et analyse des FDS et de l'étiquetage des produits présents au laboratoire qualité.

Nom Produit	Fournisseur	Date de révision	Pictogrammes	Phrases H	C	M	R
BLUESIL FLD 47V1 000	BLUESTAR SILICONES FRANCE S.A.S	2011-07-19			-	-	-
ACIDE CHLORHYDRIQUE 37%, 35%, 26%	CARLO ERBA REAGENTS	2016-06-30	Dgr - GHS05 - GHS07	H290 - H314 - H335	-	-	-
NEODISHER LABOCLEAN A 8	CHEMISCHE FABRIK DR. WEIGERT GMBH & CO. KG	2015-12-04	Dgr - GHS05 - GHS07 - GHS09	H290 - H314 - H335 - H411	-	-	-
NEODISHER LM 3	CHEMISCHE FABRIK DR. WEIGERT GMBH & CO. KG	2015-12-02	Dgr - GHS05	EUH208 - H290 - H314	-	-	-
NEODISHER N	CHEMISCHE FABRIK DR. WEIGERT GMBH & CO. KG	2015-09-28	Dgr - GHS05	H290 - H314	-	-	-
INVERTASE CONCENTRATE YEAST	FISHER SCIENTIFIC UK	2011-12-05	Dgr - GHS08	H334	-	-	-
HYDROXYDE DE SODIUM SOL 0.1N	GROSSERON SAS	2016-02-04			-	-	-

Nom Produit	Fournisseur	Date de révision	Pictogrammes	Phrases H	C	M	R
ACIDE ACETIQUE 99.5%	LABORATOIRE VERBIESE	2015-10-14	Dgr - GHS02 - GHS05	H226 - H314	-	-	-
ACIDE ETHYLENEDIAMINETETRAACETIQUE 2NA 2H2O	LABORATOIRE VERBIESE	2015-09-03	GHS07 - Wng	H302 - H312 - H315 - H319 - H332 - H335 - H412	-	-	-
ALCOOL ETHYLIQUE DENATURE	LABORATOIRE VERBIESE	2015-09-16	Dgr - GHS02 - GHS07	H225 - H319	-	-	-
BLEU DE METHYLENE	LABORATOIRE VERBIESE	2016-03-08	GHS07 - Wng	H302	-	-	-
CHLOROFORME	LABORATOIRE VERBIESE	2016-02-26	Dgr - GHS02 - GHS06 - GHS08	H225 - H302 - H315 - H319 - H331 - H351 - H361d - H372	2	-	2
CUIVRE II SULFATE 5 H2O	LABORATOIRE VERBIESE	2016-03-07	GHS07 - GHS09 - Wng	H302 - H315 - H319 - H410	-	-	-
GEL DE SILICE COLORE EN BILLES > 1 MM AVEC INDICATEUR SANS COBALT	LABORATOIRE VERBIESE	2014-08-20			-	-	-
HYDRANAL-COMPOSITE 5	LABORATOIRE VERBIESE	2016-02-25	Dgr - GHS08	H360D	-	-	1B
HYDRANAL-FORMAMIDE	LABORATOIRE VERBIESE	2015-10-15	Dgr - GHS08	H360D	-	-	1B
HYDRANAL-METHANOL DRY	LABORATOIRE VERBIESE	2015-10-15	Dgr - GHS02 - GHS06 - GHS08	H225 - H301 - H311 - H331 - H370	-	-	-
HYDRANAL-WATER STANDARD 10.0	LABORATOIRE VERBIESE	2015-10-15	Dgr - GHS02 - GHS05 - GHS07	H226 - H315 - H318 - H335 - H336	-	-	-
INDICATEUR TA	LABORATOIRE VERBIESE	2015-09-07	Dgr - GHS02 - GHS07	H225 - H319	-	-	-
IODE	LABORATOIRE VERBIESE	2016-03-07	Dgr - GHS07 - GHS09	H312 - H332 - H400	-	-	-
POTASSIUM CHLORURE 3 MOL/L	LABORATOIRE VERBIESE	2015-09-17			-	-	-
POTASSIUM IODURE	LABORATOIRE VERBIESE	2016-09-24			-	-	-
SABLE DE FONTAINEBLEAU	LABORATOIRE VERBIESE	2016-03-08			-	-	-
SODIUM DIHYDROGENOPHOSPHATE 2 H2O	LABORATOIRE VERBIESE	2016-03-08			-	-	-
SODIUM HYDROXYDE	LABORATOIRE VERBIESE	2016-02-15	Dgr - GHS05	H314	-	-	-
SODIUM HYDROXYDE	LABORATOIRE VERBIESE	2016-11-12	Dgr - GHS05	H314	-	-	-
SODIUM THIOSULFATE 0.1N (0.1MOL/L)	LABORATOIRE VERBIESE	2015-09-24			-	-	-
TAMPON PH 4,01 À 0,01 PH À 25°C EN SACHETS	LABORATOIRE VERBIESE	2016-03-08			-	-	-
TAMPON PH 7,01 À 0,01 PH À 25°C EN SACHETS	LABORATOIRE VERBIESE	2016-03-08			-	-	-
ACIDE ETHYLENEDIAMINETETRAACETIQUE SEL DISODIQUE 2-HYDRATE	PANREAC QUIMICA S.L.U.	2015-06-04	GHS02 - GHS08 - Wng	H372 - H373	-	-	-
ACIDE SULFURIQUE 98%	PANREAC QUIMICA S.L.U.	2011-09-15	Dgr - GHS05	H314	-	-	-
CUIVRE(II) SULFATE 5-HYDRATE	PANREAC QUIMICA S.L.U.	2011-09-15	GHS07 - GHS09 - Wng	H302 - H315 - H319 - H410	-	-	-
SEFTOL A5N SOLVANT-DÉGRAISSANT A SECHAGE RAPIDE	PROMER	2018-01-10	Dgr - GHS02 - GHS07 - GHS08 - GHS09	EUH066 - H225 - H304 - H315 - H336 - H411	-	-	-
PHENOLPHTALEINE - SOLUTION A 1% DANS	REAGECON DIAGNOSTICS LTD	2016-01-18	Dgr - GHS02 - GHS08	H225 - H341 - H350	1B	2	-
SOLUTION DE NETTOYAGE POUR ÉLECTRODE	REAGECON DIAGNOSTICS LTD	2015-02-10	Dgr - GHS08	H334	-	-	-
SUCROSE (BRIX)	REAGECON DIAGNOSTICS LTD	2014-10-08			-	-	-
SUCROSE (BRIX)	REAGECON DIAGNOSTICS LTD	2014-10-08			-	-	-

Nom Produit	Fournisseur	Date de révision	Pictogrammes	Phrases H	C	M	R
ESSENCE A	SOCIETE CHARBONNEAUX BRABANT	2013-01-21	Dgr - GHS02 - GHS07 - GHS08 - GHS09	H225 - H304 - H315 - H336 - H361f - H373 - H411	-	-	2
DI-SODIUM HYDROGENOPHOSPHATE ANHYDRE	VWR INTERNATIONAL SAS	2016-03-07			-	-	-
ETHER DE PETROLE 40-60°C GPR RECTAPUR	VWR INTERNATIONAL SAS	2014-07-30	Dgr - GHS02 - GHS07 - GHS08 - GHS09	EUH066 - H225 - H304 - H336 - H411	-	-	-
SODIUM CHLORURE ANALAR NORMAPUR® ACS, REAG. PH. EUR. POUR ANALYSES	VWR INTERNATIONAL SAS	2014-07-30			-	-	-
SODIUM HYDROXYDE 0,1 N (0,1MOL/L)	VWR INTERNATIONAL SAS	2015-09-17			-	-	-

2) Dépistage de produits CMR

D'après la composition chimique énoncée à la rubrique n°2 ou n°3 des FDS, et au regard de l'état actuel des connaissances, l'analyse montre la **présence de mélanges classés CMR de catégorie 1B** (Tableau 2) et **de catégorie 2** (Tableau 3).

Tableau 2 : Mélanges classés CMR de catégorie 1B

Nom du produit	Nom de la substance CMR [N° CAS]	Concentration	Classement de la substance et seuil de classification
HYDRANAL-COMPOSITE 5	Imidazole [288-32-4]	10<x<25%	R1B (0,3%) H360D
HYDRANAL-FORMAMIDE	Formamide [75-12-7]	0<x<100%	R1B (0,3%) H360D
PHENOLPHTALEINE SOLUTION A 1%	Phénolphtaléine [77-09-8]	0<x<2,5%	C1B (1%) M2 (1%) R2 (3%) H341 H350 H361d

H360D : Peut nuire au fœtus

H341 : Susceptible d'induire des anomalies génétiques

H350 : Peut provoquer le cancer

H361d : Susceptible de nuire au fœtus

Le produit **HYDRANAL-FORMAMIDE** contient entre 0 et 100% de formamide, substance classée reprotoxique de catégorie 1B pouvant nuire au développement du fœtus par l'Union européenne. D'après la réglementation européenne en vigueur, lorsque cette substance est présente dans le mélange à une concentration dépassant 0,3% du mélange, alors le produit est classé reprotoxique 1B.

Le produit **HYDRANAL-FORMAMIDE** est donc concerné par les dispositions réglementaires spécifiques applicables aux produits CMR mentionnées dans les articles R.4412-61 à R.4412-93 du Code du Travail.

Il en est de même pour les produits **HYDRANAL-COMPOSITE 5** et la **PHENOLPHTALEINE**, que nous n'aborderons pas dans cette étude. Le premier n'étant pas un solvant, le second n'étant utilisé que très occasionnellement et en très faible quantité.

Tableau 3 : Mélanges classés CMR de catégorie 2

Nom du produit	Nom de la substance CMR [N° CAS]	Concentration	Classement de la substance
CHLOROFORME	Chloroforme [67-66-3]	0<x<100%	C2 (0,1%) R2 (3%) H351 – H361d
ESSENCE A	Classification Reprotoxique catégorie 2 par fabricant H361f		

H351 : Susceptible de provoquer le cancer

H361d : Susceptible de nuire au fœtus

H361f : Susceptible de nuire à la fertilité

Le **chloroforme** est une substance classée cancérogène de catégorie 2, susceptible de provoquer le cancer et reprotoxique de catégorie 2, susceptible de nuire au développement du fœtus. D'après la réglementation européenne en vigueur, lorsque cette substance est présente dans le mélange à une concentration dépassant 0,1% du mélange, alors le produit est classé cancérogène de catégorie 2. De même, lorsque la substance est présente dans le mélange en concentration dépassant 3%, alors le produit est classé reprotoxique de catégorie 2.

L'**essence A** fait l'objet d'une auto classification par le fabricant comme reprotoxique de catégorie 2.

Le **chloroforme** et l'**essence A** relèvent des dispositions réglementaires applicables aux ACD mentionnées dans les articles R.4412-1 à R.4412-58 du Code du Travail.

A cette étape de l'évaluation des risques, il est important de hiérarchiser et de prioriser les risques. Le chloroforme et le formamide sont des substances CMR faisant parties de la famille des solvants, que la technicienne de laboratoire utilise très régulièrement et en quantités notables. C'est pourquoi nous allons prioriser notre évaluation de risque chimique sur ces deux substances.

