

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017-2018

### **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 28 septembre 2018 à Poitiers  
par **Madame Clémence LEFEVRE**

**Dépistage du syndrome psycho-organique en lien avec une exposition  
professionnelle au n-hexane dans une entreprise de fabrication du caoutchouc :  
étude sur une population de 53 salariés.**

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Michel DRUET-CABANAC

**Membres** : Madame le Professeur Isabelle BALDI

Monsieur le Professeur Jean-Marc SOULAT

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Hélène RUCK





*Le Doyen,*

Année universitaire 2017 - 2018

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE**

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)  
ALLAL Joseph, thérapeutique  
BATAILLE Benoît, neurochirurgie  
BRIDOUX Frank, néphrologie  
BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie  
CARRETIER Michel, chirurgie générale  
CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire  
CHRISTIAENS Luc, cardiologie  
CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation  
DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation  
DEBIAIS Françoise, rhumatologie  
DROUOT Xavier, physiologie  
DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie  
FAURE Jean-Pierre, anatomie  
FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation  
FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique  
GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique  
GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie  
GILBERT Brigitte, génétique  
GOMBERT Jean-Marc, immunologie  
GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques  
GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale  
HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques  
HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire  
HOUETO Jean-Luc, neurologie  
INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale  
JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes  
JABER Mohamed, cytologie et histologie  
JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie  
KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)  
KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale  
LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire  
LELEU Xavier, hématologie  
LEVARD Guillaume, chirurgie infantile

LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie  
LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie  
LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)  
MACCHI Laurent, hématologie  
MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)  
MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)  
MEURICE Jean-Claude, pneumologie  
MIGEOT Virginie, santé publique  
MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique  
MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation  
NEAU Jean-Philippe, neurologie  
ORIOU Denis, pédiatrie  
PACCALIN Marc, gériatrie  
PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique  
PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire  
PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique  
PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique  
RICHER Jean-Pierre, anatomie  
RIGOARD Philippe, neurochirurgie  
ROBERT René, réanimation  
ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales  
ROBLOT Pascal, médecine interne  
RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie  
SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique  
SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie  
SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie  
TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale  
THIERRY Antoine, néphrologie  
THILLE Arnaud, réanimation  
TOUGERON David, gastro-entérologie  
TOURANI Jean-Marc, cancérologie  
WAGER Michel, neurochirurgie

### ***Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers***

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (**mission 09/2017 à 03/2018**)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### ***Professeur des universités de médecine générale***

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

### ***Maître de conférences des universités de médecine générale***

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité de 10/2017 à 01/2018**)

### ***Professeurs associés de médecine générale***

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

### ***Maîtres de Conférences associés de médecine générale***

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

### ***Enseignants d'Anglais***

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- SIMMONDS Kevin, maître de langue étrangère

### ***Professeurs émérites***

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

### ***Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires***

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## Remerciements

Au Docteur Hélène RUCK, merveilleuse directrice de thèse, pour l'encadrement de cette thèse, votre aide et votre soutien sans faille, pour tout ce que vous m'avez appris. J'ai toujours dit et je maintiens, quand je serai grande, je veux être comme vous.

Au Professeur Michel DRUET-CABANAC, pour nous avoir récupérés in-extremis dans votre giron, pour votre accompagnement et vos précieux conseils.

Aux Professeurs Isabelle BALDI et Jean-Marc SOULAT, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de vous occuper des internes de Poitiers.

Au Docteur Dominique MARMIN et son équipe, pour le temps et l'énergie consacrés, pour votre bonne humeur, vous m'avez appris bien plus que vous ne pouvez l'imaginer.

Au Docteur Mireille CHEVALIER, merci pour votre bienveillance et l'expérience et le savoir transmis, j'espère en faire bon usage.

Aux Professeur Hervé DUPONT et Daniel LEGARS de l'université de Picardie Jules Verne, pour avoir su récupérer une externe au bord de la noyade, je vous dois toute la suite.

A mes parents, éternels co-lutteurs, je ne pourrais jamais vous rendre ce que je vous dois dans tous les domaines.

A Clément, mon pilier central, à Sophie et Pauline, Ruben, Sabine, à mes valeureux co-internes, et Lenny, Lilas, et Dodo bien sûr.

# Table des matières

Liste des abréviations .....	1
Liste des figures .....	2
Liste des tableaux .....	3
<b>I. Introduction.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Industrie du caoutchouc.....</b>	<b>4</b>
1.1 Historique.....	4
1.2 Processus de fabrication .....	5
1.3 Dangers et risques .....	5
<b>2 Toxicologie des solvants .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Notions générales de toxicologie .....</b>	<b>7</b>
2.1.1 Voies de pénétration dans l'organisme .....	7
2.1.1.1 Absorption pulmonaire par inhalation .....	8
2.1.1.2 Absorption percutanée.....	8
2.1.1.3 Absorption digestive .....	9
2.1.2 Mécanismes de toxicité.....	9
2.1.2.1 Toxicité aigue.....	9
2.1.2.2 Irritation/corrosion .....	9
2.1.2.3 Sensibilisation respiratoire ou cutanée .....	10
2.1.2.4 Produits cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques .....	10
<b>2.2 Solvants organiques .....</b>	<b>12</b>
2.2.1 Définition / classification.....	12
2.2.1.1 Définition .....	12
2.2.1.2 Classification.....	12
2.2.2 Voies d'absorption et toxicocinétique.....	14
2.2.3 Manifestations aiguës dues à une forte exposition aux solvants.....	15
2.2.4 Manifestations de l'exposition chronique aux solvants.....	17
2.2.5 Syndrome psycho organique et encéphalopathie toxique chronique .....	18
2.2.6 Règlementation, surveillance et maladies professionnelles.....	20
2.2.6.1 Règlement CLP .....	20
2.2.6.2 Surveillance de l'exposition .....	22
2.2.6.3 Reconnaissance en maladie professionnelle .....	27
<b>2.3 Cas du n-hexane .....</b>	<b>29</b>
2.3.1 Propriétés physico-chimiques et toxicocinétique .....	30
2.3.2 Classification et règlementation.....	31
2.3.3 Dangers et risques.....	31
2.3.4 Maladies professionnelles.....	33
<b>3 Description de l'entreprise étudiée.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Processus de production .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Solvant utilisé.....</b>	<b>37</b>
<b>4 Objectifs de l'étude .....</b>	<b>39</b>

4.1	Objectif principal .....	39
4.2	Objectifs secondaires .....	39
<b>II.</b>	<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>39</b>
1	Population de l'étude .....	39
2	Critères d'inclusion et d'exclusion .....	40
2.1	Critères d'inclusion .....	40
2.2	Critères de non inclusion.....	40
2.3	Critères d'exclusion .....	40
3	Déroulement de l'étude .....	41
4	Questionnaires utilisés.....	41
4.1	Euroquest-10 (EQ10) .....	41
4.2	Le questionnaire Euroquest .....	42
4.2.1	Description .....	42
4.2.2	Utilisation pour déterminer la prévalence des syndromes psycho organiques.....	43
4.2.3	Utilisation pour établir la base du suivi des salariés.....	43
4.3	Le questionnaire AUDIT .....	44
5	Calcul du taux de prévalence.....	44
<b>III.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>45</b>
1	EQ10.....	45
2	Euroquest .....	46
3	Taux de prévalence .....	49
4	Calcul des scores par domaine du questionnaire Euroquest.....	49
<b>IV.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>51</b>
1	Validité interne.....	51
2	Validité externe .....	55
3	Perspectives.....	56
<b>V.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>58</b>
	<b>ANNEXE 1 : Classifications OMS et de Raleigh des DMOC. ....</b>	<b>59</b>
	<b>ANNEXE 2 : Classes de danger pour la santé selon le règlement CLP.....</b>	<b>60</b>
	<b>ANNEXE 3 : Tableau n°84 des maladies professionnelles .....</b>	<b>63</b>
	<b>ANNEXE 4 : Questionnaire Euroquest en version française .....</b>	<b>64</b>
	<b>ANNEXE 5 : Questionnaire EQ10 .....</b>	<b>69</b>
	<b>ANNEXE 6 : Questionnaire AUDIT.....</b>	<b>70</b>
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>72</b>
	<b>Résumé et mot-clés .....</b>	<b>76</b>
	<b>Serment.....</b>	<b>75</b>

## Liste des abréviations

ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AUDIT	Alcohol Use Disorders Test
CHSCT	Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLP	Classification Labelling Packaging
CMR	Cancérogène – Mutagène – Reprotoxique
DMF	Diméthylformamide
DMOC	Désordres Mentaux Organiques Chroniques
EPI	Equipement de Protection Individuelle
EQ10	Euroquest-10
FDS	Fiche de Données de Sécurité
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MBT	2-mercaptobenzothiazole
MTBE	Méthyl t-Butyléther
NSC-60	Neurotoxicity Symptom Checklist
OMS	Organisation Mondiale De La Santé
ONAP	Observatoire National Des Asthmes Professionnels
PNF	Psychological-Neurological Questionnaire
ppm	Partie Par Million
RA	Régime Agricole
REACH	Registration, Evaluation, Authorization & Restriction of Chemicals
RG	Régime Général
SGH	Système Général Harmonisé
SUMER	Surveillance Médicale des Expositions des salariés aux Risques professionnels
THF	Tétrahydrofurane
VLB	Valeur Limite Biologique
VLCT	Valeur Limite de Courte Durée (= VLE)
VLE	Valeur Limite d'Exposition (= VLCT)
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VLEP-8h	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle sur 8 heures (= VME)
VME	Valeur Moyenne d'Exposition (= VLEP-8h)

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Pictogrammes d'avertissements issus du SGH .....	22
<b>Figure 2</b> : Les calendres entre les rouleaux desquels la matière sortant du mélangeur passe pour être aplatie et chauffée. ....	34
<b>Figure 3</b> : Les feuilles de caoutchouc sont mises à refroidir sur des palettes.....	35
<b>Figure 4</b> : Répartition des effectifs dans l'atelier de production selon le poste occupé. ....	35
<b>Figure 5</b> : L'opératrice au poste d'encollage verse la colle résultant du mélange Solane Heptane / caoutchouc sur les feuilles découpées et l'étale. ....	36
<b>Figure 6</b> : Le solvant est disposé à portée de main de l'opérateur dans un pot dans lequel il trempe son éponge pour nettoyer la pièce de caoutchouc en cours de montage.....	37
<b>Figure 7</b> : Répartition des questionnaires en fonction du nombre de symptômes présentés en distinguant les questionnaires considérés comme positifs (trois symptômes ou plus) et les questionnaires négatifs (moins de trois symptômes).....	45
<b>Figure 8</b> : Répartition des résultats des questionnaires EQ10. ....	46
<b>Figure 9</b> : Variations des réponses aux dix questions concernant la mémoire et la concentration entre les questionnaires EQ10 et Euroquest.....	48
<b>Figure 10</b> : Répartition des symptômes de troubles de la mémoire, de la concentration et de l'humeur présentés par les salariés. ....	48

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Nombre de maladies professionnelles déclarées au titre de chaque tableau et ayant donné lieu à un premier versement financier.....	27
<b>Tableau 2</b> : répartition des effectifs de l'entreprise en 2017 .....	34
<b>Tableau 3</b> : Valeurs limites d'exposition professionnelle du Solane Heptane.....	38
<b>Tableau 4</b> : Nombre de salariés présentant un critère d'exclusion pour le diagnostic de syndrome psycho-organique du à l'exposition professionnelle aux solvants. ....	46
<b>Tableau 5</b> : Nombre de symptômes signalés par chaque salarié dans chacun des domaines de symptômes du questionnaire. ....	47
<b>Tableau 6</b> : Age, ancienneté et poste occupé dans l'entreprise des cinq salariés.....	49
<b>Tableau 7</b> : Scores calculés par domaine pour chaque salarié et moyenne des réponses pour chaque domaine. ....	50

# **I. Introduction**

## **1 Industrie du caoutchouc**

La production mondiale de caoutchouc naturel est de près de 12 millions de tonnes par an (11.9 millions en 2013). Le caoutchouc naturel représentait en 2017 46% du marché du caoutchouc, le reste étant du caoutchouc synthétique fabriqué à partir du pétrole. La consommation mondiale de caoutchouc était de 28.4 millions de tonnes en 2017, dont 70% utilisés dans le secteur du pneumatique (1).

### **1.1 Historique**

Au XVème siècle, les Européens découvrent l'utilisation que les peuples des Amériques font d'une substance qu'ils extraient de certains arbres comme l'hévéa : le latex, une substance liquide, plus ou moins épaisse, généralement blanche, collante et qui coagule à l'air libre en formant un matériau élastique. Ils en fabriquent des balles, des toiles enduites, des torches, moulées sur de l'argile et rendues étanches par la fumée. Les échantillons qu'ils rapportent suscitent un intérêt mitigé, car la substance colle en cas d'exposition au soleil, devient dure et cassante par grands froids et fond à température élevée.

Vers 1770, les gommes à effacer font leur apparition, puis cinquante ans plus tard, les premiers imperméables par un procédé de dissolution du caoutchouc dans un solvant pour imperméabiliser les tissus, invention du chimiste Charles MACINTOSH. La première entreprise de transformation de caoutchouc en France est créée en 1828, qui produit des bretelles et des jarretières avec des fils de caoutchouc. Malheureusement, le marché s'effondre rapidement, les clients étant vite lassés de cette matière collante en été et cassante en hiver.

C'est en 1839 que l'anglais Charles GOODYEAR découvre accidentellement en lançant une balle dans un poêle un procédé qui donne sa consistance souple au caoutchouc : la vulcanisation. La matière est toujours élastique et imperméable, mais est désormais résistante à la chaleur, plus facile à travailler (2).

Trente ans plus tard, l'industrie du caoutchouc a perfectionné la technique et les entreprises se multiplient. Finalement, en 1888, John Boyd Dunlop dépose le brevet pour une nouvelle application prometteuse : le pneumatique.

Le premier brevet pour la fabrication de caoutchouc artificiel sera déposé en 1909 en Allemagne, avec la mise au point de procédés pour reproduire de façon artificielle l'isoprène, principal constituant du caoutchouc naturel, notamment à partir du butadiène, issu du charbon ou de la distillation du pétrole, associé au styrène. En 1960, la production de caoutchouc synthétique rattrape celle de caoutchouc naturel à hauteur de deux millions de tonnes chacune (3).