III. Evaluation de l'exposition

1) Analyse de l'exposition

Connaître les substances et préparations dangereuses ne suffit pas à l'évaluation du risque chimique. Il est nécessaire de connaître les conditions d'utilisation, de stockage, de préparation et de manipulation de ces produits. Pour cela, il faut réaliser une analyse critique de l'exposition par le biais d'observations du poste de travail et par un interrogatoire réalisé auprès de la technicienne de laboratoire. Les questions à se poser sont par exemple :

- Quels sont les procédés de mise en œuvre des solvants et en particulier pour le chloroforme et le formamide ?

- Quels sont les modes d'émission des polluants ?
- Quelles sont les voies d'exposition de la technicienne de laboratoire ?
- Quelle quantité de produit est-utilisée ? A quelle concentration ?
- La durée de l'exposition ? La fréquence de l'exposition ?
- Quels sont les équipements de protection collective (ventilation, hotte, captage à la source...) et individuelle (vêtement de travail, gants, lunettes de protection, masque si besoin) mis à disposition ? Sont-ils efficaces, bien entretenus, correctement utilisés ?
- Existe-t-il une coactivité ?
- Les salariés se sont-ils plaints d'une gêne ou de manifestations cliniques telles que maux de tête, vertiges, nausées... ?

Tableau 4 : Analyse de l'exposition au chloroforme et au formamide par observations de poste

Substance	CHLOROFORME	FORMAMIDE
Procédé/Type d'analyse	Indice de peroxyde Titrage + Préparation	Karl Fisher Préparation en mélange Mise en bouteille
Quantité / Concentration	0,15 L/mois soit 20 à 30 mL/sem	170 mL / semaine
Fréquence	1 fois / semaine 2 à 3 analyses / jour	3 fois / semaine
Durée de l'analyse	15 minutes	<1 minute
Voies d'expositions possibles	Cutanée et Respiratoire	Cutanée et Respiratoire
EPC	Hotte à filtration non utilisée Pas de ventilation générale ni d'extraction à la source Ouverture de la fenêtre et de la porte du laboratoire	Pas de ventilation générale Pas de hotte à filtration Pas de système d'extraction à la source
EPI	Blouse Gants en nitrile Masque complet à cartouche filtrante ABEK1	Blouse Gant épais de protection chimique en néoprène Masque complet à cartouche filtrante ABEK1

Emissions	Déchets souillés dans la poubelle non hermétique	Pas de données
Coactivité	Oui (autres personnes)	Oui (autres personnes)
Manifestations cliniques	Non	Non
Gestion des déchets	Déchets d'analyse au chloroforme jetés à l'évier	Après analyse, rejet du mélange formamide avec méthanol à l'évier
Stockage	Armoire métallique fermée à clé mais non ventilée	Armoire métallique fermée à clé mais non ventilée

En complément de notre analyse de l'exposition aux solvants (formamide et chloroforme) manipulés par la technicienne de laboratoire, nous avons procédé à des mesures de concentrations atmosphériques afin d'évaluer les niveaux d'exposition des salariés aux solvants.

2) Métrologie atmosphérique

a. Notions de VLEP [27]

L'article R4412-4 du Code du Travail définit la Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (VLEP) comme étant, sauf indication contraire, la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration d'un Agent Chimique Dangereux (ACD) ou d'un agent Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique (CMR), **dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur** au cours d'une période de référence déterminée.

Il existe en France deux types de valeurs limites :

Valeur Moyenne d'Exposition (VME) ou VLEP 8 heures	Valeur mesurée ou estimée sur la durée d'un poste de travail de 8 heures . La VME peut être dépassée sur de courtes périodes à condition de ne pas dépasser la VLCT (si elle existe). Elle est destinée à protéger les travailleurs des effets à moyen ou à long terme (sauf allergies et cancers).
Valeur Limite Court Terme (VLCT) ou VLEP 15 min	Valeur limite correspondant à une exposition mesurée sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Son respect permet d'éviter le risque d'effets toxiques immédiats ou à court terme (sauf allergies).

Les VLEP sont fixées par le ministère du travail (quelques-unes sont recommandées par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés CNAMTS). Elles sont basées sur des expertises scientifiques mais également en consultation avec les partenaires sociaux. Selon leur voie de parution, on distingue 3 types de VLEP :

VLEP réglementaires contraignantes	Fixées par décret, ces VLEP sont soumises à une obligation réglementaire de non dépassement . Leur dépassement constitue une infraction et est susceptible d'être sanctionné pénalement.
VLEP réglementaires indicatives	Fixées par arrêté ministériel, ces VLEP sont des objectifs de prévention et d'aide à l'évaluation des risques prescrits par les textes en matière d'exposition aux agents chimiques.
VLEP indicatives non réglementaires	Établies par voie de circulaires, ces VLEP constituent également des objectifs de prévention et d'aide à l'évaluation des risques. Elles seront progressivement réexaminées et réinsérées dans le dispositif réglementaire.

Les VLEP ne sont pas définitives. Elles sont révisées en fonction de l'état des connaissances.

Par conséquent, elles sont en perpétuelle évolution et ne sauraient constituer une garantie de ne pas développer une maladie (ceci est notamment valable pour les cancers et les allergies), il faut toujours réduire l'exposition au niveau le plus bas possible.

Le **respect des valeurs limites d'exposition** doit être considéré comme un **objectif minimal** de prévention du risque chimique.

A noter : les VLEP ne considèrent que la voie d'exposition respiratoire, alors qu'en situation de travail les voies cutanées et digestives peuvent également influencer sur l'exposition du salarié.

Les mesures effectuées ne sont que le reflet d'une exposition à un moment donné. Elles sont par conséquent soumises aux variabilités extérieures (manière de manipuler, conditions météorologiques, type d'activité...).

b. Substances recherchées : chloroforme et formamide

Selon l'article R.4412-27 du Code du Travail, l'employeur procède de façon régulière aux mesures de concentration des agents chimiques pouvant présenter un risque pour la santé et la sécurité des travailleurs.

Tableau 5 : Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Substances	VME		VLCT		Commentaires
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Formamide [CAS : 75-12-7]	20	30	–	–	Valeur non réglementaire Substance reprotoxique catégorie 1B
Chloroforme [CAS : 67-66-3]	2	10	50	250	VME réglementaire contraignante et VLCT non réglementaire Substance cancérogène catégorie 2 et reprotoxique catégorie 2

VME = Valeur Moyenne d'Exposition sur 8H _ VLCT = Valeur Limite Court Terme mesurée sur 15 min

L'employeur a une obligation de contrôler l'exposition des travailleurs. Le mesurage des concentrations pour lesquelles il existe une VLEP est un indicateur de l'exposition professionnelle, ses résultats doivent donc être intégrés dans l'évaluation des risques, et permettre ainsi de déterminer les mesures de prévention adéquates à mettre en œuvre.

c. Techniques de prélèvements

➤ Le prélèvement par piégeage des polluants

Le choix des méthodes de prélèvements atmosphériques et d'analyses est réalisé à l'aide de la base de données Métropol de l'INRS. Après prélèvement, les échantillons sont confiés au laboratoire pour analyse.

Les prélèvements sont réalisés par pompage de l'air à travers un support permettant de capter les polluants recherchés.

Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé deux types de pompe en fonction des débits à mettre en œuvre :

- ARELCO SKC PCTX4 (débit réglable de 0,5 à 4L/min)
- ARELCO Pocket pump (débit réglable de 20 à 225mL/min)

Les débits des pompes avec support sont réglés et vérifiés avant et après prélèvement. Ils sont si besoin adaptés selon le type de prélèvement et le temps d'échantillonnage. La perte de charge est prise en compte par l'étalonnage avec le support.

Les supports ont été transférés le jour-même au laboratoire.



SKC PCTX4



Pocket pump

Photo 9 : Pompes pour prélèvement actif sur support

Tableau 6 : Technique analytique et support pour la recherche du formamide et du chloroforme

Substances recherchées	Technique analytique	Support
FORMAMIDE	Chromatographie en phase gazeuse	Résine XAD-7
CHLOROFORME	Chromatographie en phase gazeuse	Tube charbon actif

➤ Le photoionomètre (PID)

Les photoionomètres utilisés sont des **PID TOXIRAE PRO PID (10,6EV)** de chez **RAE SYSTEMS**. Ces appareils sont des détecteurs portables programmables à photo ionisation qui permettent de détecter avec une très bonne sensibilité de très nombreux polluants. Cependant, ces détecteurs ne sont pas spécifiques d'un polluant.

Les détecteurs à photo ionisation sont utiles pour détecter en continu des polluants. Ils peuvent alors être utilisés pour :

- ✓ Mettre en évidence les postes soumis aux plus fortes concentrations en polluant afin de déterminer ceux où des prélèvements individuels ou d'ambiance doivent être réalisés.
- ✓ Surveiller l'évolution de la pollution au cours du temps dans un atelier et, en particulier, détecter les pics de pollution.

Les détecteurs dont nous disposons sont équipés d'une lampe à 10,6 eV, permettant ainsi de détecter, en général, tous les COV présentant une énergie d'ionisation inférieure à 10,6 eV. Les résultats sont exprimés en ppm équivalent isobutylène (ppmEq) mais ne peuvent en aucun cas être comparés aux VLEP des substances.

Si les substances recherchées présentent des énergies d'ionisation inférieures à 10,6eV, il n'en demeure pas moins qu'elles disposent de coefficients de réponse différents. On ne peut donc pas comparer sur les profils d'exposition deux pics de deux substances différentes.

L'utilisation des PID ne permet pas de se positionner sur le niveau d'exposition, mais permet, à pollution identique et détectable, de visualiser les phases exposantes.

d. Méthodes d'interprétation des résultats

La solution idéale pour avoir une bonne connaissance du niveau d'exposition serait de mesurer l'exposition de tous les opérateurs sur l'ensemble des jours travaillés mais cette approche est impossible à mettre en œuvre.

La réglementation française recommande le respect des VLEP, qui sont fixées pour certaines substances. Selon le décret n°2009-1570 du 15/12/2009, l'évaluation initiale de l'exposition est réalisée à l'aide d'un calcul statistique basé sur 3 campagnes de 3 mesures par groupe homogène d'exposition (GEH). Si lors de la première campagne, l'ensemble des résultats d'un GEH est inférieur à 10% de la VLEP, un diagnostic de non-dépassement de la VLEP peut être rendu.

Dans le cas présent, le nombre de prélèvements ne permet pas une exploitation statistique des résultats. Une interprétation simplifiée par comparaison des concentrations mesurées à des fractions de la VLEP permet, en première approche, d'orienter l'entreprise :

Tableau 7: Grille d'interprétation des résultats par comparaison avec les VLEP

Concentration mesurée inférieure à 10% de la VLEP	L'exposition est inférieure à la valeur limite	ACCEPTABLE
Concentration mesurée comprise entre 10 et 30% de la VLEP	Nécessité de mesures supplémentaires pour affiner le diagnostic	TOLERABLE
Concentration mesurée supérieure à 30% de la VLEP	L'exposition est supérieure à la valeur limite en termes de probabilité de dépassement. <i>Le non-dépassement de la VLEP ne peut pas être garanti au cours de l'année.</i>	FORTE PROBABILITE DEPASSEMENT
Concentration mesurée supérieure à la VLEP	L'exposition est supérieure à la valeur limite	DEPASSEMENT CARACTERISE

3) Résultats des prélèvements atmosphériques

a. Stratégie de prélèvements

L'étude se déroule sur deux jours :

- **Jour 1** (5/04/2018) : réalisation de mesures de COV à l'aide de PID
 - Une mesure de la concentration en COV dans l'ambiance de travail.
 - Un profil d'exposition individuel

- **Jour 2** (06/06/2018) : identification et quantification du chloroforme et du formamide atmosphérique par prélèvements actifs en point fixe et individuels. Réalisation en complément de profils d'exposition aux COV.

Tableau 8 : Données sur l'activité des 2 journées

05/04/2018	06/06/2018
Temps sec Température ambiante entre 19°C et 25°C Activité qualifiée de représentative et d'habituelle par les salariés : utilisation éther de pétrole, essence A, de chloroforme , mélange de formamide et de méthanol.	Temps sec et ensoleillé Température ambiante entre 19°C et 25°C Activité qualifiée de représentative et d'habituelle par les salariés : utilisation d'acide chlorhydrique, de chloroforme , d'acide acétique, mélange de formamide et de méthanol.

b. Identification et quantification du chloroforme et du formamide

Pour l'identification et la quantification du chloroforme, nous décidons de procéder comme suit :

- **Réalisation de 2 prélèvements atmosphériques ambiants** au niveau de la paillasse Karl Fisher couplés à la réalisation d'une mesure de l'évolution de la concentration en COV dans l'air ambiant par un PID positionné sur le bureau administratif. Les supports d'échantillonnage sont positionnés à environ 1m70 du sol sur le haut de la paillasse. La mesure est effectuée en continu sur l'intégralité de la durée de l'intervention (de 9H50 à 15H35) pour comparaison à la Valeur Moyenne d'Exposition
 - 1 prélèvement de formamide sur tube de résine XAD-7 relié à une pocket pump
 - 1 prélèvement de chloroforme sur tube de charbon actif relié à une pocket pump



Photo 10 : Prélèvements atmosphériques actifs du chloroforme et du formamide

- **Réalisation de 3 prélèvements atmosphériques individuels.** Les supports d'échantillonnage sont positionnés au niveau des voies respiratoires de la technicienne de laboratoire. L'échantillonnage se fait sur tube de résine XAD-7 pour le formamide et sur tube de charbon actif pour le chloroforme.
 - 1 prélèvement de chloroforme, à l'aide d'une pocket pump, sur la durée de l'intervention (9h35-15H45) pour comparaison à la Valeur Moyenne d'Exposition.
 - 1 prélèvement de formamide, à l'aide d'une pocket pump, sur la durée de l'intervention (9h35-15h47) pour comparaison à la Valeur Moyenne d'Exposition.
 - 1 prélèvement de chloroforme, à l'aide d'une pompe SKC PCTX4, sur 15 minutes (9h52-10h07) pour comparaison à la Valeur Limite Court Terme.

Les résultats présentés ne tiennent pas compte des facteurs de protection liés au port d'une protection respiratoire.

Tableau 9: Résultats des mesures d'identification et de quantification du chloroforme et du formamide.

DATE DES PRÉLÈVEMENTS : MERCREDI 6 JUIN 2018					
POSTE Référence pompe & support	Volume prélevé <i>Débit Moyen</i>	Durée totale [Horaire prélevement]	Substances recherchées	Concentration en mg/m ³	VLEP (mg/m ³) recommandée en France
PAILLASSE KARL-FISCHER [AMBIANT] Pompe S/N 040097 - Support KTCAIN 5579 *	80,89 L <i>234,5 ml/min</i>	345 min [9H50-15H35]	CHLOROFORME N°CAS : 67-66-3	3,3 (33%)	<i>A titre indicatif</i> 10 (VME)
PAILLASSE KARL-FISCHER [AMBIANT] Pompe S/N 040126 - Support KTXAD7L 156	73,07 L <i>213,0 ml/min</i>	343 min [9H50-15H33]	FORMAMIDE N°CAS : 75-12-7	<0,1 (0,3%)	<i>A titre indicatif</i> 30 (VME)
TECHNICIENNE [INDIVIDUEL] Pompe S/N 040097 - Support KTCAIN 5578 *	80,21 L <i>216,8 ml/min</i>	370 min [9H35-15H45]	CHLOROFORME N°CAS : 67-66-3	9 (90,0%)	10 (VME)
TECHNICIENNE [INDIVIDUEL] Pompe S/N 040097 - Support KTXAD7L 154	82,02 L <i>220,5 ml/min</i>	372min [9H35-15H47]	FORMAMIDE N°CAS : 75-12-7	<0,1 (0,3%)	30 (VME)
TECHNICIENNE [INDIVIDUEL VLCT] Manipulation chloroforme Pompe S/N 03511841 - Support KTCAIN 5580	22,08 L <i>1472 ml/min</i>	15 min [9H52-10H07]	CHLOROFORME N°CAS : 67-66-3	110 (44,0%)	250 (VLCT)

Légende :

	Concentration mesurée inférieure à 10% de la VLEP		Concentration mesurée supérieure à 30% de la VLEP
	Concentration mesurée comprise entre 10% et 30% de la VLEP		Concentration mesurée supérieure à la VLEP

Dans les conditions de travail observées le mercredi 6 juin 2018, nous constatons :

- L'absence de dépassement de la Valeur Moyenne d'Exposition (VME) pour les prélèvements individuels de formamide. Les concentrations atmosphériques mesurées sont toutes inférieures à la limite de quantification analytique soit inférieure à 0,3% de la VME, ce qui témoigne d'une exposition respiratoire limitée voir d'absence de pollution de l'atmosphère de travail par le formamide.
- La présence de chloroforme dans l'atmosphère de travail :
 - Les prélèvements individuels montrent une forte probabilité de dépassement de la VME et de la VLCT du chloroforme. Les concentrations atmosphériques mesurées correspondent à 90% (soit 9mg/m³) de la VME réglementaire contraignante et à 44% (soit 110mg/m³) de la VLCT non réglementaire du chloroforme.

- Il convient d'agir pour diminuer les concentrations atmosphériques de chloroforme. Ceci passe notamment par la mise en place de dispositifs spécifiques de captage permettant d'isoler les manipulations exposantes.

c. Profils d'exposition

Dans le cadre de notre étude, nous réalisons des mesures de l'évolution de la concentration en COV. La méthode employée ne permet pas d'identifier la nature exacte des polluants.

Selon la documentation du fabricant de PID, le chloroforme et le méthanol présentent une énergie d'ionisation supérieure à 10,6eV. Par conséquent, ces substances ne seront pas détectées par le PID et n'apparaîtront pas sur les profils d'exposition.

En revanche, l'éthanol et le formamide présentent respectivement une énergie d'ionisation de 9,6 et 6,9eV, et pourront donc être détectés par le PID.

➤ Profils d'exposition du jour 1 : jeudi 5 avril 2018

Des profils d'exposition aux COV sont réalisés à l'aide d'un détecteur PID TOXIRAE PRO (10,6EV) :

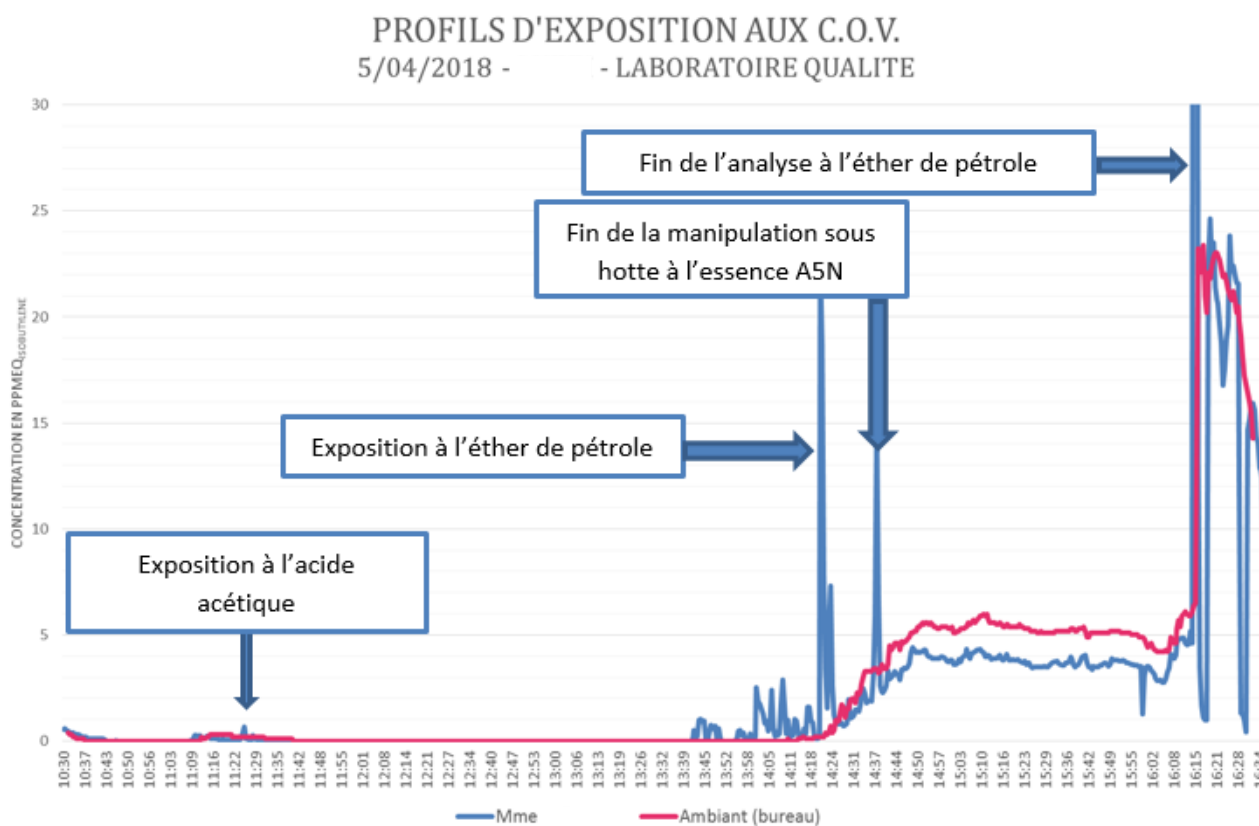
- Réalisation d'une **mesure de la concentration en COV en ambient** au niveau du bureau administratif proche de l'entrée du laboratoire (réf. PID G0210004R2)
- Réalisation d'un **profil d'exposition individuel** de la technicienne de laboratoire (réf. PID G020302347). L'appareil est positionné dans la zone respiratoire de la technicienne, à l'aide d'un baudrier.