## **1.2 Processus de fabrication**

Le caoutchouc, qu'il soit naturel ou synthétique, s'utilise presque toujours mélangé à d'autres ingrédients :

- Des charges renforçantes (une substance solide introduite dans un mélange pour en diminuer le coût, améliorer certaines propriétés physiques ou modifier la densité) : le plus fréquemment, on utilise du noir de carbone qui donne sa couleur noire au caoutchouc classique, ou sinon, des silices précipitées, des argiles ou de la craie.
- Des huiles plastifiantes pour rendre le matériau plus souple et plus flexible
- Des agents de protection (ignifugeants par exemple)
- Des pigments ou des colorants
- Le nécessaire à la vulcanisation : incorporation d'un agent vulcanisant (le plus souvent du soufre) au caoutchouc pour le rendre plus élastique, des accélérateurs de vulcanisation...

Les ingrédients sont mélangés entre eux par une machine appelée malaxeur Banbury, qui va en faire une pâte épaisse et collante. A la sortie de la machine, le caoutchouc est passé entre les cylindres chauffés d'un mélangeur afin de finaliser la préparation, laquelle est saupoudrée de soufre pour préparer la vulcanisation. Selon le produit que l'on souhaite obtenir, le caoutchouc une fois refroidi va passer dans une extrudeuse qui va former des boudins, ou dans une calandre pour obtenir des plaques bien lisses et fines.

A partir de ces plaques ou des boudins, on peut par exemple découper les formes désirées selon le produit fabriqué, du pneumatique aux balles en passant par les gants, les préservatifs, les tapis de sol ou les semelles de chaussures. Les cylindres des calendres sont nettoyés au solvant pour éviter tout dépôt qui marquerait les plaques.

Une fois le produit désiré assemblé ou mis en forme, il doit passer à la vulcanisation. Le caoutchouc cru est chauffé ou cuit à la vapeur pour le rendre plus résistant et moins collant.

## **1.3 Dangers et risques**

Dès l'apparition des premières usines de traitement ou de fabrication du caoutchouc au XIX<sup>ème</sup> siècle, un solvant très précis a été utilisé en quantité : le sulfure de carbone. Obtenu par réaction du soufre sur du méthane, le sulfure de carbone, solvant organique incolore et très volatil, permet la vulcanisation du caoutchouc, le soufre supprimant le côté collant.

En 1853, Guillaume DUCHENNE DE BOULOGNE (1806-1975), neurologue, relève plusieurs cas de paralysie apparemment provoquée par l'exposition au sulfure de carbone.

Deux ans auparavant, Anselme PAYEN (1795-1871), un industriel français, notait : « *Les manipulations du sulfure de carbone auraient des inconvénients et même des dangers si on les pratiquait dans des pièces closes. Le carbone vicierait l'air et le rendrait irrespirable* ».

Dans les décennies suivantes, plusieurs mémoires et thèses de doctorat en médecine ont pris pour sujet ces troubles causés par le sulfure de carbone sur la santé des travailleurs des usines de caoutchouc. En 1863, Auguste-Louis DELPECH (1818-1880), un médecin français, écrit :

*« Le plus souvent, le mal débute par de la céphalée et du vertige, par des modifications du caractère qui devient inquiet et irascible ; le sommeil se perd [...] ; il y a des douleurs dans les jointures [...] accompagnées de crampes, de fourmillement, d'un prurit cutané extrêmement pénible. Bientôt surviennent d'autres symptômes plus caractéristiques encore avec une excitation anormale de l'idéation, [...] un affaiblissement notable de la mémoire, un abaissement des facultés intellectuelles avec mélancolie et hypocondrie, et une diminution de la sensibilité qui peut aller jusqu'à l'anesthésie absolue : celle-ci est toujours plus marquée aux mains et aux bras. » (4)*

En 1902, un rapport au Comité Britannique des Substances Dangereuses décrit les troubles survenus dans des fabriques d'imperméables où les ouvriers, pris d'une « condition folle extrêmement violente », se précipitent par les fenêtres de l'usine, entraînant la pose de barreaux sur les ouvertures à l'étage (5).

Un siècle plus tard, le sulfure de carbone n'est pratiquement plus employé comme solvant. Le soufre est ajouté lors du calandrage des plaques de caoutchouc, et la vulcanisation se fait à l'aide d'accélérateurs (par exemple le 2-mercaptobenzothiazole (MBT)). La vulcanisation dégage d'importantes quantités de fumées riches en dioxyde de soufre, qui peuvent provoquer des irritations oculaire, ORL ou trachéobronchique avec un tableau de conjonctivite, rhinopharyngite et toux. Les fumées de vulcanisation sont également riches en nitrosamines volatiles et en hydrocarbures aromatiques polycycliques, cancérogènes avérés aussi retrouvés dans la fumée de cigarette.

L'ajout d'antioxydants dans le caoutchouc vise à éviter son vieillissement prématuré à l'air et à la lumière. Les produits utilisés sont majoritairement des amines aromatiques, notamment la 4-isopropylaminodiphénylamine (IPPD), extrêmement sensibilisante et cause majoritaire des eczémas allergiques au caoutchouc noir. L'allergie peut aussi être due aux accélérateurs de vulcanisation comme le MBT, parfois aux agents de liaison (sels de cobalt). Les dermatoses touchent les ouvriers des secteurs de fabrication du caoutchouc, mais aussi toutes les professions utilisant des vêtements de protection comme les gants, les bottes ou les masques : ouvriers du bâtiment, secteur de la santé, agents de nettoyage, coiffure... (6)

## 2 Toxicologie des solvants

### 2.1 Notions générales de toxicologie

La toxicité est la capacité intrinsèque d'un agent à avoir un effet nocif sur l'organisme. Elle peut se révéler par des manifestations locales ou systémiques, aiguës ou chroniques, et peuvent apparaître à des niveaux de doses très variables selon le produit considéré, qui sera qualifié de très faiblement à très fortement toxique. Certaines substances peu toxiques en cas d'exposition aiguë peuvent avoir des effets très sévères en cas d'exposition prolongée, comme par exemple les fibres d'amiante qui n'ont quasiment que des effets à long terme qui peuvent être gravissimes.

Le danger représente la toxicité potentielle d'une substance, autrement dit son potentiel effet toxique. L'organisme doit être exposé à un danger pour qu'un effet toxique se manifeste.

Le risque, lui, correspond à la probabilité de survenue de l'effet toxique dans certaines conditions d'exposition. A des degrés d'exposition différents, le risque ne sera pas le même pour une même substance. Un produit extrêmement dangereux comme l'éthylène glycol, dont l'ingestion de deux gorgées seulement chez un adulte provoque de graves désordres métaboliques, possède un risque lié à l'exposition professionnelle quasiment nul du fait de l'absence d'absorption systémique dans les conditions normales d'utilisation.

#### 2.1.1 Voies de pénétration dans l'organisme

Pour qu'un effet toxique se manifeste chez un travailleur, celui-ci doit être exposé à un danger toxique. Cet effet peut avoir lieu au point de contact entre l'organisme et le toxique, donnant un effet local, ou être absorbé et donner un effet systémique. L'absorption signifie l'entrée d'une substance dans l'organisme. Ceci inclut le passage à travers la barrière tissulaire, et le transport vers la circulation sanguine.

Classiquement, les principales voies d'absorption des toxiques dans le milieu industriel sont la voie pulmonaire, la voie cutanée et la voie digestive ou gastro-intestinale. Il en existe d'autres, comme les voies parentérales, rencontrées dans les milieux de soins (voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intra-péritonéale), permettant une absorption plus rapide et plus complète.

Tous les toxiques n'ont pas la même voie d'absorption, ni les mêmes effets sur l'organisme. Par exemple, le monoxyde de carbone nécessite une absorption pulmonaire pour produire un effet nocif. Il n'y a pas d'absorption cutanée ou digestive. Le toluène, lui, peut être absorbé dans l'organisme par la voie pulmonaire, cutanée et digestive.

### *2.1.1.1 Absorption pulmonaire par inhalation*

Les poumons sont la voie d'absorption essentielle de petites particules aériennes, des gaz, des vapeurs et des aérosols. Dans la majorité des milieux de travail, il s'agit de la voie d'entrée principale des toxiques, suite à la contamination de l'air par les poussières, les vapeurs, les gaz ou les fumées, notamment les fumées de soudure.

Plusieurs facteurs entrent en considération pour l'absorption pulmonaire. Concernant les particules comme les poussières, les fibres ou les fumées, les caractéristiques physiques comme le diamètre ou la forme vont déterminer l'importance de l'absorption pulmonaire, tout comme l'anatomie de l'arbre respiratoire. La granulométrie des poussières et des aérosols permet d'évaluer la possibilité de l'absorption respiratoire : les particules les plus fines ( $<2.5\mu\text{m}$ ) descendent jusqu'aux alvéoles où elles se déposent ou sont absorbées. Les plus grosses ( $>10\mu\text{m}$ ) s'arrêtent au niveau des muqueuses nasales et oropharyngées et seront en partie dégluties. Celles entre les deux vont se déposer sur la paroi de la trachée et des bronches et seront dégluties par la suite après avoir été remontées par le tapis muco-ciliaire.

Pour les vapeurs ou les gaz, la concentration, la durée d'exposition et la solubilité du toxique dans l'eau sont à considérer. Un gaz très soluble dans l'eau comme le dioxyde de soufre pénètre peu profond dans l'arbre respiratoire et sera absorbé en majorité au niveau du nez par les tissus. Inversement, le monoxyde de carbone, très peu soluble dans l'eau, va pénétrer beaucoup plus en profondeur au niveau des alvéoles et va facilement passer dans la circulation sanguine. On prend également en compte la volatilité d'un liquide pour déterminer à quel point des vapeurs peuvent en émaner et diffuser dans l'atmosphère de travail.

### *2.1.1.2 Absorption percutanée*

La peau constitue une bonne barrière protectrice qui protège l'organisme de nombreuses contaminations (micro-organismes, rayonnement UV...). Elle n'est cependant pas complètement imperméable, notamment au niveau de la base des poils et des pores. De la même manière, il peut y avoir pénétration d'un toxique par une brèche dans la barrière, au niveau d'une plaie.

Certains toxiques peuvent donc pénétrer dans l'organisme à la suite d'un contact, qu'ils soient liquides, solides ou sous forme de vapeurs, si l'opérateur ne porte pas d'équipement de protection approprié. Comme l'absorption pulmonaire, l'absorption cutanée est influencée par certains facteurs, soit individuels (état d'hydratation de la peau, existence de lésions cutanées), physico-chimiques (taille de la molécule constitutive de l'effet toxique, solubilité, pureté du produit), et même anatomiques ; l'absorption n'est pas la même selon l'endroit du corps, la peau du front par exemple absorbe davantage que la peau du dos de la main qui elle-même absorbe mieux que la paume, mais moins bien que la peau de l'abdomen.

Si la couche de kératine contenue dans le derme présente une excellente résistance à la diffusion de la plupart des substances, certaines très liposolubles peuvent s'infiltrer en quantité considérable (par exemple les organophosphorés ou les solvants organiques) et peuvent provoquer une intoxication. L'absorption de vapeurs peut aussi être très importante pour les solvants très volatils et ayant une forte affinité pour l'eau.

#### *2.1.1.3 Absorption digestive*

Sur le lieu de travail, cette voie d'absorption est peu importante comparativement aux deux précédentes. Il s'agit d'ingestion, accidentelle ou volontaire, d'une substance toxique. On peut noter toutefois que des méthodes de travail inadaptées peuvent conduire à des ingestions accidentelles, tout comme de mauvaises habitudes sur le lieu de travail (manger, boire ou fumer dans une atmosphère contaminée).

Les particules inhalées les plus grosses, restant bloquées au niveau du haut appareil respiratoire (trachée, grosses bronches, oropharynx), sont ingérées après avoir été remontées par le tapis muco-ciliaire. En pratique, toutes les substances solubles dans l'eau sont efficacement absorbées par l'appareil gastro-intestinal, absorption facilitée par le pH acide de l'intestin dans le cas de certains toxiques comme les métaux.

### 2.1.2 Mécanismes de toxicité

#### *2.1.2.1 Toxicité aiguë*

Une substance chimique peut avoir des effets toxiques immédiats après contact avec l'organisme. La toxicité aiguë concerne les produits pouvant se révéler de juste nocifs à mortels en cas d'exposition. Il faut distinguer les trois voies d'exposition, la voie orale, la voie cutanée et la voie pulmonaire, selon si le produit se révèle nocif après avoir été ingéré en passant dans le système digestif, s'il provoque des effets toxiques après contact sur la peau ou s'il l'est par inhalation. Par exemple, l'acide fluorhydrique peu toxique par voie orale et par inhalation, mais mortel par voie cutanée.

#### *2.1.2.2 Irritation/corrosion*

L'irritation est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses en contact avec le produit, de gravité variable selon l'organe concerné (rougeur et inflammation cutanée, conjonctivite, bronchoconstriction et œdème pulmonaire, brûlure de la muqueuse des voies digestives en cas d'ingestion). Les produits corrosifs sont ceux qui causent la destruction des tissus vivants et les matériaux comme le bois ou le métal, et provoquent des dommages

irréversibles aux tissus. A titre d'exemple, l'acide nitrique ou la soude caustique (hydroxyde de sodium) sont corrosifs. L'hexane ou le toluène sont légèrement irritants.

### *2.1.2.3 Sensibilisation respiratoire ou cutanée*

Les produits sensibilisants ou allergisants peuvent provoquer une réaction d'hypersensibilité respiratoire ou cutanée induisant des effets indésirables lors des expositions suivantes, suite à une sensibilisation progressive lors de contacts répétés non protégés. Ces réactions peuvent être immédiates à type d'urticaire, de rhinite, d'asthme voire d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique, ou retardées, comme l'eczéma de contact. Certains produits comme les résines époxydiques sont à la fois très irritantes et extrêmement sensibilisantes, une seule exposition causant une brûlure chimique peut suffire à sensibiliser le sujet.

L'eczéma par sensibilisation représente 20% des dermatoses de contact (les 80% restant étant majoritairement des dermatites irritatives dans le cas de dermatoses professionnelles). Une fois le sujet sensibilisé, l'eczéma apparaît dans les 24 à 48h suivantes, devenant rapidement subaigu ou chronique. On peut retrouver plusieurs types de sensibilisations concomitantes, comme par exemple la sensibilisation respiratoire qui accompagne souvent un eczéma de contact.

### *2.1.2.4 Produits cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques*

Les toxiques ayant des effets cancérigènes, mutagènes ou nocifs pour la reproduction ou le développement sont identifiés sous l'appellation CMR (Cancérigène, Mutagène, Reprotoxiques). Un toxique cancérigène a le pouvoir de provoquer l'apparition d'un cancer ou d'augmenter la fréquence d'apparition de celui-ci. L'exposition professionnelle à un agent CMR peut s'associer à des facteurs individuels comme l'hérédité et le mode de vie (tabagisme, consommation d'alcool) pour déclencher une maladie cancéreuse. L'institut de veille sanitaire (INVS) estime à entre 4 et 8% la part des cancers attribuables à une exposition professionnelle (7).

D'après le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), les cancers d'origine professionnelle représenteraient 4% des cancers chez les hommes et 0.5% chez les femmes (8). L'enquête SUMER 2010 rapporte que 2.2 millions de salariés ont été exposés à au moins un toxique cancérigène au cours de la semaine précédant l'étude, soit un salarié français sur dix (9).

Un toxique mutagène induit une mutation, c'est-à-dire une modification de la structure des chromosomes ou de leur nombre. Toutes les mutations n'entraînent pas de manifestations cliniques, d'autant plus qu'il existe des mécanismes de réparation de l'ADN au sein des cellules qui peuvent faire disparaître les mutations qui pourraient apparaître.

Les produits toxiques pour la reproduction ou le développement peuvent altérer la fertilité ou le développement de l'enfant à naître. Ils entraînent des effets soit sur la fertilité (féminine ou masculine), soit sur le développement du fœtus lors d'exposition pendant la grossesse.

### **NB : La classification du CIRC :**

Le CIRC, qui fait partie de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les agents cancérigènes uniquement, en cinq groupes, avec quatre degrés d'appréciation, suffisant, limité, insuffisant ou absence de cancérigénicité :

- Groupe 1 « agent cancérigène pour l'homme » : Le nombre d'agents classés dans ce groupe étaient de 120 au 26 janvier 2018. Ce sont les cancérigènes avérés, ou cancérigènes certains. On retrouve dans ce groupe l'amiante, le benzène, le cadmium, le formaldéhyde, l'éthanol, la silice cristalline, les huiles minérales, mais aussi le tabac, les cabines de bronzages, les virus de l'hépatite B et C, les rayons X et gamma...
- Groupe 2A « agent probablement cancérigène pour l'homme » : Au 26 janvier 2018, 81 agents étaient classés dans ce groupe par le CIRC. Quelques exemples : l'acrylamide, le chloramphénicol, la cisplatine, les anabolisants (stéroïdes androgéniques), le travail posté perturbant le rythme circadien, la viande rouge...
- Groupe 2B « agent peut-être cancérigène pour l'homme » : 299 agents appartiennent à ce groupe au 26 janvier 2018, comme l'acétaldéhyde, l'acétate de vinyle, le café, les fumées de soudage, l'essence, le plomb, les progestatifs, le nickel...
- Groupe 3 « agent inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme » : 502 agents sont recensés dans ce groupe au 26 janvier 2018, par exemple les huiles minérales hautement raffinées, le pétrole brut, le mercure, l'éosine, les sulfites, le thé, le toluène, l'hydrochlorothiazide, la laine de verre d'isolation, le méthotrexate, le cholestérol...
- Groupe 4 « agent probablement pas cancérigène pour l'homme » : On ne retrouve qu'un seul agent dans ce groupe dans la liste établie au 26 janvier 2018, le caprolactame, utilisé dans la synthèse du nylon.

La classification du CIRC, si elle ne prend en compte que le danger de cancérigénicité, a l'avantage d'inclure des activités ou des expositions à des produits qui se sont pas répertoriés par le règlement CLP car n'étant pas des substances ou mélanges chimiques dangereux.

## 2.2 Solvants organiques

### 2.2.1 Définition / classification

#### 2.2.1.1 *Définition*

Par définition, un solvant est une substance ayant le pouvoir de former avec d'autres substances une solution homogène. Ce sont des produits liquides à leur température d'utilisation, volatils et relativement inertes chimiquement (à quelques exceptions près, comme le disulfure de carbone ou certains solvants chlorés qui peuvent libérer de l'acide chlorhydrique), ayant la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans subir d'altération de leur structure chimique et sans modifier chimiquement la substance dissoute.

Il existe plusieurs milliers de solvants, dont une centaine est d'usage courant. Le plus classique étant l'eau, qui forme une solution aqueuse, comme quand on plonge une feuille de thé dans de l'eau chaude. L'eau ne possédant pas la propriété de dissoudre les graisses, elle est inadaptée à de très nombreuses applications industrielles qui préféreront l'usage d'un solvant organique, défini par la présence d'au moins un atome de carbone dans sa formule chimique.

Dans la plupart des applications, le solvant organique joue un rôle transitoire en facilitant un processus ou en réalisant une tâche pour ensuite être évacué du procédé. Ils sont utilisés pour extraire, séparer ou purifier (comme dans l'industrie chimique, pétrochimique, pharmaceutiques ou alimentaire), dissoudre (dégraissage, nettoyage, décapage) et stocker ou transporter sous forme liquide (peinture) des substances généralement insolubles dans l'eau ou pour modifier les propriétés physiques d'un matériau (ex : diluant).

Plus de 28 millions de tonnes de solvants sont utilisées chaque année dans le monde, dont les trois quarts disparaissent par évaporation. Les secteurs d'activité utilisant les solvants sont principalement l'industrie des peintures et des revêtements (46%), les produits pharmaceutiques (9%), les adhésifs (6%), les encres d'imprimerie (6%), les cosmétiques (6%), le nettoyage industriel des métaux (4%), les caoutchoucs et plastiques (4%), les pesticides (2%), et le nettoyage à sec des vêtements (1%). Lors de l'enquête SUMER en 2010, 13.1% des salariés interrogés étaient exposés à un solvant dans le cadre de leur profession (9).

#### 2.2.1.2 *Classification*

On peut classer les solvants organiques dans quatre grandes familles : les hydrocarbures, les solvants halogénés, les solvants oxygénés et les autres solvants (10).

- Les hydrocarbures

Classe de solvants organiques la plus répandue dont la grande majorité utilisée est issue de la pétrochimie, ils sont constitués uniquement de carbone et d'hydrogène. Les hydrocarbures aliphatiques se distinguent par une chaîne de carbone ouverte, droite ou ramifiée. L'hexane, par exemple, est un hydrocarbure aliphatique de formule  $C_6H_{14}$ . A l'inverse, les hydrocarbures cycliques ont une chaîne carbonée fermée (par exemple le cyclohexane). Leurs propriétés physicochimiques sont relativement semblables.

Les hydrocarbures aromatiques (ex le toluène ou les xylènes) contiennent un noyau benzénique, leurs propriétés sont en revanche très différentes des autres hydrocarbures. Ils sont très largement utilisés dans la formulation de peintures industrielles ; en 2005, la moitié des solvants aromatiques étaient utilisés dans la formulation des peintures, des vernis et encres, l'autre moitié en majeure partie dans la formulation de produits agrochimiques (42%) ou les détergents (7%) (11). Le benzène n'est plus utilisé comme solvant industriel mais se retrouve parfois en très faible quantité comme impureté dans d'autres solvants.

- Les solvants halogénés

Ce sont des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes halogénés : chlore (le plus fréquent), fluor, brome, iode. Ce remplacement leur donne des propriétés particulières, notamment d'être souvent ininflammables voire incombustibles. Il s'agit par exemple du tétrachlorure de carbone ou du trichloréthylène. Ils sont insolubles dans l'eau mais sont d'excellents solvants pour de nombreux polymères synthétiques, huiles et graisses minérales, ce qui rend leur utilisation courante dans le dégraissage à la vapeur des surfaces métalliques, mais aussi dans le nettoyage à sec.

- Les solvants oxygénés

Ils contiennent des atomes d'oxygène en plus du carbone et de l'hydrogène. Il s'agit des alcools, des cétones, des esters, des éthers et des éthers de glycol.

- Les alcools comme l'éthanol sont solubles dans l'eau et sont d'excellents solvants pour les résines et les polymères. Ils sont utilisés dans la formulation de détergents, de parfums, de revêtements, d'adhésifs ou d'encres.
- Les cétones possèdent un groupement carbonyle, et sont utilisées dans la formulation de peintures, de laques, et dans les nettoyeurs et les dégraissants industriels, les adhésifs et en extraction. Elles sont très volatiles et inflammables. On connaît principalement l'acétone et la méthyléthylcétone ou butanone.

- Les esters avec leur groupe carboxyle, comme les acétates, sont également très courants dans formulation de peintures, de laques, d'adhésifs ou d'encres.
  - Les éthers, obtenus après déshydratation d'un alcool, sont utilisés comme solvants réactionnels, comme pour le méthyl t-butyléther (MTBE) servant à augmenter l'indice d'octane dans les carburants, ou le tétrahydrofurane (THF). Certains éthers sont utilisés dans des applications spécialisées comme la fabrication de circuits imprimés. Les éthers peuvent poser des problèmes de sécurité en raison de leur tendance à former des peroxydes à haut potentiel explosif.
  - Les glycols ont une double ou triple fonction hydroxyle, sont peu volatils, avec un point d'ébullition très haut et sont très solubles dans l'eau. Le plus connu est l'éthylène glycol, produit très toxique ayant la propriété d'abaisser le point de congélation de l'eau, utilisé comme antigel dans les radiateurs de voiture ou dans les peintures en phase aqueuse. Le propylène glycol, moins toxique, s'utilise dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique, on le retrouve par exemple dans les liquides de cigarettes électroniques et dans la Biafine®.
- Autres solvants

Parmi les autres solvants en dehors de ces trois catégories, on retrouve les hydrocarbures nitrés (nitrométhane, nitrobenzène) utilisés comme solvants de cire, de peintures, de résines ou d'encres, les hydrocarbures azotés (les amines, amides et nitroparaffines) utilisés comme solvant de résines ou dans la fabrication de fibres acryliques ou de cuirs synthétiques, les dérivés soufrés (diméthylsulfoxyde ou le sulfure de carbone, très toxique), et les terpènes comme l'essence de térébenthine ou le limonène utilisé dans des peintures, vernis, insecticides ou parfums.

### 2.2.2 Voies d'absorption et toxicocinétique

La pénétration dans l'organisme des solvants organiques est surtout respiratoire par inhalation de vapeurs, du fait de leur fort caractère volatil. Elle est majorée par l'hyperventilation en cas de travail pénible ou de forte chaleur, et dépend en partie de la température d'utilisation du produit et de sa forme (la pénétration est plus importante sous forme d'aérosol). La fraction du produit qui va traverser la barrière alvéolocapillaire peut varier entre 15 et 90% selon le solvant.

La voie cutanée est souvent associée, notamment en cas de lésions cutanées (par exemple présence d'eczéma), et elle peut être tout aussi importante que la voie pulmonaire avec certains solvants, comme le xylène dont le passage transcutané est majeur. On note aussi des pratiques à risque comme l'habitude de se laver les mains aux solvants dans certaines

professions (garagiste, peintres...). Cette voie cutanée n'est pas exclusive au contact avec le solvant en phase liquide ; elle peut se faire par simple contact avec les vapeurs présentes dans l'air ambiant, par exemple dans le cas d'application de peinture par pulvérisation.

Les solvants pénètrent la barrière cutanée en dissolvant le revêtement cutané lipidique superficiel de la peau, ce qui en outre facilite le passage d'autres substances toxiques. Plus le solvant est liposoluble et plus il pénétrera facilement dans l'organisme par cette voie (particulièrement importante pour les éthers de glycol et donc le xylène, par exemple).

Les solvants ne pénètrent pas par voie digestive, sauf en cas d'absorption accidentelle.

Très lipophiles, ils traversent facilement les membranes cellulaires, notamment le derme et la barrière hémato encéphalique, et vont s'accumuler dans des organes riches en graisse comme le système nerveux central, la moelle osseuse, le foie ou les reins, et pour certains, le système nerveux périphérique ou le cœur. La demi-vie plasmatique est courte, mais très longue dans les tissus adipeux (de l'ordre de plusieurs jours), ce qui peut conduire en cas d'exposition quotidienne à une concentration très importante en constante augmentation, expliquant l'apparition des symptômes neurologiques au bout de plusieurs années d'exposition.

Les solvants pétroliers sont métabolisés pour une part variable de 5 à 95% selon le produit, majoritairement par le foie, parfois aussi par les reins, les muscles ou les poumons. Certains comme le n-hexane ou le toluène sont l'objet d'une oxydation donnant naissance à des métabolites intermédiaires plus réactifs que la molécule de départ. Certains solvants et leurs métabolites sont des inducteurs enzymatiques, potentialisant les effets d'autres molécules, solvants ou médicaments par exemple, d'autres sont inhibiteurs enzymatiques.

L'élimination se fait principalement par voie rénale, sous forme inchangée ou sous forme de métabolites hydrosolubles. Les poumons éliminent les composés volatils (dioxyde de carbone).

### 2.2.3 Manifestations aiguës dues à une forte exposition aux solvants

Elles sont en général dues à une exposition très importante, souvent accidentelle. Les solvants sont peu irritants pour les tissus. Le port de vêtements de travail imprégnés peut causer un érythème, mais une simple projection sur la peau est sans conséquence. En l'absence de rinçage, on peut retrouver des atteintes cutanéomuqueuses à type de dermatite irritative pouvant aller jusqu'à la véritable brûlure, de conjonctivite ou de kératite avec œdème cornéen en cas de projection dans l'œil. Les solvants sont en général peu sensibilisants, à l'exception de l'essence de térébenthine.

Les effets neurologiques d'une exposition aigue intense sont à l'image d'un syndrome ébriornarcotique, avec une sensation d'ivresse, céphalées, vertiges, nausées et vomissements, réversible en quelques heures après éviction. Les manifestations d'excitation euphorique avec sensation de bien-être et d'omnipotence, désinhibition, hallucinations visuelles et auditives sont celles recherchées chez les « sniffeurs de solvants », qui inhalent volontairement des vapeurs directement, sur un coton imbibé ou versé dans un sac en plastique. Si l'exposition est réellement massive et se prolonge dans le temps, des troubles de la conscience vont apparaître avec une somnolence pouvant mener au coma, parfois accompagnée de convulsions. Ce type de situation est typique lors du nettoyage des citernes de mazout, le fond restant dans la cuve générant des taux très élevés de solvants dans la cuve, causant une anoxie accompagnée d'une somnolence qui peuvent être mortelles.