Photo 11 : PID positionné dans l'aire de la zone respiratoire de la technicienne

Nous obtenons les graphiques ci-après en superposant les deux mesures d'exposition (ambiante et individuelle) réalisées le jour de l'intervention.

Grphe 1 : Mesures de la concentration en COV du jeudi 5 avril 2018



La réalisation de profils d'exposition est couplée à une analyse de l'activité afin de corréliser le graphique avec les manipulations réalisées.

Tableau 10 : Analyse d'activités Jour 1

Analyse d'activité	
11h00	Dilution de l'enrobage des chocolats Rochers dans l'essence A 5N (Dégraissant pétrolier) Port de gants en nitrile jetables Touch N-Tuff Port du masque à bi-cartouche ABE1 Manipulation sous la hotte à filtration
11h11	Préparation par transvasement du mélange Formamide + Méthanol Port de gants en nitrile/masque à cartouche Déchets à l'évier
11h15	Début de l'analyse au chloroforme But : Voir si la matière grasse des chocolats Rochers est oxydée. 11h20 Déstockage du Chloroforme et de l'acide acétique Port de gants en nitrile + masque à cartouche Déchet à l'évier

	De 1 à 3 échantillons (x3 manip) Absence de ventilation locale 11h28 Rangement du chloroforme et acide acétique dans l'armoire de stockage
11h40	Echantillon placé dans le Karl Fischer dosage automatique avec Méthanol/Formamide Port du masque bicartouche ABE1 et des gants en nitrile 11h45 Fin
13h40	Manipulation d'alcool éthylique par transvasement Absence de ventilation
14h20	Manipulation de l'éther de pétrole par transvasement puis avec une dispensette Équipement masque à cartouche + gants en nitrile Machine Soxtec 2055 : Machine en système clos pour analyse Rangement de l'éther de pétrole
14h25	Manipulation de l'essence A 5N sous la hotte à filtration Transvasement des déchets à base d'essence A 5N dans récipient hermétique Rangement de l'essence A 5N
16h12	Fin de l'analyse à l'éther de pétrole au Soxtec Port des gants en nitrile et masque à cartouche Sortie des flacons de la machine Soxtec
16h20	Transfert vers l'échantillothèque des flacons d'éther de pétrole. Sans port de masque
16h30	Sortie du laboratoire pour récupération des flacons dans l'échantillothèque Pesée des flacons Fin de l'analyse.

Dans les conditions de travail observées le jeudi 5 avril 2018, l'analyse du profil d'exposition de la technicienne de laboratoire met en évidence l'existence de phases d'exposition correspondant à :

- La manipulation de l'acide acétique
- La manipulation de l'éther de pétrole au début de l'analyse
- La manipulation de l'essence A5N sous hotte
- La fin du processus d'analyse à l'éther de pétrole

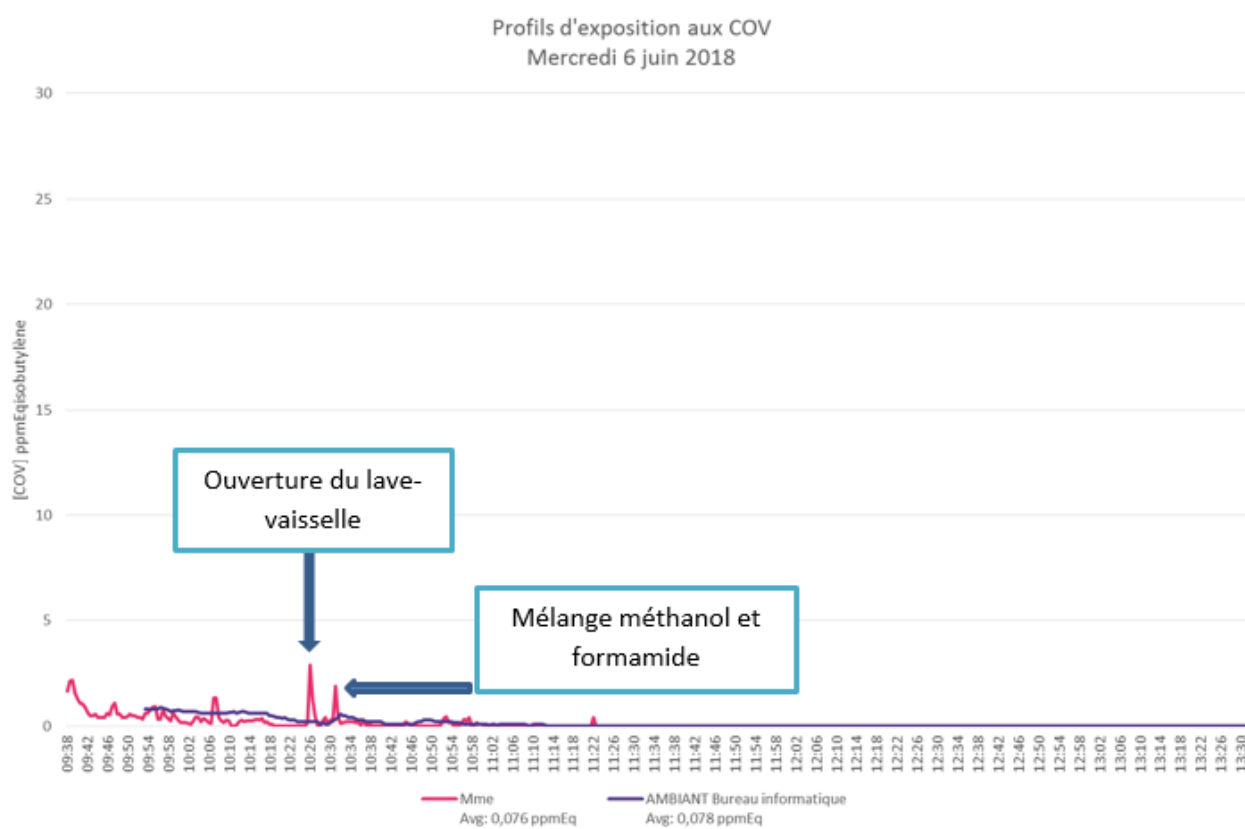
L'analyse de l'évolution de la concentration en COV dans l'ambiance de travail montre une élévation progressive de celles-ci au cours de la journée, étroitement liée au lancement de l'analyse à l'éther de pétrole. Cette accumulation progressive reflète un manque de renouvellement d'air au moment de l'analyse.

➤ Profils d'exposition du jour 2 : mercredi 6 juin 2018

Des mesures de concentration en COV sont réalisées à l'aide d'un détecteur PID TOXIRAE PRO PID (10,6EV) :

- Réalisation de **mesure de la concentration en COV dans l'ambiance de travail** au niveau du bureau administratif (réf. PID G0210002R2)
- Réalisation d'un **profil d'exposition individuel** pour la technicienne de laboratoire (réf. PID G0210057N4). L'appareil est positionné dans la zone respiratoire de la technicienne.

Grappe 2 : Mesures de la concentration en COV du mercredi 6 juin 2018



La réalisation de profils d'exposition est couplée à une analyse de l'activité afin de corréliser le graphique avec les manipulations réalisées.

Tableau 11 : Analyse d'activités Jour 2

Analyse d'activité	
10h20	Manipulation d'acide chlorhydrique Port de gants de protection contre les agents chimiques à longues manches en nitrile
10h24	Ouverture du lave-vaisselle
10h28	Mélange Méthanol Formamide En commençant par le méthanol puis le formamide Port du masque bicartouche ABE1 et de gants en nitrile Touch N Tuff ®
10h38	1 ^{er} Echantillon introduit dans le Karl Fisher Port du masque bicartouche ABE1 et des gants en nitrile
10h52	Analyse au chloroforme Lancement de la pompe pour le prélèvement de 15 minutes du chloroforme Sur la paillasse, pas de manipulation sous hotte. Port du masque bicartouche ABE1 et des gants en nitrile
11h07	Fin de l'analyse au chloroforme Puis arrêt de la pompe.
15h00 15h35	Fin des prélèvements et arrêt des pompes

Dans les conditions de travail observées le mercredi 6 juin 2018, l'analyse du profil d'exposition de la technicienne de laboratoire ne met pas en évidence l'existence de réelles phases d'exposition à l'**exclusion du chloroforme** qui n'est pas détecté par le PID. Néanmoins, des pics d'exposition de faible intensité sont observés au moment de l'utilisation du Karl-Fisher et on note un pic d'exposition corrélé à la manipulation du méthanol et du formamide par transvasement.

Contrairement au profil d'exposition du jeudi 5 avril 2018, nous ne notons pas d'accumulation progressive des polluants au cours de la journée ; ceci pouvant probablement s'expliquer par l'absence d'utilisation ce jour de solvants volatils tels que l'éther de pétrole ou l'essence A.

PARTIE 3 : DISCUSSION ET PLAN D'ACTION POUR LA PREVENTION DES RISQUES CHIMIQUES

I. Interprétation des résultats et caractérisation des risques.

1) Interprétation des résultats

Dans un premier temps, l'étape **d'identification des dangers** a contribué à dépister la présence de produits CMR au laboratoire dont le chloroforme et le formamide, faisant tous deux partie de la famille des solvants. Parmi les solvants présents au laboratoire, on remarque également l'essence A et l'éther de pétrole, utilisés lors des analyses du jeudi 5 avril 2018.

Dans un second temps, **l'analyse des conditions d'exposition**, aux travers d'observations du poste et d'échanges oraux avec le personnel, a révélé des dysfonctionnements concernant les mesures organisationnelles, la ventilation et la protection individuelle.

Dans un troisième temps, les **résultats de la métrologie atmosphérique**, réalisés le jeudi 5 avril et le mercredi 6 juin 2018, au laboratoire de contrôle qualité, ont permis de mettre en évidence une exposition respiratoire de la technicienne de laboratoire aux vapeurs de solvants, lors de certaines manipulations, notamment celles impliquant l'éther de pétrole, l'essence A et le chloroforme.

La quantification du chloroforme a révélé une forte probabilité de dépassement de la VLEP. En d'autres termes, le non-dépassement de la VLEP du chloroforme ne peut pas être garanti au cours de l'année. En revanche, la quantification du formamide n'a révélé qu'une exposition respiratoire limitée voire nulle.

Cependant, le faible nombre de technicien et de nombre de jour de mesures posent des problèmes quant à la représentativité des résultats. Il est nécessaire de valider les résultats en répétant les mesures sur plusieurs journées et de mettre en place un suivi régulier des concentrations atmosphériques de chloroforme et de formamide mais aussi des autres substances, si cela est possible.

L'absence d'études disponibles sur l'exposition professionnelle au chloroforme ou au formamide en laboratoire dans la littérature scientifique, ne permet pas de pouvoir comparer nos résultats.

En l'absence de données pertinentes, nous n'avons pas réalisé de bio métrologie dans le cadre de notre étude. Nous développerons dans la partie II.6, le principe de la bio métrologie et du suivi biologique des salariés.