Un épisode ébriornarcotique peut être suivi de l'apparition d'un syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques, une association de symptômes subjectifs (vertiges, nausées, céphalées, lipothymies, paresthésie, sensation d'oppression thoracique), qui surviennent par la suite pour des expositions minimales bien tolérées antérieurement.

Des troubles du rythme ventriculaire peuvent apparaître dans les 48 heures suivant l'inhalation aigue d'une forte dose de solvants, parfois responsable d'un collapsus cardiovasculaire (principalement les solvants chlorés, comme le dichlorométhane ou le trichloréthylène).

Les reins et le foie peuvent également être touchés avec l'apparition d'une hépatite cytolytique ou une hépatonéphrite associant une cytolysse très importante et une tubulopathie aigue oligoanurique qui apparaît dans les 48 ou 72 heures après l'exposition. On retrouve aussi des insuffisances rénales aiguës, soit à diurèse conservée, soit oligoanurique (immédiate, due à une nécrose tubulaire aigue réversible en quelques semaines).

Sur le plan respiratoire, l'inhalation d'une forte quantité de vapeurs de solvant cause une irritation des voies aériennes, un bronchospasme et un œdème pulmonaire lésionnel. Une pneumopathie d'inhalation aux solvants peut apparaître en cas de fausse route, par exemple suite au siphonage d'un réservoir ; les solvants descendant jusqu'aux alvéoles en solubilisant le surfactant déclenchent une réaction inflammatoire sévère et causent une toux suffocante avec dyspnée, douleurs basithoraciques accompagnée d'une fièvre à 38 ou 39°C. Des opacités pulmonaires floconneuses mal limitées apparaissent après 24 ou 48h sur la radiographie de thorax.

Ces effets aigus sont relativement rares, et dus à une très forte exposition à un solvant. Seuls quelques solvants peuvent provoquer des intoxications aiguës graves lors de fortes expositions, comme le tétrachlorure de carbone qui peut avoir un effet hépatotoxique très rapide et très sévère.

#### 2.2.4 Manifestations de l'exposition chronique aux solvants

Du fait de l'accumulation dans les tissus adipeux, une exposition quotidienne aux solvants peut donner après plusieurs années des atteintes parfois irréversibles des organes cibles (12).

Sur le plan cutané, on peut constater une orthokératose (kératinisation anormale de l'épithélium), avec une peau sèche et crevassée, une dermite chronique eczématiforme, ou une kératoconjonctivite chronique. Une atteinte cutanée augmente également la pénétration par voie percutanée d'autres produits toxiques par diminution du pouvoir protecteur de la peau.

On retrouve également des atteintes hépatiques et rénales, avec cytolysse hépatique ou glomérulonéphrite évoluant vers l'insuffisance rénale chronique. Une revue de la littérature de 1986 par BRAUTBAR et WILLIAMS montrait une relation entre la toxicité hépatique des solvants organiques et l'évolution vers la cirrhose pouvant mener au cancer du foie (13).

Des cas de syndrome de Goodpasture (hémoptysie, glomérulonéphrite, anémie et cardiomégalie avec évolution vers l'insuffisance rénale aigue puis chronique) ont été décrits chez des sujets exposés aux solvants sans que le lien ne soit formellement établi (14).

Certains solvants causent également des « effets antabuse », comme le diméthylformamide (DMF), utilisé dans la fabrication des fibres acryliques et des cuirs synthétiques, dont les métabolites sont des inhibiteurs compétitifs de l'aldéhyde déshydrogénase ; d'autres solvants organiques (le benzène ou les styrènes) sont également transformés en métabolites substrats de cette enzyme.

Des cas d'apparition de stéatose hépatique ont été décrits lors d'une forte exposition cumulée aux solvants (15).

Certains solvants sont cancérigènes chez l'animal et suspectés de l'être chez l'homme, comme le formaldéhyde ou l'éthanol, mais seul le benzène est reconnu cancérigène certain pour l'homme, causant principalement des leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes chroniques. Il est le seul à être classé dans la catégorie 1A du règlement CLP.

Les solvants passant la barrière placentaire, on retrouve une augmentation du risque d'avortements spontanés chez les femmes exposées quotidiennement à une forte concentration, et une tendance à l'augmentation du risque de malformations (anomalies du système nerveux central, fentes labiales ou palatines) (16).

Plusieurs études ont montré que l'exposition professionnelle aux hydrocarbures était un facteur de risque de développement d'une connectivite, notamment de sclérodermie, localisée ou systémique, mais sans identifier une famille spécifiquement incriminée. Le mécanisme semble immunotoxique, le solvant ou ses métabolites activant une transcription excessive des gènes du collagène en établissant des liaisons covalentes avec des protéines comme la topoisomérase I, sur un terrain génétique favorisant (17,18).

Une grande majorité des solvants organiques sont neurotoxiques. L'inhalation prolongée de vapeurs d'hydrocarbures (au moins dix ans) peut entraîner des troubles mentaux organiques, initialement décrits dans les années 1970 chez des peintres fortement exposés au white-spirit. Ces troubles seront plus spécifiquement détaillés dans le chapitre suivant.

L'exposition prolongée au n-hexane provoque l'apparition d'une polynévrite sensitivomotrice des quatre membres, fréquente il y a un demi-siècle dans les industries du cuir et de la chaussure utilisant des colles contenant du n-hexane, mais qu'on retrouve encore de nos jours (19). Les dérivés halogénés des hydrocarbures aliphatiques causent également des polyneuropathies ou des neuropathies du nerf trijumeau, et des neuropathies optiques rétrobulbaires.

Des troubles des fonctions visuelles ont également été décrits, avec une baisse de la sensibilité aux contrastes, une altération des potentiels évoqués visuels et une perte de la discrimination chromatique dans l'axe bleu-jaune (à distinguer des dyschromatopsies congénitales dans lesquelles l'axe de confusion est en général rouge-vert), voire de véritables neuropathies optiques infra cliniques (20).

#### 2.2.5 Syndrome psycho organique et encéphalopathie toxique chronique

Les atteintes neurologiques d'une substance chimique, en fonction de la durée de l'exposition et de la dose reçue, passent par six stades de gravité :

- 1 Apparition de symptômes subjectifs réversibles
- 2 Irréversibilité des symptômes subjectifs
- 3 Modifications biochimiques
- 4 Modifications physiologiques avec répercussions psycho-comportementales
- 5 Modifications neurologiques
- 6 Modifications morphologiques

Un produit chimique est considéré comme neurotoxique s'il est susceptible d'induire des dysfonctionnements neuronaux ou des lésions du système nerveux durables aux niveaux 4, 5 et 6 (21). Les principaux solvants neurotoxiques sont les hydrocarbures aromatiques (toluène, xylène), les dérivés halogénés (trichloréthylène, tétrachlorure de carbone...), les dérivés oxygénés (éthanol, acétone...), les dérivés soufrés (sulfure de carbone), les dérivés azotés, les solvants pétroliers comme le white-spirit, les styrènes et le n-hexane.

L'accumulation de solvants dans l'organisme consécutive à une exposition chronique, notamment au niveau du système nerveux central, se traduit au bout de plusieurs années par l'apparition de troubles neurologiques à type de céphalées, de ralentissement psychomoteur, d'asthénie, de troubles du comportement et de problème de mémoire et de concentration.

En juin 1985, l'OMS emploie le terme de désordres mentaux organiques chroniques (DMOC) afin de caractériser ces troubles, répartis en trois stades de gravité (22).

En parallèle, une batterie de tests psychométriques est créée pour en étudier les atteintes cognitives et leur évolution (23).

- **Stade 1 : Syndrome psycho-organique ou syndrome affectif.** Toujours déficitaire, il associe une dépression ou une irritabilité, des troubles du sommeil, de la concentration et de la mémoire, et une perte d'intérêt dans les activités quotidiennes. Souvent mieux repérés par l'entourage que par la personne elle-même, ces symptômes sont complètement réversibles après éviction. Les tests psychométriques sont normaux.

Le diagnostic se pose sur la présence conjointe de deux types de symptômes : des troubles de la mémoire et/ou de la concentration et des troubles de l'humeur (dépression ou irritabilité), associés à une exposition prolongée et/ou intense aux solvants organiques (généralement de dix ans au moins et/ou en cas de dépassement des valeurs limites d'exposition professionnelle) (24).

- **Stade 2 : Encéphalopathie toxique modérée** avec une asthénie importante, une aggravation des troubles de l'humeur, des problèmes de mémoire et d'attention. La réversibilité est variable, et les tests psychométriques montrent des perturbations des fonctions psychomotrices (vitesse, dextérité), de la mémoire à court terme, ainsi que des troubles de l'attention et de l'apprentissage.

- **Stade 3 : Encéphalopathie toxique chronique sévère**, souvent associée à une atteinte neurologique centrale. Les troubles sont en général irréversibles, avec une détérioration des capacités intellectuelles interférant avec les activités sociales et professionnelles, des troubles de la mémoire, de la pensée abstraite, du jugement et d'autres perturbations des fonctions corticales avec modification de la personnalité. Les tests psychométriques montrent des perturbations sévères et irréversibles, et peuvent s'y associer des anomalies des examens électro physiologiques et d'imagerie cérébrale (atrophie cérébrale et cérébelleuse légère corrélée à la durée d'exposition à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (25)).

En octobre 1985 apparaît la classification de Raleigh (voir Annexe 1 : Classifications OMS et de Raleigh des troubles mentaux organiques chroniques), qui reprend les mêmes catégories que celle de l'OMS en divisant le stade 2 en deux sous-parties, séparant les troubles de la personnalité et de l'humeur souvent complètement réversibles et les atteintes neurocomportementales à la réversibilité partielle.

Ces symptômes se retrouvent dans de nombreuses pathologies sans rapport, comme l'exposition à certains métaux lourds, une importante consommation d'alcool, une carence en vitamine B1 ou B12, une hypothyroïdie, un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, une sclérose en plaques ou une démence vasculaire cérébrale. L'imputabilité des troubles est donc parfois très difficile à déterminer.

Tous ces troubles sont liés à une exposition longue et/ou à de très fortes concentrations de solvants. En France, on définit une exposition chronique comme une exposition supérieure à dix ans, mais il faut tenir compte de l'additivité des effets en cas d'exposition à des mélanges, des éventuels dépassements des valeurs limites, de l'intégralité de la carrière du salarié exposé (avec les problèmes de suivi et de recueils des données que cela implique) et des conditions de travail (tout ce qui peut augmenter l'absorption des vapeurs de solvants comme une atmosphère chaude, un travail fortement physique...)

## 2.2.6 Règlementation, surveillance et maladies professionnelles

### 2.2.6.1 *Règlement CLP*

Il existe de nombreuses classifications possibles des produits, mais la plus importante, car étant la seule réglementaire, est la classification européenne déterminée par le Règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging).

Jusqu'en 2009, il existait deux directives européennes relatives à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et préparations dangereuses : la directive du 27 juin 1967 67/548/CEE : DSD pour Dangerous Substances Directive et la directive du 31 mai 1999 99/45/CE : DPD pour Dangerous Preparation Directive. Les produits toxiques y étaient classés en catégories selon leur dangerosité. Concernant les produits cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) par exemple, on distinguait trois catégories : la catégorie 1 concernait les substances ou préparations ayant des effets CMR avérés pour l'homme, la catégorie 2 celles ayant des effets CMR présumés et la catégorie 3 celles ayant des effets CMR suspectés.

Le règlement européen n°1272/2008 du 16 décembre 2008, dit « Règlement CLP », entré en vigueur le 20 janvier 2009, a conduit au remplacement progressif des anciennes directives européennes et de leur classement des produits chimiques du secteur du travail et de la consommation et au remplacement des pictogrammes de danger présents sur les emballages par un Système Général Harmonisé (SGH) international. Le SGH comprend également le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization & Restriction of Chemicals) qui gère depuis 2007 l'enregistrement de nouvelles substances et les autorisations d'exploitation et de mise sur le marché de produits chimiques, en donnant aux industriels qui les produisent la charge de l'évaluation de la toxicité de leurs produits qu'ils transmettent à l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA).

La mise en application et l'utilisation de ce règlement CLP est obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2010 pour les substances, et le 1<sup>er</sup> juin 2015 pour les mélanges, abrogeant définitivement les anciennes directives. Il ne concerne cependant pas les médicaments (humains et vétérinaires), les aliments pour le bétail, les cosmétiques, les additifs alimentaires, ni les produits radioactifs. Il s'agit de la seule classification réglementaire en France, et la seule valable dans le cadre de l'application du code du travail.

Chaque produit chimique est évalué en fonction d'une classe de danger, qui définit la nature du danger auquel expose le produit. Une classe de danger peut être divisée en plusieurs catégories qui permettent de définir l'intensité du danger. A chaque catégorie correspond une mention d'avertissement émanant du SGH, soit « Danger » pour les catégories les plus sévères, soit « Attention ».

Le règlement CLP compte 28 classes de danger :

- 16 classes de danger physique : explosif, gaz inflammable, liquide inflammable, aérosol, comburant, substance corrosive pour les métaux...
- 10 classes de danger pour la santé : toxicité aiguë, par voie orale, cutanée ou par inhalation, corrosion/irritation cutanée, lésions oculaires graves/irritation oculaire, sensibilisation respiratoire ou cutanée, mutagénicité sur les cellules germinales, cancérogénicité, toxique sur la reproduction, toxicité spécifique sur certains organes cibles : exposition unique, toxicité spécifique sur certains organes cibles : exposition répétée, danger par aspiration. (Annexe 2 : Classification et étiquetages des classes de danger pour la santé selon le règlement CLP).
- 2 classes de danger pour l'environnement : dangereux pour le milieu aquatique et pour la couche d'ozone

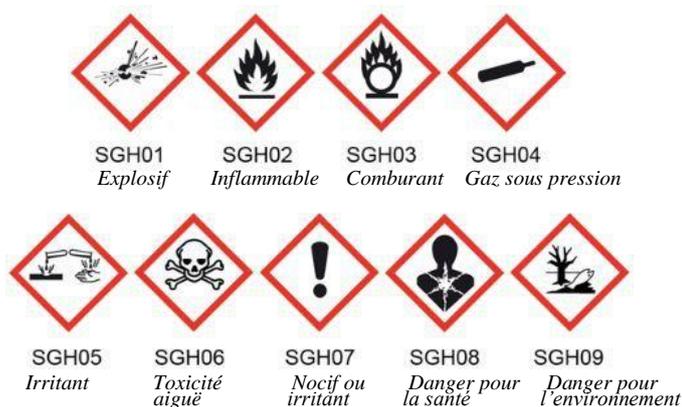
Par exemple, concernant les agents CMR, chaque classe de danger (cancérogénicité, mutagénicité, reprotoxicité) est divisée en deux catégories 1 et 2, la première étant elle-même séparées en deux sous-catégories, la 1A concernant les cancérigènes/mutagènes ou reprotoxiques avérés, la 1B les CMR supposés et la catégorie 2 les CMR suspectés.

Le benzène est classé C1A, M1B ; il a donc un potentiel cancérigène avéré et un potentiel mutagène supposé. Le cadmium est lui classé C1B, M2, R2, soit potentiel cancérigène supposé et potentiels mutagène et reprotoxique suspectés. Le formaldéhyde est classé C1B, M2, le monoxyde de carbone est classé R1A.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et l'application de la loi de modernisation de la médecine du travail, les salariés exposés à des agents CMR définis par l'article R4412-60 du Code du Travail bénéficient d'une surveillance renforcée auprès de la médecine du travail (26).

L'article R4412-60 du Code du Travail définit les agents CMR comme ceux présents dans les catégories 1A et 1B du règlement CLP, et les activités listées par l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes : fabrication d'auramine (colorant jaune, activité n'existant plus en France), travaux exposants aux hydrocarbures polycycliques aromatiques présents dans la suie, le goudron, la poix, la fumée ou les poussières de houille, travaux exposant aux poussières, fumées ou brouillards produits lors du grillage et de l'électroraffinage des mattes de nickel, procédé à l'acide fort dans la fabrication l'alcool isopropylique, travaux exposant aux poussières de bois inhalables, travaux exposant au formaldéhyde.

Le règlement CLP a également modifié l'étiquetage des produits chimiques, remplaçant les anciens symboles noirs sur fond orange par 9 losanges blancs et rouges, à la signification proche, nommés SGH +0 + un chiffre. (fig 1)



*Figure 1 : Pictogrammes d'avertissements issus du SGH (Source : CEE-ONU)*

Les phrases de risque ont également été modifiées, mais on les retrouve sous la forme de « mentions de danger », associées à un code alphanumérique : la lettre H suivie de trois chiffres correspondant à une classe ou à une catégorie de danger. A titre d'exemple, H310 signifie mortel par contact cutané. H411 signifie toxique pour les organismes aquatiques, entraînant des effets néfastes à long terme.

#### 2.2.6.2 Surveillance de l'exposition

L'évaluation des risques liés à l'utilisation de produits chimiques comporte trois étapes : identifier et hiérarchiser les dangers, évaluer l'exposition, et caractériser le ou les risques. Cette évaluation est de la responsabilité de l'employeur et ses résultats sont retranscrits dans le document unique de l'entreprise.

- Identification des dangers des produits chimiques

L'outil principal est l'étiquetage des produits défini par le règlement CLP issu du SGH, les dangers principaux de chaque substance étant indiqués sur l'étiquette. Les pictogrammes, les classes et catégories de danger et les mentions d'avertissement donnent les principales références de la dangerosité du produit.

Les fiches de données de sécurité (FDS) fournissent les renseignements nécessaires à l'identification plus précise des dangers. Depuis 1988, elles doivent être fournies aux chefs d'entreprise par les fabricants, importateurs et distributeurs de produits chimiques, et transmises au médecin du travail. Les FDS comportent un plan type en seize rubriques repris par le SGH, mais leur rédaction effectuée sans contrôle est parfois chaotique. On y retrouve cependant des informations importantes comme les propriétés physicochimiques des produits (stabilité, solubilité, tension de vapeur reflet de la volatilité de la substance, granulométrie permettant d'évaluer la possibilité d'absorption respiratoire...). On y retrouve également la réglementation à laquelle est soumis le produit, son étiquetage, les mentions de danger, les phrases de risque et les précautions à prendre.

Le contenu des FDS est complété par les bases de données toxicologiques existantes : fiches toxicologiques de l'INRS, monographies de l'OMS, du CIRC ou de l'agence américaine pour le registre des substances toxiques et des maladies (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)), la base de données Toxnet<sup>®</sup>, et bien d'autres.

- Evaluation de l'exposition

Elle se fait par l'analyse des conditions d'utilisation du produit chimique considéré, via principalement l'étude de poste et les renseignements obtenus auprès du salarié. De multiples paramètres doivent être pris en compte : état physique du produit, conditionnement et stockage, configuration des lieux, existence de dispositifs de protection collective (ventilation des locaux, hotte, capotage des machines...), port d'équipements de protection individuels (EPI) (gants, lunettes, masque...), surexposition prévisible...

Les quantités utilisées (négligeable, faible ou importante ?), la fréquence d'utilisation (occasionnelle ou permanente ?), les voies de contamination prédominantes (contacts cutanés fréquents ? inhalation importante ? possibilité d'absorption digestive ?) doivent être relevées, ainsi que l'éventuelle présence de manifestations cliniques aiguës, témoins d'une exposition trop importante.

A moins que l'exposition ne soit négligeable ou manifestation trop élevée, auquel cas nulle autre mesure n'est nécessaire pour intervenir, une évaluation plus fine du risque toxique réellement encouru par les salariés est possible via la métrologie et la biométrologie.

- La métrologie d'atmosphère

C'est l'ensemble des méthodes d'identification et de dosage du produit toxique dans l'atmosphère et sur les surfaces de travail, afin de comparer les valeurs obtenues avec les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et donc de vérifier le respect des obligations réglementaires. Les valeurs obtenues sont exprimées en « partie par million » (ppm) ou en milligramme (mg) par mètre cube. Elles sont comparées aux deux valeurs limites spécifiques au toxique étudié :

- La valeur moyenne d'exposition (VME), aussi appelée valeur limite d'exposition professionnelle 8 heures (VLEP-8h), est la concentration maximale d'un toxique dans l'air que peut respirer sans danger une personne pendant huit heures par jour et quarante heures par semaine. La VME vise à prévenir les effets chroniques d'une exposition prolongée. Elle ne prend en compte que la seule voie respiratoire pour un individu standard pour une substance pure.
- La valeur limite de courte durée (VLCT), auparavant appelée valeur limite d'exposition (VLE), est la concentration maximale d'un toxique dans l'air que peut respirer sans subir d'altérations physiologiques une personne pendant au maximum quinze minutes. Elle vise elle à prévenir les effets aigus.

Les VLEP sont définies par le comité scientifique européen en matière de limites d'exposition professionnelle (SCOEL) ou par le ministère du travail en l'absence de valeur européenne suite à une expertise réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Elles peuvent être indicatives (fixées par le code du travail), comme pour les styrènes, l'éthanol ou l'éthylène glycol, ou contraignantes (ayant fait l'objet d'un décret du Conseil d'Etat), comme le n-hexane, le benzène, le toluène ou le tétrachloréthylène. A titre d'exemple, le SCOEL a publié sa quatrième liste de valeurs limites en janvier 2017 (27).

Tous les agents chimiques n'ont pas de VLCT ou de VLEP-8h fixée par la législation. Pour ces produits, l'ANSES recommande soit de ne pas dépasser cinq fois la VLEP-8h pendant quinze minutes en cas d'absence de VLCT, et de ne pas dépasser sur huit heures un cinquième de la VLCT en cas d'absence de VLEP-8h dans le cas de produits pour lesquels aucun effet néfaste à moyen ou long terme n'a été mis en évidence et qui ne font l'objet que d'une VLCT (28, 29).

La métrologie d'atmosphère a certes son utilité, mais aussi des limites, d'autant que la méthodologie de prélèvement est complexe et rigoureuse et son coût élevé. De plus, elle reflète mal les variations des concentrations dans le temps et dans l'espace dues à l'éventuelle fluctuation du procédé et de la dispersion atmosphérique, et tend à sous-estimer l'absorption en ignorant l'absorption cutanée, les variations individuelles et la pénibilité de certains

travaux, ce qui conduit en général à considérer comme sûre une VLEP-8h inférieure ou égale à un tiers de la VLEP-8h définie par la législation. De la même manière, tous les produits chimiques ne disposent pas de VLEP définie par la législation.

- La biométrie

Elle concerne les méthodes de recherche et de dosage d'un toxique (le produit d'origine ou ses métabolites) ou un effet spécifique non toxique dans l'organisme pour évaluer la dose interne. Cette mesure a comme grand avantage d'être spécifique et de refléter le niveau d'exposition réel de la personne, en tenant compte de tous les facteurs individuels (âge, poids, taille, métabolisme), de toutes les voies d'absorption et du comportement de la personne au travail (port d'EPI). La mesure de cette dose interne, inadaptée aux produits n'ayant que des effets locaux ou une toxicité aiguë, est particulièrement indiquée pour la prévention des effets systémiques d'une exposition chronique.

La valeur limite biologique (VLB) est la valeur de référence établie pour une exposition à la VLEP-8h, et elle a en pratique la même signification, à savoir la dose interne du toxique ou de ses métabolites considérée comme sans risque pour les travailleurs exposés durant leur carrière.

Ce dosage a tout de même quelques limites : les indicateurs biologiques d'exposition (IBE) ne sont pas disponibles pour toutes les substances, même si les principaux toxiques peuvent être dosés. De même, les résultats peuvent être faussés par des expositions extra-professionnelles ou des co-expositions. Les VLB ne font pas l'objet d'un consensus comme les VLEP-8h et diffèrent selon les pays, reflétant des discordances des différentes études au sujet de la corrélation entre la dose interne et les effets toxiques.

Il n'y a qu'une seule VLB contraignante en France, c'est la plombémie, les autres ne sont qu'indicatives.

- Caractérisation du risque

Les dangers identifiés mis en relation avec la quantification de l'exposition donnent lieu à une évaluation du risque de survenue d'effets toxiques pour un travailleur exposé au produit responsable de ces effets. Cette démarche vise bien entendu à tendre vers un risque le plus bas possible, que ce soit par la suppression du danger par la substitution du produit toxique par un autre présentant un danger moindre, soit par des actions individuelles ou collectives pour réduire l'exposition.

- Suivi et surveillance des travailleurs exposés : l'auto-questionnaire EUROQUEST et test de vision des couleurs

Plusieurs questionnaires ont été utilisés dans les études épidémiologiques à la recherche de symptômes neurotoxiques. Le Q16 suédois, et sa version allemande Q18, ou des plus détaillés comme le Psychological-Neurological Questionnaire (PNF) ou le Neurotoxicity Symptom Checklist (NSC-60).

Etabli en 1992 par le réseau EURONEST (EUROpean NEurological Solvent Toxicity) afin de disposer d'un outil standardisé pour comparer les résultats de différentes études épidémiologiques, EUROQUEST est un auto-questionnaire de fréquence et d'intensité des symptômes neurotoxiques destiné à mesurer l'état ou l'évolution des symptômes neurologiques dus à une exposition professionnelle aux produits chimiques neurotoxiques. Il est le seul questionnaire à avoir été traduit et validé en français par le département Epidémiologie en entreprise de l'INRS en 2003 (30).

Euroquest (voir Annexe 4 : Questionnaire Euroquest en français) mesure l'existence et l'intensité de symptômes pouvant être provoqués par une exposition aux produits neurotoxiques. D'une durée de quinze minutes en moyenne, il comporte 83 questions réparties en six rubriques qui recouvrent onze domaines : symptômes aigus, symptômes neurologiques, symptômes psychosomatiques, troubles de l'humeur, troubles de la mémoire, troubles de la concentration, fatigue, troubles du sommeil, recherche d'hypersensibilité, d'anxiété et évaluation de la santé et de la qualité de vie (31).

Ce questionnaire, répétable à l'envie, permet de détecter des troubles neurologiques aigus ou chroniques, et également d'en assurer le suivi dans le temps. Il présente tout de même deux inconvénients : il n'existe pas de barème des scores au questionnaire permettant d'affirmer une encéphalopathie chronique aux solvants à partir du questionnaire rempli par un salarié. De plus, Euroquest seul n'est pas assez spécifique pour permettre de différencier une encéphalopathie chronique aux solvants des autres étiologies.

En pratique courante, il est également possible de faire passer au salarié un test de vision des couleurs de Lanthony désaturé 15-D, qui permet d'objectiver des atteintes précoces en montrant une dyschromatopsie acquise sur l'axe bleu-jaune. Ce test comprend 16 pions de couleurs pastel (choisis à intervalle régulier dans le test de référence de vision des couleurs de Farnsworth qui en comprend 85) que le salarié doit classer par ordre de proximité colorée à partir d'une pastille de référence (32).

Ne durant que quelques minutes et facilement interprétable grâce à la grille de saisie des résultats, ce test permet de détecter des anomalies des récepteurs des couleurs verte, rouge et bleue. Si les dyschromatopsies sur l'axe vert-rouge sont volontiers congénitales, les anomalies de l'axe bleu-jaune sont en majorité des cas acquises. Les étiologies sont fréquemment toxiques (exposition chronique aux solvants organiques, antiépileptiques, antipaludéens de synthèse), mais aussi l'âge, un myosis sénile ou une cataracte (20).

### 2.2.6.3 Reconnaissance en maladie professionnelle

L'exposition professionnelle aiguë aux solvants et ses conséquences peuvent être indemnisées par le régime de maladies professionnelles par plusieurs tableaux des régimes généraux ou agricole.

- Régime général (RG)

Sont concernés les tableaux 3 (tétrachloréthane), 4 (hémopathies dues au benzène), 4bis (affections gastro-intestinales dues au benzène, au toluène et aux styrènes), 9 (dérivés halogénés des hydrocarbures aromatiques), 11 (tétrachlorure de carbone), 12 (hydrocarbures aliphatiques halogénés), 22 (sulfure de carbone), 59 (hexane), 74 (furfural et alcool furfurylique) et 84 (solvants organiques liquides).

Certains solvants ont leur propre tableau, comme le benzène (tableau 4), l'hexane (tableau 59) ou le sulfure de carbone (tableau 22), le tableau le plus générique étant le 84, qui concerne la majeure partie des solvants organiques utilisés dans l'industrie (voir Annexe 3 : Tableau 84 des maladies professionnelles).