La démarche d'évaluation des risques, réalisée au laboratoire de contrôle qualité, montre que la technicienne de laboratoire et ses collaboratrices sont susceptibles d'être exposées aux solvants et à leurs vapeurs lors de la réalisation de certaines analyses, dont certaines mettent en jeu des agents CMR.

2) Risques liés à la manipulation de solvants

On distingue donc trois types de risques chimiques liés à la manipulation de solvants :

- Le risque respiratoire
- Le risque cutané
- Le risque d'ingestion

Le **risque respiratoire** demeure le risque majoritaire de par l'inhalation de vapeurs de solvant dont les sources peuvent être nombreuses et diverses.

Si le **risque cutané** est difficilement appréhendable et quantifiable en l'absence de bio métrologie de confirmation, il n'en demeure pas moins qu'il est à considérer. Ceci est d'autant plus valable en raison de la présence de solvants chlorés et de formamide.

Le **risque par ingestion** est à considérer en cas de port de mains souillées à la bouche (onychophagie, tabagisme, prise de repas...)

Dans notre étude, les transvasements manuels (formamide, méthanol et chloroforme) sont des manipulations à **risque d'exposition cutanée** (projections, déversements) mais également **respiratoire**. Les analyses qualité utilisant l'éther de pétrole et l'essence A présentent un **risque d'exposition respiratoire** aux vapeurs de solvants principalement.

Les **fréquences** de réalisation des analyses utilisant le chloroforme et le formamide sont assez importantes (2 à 3 analyses de 1 à 15 minutes, 1 à 3 fois par semaine), de même que les **quantités** utilisées mensuellement. Ces données sont à prendre en considération dans l'analyse du risque.

Enfin, les **expositions simultanées** à plusieurs substances chimiques potentiellement dangereuses pour la santé sont fréquentes en laboratoire. C'est pourquoi, l'INRS a mis à disposition un logiciel, MiXie France, permettant d'évaluer le potentiel additif ou non de substances chimiques, à partir de données atmosphériques et de situer les niveaux

d'exposition cumulés par rapport aux VLEP. Ainsi, il est possible d'évaluer les risques liés aux **expositions multiples aux solvants** en laboratoire. Néanmoins, il est nécessaire d'obtenir des données issues de prélèvements atmosphériques et que la substance soit référencée dans la base de données MiXie. Actuellement, seules les substances soumises à une VLEP 8 heures sont insérées dans la base de données. [32]

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé ce logiciel mais il s'avère que le formamide n'est pas référencé dans la base de données MiXie.

Il serait intéressant que des études scientifiques soient réalisées sur les multi expositions aux solvants organiques de manière à pouvoir comparer les résultats des multi expositions de notre étude à ceux de la littérature scientifique.

3) Risques liés à la manipulation d'agent CMR

Toute exposition à un produit CMR est considérée comme dangereuse pour la santé : en effet, certains de ces agents, même avec de très faibles niveaux d'exposition, ont des effets cancérigènes mutagènes ou reprotoxiques.

D'après l'INRS, ces effets sont actuellement considérés comme des **effets dits à seuil**. Ils ne surviennent qu'au-delà d'un certain niveau d'exposition. [33]

Dans le cadre de cette étude, les salariés sont susceptibles d'être exposés à des agents CMR de catégorie 1B, notamment avec le produit **HYDRANAL-FORMAMIDE**; et de catégorie 2, notamment avec le **CHLOROFORME**.

Par conséquent, le formamide est soumis à la réglementation relative aux dispositions spécifiques applicables aux agents CMR de catégorie 1A et 1B.

Quant au chloroforme, il est soumis aux dispositions applicables aux ACD. Toutefois, par mesure de prévention, il peut être recommandé de suivre les mêmes dispositions réglementaires que le formamide.

Lorsqu'un risque d'exposition à un agent CMR de catégorie 1A ou 1B a été mis en évidence lors de l'évaluation des risques, il est **obligatoire de supprimer ou de substituer** cet agent ou l'opération qui le génère, chaque fois que c'est techniquement possible.

Cette démarche de substitution et/ou de suppression doit être considérée comme prioritaire.

Lorsque ni la suppression ni la substitution ne sont possibles en l'état des connaissances, il faut envisager d'autres mesures de prévention destinées à réduire autant que possible les expositions au risque cancérigène :

- Travail en système clos
- Limiter le nombre de personnes exposées et la coactivité
- Mise en place d'autres mesures de protection collective (captage à la source, encoffrement, mécanisation de certaines opérations)
- Et lorsque toutes les autres mesures d'élimination ou de réduction des risques s'avèrent insuffisantes ou impossibles à mettre en œuvre, alors mise en place d'équipements de protection individuelle.

Toutes les actions conduites doivent être accompagnées d'une formation et d'une sensibilisation du personnel exposé aux agents CMR.

Les femmes enceintes ne peuvent être maintenues à un poste susceptible de les exposer à un agent toxique pour la reproduction.

L'objectif à atteindre est la réduction des différents risques liés à la manipulation de solvants et d'agents CMR par la mise en application de mesures de prévention adaptées.

Dans notre étude, la réduction de l'exposition respiratoire aux vapeurs de solvants doit constituer un des objectifs de prévention prioritaires.

En conclusion, les axes de réflexion se porteront sur :

- Les dispositions réglementaires spécifiques applicables aux agents CMR
- L'efficacité de la ventilation générale
- La nécessité d'un système adéquat de captage des émissions de vapeurs à la source
- La pertinence de l'utilisation des EPI par la technicienne de laboratoire
- La mise en place de mesures de prévention organisationnelle
- La suppression des personnes exposées (auditrices qualité)
- La formation et l'information du personnel

II. Plan d'action pour la prévention des risques chimiques liés aux solvants en laboratoire

1) Supprimer et/ou réduire le risque

a. Substitution et suppression

La prévention la plus efficace est la prévention primaire qui consiste à supprimer ou réduire le risque au minimum notamment avec la suppression des produits/procédés ou la substitution par un autre produit/procédé de mis en œuvre ayant un moindre impact sur la santé des travailleurs ou sur l'environnement. [33]

La suppression des solvants organiques et leur remplacement par un procédé ou une technologie propre lorsque cela est techniquement possible, ou leur substitution par des solvants beaucoup moins toxiques, apparaissent comme des solutions prioritaires notamment [2] :

- Supprimer ou substituer les produits CMR et toxiques
- Substituer si possible les produits en phase solvant par des produits en phase aqueuse ou par des produits moins volatils à pression de vapeur plus faible
- Limiter l'utilisation des produits les plus dangereux
- Ne stocker que les quantités nécessaires
- Supprimer les produits qui ne sont plus utilisés

L'INRS met à disposition des fiches d'aide à la substitution (FAS). Néanmoins, les normes d'analyses à respecter rendent difficiles les substitutions en laboratoire.

Concernant l'obligation de réduire le risque lié à la présence d'agents CMR 1A et 1B, les résultats des recherches infructueuses de substitution de ces derniers doivent figurer dans le document unique d'évaluation des risques. [26]

Si la substitution n'est pas possible, alors on aura recours à des procédés en vase clos.

Dans le cadre de notre étude, la substitution du chloroforme notamment n'est pas envisageable. L'analyse utilisant le formamide et le méthanol est réalisée avec la méthode Karl Fischer. Ce n'est pas un procédé en vase clos, néanmoins cela permet de limiter l'exposition respiratoire et cutanée.

b. Procédés en vase clos

Le travail en vase clos permet de confiner les solvants utilisés et d'automatiser la plupart des tâches. Par conséquent, cela permet ainsi de réduire de manière optimale tout contact entre les opérateurs et les produits solvantés. En laboratoire, les systèmes d'analyse en vase clos sont à privilégier. Toutefois, il est nécessaire de prévoir une maintenance de ces systèmes avec un contrôle rigoureux de l'étanchéité. [33]

Lorsque les procédés en vase clos ne sont pas envisageables alors il est recommandé de mettre en place des dispositifs spécifiques de captage enveloppant (type hotte, sorbonne...) au plus proche des sources d'émission notamment pour l'analyse à l'éther de pétrole et l'analyse utilisant le chloroforme, dans le cadre de notre étude.

L'employeur doit faire en sorte que le niveau d'exposition des travailleurs soit réduit à un niveau aussi bas qu'il est techniquement possible. [26]

Si toutes les solutions précédentes ne sont pas envisageables, alors on aura recours à la protection collective en privilégiant les systèmes de captage à la source.

2) Mesures de protection collective

Un laboratoire est un local à pollution spécifique, où sont effectuées des manipulations susceptibles de dégager des vapeurs de solvants. Il doit donc être équipé d'un système de captage des polluants associé à une ventilation générale assurant le renouvellement de l'air. [34]

a. Ventilation locale

La ventilation locale consiste à capter les polluants au plus près de leur source d'émission, avant qu'ils ne pénètrent dans les voies respiratoires des travailleurs et ne soient dispersés dans toute l'atmosphère du laboratoire.

Pour empêcher une pollution de l'atmosphère de travail au laboratoire et un risque d'inhalation de vapeurs de solvants, on utilise des dispositifs de ventilation, d'encoffrement, et de captage des émanations au plus proche de leur point d'émission de type buses aspirantes, mobiles ou non, tables ventilées ou enceintes ventilées notamment des sorbonnes de laboratoire ou encore des hottes à recirculation appelées aussi ETRAF, Enceinte Pour Toxiques à Recyclage d'Air Filtré. [35]

Le laboratoire n'est pas doté de système de captage à la source des polluants (bras aspirant ou sorbonne de laboratoire). En revanche, il dispose d'une **hotte à filtration avec**

recyclage de l'air utilisé pour les hydrolyses acides. L'air filtré est recyclé dans le laboratoire.

L'INRS recommande, en laboratoire, l'utilisation de **sorbonne sans recyclage de l'air** lorsque des substances CMR sont susceptibles d'être dégagés. De plus, d'après l'INRS, les hottes à filtration ne peuvent pas être présentes dans un local à pollution spécifique sans ventilation mécanique (forcée). [29]

Cette **hotte à filtration avec recyclage de l'air** est donc à proscrire pour les manipulations de chloroforme notamment.

Néanmoins, un captage efficace à la source doit être mis en place. C'est pourquoi, le recours à une sorbonne de laboratoire est indispensable pour les manipulations de chloroforme mais également les manipulations avec l'essence A et l'éther de pétrole.

Une sorbonne sert à protéger les opérateurs des polluants dégagés par les manipulations chimiques au laboratoire. C'est une enceinte équipée notamment d'une paroi frontale vitrée ouvrante et réglable en hauteur, maintenue fermée au cours de l'analyse chimique. Normalement, l'opérateur ne relève la paroi qu'au moment d'intervenir dans le protocole de manipulation. En position fermée, un passage reste libre en partie basse au niveau de la paillasse pour permettre l'entrée de l'air de manière suffisamment intense, homogène et constante. Une arrivée d'air de compensation de l'air extrait par la sorbonne doit donc être prévue dans le laboratoire. L'absence ou l'insuffisance de cet air de compensation risque de diminuer fortement les capacités de protection et par conséquent d'altérer la santé des opérateurs et de leur entourage. [29]

L'efficacité d'une sorbonne de laboratoire repose à la fois sur sa conception, son implantation dans le laboratoire et sur l'arrivée d'air de compensation.