**Tableau 1 : Nombre de maladies professionnelles déclarées au titre de chaque tableau et ayant donné lieu à un premier versement financier.**

Tableau	Nombre de déclarations	
	en 2016	entre 2008 et 2016
Tableau 3 : tétrachloréthane	0	0
Tableau 4 : hémopathies dues au benzène	46	420
Tableau 4 bis : affections gastro-intestinales dues au benzène, au toluène et aux styrènes	1	13
Tableau 9 : dérivés halogénés des hydrocarbures aromatiques	0	1
Tableau 11 : tétrachlorure de carbone	0	1
Tableau 12 : hydrocarbures aliphatiques halogénés	2	20
Tableau 22 : sulfure de carbone	1	3
Tableau 59 : hexane	2	4
Tableau 74 : furfural et alcool furfurylique	0	3
Tableau 84 : solvants organiques liquides	28	287

Source : Base de données de Tableaux des maladies professionnelles de l'INRS, consultable sur [www.inrs.fr/mp](http://www.inrs.fr/mp).

Le tableau 84 est apparu assez tardivement en 1987, contrairement à des tableaux anciens comme le 3 ou le 4 qui datent de 1931 (le premier tableau concernant les intoxications au plomb date de 1919). Il a été remanié en 2007 avec apparition de la partie B concernant les pathologies chroniques (33).

La première partie A concerne les affections neurologiques et les lésions cutanées et oculaires aiguës. Le délai de prise en charge est court, 7 jours sauf pour les lésions eczématiformes récidivantes (15 jours). La liste des travaux incriminés est limitative mais regroupe dans les faits toutes les utilisations professionnelles des solvants organiques liquides. Cette partie du tableau 84 peut notamment s'avérer utile en cas de syndrome ébriarotique dont le délai de déclaration en accident du travail de 48 heures a été dépassé.

La partie B, rajoutée en 2007, s'intéresse aux troubles cognitifs induits par une exposition chronique. A noter que ces troubles cognitifs sont indemnisés au titre de maladie professionnelle depuis 1948 en Finlande, les années 70 en Norvège, en Suède et au Danemark, 1981 en Suisse, et la fin des années 90 en Allemagne, Autriche et Belgique. Il aura fallu attendre 2007 pour que ces pathologies soient incluses dans un tableau de reconnaissance en maladie professionnelle en France (24).

La reconnaissance en maladie professionnelle concerne les stades 2 et 3 de la classification de l'OMS, à condition de pouvoir mettre en évidence les anomalies des fonctions cognitives. Sont nécessaires au moins trois altérations parmi les six suivantes : ralentissement psychomoteur, troubles de la dextérité, troubles de la mémoire, troubles de l'organisation visuo-spatiale, troubles des fonctions exécutives ou troubles de l'attention, déterminées par les tests psychométriques.

La difficulté principale de la reconnaissance des affections neurologiques chroniques dues aux solvants se pose surtout en raison de la multiplicité des diagnostics différentiels (encéphalopathie d'origine infectieuse, toxique (alcool, monoxyde de carbone), métabolique, carencielle, tumeur ou hémorragie cérébrale, pathologie dégénérative, maladie vasculaire cérébrale...). Considérant les obstacles à la déclaration que constituerait l'élimination méthodique de chaque diagnostic différentiel possible, le tableau se limite à celui de l'encéphalopathie alcoolique. La majorité des autres diagnostics différentiels est écartée par la nécessité de répétition des tests psychométriques au moins 6 mois après arrêt de l'exposition aux solvants, temps pendant lequel les autres pathologies continueront d'évoluer alors que l'encéphalopathie due aux solvants doit se stabiliser voire régresser pour les stades 2 après éviction.

Le délai de prise en charge est de un an sous réserve d'une durée d'exposition de dix ans, les encéphalopathies chroniques étant en général dues à une exposition prolongée à de fortes concentrations de solvants. L'exposition est donc considérée comme chronique à partir de dix ans en France. La liste des travaux susceptibles de provoquer une encéphalopathie chronique est limitative, elle correspond aux activités dans lesquelles les concentrations

atmosphériques en solvants ont une forte probabilité de dépasser les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

- Régime agricole (RA)

Sont concernés les tableaux 8 (sulfure de carbone), 19 (hémopathies dues au benzène), 19 bis (affections gastro-intestinales dues au benzène, au toluène et aux styrènes), 21 (dérivés halogénés des hydrocarbures aliphatiques), 41 (hexane) et 44 (affections cutanées et muqueuses allergiques) et 48 (solvants organiques liquides).

Les tableaux du régime agricole sont sensiblement comparables à ceux du régime général en dehors de quelques détails spécifiques, dans les listes de travaux par exemple. Le tableau 48 du RA concernant l'emploi des solvants organiques liquides est identique au tableau 84 du RG à l'exception des dermatites eczématiformes indemnisées à part dans le tableau 44 du RA.

### 2.3 Cas du n-hexane

L'hexane normal, aussi appelé n-hexane (nom chimique mentionné à l'annexe VI du règlement CLP) ou dipropyl, est un hydrocarbure aliphatique de formule chimique  $C_6H_{14}$ . Sous son appellation commerciale, il s'agit de mélanges constitués d'environ 50% de n-hexane, associé à des isomères ramifiés ou cycliques de l'hexane comme l'isohexane, le cyclohexane ou le méthylcyclopentane.

L'hexane commercial renvoie à une grande quantité de mélanges de solvants constitués de n-hexane associé à des isomères avec six carbones, et parfois aussi à des hydrocarbures en  $C_5$  ou  $C_7$ . La concentration de n-hexane varie de 20 à 80% du mélange total. On retrouve également du n-hexane dans de nombreux mélanges utilisés dans l'industrie, qui en contiennent souvent de petites quantités.

L'hexane a de multiples utilisations :

- Solvant pour l'extraction des huiles d'oléagineux
- Solvant pour le dégraissage, le nettoyage ou autres usages, en imprimerie, dans les industries du textile, du vêtement et de la chaussure
- Composant des colles de caoutchouc ou autres adhésifs utilisés notamment pour le cuir, le caoutchouc ou les matières plastiques
- Dans les scellants, les peintures, les laques ou autres revêtements
- Fabrication des caoutchoucs synthétiques et de certains produits pharmaceutiques
- Solvant de support pour l'huile de cèdre, la cire d'abeille, la lanoline

- Liquide de transport pour certains aérosols
- Dans les thermomètres pour basses températures, habituellement coloré en bleu ou en rouge
- Dénaturant de l'alcool éthylique.
- Réactif ou étalon d'analyse en laboratoire

Le n-hexane est le plus dangereux des hydrocarbures en C<sub>6</sub>, avec un effet neurotoxique prédominant. Les propriétés toxicologiques et le risque lié à l'exposition professionnelle de l'hexane commercial ou à des mélanges en contenant peuvent différer de façon importante selon la teneur en n-hexane du mélange.

### 2.3.1 Propriétés physico-chimiques et toxicocinétique

Le n-hexane est un liquide incolore, très volatil, avec l'odeur caractéristique des hydrocarbures. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acétone et l'éther, et très soluble dans l'éthanol, l'éther éthylique et le chloroforme. C'est un très bon solvant des graisses, cires et résines.

Numéro CAS	110-54-3
Etat physique	Liquide
Température d'ébullition	68.7°C
Température d'auto-inflammation	225°C

Le n-hexane est principalement absorbé par voie respiratoire mais aussi par ingestion et absorption cutanée. Chez l'homme, environ 28% de l'hexane inhalé est absorbé au niveau pulmonaire, et le pic sanguin est atteint en moins d'une heure après inhalation ou contact cutané. Il se stocke facilement en cas d'exposition prolongée dans les tissus, notamment graisseux, ou dans le foie, les muscles et les reins. Sa demi-vie d'élimination dans le tissu adipeux est de soixante-quatre heures, ce qui explique sa forte tendance à provoquer des effets chroniques.

Il est métabolisé principalement au niveau hépatique en un certain nombre de composés alcooliques et cétoniques, dont les plus toxiques sont le 2-hexanol et la 2,5-hexanedione, qui apparaissent entre seize et vingt minutes après le début de l'exposition. Chez l'homme, jusqu'à 10% du n-hexane absorbé est éliminée sous forme inchangée dans l'air expiré avec des demi-vies de cinq à dix minutes et presque deux heures. La demi-vie d'excrétion des métabolites est de treize à quatorze heures (34).

En milieu professionnel, le dosage de la 2.5-hexanedione libre ou totale après hydrolyse acide est un indicateur relativement spécifique de l'exposition au n-hexane (métabolite commun avec la méthyl-n-butylcétone et responsable des effets toxiques du n-hexane) ; la concentration normale de 2.5-hexanedione totale est inférieure à 0.5 mg/g de créatinine. Elle doit être dosée en fin de semaine de travail et être inférieure à 5mg/g de créatinine chez les salariés exposés (ou 0.4 mg/l pour la fraction libre).

### 2.3.2 Classification et réglementation



Flam. Liq. 2 : Liquide inflammable, catégorie 2



Skin Irrit. 2 : Irritation cutanée, catégorie 2

STOT SE 3 : Toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition unique, catégorie 3



Asp. Tox. 1 : Danger par aspiration, catégorie 1

STOT RE 2 : Toxicité spécifique pour certains organes cibles – exposition répétée, catégorie 2



Aquatic Chronic 2 : danger chronique pour le milieu aquatique, catégorie 2

- Repr. 2 : Toxique pour la reproduction, catégorie 2

Le n-hexane dispose de valeurs limites d'expositions professionnelles contraignantes parues dans la deuxième directive européenne concernant les VLEP des produits chimiques, et reprises dans l'article R.4412-149 du Code du Travail. La VLEP-8h est de 72 mg par mètre cube, soit 20 parties par million. Il n'y a pas de VLCT pour le n-hexane, les effets toxiques aigus (en dehors des irritations cutanées) apparaissant en général pour des très fortes concentrations (de l'ordre de 1000 ppm) (35).

### 2.3.3 Dangers et risques

Les mentions de danger issues du SGH du n-hexane sont les suivantes :

➤ H225 - Liquide et vapeurs très inflammables

Le n-hexane se présente sous forme liquide, très volatil, dont les vapeurs, plus denses que l'air, peuvent former des mélanges explosifs avec l'air.

- H304 - Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires

Les vapeurs d'hexane en forte quantité peuvent provoquer une irritation sévère des voies respiratoires avec bronchospasme et un œdème pulmonaire lésionnel susceptible de provoquer une détresse respiratoire. En cas d'ingestion avec fausse route, l'hexane peut atteindre les alvéoles et solubiliser le surfactant, provoquant une sévère pneumopathie d'inhalation avec risque d'asphyxie.

- H315 - Provoque une irritation cutanée

Classé irritant cutané de catégorie 2 par le règlement CLP, l'hexane provoque de faibles irritations en cas de contact prolongé avec la peau ou avec un vêtement imprégné.

- H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges

Cette mention de danger correspond à la toxicité spécifique sur certains organes cibles en cas d'exposition unique. Le n-hexane est classé catégorie 3 car relativement peu dangereux à ce niveau, il provoque un syndrome ébrio-narcotique avec sensation d'ivresse, euphorie plus somnolence avec céphalée, vertiges et nausées en cas d'inhalation d'une très forte concentration (au-dessus de 1000 ppm).

- H361f - Susceptible de nuire à la fertilité

Le n-hexane est classé nocif pour la fertilité en catégorie 2. Il n'existe pas de données sur une éventuelle toxicité sur la reproduction chez l'homme, mais une altération de la fertilité a été constatée chez des rats mâles après exposition par inhalation ou ingestion de n-hexane (présence de modifications histologiques dans les testicules et les épидидymes) (36).

- H373 - Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée

Il s'agit de la toxicité pour certains organes cibles en cas d'exposition répétée. L'exposition prolongée au n-hexane est responsable d'une polynévrite sensitivomotrice des quatre membres, constatée depuis un demi-siècle mais encore retrouvée récemment, comme le constate une étude dans les années 2000 chez des mécaniciens de l'industrie automobile qui employaient de l'hexane comme spray dégraissant (19).

Cette symptomatologie correspond à une dégénérescence des axones longs dans leur partie distale, avec un aspect caractéristique en bulbe d'oignon des gaines de myéline.

Les formes discrètes sont les plus fréquentes, apparaissant pour des concentrations au poste d'environ 100 ppm. A prédominance sensitive, elles touchent surtout les membres inférieurs, avec une fatigabilité, une hypoesthésie en chaussette puis des paresthésies. On retrouve également des perturbations des potentiels évoqués visuels, sensitifs ou auditifs. Pour

des concentrations plus élevées (supérieures à 200 ppm), la symptomatologie est plus sévère avec une forme motrice prédominante donnant un tableau de polyradiculonévrite avec une paralysie flasque.

Les signes cliniques peuvent être absents, surtout si les concentrations sont faibles (largement en dessous de 100 ppm), mais il a été démontré l'existence d'atteinte fonctionnelle du système nerveux périphérique, notamment en terme de vitesse de conduction nerveuse, probablement due à de faibles effets cumulatifs, sans symptôme clinique ressenti par les travailleurs étudiés (37).

Le n-hexane peut également s'avérer responsable de développement de troubles mentaux organiques chroniques, comme beaucoup de solvants organiques. Ces troubles apparaissent après plusieurs années d'exposition à une forte concentration.

- H411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

#### 2.3.4 Maladies professionnelles

Dans le régime général, deux tableaux concernent les effets sur la santé du n-hexane : le tableau 59 concerne spécifiquement les intoxications professionnelles par l'hexane, et le tableau 84 indemnise les pathologies causées par les solvants organiques liquides en général.

- Tableau 59

Daté de 1973, le tableau 59 concerne les « polynévrites, avec troubles des réactions électriques » provoquées par les travaux de collage, notamment sur cuir ou matière plastique, avec des produits contenant de l'hexane. Le délai de prise en charge est de trente jours.

- Tableau 84

L'hexane fait partie des solvants concernés par le tableau 84 du régime général (hydrocarbure liquide aliphatique), avec possibilité d'indemnisation d'effets aigus à type d'irritation cutanée ou oculaire, d'eczéma récidivant ou de syndrome ébrieux ou narcotique. La partie B permet l'indemnisation au titre des maladies professionnelles des encéphalopathies chroniques toxiques dues à une exposition prolongée aux solvants.

### 3 Description de l'entreprise étudiée

L'entreprise où a été réalisée cette étude, fondée il y a plus d'un siècle et demi, a pour activité la conception, la fabrication, le stockage et la vente d'objets en caoutchouc. En 2017, 632 personnes travaillent dans cette entreprise, que ce soit en production, en logistique, dans le secteur administratif ou dans les points de vente. (Tableau 2)

**Tableau 2 : répartition des effectifs de l'entreprise en 2017**

	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	<b>TOTAL</b>
Ingénieurs et cadres	49	54	103
Techniciens/agents de maîtrise/employés	92	172	264
Ouvriers	111	154	265
<b>TOTAL</b>	<b>252</b>	<b>380</b>	<b>632</b>

#### 3.1 Processus de production

Dans cette entreprise, le mélange caoutchouc est fabriqué sur place. Le mélangeage des différents ingrédients (caoutchouc, accélérateurs, pigments...) est effectué par un malaxeur Banbury, puis le soufre est incorporé au mélange obtenu qui passe entre les rouleaux d'une calandre qui chauffent la matière pour finaliser le mélange (Fig 2). Une fois le caoutchouc refroidi, il est passé dans une extrudeuse ou une autre calandre pour obtenir soit des boudins, soit de grandes feuilles dont l'épaisseur varie selon les besoins (Fig 3).



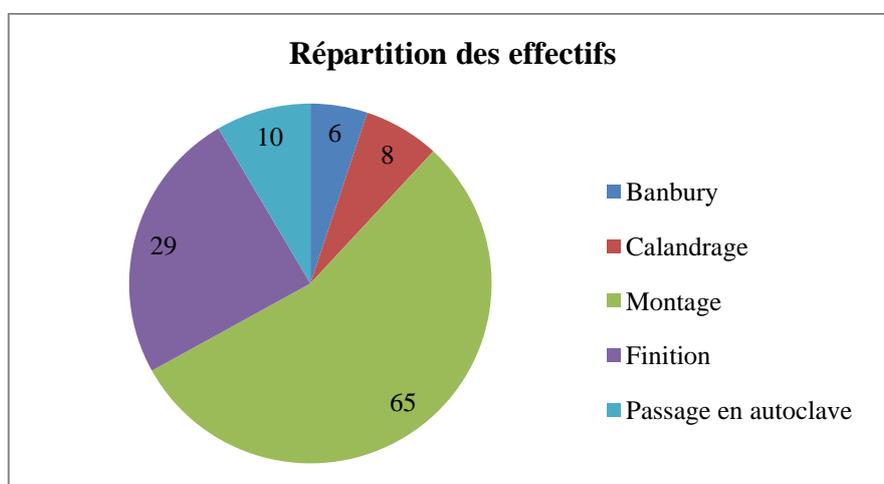
**Figure 2 :** Les calandres entre les rouleaux desquels la matière sortant du mélangeur passe pour être aplatie et chauffée.



**Figure 3 :** Les feuilles de caoutchouc sont mises à refroidir sur des palettes.

Ces feuilles sont découpées à l'aide de patrons, enduites de colle puis sont ensuite amenées sur des convoyeurs pour être assemblées sur des moules en métal. Une fois assemblé, l'objet final est passé à l'autoclave pour la vulcanisation du caoutchouc, consistant en une cuisson à la vapeur à 140°C pendant une heure, puis démoulé et envoyé en finition puis au contrôle qualité.

Quand la production est en cours, l'atelier compte 118 opérateurs en production, répartis entre les postes sur le Banbury, les calendres, les convoyeurs pour le montage, la mise en autoclave et la finition avec le nettoyage, les tests qualité et l'emballage (Fig 4).



**Figure 4 :** Répartition des effectifs dans l'atelier de production selon le poste occupé.  
 (Source : Rapport d'aide à l'identification du risque chimique par M. Quiniou, Ingénieure chimiste à l'ASSTV86, 2017)

Plus des trois quarts des salariés en production se trouvent au montage, c'est-à-dire l'encollage ou l'assemblage des différentes pièces de caoutchouc entre elles, ou en finition, soit au nettoyage final du produit, tests de qualité et emballage. Il s'agit des postes où l'utilisation des solvants est la plus fréquente, à l'exception du poste de nettoyage des moules après utilisation qui n'est pas inclus dans les effectifs de production.

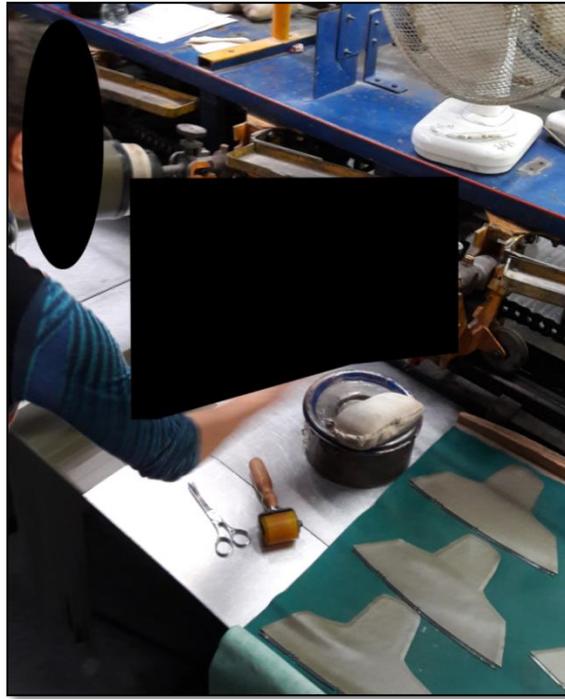
Pendant le montage et la finition, les opérateurs utilisent un solvant, le Solane heptane. Il est utilisé soit pur pour le nettoyage des postes de travail ou des cylindres des calandres, soit mélangé à du caoutchouc pour former une colle permettant l'assemblage des pièces. La même personne est chargée de fabriquer la colle dans un mélangeur (entre 150 et 200 litres de Solane heptane) et de la distribuer sur les postes d'encollage et sur les convoyeurs.

Sur les postes d'encollage, les opérateurs enduisent les morceaux de caoutchouc de colle en versant le produit directement sur les feuilles de caoutchouc et en l'étalant. Ces feuilles encollées seront amené ensuite sur les convoyeurs pour le montage définitif de l'objet (Fig 5).



**Figure 5 :** L'opératrice au poste d'encollage verse la colle résultant du mélange Solane Heptane / caoutchouc sur les feuilles découpées et l'étale.

Sur les convoyeurs, l'opérateur prend une par une les feuilles de caoutchouc pré-encollées pour assembler l'objet définitif. Le solvant destiné à réactiver la colle qui a eu le temps de légèrement sécher et à nettoyer régulièrement le caoutchouc pour éviter les aspérités est posé à portée de main de l'opérateur, dans un petit pot d'une vingtaine de centimètres de diamètre. L'opérateur en imbibe régulièrement une petite éponge en la trempant dans le pot, qu'il passe ensuite sur les pièces de caoutchouc après les avoir assemblées (Fig 6). Il ne porte jamais de gants ni d'équipement de protection individuelle en dehors d'un tablier en coton.



**Figure 6** : Le solvant est disposé à portée de main de l'opérateur dans un pot dans lequel il trempe son éponge pour nettoyer la pièce de caoutchouc en cours de montage.

On retrouve aussi une importante utilisation de solvant au moment du nettoyage des calandres et surtout des moules après utilisation, où les ouvriers en utilisent de grandes quantités pour détacher les traces de caoutchouc restées collées sur le moule après vulcanisation pour éviter toute déformation lors de l'utilisation suivante. Les ouvriers dans ce cas portent normalement des gants et un masque et le poste est pourvu d'une aspiration.

### 3.2 Solvant utilisé

Le Solane heptane est un liquide incolore, très volatil, à l'odeur caractéristique d'hydrocarbures. Il s'agit d'une combinaison complexe et variable d'hydrocarbures paraffiniques et cycliques composés principalement de 7 atomes de carbone. On retrouve de l'heptane à hauteur de 14% et du n-hexane à hauteur de 2%.

Les pictogrammes de danger du Solane heptane sont les suivants :



SGH02 (inflammable)



SGH08 (danger pour la santé)



SGH07 (nocif/irritant)



SGH09 (danger pour l'environnement)

Les valeurs limites d'exposition sont indiquées sur la fiche de données de sécurité (Tableau 3).

**Tableau 3** : Valeurs limites d'exposition professionnelle du Solane Heptane.

	VLEP-8h (mg/m <sup>3</sup> )	VLEP-8h (ppm)	VLCT (mg/m <sup>3</sup> )	VLCT (ppm)
<b>Hydrocarbures, C7, n-alcane, isoalcanes cycliques</b>	1000	-	1500	-
<b>Heptane</b>	1668	400	2085	500
<b>n-hexane</b>	72	20	-	-

*(Source : Rapport d'aide à l'identification du risque chimique par M. Quiniou, Ingénieure chimiste à l'ASSTV86, 2017)*

Une métrologie d'atmosphère a été réalisée en 2017 par une entreprise agréée sur les postes d'encollage, sur les convoyeurs et sur le poste de nettoyage des moules avec mesures des taux d'heptane uniquement, qui ne montraient pas de dépassement de la VLEP sur aucun poste mais de fortes augmentations par rapport au précédent prélèvement effectué en 2016, notamment sur les postes d'encollage (valeurs mesurées en 2016 multipliées par plus de 50 fois en 2017).

Cependant, les salariés rapportent une exposition au Solane heptane permanente, notamment sur les convoyeurs, à un poste où l'assemblage des pièces de caoutchouc demande des efforts physiques importants. De plus, si l'absorption par voie pulmonaire n'est pas négligeable, celle par voie cutanée dans le cas de ces salariés qui prennent à main nue les pièces de caoutchouc pleines de colle et trempent leur éponge dans le solvant à un rythme d'environ une fois toutes les une à deux minutes ne peut pas non plus être négligée, de simples mesures atmosphériques ne peut donc en aucun cas suffire à évaluer l'exposition de ces salariés.

De plus, si la réglementation oblige à respecter une valeur limite d'exposition professionnelle de courte durée (la VLCT), cette VLCT ne prend pas en compte les éventuels pics d'exposition qui pourraient se produire, exposant les salariés à de fortes teneurs en solvants (exemple du remplissage du pot utilisé sur le convoyeur, ou du renversement accidentel de celui-ci...).

## **4 Objectifs de l'étude**

### **4.1 Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude est de dépister les syndromes psycho-organiques, soit le stade 1 de la classification des troubles mentaux organiques chroniques de l'OMS, défini par la présence de troubles de la mémoire et de la concentration associés à des troubles de l'humeur, à partir d'un premier questionnaire Euroquest-Q10 (EQ10) complété par la suite par l'auto-questionnaire Euroquest, chez les salariés sur des postes en production afin de détecter des signes précoces qui pourraient être causés par l'exposition prolongée au n-hexane et de calculer le taux de prévalence de ce syndrome psycho-organique dans la population.

### **4.2 Objectifs secondaires**

Le premier objectif secondaire est d'évaluer la possibilité d'effectuer le dépistage à l'aide d'une version simplifiée d'Euroquest, le questionnaire EQ10, en affinant par la suite les résultats obtenus en faisant remplir par les salariés identifiés par l'EQ10 des questionnaires Euroquest complets.

Le second objectif secondaire est d'établir une base de travail d'après les symptômes présentés au moment de l'étude par les salariés afin de permettre le suivi de l'évolution des symptômes au cours de la prise en charge à partir du calcul des scores du questionnaire Euroquest..

## **II. Matériel et méthodes**

Cette étude était une enquête de prévalence, transversale, descriptive et observationnelle, visant à dépister des syndromes psycho organiques chez les salariés exposés de façon chronique au n-hexane.

### **1 Population de l'étude**

L'étude a concerné les salariés de l'entreprise travaillant dans le secteur production quel que soit le poste, et exposés au n-hexane de façon quotidienne. Ces salariés étaient au nombre de 220 au moment de l'étude pour l'ensemble des postes en production. La population étudiée comportait les salariés acceptant l'étude et ayant rendu les questionnaires distribués.

## **2 Critères d'inclusion et d'exclusion**

### **2.1 Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans l'enquête les salariés :

- De l'entreprise concernée et suivis par le médecin du travail de l'entreprise.
- Agés de plus de dix-huit ans.
- Employés à un poste du secteur production exposant aux solvants au moment de l'étude.

### **2.2 Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus :

- Les salariés travaillant dans l'entreprise dans le secteur production mais ne faisant pas partie de ses effectifs (travailleurs intérimaires, employés d'une entreprise adaptée de type STI pour les travailleurs handicapés).
- Les salariés des secteurs administratif et logistique.

### **2.3 Critères d'exclusion**

- Les salariés présentant un antécédent d'exposition professionnelle à des neurotoxiques autres que les solvants (métaux, pesticides, gaz anesthésiques...).
- Les personnes présentant des troubles cognitifs liés à une maladie alcoolique diagnostiquée par un médecin ou présentant des signes de consommation excessive d'alcool (score du questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)).
- Les personnes présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, de maladie psychiatrique, de pathologie du système nerveux (tumeur, méningite, syndrome post-commotionnel).
- Les personnes prenant à raison d'au moins deux ou trois fois par semaine des antalgiques, des sédatifs, des hypnotiques, des psychotropes ou d'autres traitements ou drogues avec de possibles effets neurologiques.
- Les personnes ayant dans les trois derniers mois effectué des activités telles que la réfection ou la construction d'un bâtiment, de meubles, la vitrification de parquets, du traitement de charpente, du traitement de vignes ou d'arbres par pulvérisation de pesticides, l'entretien de véhicule, la peinture d'art à l'huile ou autre, vernissage et assimilé, l'utilisation de produits cosmétiques, avec utilisation pendant ces activités de peintures ou vernis, colles, mastics ou adhésifs, diluants ou nettoyants (white-spirit, essence de térébenthine), de décapants chimiques, d'encres ou de teintures, pendant plus d'une heure par jour.

### **3 Déroulement de l'étude**

Les questionnaires Euroquest Q10 ont été distribués à l'intégralité des agents de production de l'entreprise par l'infirmière de l'entreprise début avril 2018, pour un total de 220 questionnaires. La récupération des questionnaires remplis accompagnés des formulaires de consentement de participation à l'étude s'est déroulée au cours des deux semaines suivantes par un dépôt dans des urnes disposées à cet effet dans différents endroits de l'atelier, la date limite étant initialement fixée au 13 avril 2018.. Plusieurs communications ont été faites dans l'intervalle aux salariés, par les chefs d'équipe et via le Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT), concernant ces questionnaires, l'étude à laquelle ils étaient liés et son but. Les derniers EQ10 ont été finalement récupérés le 23 avril 2018.