Les sorbonnes sont parfois utilisées comme emplacement de stockage des flacons de produits toxiques ou corrosifs. C'est une pratique à éviter. Une sorbonne est en premier lieu une enceinte de manipulation.

Les dispositifs de **ventilation locale par aspiration à la source** doivent être conçus en respectant les 9 principes suivants [35] :

1. Envelopper au maximum la zone de production des polluants
2. Capturer au plus près de la zone d'émission

3. Placer le dispositif d'aspiration de manière que l'opérateur ne soit pas entre celui-ci et la source de pollution
4. Utiliser les mouvements naturels des polluants
5. Induire une vitesse d'air suffisante au point de captage
6. Répartir uniformément les vitesses d'air au niveau de la zone de captage
7. Compenser les sorties d'air par des entrées d'air correspondantes
8. Eviter les courants d'air et les sensations d'inconfort thermique
9. Rejeter l'air pollué en dehors des zones d'entrées d'air neuf.

La ventilation locale par aspiration à la source à l'aide d'une sorbonne de laboratoire doit être retenue en priorité et en particulier à chaque fois que des vapeurs de solvants sont émises en quantité notable.

b. Ventilation générale

La ventilation des locaux peut être soit **mécanique ou naturelle** par conduits, portes, fenêtres ou autres ouvrants. [35]

La ventilation doit être assurée avec de l'air pris à l'extérieur hors des sources de pollution ; cet air est appelé air neuf.

La ventilation générale opère par dilution des polluants à l'aide d'un apport d'air neuf dans le laboratoire de manière à diminuer les concentrations en substances nocives et toxiques pour les amener à des valeurs aussi faibles que possible.

La ventilation **mécanique** générale doit assurer un renouvellement de l'air en permanence afin de limiter les risques pour la santé, en évitant l'accumulation de vapeurs nocives dans l'atmosphère du laboratoire. L'air neuf est transporté dans le local par un ventilateur de soufflage et extrait du local par un ventilateur d'évacuation. Le réseau de ventilation conduit l'air pollué vers les filtres et épurateurs qui permettent de nettoyer l'air puis de l'évacuer à l'extérieur par rejet dans l'atmosphère. [29]

Enfin, la ventilation générale doit être déterminée de manière à ne pas perturber l'efficacité des systèmes de captage locaux.

Le laboratoire qualité n'est pas doté d'un système de renouvellement de l'air mécanique permettant une arrivée d'air neuf et un rejet de l'air pollué. La ventilation est naturelle par dilution de la pollution dans l'atmosphère de travail.

Une introduction mécanique de l'air neuf serait préférable pour permettre un meilleur contrôle de cet apport et de sa diffusion dans le local et éviter les courants d'air provenant des ouvertures naturelles.

3) Mesures de protection individuelle

Le recours aux équipements de protection individuelle (EPI) ne doit être envisagé que lorsque les mesures d'élimination ou de réduction des risques ainsi que les mesures et équipements de protection collective s'avèrent insuffisantes ou impossibles à mettre en œuvre.

Lorsque l'exposition est de courte durée, en attente d'une protection collective appropriée ou lorsqu'il n'est techniquement pas possible d'installer une ventilation alors le recours à la protection individuelle est nécessaire.

Les EPI doivent être adaptés au risque dont on cherche à se protéger et utilisés correctement par des utilisateurs formés spécifiquement.

L'employeur assure la mise à disposition et l'entretien des équipements de protection individuelle et des vêtements de travail (Art. R.4412-19 du Code du Travail). Les EPI doivent être nominatifs, entretenus et renouvelés régulièrement.

On veillera à :

- L'information et la formation des opérateurs sur le port et le fonctionnement des EPI.
- Port des EPI pour les activités exposantes notamment lors des transvasements manuels, des analyses sans système de captage des polluants.
- Port obligatoire lors de la manipulation ponctuelle des produits CMR en l'absence de protection collective.
- La réflexion autour du stockage et de la mise à disposition des EPI.

a. Protection cutanée et oculaire

La prévention du **risque de contact cutané** et de **projections oculaire** consiste essentiellement à empêcher le contact avec les produits chimiques par le port d'EPI.

Dans le cadre de notre étude, les **blouses de protection** doivent être en fibres difficilement inflammables (coton), résistantes aux solvants, boutonnées complètement et à manches longues. De préférence, des **chaussures** de sécurité fermées sont utilisées. [29]

Des **lunettes de protection** ou **masque facial** sont systématiquement portés. Le port de lentilles de correction est à éviter. En effet, les produits volatils peuvent se dissoudre dans le liquide lacrymal et provoquer des problèmes oculaires importants. De plus, la lentille peut compliquer les premiers soins lors de projections dans les yeux. [29]

Le choix des **gants de protection** est fonction des produits chimiques manipulés, des conditions d'utilisation du produit manipulé et de critères ergonomiques (taille, dextérité). La résistance des gants à un produit chimique dépend de l'épaisseur et du matériau constituant le gant. Des essais de dégradation (gonflement, durcissement, craquelure), de pénétration et de perméation permettent de tester les gants de protection chimique. La durée de protection qu'ils apportent est limitée dans le temps. Les gants jetables fins protègent contre des projections de produits chimiques peu dangereux alors que les gants épais réutilisables assurent une meilleure protection chimique. Les gants de protection doivent obligatoirement posséder le marquage CE. [35] [36]

Le recours à une protection cutanée est indispensable lors de la manipulation de solvants dont le chloroforme et le formamide afin de prévenir la pénétration percutanée des substances chimiques en cas d'éclaboussures, de projections, d'immersion ou de renversement accidentel.

Les **gants de protection chimique** mis à disposition, sont des gants en nitrile jetables et des gants épais en néoprène. Cependant, en fonction de l'agent chimique employé et de l'utilisation de celui-ci, les gants recommandés seront de matières différentes. (Tableau 12).

Tableau 12 : Matières de gants envisageables en fonction de la substance chimique d'après le logiciel ProtectPo [37]

FORMAMIDE	CHLOROFORME	METHANOL	ETHER DE PETROLE
En cas de contact prolongé :	En cas de contact intermittent :	En cas de contact prolongé :	En cas de contact prolongé :
Résistance forte : Butyle Fluoroélastomère Latex Nitrile Néoprène	Résistance moyenne : Fluoroélastomère	Résistance forte : Butyle Fluoroélastomère En cas de contact intermittent : Résistance moyenne : Néoprène	Résistance forte : Fluoroélastomère En cas d'éclaboussures : Résistance faible: Nitrile

Il est donc recommandé d'utiliser des gants adaptés aux produits chimiques utilisés, tout en tenant compte de l'utilisation (immersion, risque de projection) et du confort pour la technicienne de laboratoire.

Les gants en **fluoroélastomère** semblent convenir pour chaque substance, cependant ce sont des gants épais ne permettant pas une bonne dextérité. De plus, ils ont un coût élevé.

Néanmoins, pour la manipulation de chloroforme, ce sont des gants épais de protection chimique en fluoroélastomère qu'il est recommandé d'utiliser.

Les gants en nitriles jetables dont dispose la technicienne de laboratoire devront être changés dès qu'il y a des projections ou éclaboussures de produits chimiques.

b. Protection respiratoire

Lors de la manipulation de solvants provoquant des émissions de vapeurs, le port d'un appareil de protection respiratoire adapté est préconisé, si les mesures de protection collective sont insuffisantes ou en cas d'incident.

La ventilation générale et la ventilation locale du laboratoire qualité ne permettent pas de garantir une protection respiratoire satisfaisante. De ce fait, la technicienne de laboratoire dispose d'un masque à bi cartouches filtrantes type **ABEK classe 1** qu'elle utilise lors des manipulations de solvants dont le chloroforme, le formamide, le méthanol, l'éther de pétrole et l'essence A.

Cependant, la classe 1 de protection respiratoire du masque à cartouche n'est pas adaptée. Dans le cas des solvants, il est recommandé d'utiliser un **masque à cartouches filtrantes ayant un facteur de protection de 2 au minimum**.

En outre, pour la manipulation de **chloroforme**, il est préférable d'utiliser des cartouches filtrantes spécifiques de **type AX** à usage unique, destinées à l'exposition respiratoire aux solvants organiques de point d'ébullition inférieur à 65°C. Ces dernières ne possèdent pas de facteur de protection. [38]

4) Mesures organisationnelles

Nous avons relevé **diverses anomalies organisationnelles** au laboratoire qualité pouvant être à l'origine d'émissions de vapeurs ou de risque d'exposition, notamment :

- Présence d'auditrices qualifiées réalisant du travail administratif dans le laboratoire
- Poubelles non hermétiques contenant des déchets souillés à l'origine d'émission de vapeurs de solvants
- Une mauvaise gestion des déchets (déversement à l'évier)
- Stockage non séparé des ACD et CMR dans une armoire non ventilée
- Signalétique obsolète (notice de poste, risque CMR...)
- Manque d'information des salariés sur l'utilisation et l'entretien des EPI notamment

Les mesures organisationnelles en laboratoire portent sur l'organisation de travail principalement, l'ordre, la propreté et l'hygiène et doivent permettre de gérer le plus rationnellement possible l'activité du laboratoire et de réduire l'exposition aux solvants et à leurs vapeurs. [29]

Pour ce faire, de manière générale, on veillera à [34] [35]:

- Isoler ou éloigner l'opérateur par des systèmes de cloisonnement des opérations polluantes.
- Supprimer la présence d'autres personnes en laboratoire lors des phases les plus exposantes.
- Favoriser une ergonomie de travail en utilisant des accessoires de transvasement (vannes, flexibles...) permettant de limiter le risque de renversement, de transport et la manipulation des agents chimiques.
- Possibilité de mettre les produits les plus dangereux pour la santé en ajout automatique (dispensette).
- Limiter les pertes dues à l'évaporation (fermer les contenants et les poubelles)
- Ne pas encombrer les paillasse, la sorbonne, la hotte à filtration, les sorties de secours
- Ventiler les zones de travail en utilisant les systèmes de ventilation (hottes, sorbonnes)
- Vérifier la compatibilité des filtres de la hotte avec les polluants dégagés. Veiller à changer les filtres régulièrement.
- Contrôler périodiquement les systèmes de ventilation locale (sorbonne, hotte) et générale

- Entretien et nettoyage rigoureusement les matériels avec des produits lessiviels appropriés
- Informer la société de nettoyage des risques présents au niveau du laboratoire et des mesures de protection à prendre.
- Stocker de manière rigoureuse les solvants dans une armoire ventilée, équipée de bac de rétention
- Mettre en place des mesures en cas d'accidents ou d'incidents : (déclenchement des opérations de secours, d'évacuation et de sauvetage)
- Informer sur les mesures d'urgence (nature du danger, précautions, conditions d'interventions, équipement de protection individuelle)

5) Information et formation des salariés

a. Risque chimique et risque lié à la présence de CMR

Le personnel de laboratoire doit être formé et informé sur les risques sanitaires liés à la présence et la manipulation d'ACD, notamment les solvants, et d'agent CMR, en laboratoire et sur les mesures de prévention à adopter.

En effet, le laboratoire qualité dispose **d'ACD et d'agents CMR** dont l'information réglementaire sur leur présence fait défaut. Or, l'accès au laboratoire n'est pas restreint. De plus, la présence de **coactivité** notamment lors des analyses aux solvants est susceptible d'exposer les auditrices qualité aux vapeurs, d'autant qu'elles ne portent pas d'équipements de protection individuelle.

b. Stockage des ACD et CMR

La formation du personnel de laboratoire sur les conditions de stockage des ACD tels que les solvants et des agents CMR est indispensable. En effet, le stockage des solvants présente des risques multiples notamment des risques d'incendie et d'explosion mais aussi des risques d'émanations de vapeurs, de renversement, d'incompatibilités et d'instabilité dans le temps. [35] C'est pourquoi l'aménagement des locaux de stockage doit être adapté. Il est impératif de respecter les règles de stockage suivantes [39] :

- Armoire de stockage ventilée et équipée de bac de rétention
- Récipients bien refermés

- Stockage séparé des produits CMR
- Stockage des quantités les plus faibles possibles et en relation avec le strict besoin de l'activité
- Signalétique concernant le stockage des solvants
- Proscrire le stockage de produits chimiques dans des récipients alimentaires.

Il est important de réduire le nombre de manipulation de produits dangereux, et de limiter les potentiels contacts.

Il est préférable de ne pas laisser les produits CMR sur la pailleuse et de les entreposer dans une zone ventilée dont l'accès est limité.

c. Gestion des déchets

Les déchets souillés de solvants organiques ne doivent pas être rejetés dans le milieu naturel. Il est impératif de prévoir la gestion et la récupération des déchets chimiques et d'éviter le déversement à l'égout.

Ces déchets sont assimilés à des déchets industriels spéciaux et doivent soit être recyclés par distillation soit être détruits par incinération dans des centres de traitement spécialisés avec récupération d'énergie.

Les rejets atmosphériques de vapeurs de solvants sont limités et réglementés dans le cadre de la directive européenne concernant les composés organiques volatils. (Directive COV 1999/13/CE et 2004/42/CE). [3] [35]

d. Hygiène

Il est impératif de rappeler quelques règles relatives à l'hygiène permettant de se prémunir de divers désagréments (irritations peau, yeux, odeurs de solvants) notamment [34] [35] :

- Ne pas boire, manger ou fumer dans les locaux où sont manipulés les solvants
- Se laver les mains avant de boire, manger ou fumer avec une solution faiblement détergente (pour protéger le film lipidique de la peau et limiter les absorptions cutanées). Ne jamais se laver les mains avec un solvant.

- Ranger séparément les vêtements de travail et les vêtements de ville
- Nettoyer régulièrement les blouses de travail surtout lorsqu'elles sont imprégnées de solvants.

e. Sécurité et mesures en cas d'accidents

Des accès à l'eau (fontaines oculaires et lave-œil, douches de sécurité) seront disposés à proximité immédiate des postes de travail. De plus les locaux seront adaptés à la lutte contre l'incendie lié à la présence de solvants (nature, quantité). [34] [35]

Les consignes en cas d'accidents, d'incendie ou d'explosion (N° d'appel d'urgence, conduite à tenir...) doivent être visiblement affichées dans le laboratoire.

Une trousse de premier secours contenant le matériel adapté à la nature des produits chimiques du laboratoire et non périmé doit être mis à disposition du personnel.

Le travail isolé en laboratoire doit être évité dans la mesure du possible. Il est préférable de travailler avec une personne à proximité immédiate qui pourra porter secours ou déclencher une alerte.

6) Suivi médical et surveillance biologique de l'exposition professionnelle

L'exposition d'un salarié à un ACD et/ou une substance CMR, nécessite un suivi médical, biologique et clinique adapté aux effets de ces substances sur la santé, par le médecin du travail.

La bio métrologie est particulièrement utilisée pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle et reflète le niveau de risque réel sur la santé des travailleurs en prenant en compte non seulement les facteurs de variation individuelle mais également toutes les voies d'exposition/absorption ainsi que les modes opératoires de chaque travailleur (par exemple le port d'EPI). Néanmoins, elle est inadaptée pour évaluer l'impact sur la santé d'une exposition aiguë et est facilement perturbée en cas de co-exposition. [35]

Pour être réalisable, la bio métrologie est conditionnée par l'existence d'indicateurs biologiques d'exposition (IBE) que l'on dose après prélèvement dans les urines, le sang, les phanères, les sécrétions ou l'air expiré. L'utilisation d'IBE pertinents permet d'évaluer la dose interne, la dose d'imprégnation réelle du salarié, en comparant leurs dosages avec des valeurs biologiques d'interprétations (VBI) et avec les informations recueillies grâce à la fiche de renseignements médico-professionnelles (FRMP). La bio métrologie permet

d'analyser les effets de la dose effectivement reçue et de conclure sur un niveau d'exposition.

C'est le Médecin du Travail qui est à l'initiative de la prescription, du choix des IBE pertinents en fonction de l'exposition, de sa mise en œuvre, ainsi que du choix du laboratoire accrédité pour l'analyse. Il interprétera ensuite les résultats par comparaison avec les VBI et en fonction des informations recueillies sur l'hygiène, l'alimentation, les habitudes de vie du salarié... La base de données BIOTOX de l'INRS aide dans le choix de l'IBE et sa pertinence et indique quel laboratoire accrédité est en mesure de faire l'analyse.

Ainsi, s'il y a dépassement de ces VBI, le médecin du travail est en mesure d'alerter l'employeur afin de mettre en place des mesures de prévention. Lorsqu'il s'agit d'un CMR, il est en mesure d'arrêter l'exposition du salarié en le soustrayant de son activité jusqu'à ce que des mesures de prévention aient été mises en place.

D'après la base de données BIOTOX de l'INRS, il n'existe pas d'IBE pour le formamide à ce jour, en France ou à l'étranger. En ce qui concerne le chloroforme, il est possible de doser le trichlorométhane sanguin. En revanche, il n'existe pas de valeurs biologiques d'interprétation (VBI) que ce soit en milieu professionnel ou issues de la population générale, en France ou à l'étranger, permettant de conclure sur un niveau d'exposition.

7) Contrôle régulier de l'exposition atmosphérique

L'employeur est dans l'obligation d'assurer un suivi régulier de l'exposition par prélèvement atmosphérique lorsqu'il existe des VLEP réglementaires contraignantes comme valeur de référence. [25] [26]

L'exposition des travailleurs aux solvants en laboratoire sera évaluée périodiquement en vérifiant le respect des VLEP dans l'atmosphère de travail. [35]

III. Conclusions et perspectives

L'objectif de cette étude était de proposer une démarche d'évaluation des risques liés à la manipulation de solvants organiques en laboratoire.

La démarche d'évaluation des risques comprend trois grandes étapes : l'identification des dangers, l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques.

Les résultats de l'évaluation des risques permettent ensuite de mettre en place une démarche de prévention et d'élaborer un plan d'action de gestion et de maîtrise des risques.

Dans le cadre de notre étude, les résultats de l'évaluation des risques réalisée au laboratoire qualité ont permis de mettre en évidence une exposition du personnel aux solvants organiques dont certains sont des agents cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. L'exposition au formamide semble limitée. En revanche, les résultats de l'étude ont révélé une exposition respiratoire aux vapeurs de solvants avec une absence de certitude de non dépassement de la VLEP du chloroforme au cours de l'année.

En conclusion, les résultats obtenus impliquent notamment un manque de ventilation locale et générale du laboratoire, une utilisation non pertinente des EPI mis à disposition et des dysfonctionnements dans l'organisation de travail au laboratoire, en particulier la présence d'autres personnes. Ces différents éléments sont à l'origine d'une exposition du personnel de laboratoire, principalement respiratoire, aux vapeurs de solvants pouvant avoir un impact sur leur santé.

C'est pourquoi, ce mémoire propose des pistes de réflexion sur les mesures organisationnelles, les mesures de prévention collectives et individuelles, ainsi qu'un plan d'action de maîtrise des risques liés à la manipulation de solvants en laboratoire et en particulier à la manipulation de formamide et de chloroforme, agents CMR.

Parmi les différentes mesures préconisées, on citera notamment l'importance de supprimer la présence d'auditrices qualité exposées lors des manipulations de solvants, la nécessité d'installer un système de captage des polluants à la source comme une sorbonne de laboratoire associée à une ventilation mécanique générale, enfin en fonction des mesures collectives et organisationnelles mises en place, la nécessité de réévaluer les EPI mis à disposition (masque à cartouche, gants).

Il est nécessaire de rappeler que c'est à l'employeur de prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé de son personnel sur la base de principes généraux de prévention prévus par le Code du Travail. Il est dans l'obligation de reporter sa démarche d'évaluation des risques chimiques dans le document unique et d'en informer le médecin du travail, le CHSCT, les délégués syndicaux, le personnel. L'employeur a pour responsabilité de mettre en place des mesures de prévention des risques aux ACD et aux substances CMR.

La présence notamment de femmes parmi le personnel de laboratoire exige une extrême prudence quant à l'utilisation d'agent reprotoxique tels que le formamide et le chloroforme.

A l'heure actuelle, les données de la littérature scientifique sont encore insuffisantes concernant les expositions multiples aux agents chimiques dangereux et l'impact sur la santé de l'effet cumulatif de ces expositions. Néanmoins, elles sont à prendre en considération et à ne pas négliger. Dans le cadre de notre étude, il aurait été intéressant de connaître l'effet cumulatif sur la santé de l'exposition aux différents solvants (chloroforme, éther de pétrole, essence A, méthanol, formamide...) mais les limites de la base de données Mixie et des données scientifiques ne permettaient pas d'étudier cet effet cocktail sur la santé.

De plus, les données scientifiques disponibles à ce jour sur les solvants organiques datent pour la plupart des années 70'. Il serait intéressant de réévaluer l'exposition professionnelle aux solvants organiques et notamment au chloroforme et au formamide en laboratoire par le biais d'études scientifiques récentes disposant des moyens scientifiques, technologiques et techniques actuels plus performants.

Enfin, outre les risques chimiques liés à la manipulation de solvants organiques, les risques d'incendie, d'explosion et environnementaux ne sont pas à oublier et sont également à évaluer. Il serait intéressant de réaliser une évaluation de ces risques et de proposer une démarche de prévention et de gestion de ces différents risques en laboratoire de chimie.

Bibliographie

- [1] INRS, *Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004*, ND 2230, 2005.
- [2] BOUST C., *Fiche solvants : Les solvants organiques*, INRS ED 4220, 2004.
- [3] BOUST C., *Fiche solvants : Les hydrocarbures halogénés*, INRS ED 4223, 2004.
- [4] Lauwerys R., *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, 5^e éd. Belgique : Masson, 2007, 1252 p.
- [5] Testud F., *Toxicologie médicale professionnelle et environnementale*, édition ESKA, 2012, 814 p.
- [6] INRS, *Fiche toxicologique n°82: Trichlorométhane*, 2006.
- [7] Centre international de recherche sur le cancer, *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*. Lyon, 1979; 20, 401-427 p.
- [8] Centre international de recherche sur le cancer, *IARC monographs*, Lyon, 1982 ; (Suppl 4) :87-88 p.
- [9] Wennborg H., Bodin L., Vainio H., Axelsson G., Pregnancy outcome of personnel in Swedish biomedical research laboratories. *J Occup Environ Med*. 2000; 42 (4): 438-46.
- [10] Office for Official Publications of the European Communities, European Chemicals Bureau-European Union Risk Assessment Report. Chloroform. Luxembourg 2008: 335 p.
- [11] Committee for Risk Assessment, RAC, *Annex 1. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Chloroform* [en ligne]; ECHA/RAC/DOC N° CLH-o-0000001739-64-01/A1. Echa, 2011. Disponible sur : http://echa.europa.eu/documents/10162/13641/adopted_annex_1_bd_chloroform_en.pdf (consulté le 12.07.2018)
- [12] INRS, *Fiche toxicologique n°285 : Formamide*, 2012.
- [13] ANSES, Rapport d'expertise collective sur le formamide : usages dans les produits de consommation et évaluation des risques sanitaires liés aux jouets en mousse « tapis puzzle », saisine n°2010-SA-0302. France, 2011.
- [14] Fail PA., George JD., Grizzle TB., Heindel JJ., Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod Toxicol*, 1998; 12 (3): 317-32.

- [15] US Department of Health and Human Services, Toxicology and carcinogenesis studies of formamide in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *NTP Technical Report Series TR-541*, 2008.
- [16] George JD., Price CJ., Marr MC., Myers CB. et al., Evaluation of the developmental toxicity of formamide in Sprague-Dawley (CD) rats. *Toxicol Sci*, 2000; 57 (2): 284-91.
- [17] George JD., Price CJ., Marr MC., Myers CB. et al., Evaluation of the developmental toxicity of formamide in New Zealand White rabbits. *Toxicol Sci*, 2002; 69 (1): 165-174.
- [18] Merkle J. et Zeller H., Studies on acetamides and formamides for embryo-toxic and teratogenic activities in the rabbit. *Arzeimittelforschung*, 1980; 30: 1557-1562. (Cité dans Santé Canada, 2009)
- [19] Gleich J., The influence of simple acid amides on fetal development of mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*, 1974; 282 (Suppl): R25. (Cité dans santé Canada, 2009)
- [20] Stula EF. et Krauss WC., Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide type solvents and substituted ureas. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1977; 41 :35-55. (Cité dans Santé Canada, 2009)
- [21] Articles R.4412-61 à R4412-93 du Code du Travail relatifs aux dispositions spécifiques applicables aux agents CMR de catégorie 1A et 1B. Disponible sur : <http://www.legifrance.fr> (consulté le 03.07.2018)
- [22] INRS, *Classification et étiquetage des produits chimiques*. Mise à jour le 01/03/2018. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html> (consulté le 14.08.2018.)
- [23] INRS, *Classification, emballage et étiquetage des substances et mélanges chimiques dangereux*, 2^e éd. INRS ED 982, 2014.
- [24] INRS, *La fiche de données de sécurité*, 2^e éd. INRS ED 954, 2012.
- [25] Articles R.4412-1 à R.4412-58 du Code du Travail 4^e partie Livre 4 titre 1^{er} chapitre 2 section 1 relatifs aux dispositions applicables aux agents chimiques dangereux. Disponible sur : <http://www.legifrance.fr> (consulté le 07.07.2018)
- [26] Articles R.4412-59 à R.4412-93 du Code du Travail 4^e partie Livre 4 titre 1^{er} chapitre 2 section 2 relatifs aux dispositions spécifiques applicables aux agents CMR de catégorie 1A et 1 B. Disponible sur : <http://www.legifrance.fr> (consulté le 08.07.2018)
- [27] INRS, *Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France*, 4^e éd. INRS ED 984, 2016.
- [28] Articles R.4222-1 à R4222-17 du Code du Travail relatifs à l'aération et l'assainissement des lieux de travail. Disponible sur : <http://www.legifrance.fr> (consulté le 10.07.2018)

- [29] INRS, *Sorbonnes de laboratoire*, 2^e éd. INRS ED 795, 2009.
- [30] AFNOR, Norme française NF X 15-211: 2009 relative aux installations de laboratoire. Disponible sur le : <http://www.afnor.org> (consulté le 16.07.2018)
- [31] INRS, *Risque chimique : fiche ou notice de poste*, 2^e éd. INRS ED 6027, 2013.
- [32] INRS, Logiciel MiXie, 2014. Disponible sur :
<http://www.inrs.fr/publications/outils/mixie/calculateur.html> (consulté le 24.08.2018)
- [33] INRS, *Dossier sur les agents chimiques CMR*. Mis à jour le 17.10.2017. Disponible sur :
www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques.html (consulté le 24.08.2018)
- [34] INRS, *Laboratoire d'enseignement en chimie*, 2^e éd. INRS ED 1506, 2015.
- [35] PICOT A. DUCRET J., *Sécurité et prévention des risques en laboratoire de chimie et de biologie*. 3^e éd. Lavoisier, 2014 : 1093 p.
- [36] INRS, *Des gants contre les risques chimiques*, 1^{ère} éd. INRS ED 112, 2003.
- [37] INRS, Logiciel ProtectPo, 2018. Disponible sur :
<https://protecpo.inrs.fr/ProtecPo/jsp/RechercheParSolvant.jsp> (consulté le 24.08.2018)
- [38] INRS, *Les appareils de protection respiratoire : choix et utilisation*, 2^e éd. INRS ED 6106, 2017.
- [39] INRS, *Le stockage des produits chimiques au laboratoire*, 1^{ère} éd. INRS ED 6015, 2007.

Table des matières

Partie 1 : Introduction	6
I. Etat de l'art.....	6
1) Généralités sur les solvants organiques.....	6
2) Le chloroforme.....	9
3) Le formamide.....	12
II. Règlementation.....	15
1) Classification et étiquetage des produits chimiques	15
2) La fiche de données de sécurité.....	15
3) Mesures de prévention des risques chimiques et CMR.....	15
4) Démarche d'évaluation du risque chimique	16
5) Démarche de prévention du risque chimique et élaboration d'un plan d'action	17
6) Réglementation sur les contrôles d'exposition.....	17
III. Objectif de l'étude.....	18
Partie 2 : Démarche d'évaluation des risques chimiques liés aux solvants	19
I. Contexte de l'étude.....	19
1) Présentation du laboratoire.....	19
2) Missions de la technicienne de laboratoire et co activité	20
3) Protection collective	21
4) Protection individuelle.....	22
5) Nettoyage et gestion des déchets.....	23
6) Stockage.....	23
7) Signalétique.....	23
8) Autres.....	24
9) Photos de situation	24
II. Identification et hiérarchisation des dangers	26
1) Recensement des produits	26
2) Dépistage de produits CMR	28
III. Evaluation de l'exposition	29
1) Analyse de l'exposition	29
2) Métrologie atmosphérique.....	31
3) Résultats des prélèvements atmosphériques.....	36
Partie 3 : Discussion et plan d'action pour la prévention des risques chimiques	44
I. Interprétation des résultats et caractérisation des risques.	44

1) Interprétation des résultats	44
2) Risques liés à la manipulation de solvants.....	45
3) Risques liés à la manipulation d'agent CMR	46
II. Plan d'action pour la prévention des risques chimiques liés aux solvants en laboratoire	48
1) Supprimer et/ou réduire le risque	48
2) Mesures de protection collective	49
3) Mesures de protection individuelle	52
4) Mesures organisationnelles	54
5) Information et formation des salariés	56
6) Suivi médical et surveillance biologique de l'exposition professionnelle	58
7) Contrôle régulier de l'exposition atmosphérique	59
III. Conclusions et perspectives	60
Bibliographie.....	62

Glossaire

COV : Composés Organiques Volatils

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

CLP: Classification Labelling Packaging

OR: Odd Ratio

IBE: Indice Biologique d'Exposition

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

ANSES : Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

REACH: Restriction Evaluation Authorization of Chemicals substances

FDS : Fiche de Données de Sécurité

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

ACD : Agent Chimique Dangereux

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

VLCT : Valeur Limite à Court Terme

PID : Détecteur à Photo Ionisation

ECHA : European Chemical Agency

GEH : Groupe Homogène d'Exposition

EPC : Equipement de protection collective

EPI : Equipement de protection individuelle

IBE : Indicateur Biologique d'exposition

VBI : Valeur Biologique d'Interprétation

FAS : Fiche d'Aide à la Substitution

ETRAF : Enceinte Pour Toxiques à Recyclage d'Air Filtré.

FRMP : Fiche de Renseignements Médico-Professionnelle

Lucile PETILLON

EVALUATION ET PREVENTION DES RISQUES CHIMIQUES LIES A L'EXPOSITION AUX SOLVANTS ORGANIQUES EN LABORATOIRE

Les solvants organiques sont largement utilisés en laboratoire de chimie et d'analyse. Leurs dangers sur la santé sont bien connus : ils sont notamment irritants et déprimeurs du système nerveux central. Certains solvants organiques sont cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR). L'objectif de notre étude est de proposer une démarche d'évaluation des risques chimiques dans un laboratoire de contrôle qualité de matières premières afin d'élaborer un plan de prévention et de gestion des risques liés à la manipulation de solvants organiques et notamment de chloroforme et de formamide, deux agents CMR. Dans le cadre de notre étude, nous avons réalisé des mesures atmosphériques des concentrations en chloroforme et formamide associées à la réalisation de profils d'exposition aux composés organiques volatils (COV). Les résultats mettent en évidence une exposition respiratoire aux vapeurs de solvants et notamment aux vapeurs de chloroforme. En revanche, l'exposition respiratoire au formamide semble limitée. Les résultats de notre évaluation permettent de caractériser les risques liés aux solvants en laboratoire et de mettre en place des mesures organisationnelles, des mesures de prévention collective et individuelle.

Mots clés : **solvants, chloroforme, formamide, évaluation, prévention, risque chimique**

The organics solvents are amply used in chemistry and analytical laboratories. Their health hazard are so well known: they are especially irritants and central nervous system depressant. Some organics solvents are carcinogen, mutagenic and reprotoxic (CMR). The aim of our study is to propose an assessment process of chemical risks in quality control laboratory of raw materials, in order to elaborate a prevention plan and a risk management related to organics solvents handling and especially chloroform and formamide, two CMR agents. As part of our study, we realized atmospheric measurements of chloroform and formamide concentrations associated with volatile organic compounds (VOC) exposure profiling. The results highlight a respiratory exposure to solvents vapors and especially chloroform vapors. Moreover, the respiratory exposure to formamide appears limited. Taken together, the results of our assessment make it possible to characterize solvent-related risks in laboratory and to put in place organizational measures, collective and individual prevention measures.

Key-words: **solvents, chloroform, formamide, assessment, prevention, chemical risk**