Les questionnaires EQ10 récupérés ont ensuite été analysés et un auto-questionnaire Euroquest accompagné du questionnaire AUDIT a été remis en main propre par l'infirmière de l'entreprise à chaque salarié dont l'EQ10 était positif, donc qui signalait l'existence d'au moins trois symptômes parmi les dix.

Les auto-questionnaires Euroquest ont été remplis par les salariés et récupérés lors d'une consultation d'environ quinze minutes les 15 et 17 mai 2018 pendant laquelle ils ont été complétés, vérifiés, avec examen des antécédents médicaux et des habitudes de vie, et où les salariés ont pu poser leurs éventuelles questions concernant l'étude.

## **4 Questionnaires utilisés**

### **4.1 Euroquest-10 (EQ10)**

Dans son étude sur la validité en terme de sensibilité et de spécificité d'Euroquest en 2009, comparant les scores obtenus par des groupes de travailleurs diagnostiqués atteints d'encéphalopathie chronique toxique comparés à des groupes non exposés, Ari KAUKIAINEN a proposé un score minimal de trois symptômes présents dans un ensemble constitué des six questions concernant la mémoire et des quatre concernant la concentration, permettant de dépister les signes de DMOC avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 80% pour un rapport de vraisemblance de 4.85 (38).

Cette étude a repris ces données pour proposer un premier questionnaire simplifié appelé Euroquest EQ10, version abrégée du questionnaire Euroquest, qui propose les dix questions concernant les troubles de la mémoire et de la concentration présente dans la troisième rubrique du questionnaire Euroquest. Le salarié a évalué ses troubles en choisissant une réponse parmi les quatre proposées : « Jamais ou très rarement », « Quelquefois »,

« Souvent » et « Très souvent ». S'agissant de dépister un symptôme, il a fallu distinguer les réponses signifiant « oui » des autres signifiant « non ». Comme dans l'étude de KAUKIAINEN, l'existence du symptôme recherché a été admise pour les réponses « souvent » et « très souvent ». Par conséquent, ont été considérés comme positifs les EQ10 présentant au moins trois réponses positives sur les dix questions proposées.

## **4.2 Le questionnaire Euroquest**

### **4.2.1 Description**

Euroquest est un auto-questionnaire comportant 83 questions, réparties en six rubriques (Voir Annexe 4 : Auto-questionnaire Euroquest en version française). Ces six rubriques regroupent des questions concernant onze domaines.

- La première rubrique concerne les systèmes nerveux périphériques cérébelleux, neurosensoriel, sympathique et parasympathique. Elle explore deux domaines du questionnaire :
  - o Les symptômes neurologiques : onze questions.
  - o Les symptômes psychosomatiques : quinze questions.
- La deuxième rubrique recherche des symptômes aigus à type d'irritation des muqueuses. Elle comprend six questions.
- La troisième rubrique du questionnaire regroupe cinq domaines du questionnaire et concerne le système nerveux central :
  - o Six questions interrogent sur les troubles de l'humeur.
  - o Six questions portent sur les troubles de la mémoire.
  - o Quatre questions concernent les troubles de la concentration.
  - o Sept questions s'intéressent à la fatigue ressentie.
  - o Cinq questions évaluent le sommeil.

Ces trois premières rubriques permettent de rechercher des symptômes attribuables à une exposition aux solvants, aigue ou chronique, et d'évaluer leur fréquence de survenue. Le salarié va choisir une réponse parmi les quatre proposées : « Jamais ou très rarement », « Quelquefois », « Souvent » et « Très souvent ».

- La quatrième rubrique de huit questions porte sur l'hypersensibilité.
- La cinquième rubrique de cinq questions recherche des signes d'anxiété.

Ces deux domaines présentent quatre réponses possibles, « Pas du tout d'accord », « Pas d'accord », « D'accord » et « Tout à fait d'accord ».

- La sixième et dernière rubrique comprend quatre questions visant à évaluer le ressenti du salarié sur sa santé et sa qualité de vie et l'évolution des cinq dernières années.

Ces trois rubriques recherchent des facteurs susceptibles d'influencer la déclaration de symptômes ; il s'agit des facteurs confondants.

#### 4.2.2 Utilisation pour déterminer la prévalence des syndromes psycho organiques

L'étude visant à dépister des syndromes psycho-organiques, l'analyse des réponses a prioritairement porté sur les 59 questions correspondant aux symptômes pouvant être liés à une exposition chronique aux solvants (rubriques 1 et 3). Cette analyse a suivi la même méthodologie que celles du questionnaire EQ10, à savoir que les symptômes répertoriés comme présents ont été ceux pour lesquels la réponse était « souvent » ou « très souvent ».

Dans son étude en 2009, KAUKIAINEN a calculé l'aire sous la courbe ROC de chacun des domaines de symptômes chroniques du questionnaire Euroquest (38). Il en ressortait que les domaines de la mémoire et de la concentration associés présentaient l'AUC la plus élevée (0.971), suivis par le domaine des troubles de l'humeur (0.938). De même, en 2004, une autre étude par KAUKIAINEN et al. utilisant ce même questionnaire a montré des associations hautement significatives entre l'intensité cumulative de l'exposition au solvant et les symptômes de mémoire et de concentration et d'humeur (39).

Au vu de ces résultats, le critère utilisé pour porter le diagnostic de syndrome psycho-organique a été l'association de symptômes à type de troubles de la mémoire, de la concentration et de l'humeur, en conservant le nombre minimal de trois réponses positives dans les domaines de la mémoire et de la concentration.

Euroquest seul n'étant pas suffisamment spécifique pour dépister les syndromes psycho-organiques, il a été accompagné d'un questionnaire AUDIT et de questions sur les antécédents médicaux, professionnels et les habitudes de vie du salarié.

#### 4.2.3 Utilisation pour établir la base du suivi des salariés

Pour établir un score total au questionnaire et ainsi déterminer un résultat plus générique permettant d'effectuer des comparaisons avec les réponses à un questionnaire rempli par la suite dans le cadre d'un suivi des salariés, il est nécessaire de recourir à un autre mode de calcul des scores de chaque domaine.

Ces scores s'obtiennent en additionnant la valeur de chaque réponse du questionnaire. En effet, pour les domaines concernant les symptômes ressentis, chaque réponse est cotée de un à quatre (un point pour une réponse « jamais ou très rarement », deux points pour la réponse « Quelquefois », trois points pour une réponse « Souvent » et quatre pour « très souvent »). Les réponses des domaines de l'hypersensibilité et de l'anxiété sont cotées de la même manière de un à quatre points. Pour le domaine de la santé et de la qualité de vie, deux réponses n'indiquant pas d'évolution péjorative ne valent aucun point, les deux autres valent un point.

Concernant le suivi des salariés, les scores peuvent être utilisés tels quels ou en calculant la moyenne des réponses par domaine.

Chaque apparition ou disparition de symptôme induira une différence entre les scores de chaque domaine du questionnaire initial et ceux remplis par la suite.

### **4.3 Le questionnaire AUDIT**

Ce questionnaire sert à évaluer la consommation d'alcool afin de déterminer l'existence d'un mésusage d'alcool ou d'une dépendance. Il consiste en dix questions à choix multiple sur les habitudes de consommation et le ressenti de la personne et de son entourage concernant cette consommation (voir Annexe 6 : Le questionnaire AUDIT). A chaque réponse correspond un score, le résultat est obtenu en additionnant les scores de chaque réponse (40).

Un score supérieur ou égal à 7 chez l'homme et 6 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool. Un score supérieur à 12 chez l'homme et à 11 chez la femme est en faveur d'une dépendance à l'alcool.

## **5 Calcul du taux de prévalence**

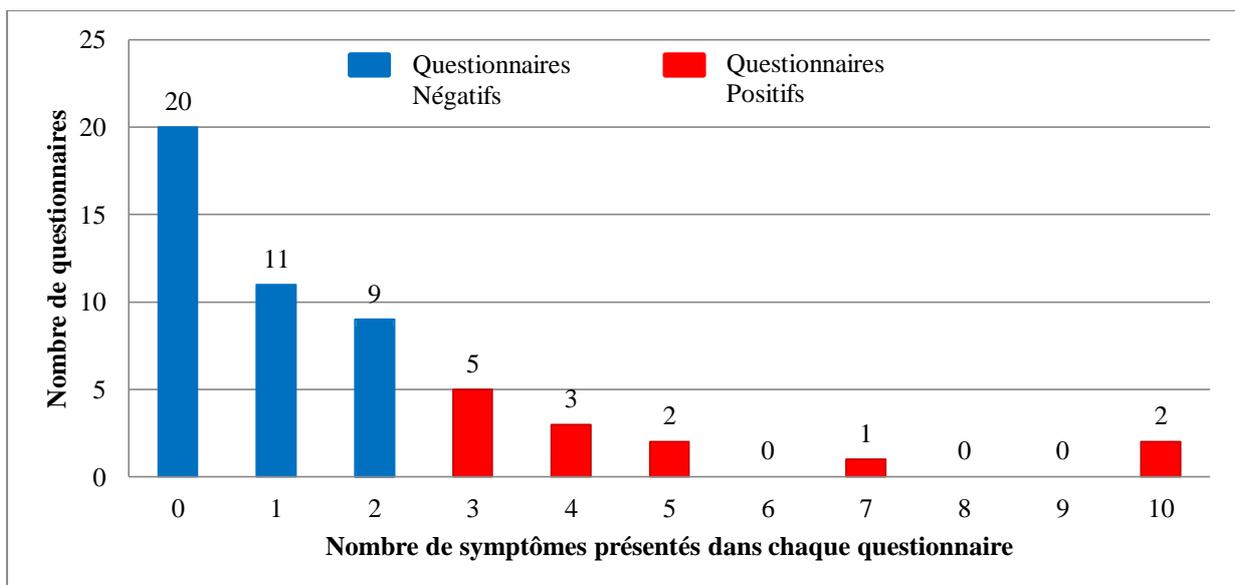
Le taux de prévalence du syndrome-psycho-organique a été calculé en rapportant le nombre de salariés correspondant au critère de jugement défini par l'association d'au moins trois symptômes des domaines de la mémoire et de la concentration et de symptômes de troubles de l'humeur, à la population total étudiée, à savoir les salariés ayant restitué leur questionnaire EQ10 accompagné du formulaire de consentement de participation à l'étude.

### III. Résultats

#### 1 EQ10

Cinquante-trois questionnaires EQ10 exploitables (rendus avec le formulaire de consentement signé comportant le nom du salarié) ont été récupérés à l'issue de la première partie de l'enquête sur les deux cent vingt distribués (soit un taux de non répondants de 76%). Les volontaires pour l'étude sont à 36% des hommes et 64% des femmes.

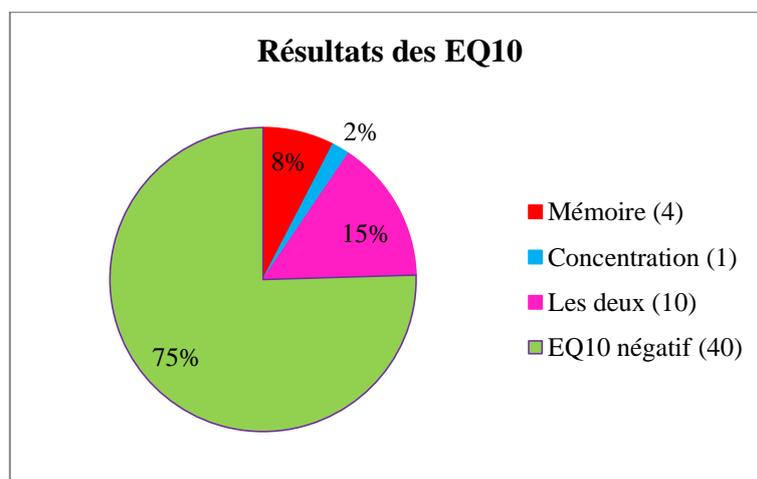
Les questionnaires EQ10 récupérés ont été répartis selon le nombre de symptômes signalés par les salariés, donc selon le nombre de réponses positives sur les dix contenue dans le questionnaire (Fig 7).



**Figure 7** : Répartition des questionnaires en fonction du nombre de symptômes présentés en distinguant les questionnaires considérés comme positifs (trois symptômes ou plus) et les questionnaires négatifs (moins de trois symptômes)

Sur les cinquante-trois questionnaires récupérés, quarante se sont avérés négatifs, comportant moins de trois réponses positives aux dix questions, (soit 75.5% des questionnaires), et treize étaient positifs (24.5%), avec au moins trois symptômes apparaissant souvent ou très souvent.

Parmi ces treize questionnaires positifs, certains soulignaient l'existence de problèmes de mémoire, d'autres de concentration, ou une association des deux types de troubles. (Fig 8)



**Figure 8** : Répartition des résultats des questionnaires EQ10.

## 2 Euroquest

Douze salariés ont rempli le questionnaire et se sont présentés en consultation, un a refusé de le remplir en expliquant qu'il trouvait les questions trop personnelles et qu'il refusait d'y répondre. Il a donc été exclu du calcul du taux de prévalence définitif.

Cinq salariés ont été exclus de l'analyse après la consultation car correspondant à un critère d'exclusion : deux présentaient des antécédents de commotion cérébrale ayant entraîné des troubles de la mémoire et de la concentration dans les suites, un présentait une pathologie psychiatrique traitée par un neuroleptique sédatif et anxiolytique (cyamémazine), deux étaient consommateurs réguliers de cannabis (41).

Aucun des douze salariés ayant rempli le questionnaire ne présentait un score au questionnaire AUDIT supérieur à cinq sur quarante. Aucun ne rapportait d'exposition professionnelle à des produits neurotoxiques antérieure à l'exposition actuelle, ni d'activité extraprofessionnelle avec utilisation de substances neurotoxiques (Tableau 4).

**Tableau 4** : Nombre de salariés présentant un critère d'exclusion pour le diagnostic de syndrome psycho-organique du à l'exposition professionnelle aux solvants.

<b>Critères d'exclusion</b>	
Score AUDIT supérieur à 12 chez l'homme et supérieur à 11 chez la femme	0
Antécédent d'exposition professionnelle à des produits neurotoxiques	0
Activités de loisirs avec utilisation de produits neurotoxiques	0
Antécédent de pathologie cérébrale	2
Consommation régulière de médicaments pouvant avoir des effets neurologiques	3
<b>Total</b>	<b>5</b>

Les questionnaires Euroquest de ces sept salariés ont été analysés de la même manière que les EQ10, à savoir qu'un symptôme était noté positif quand la réponse était « souvent » ou « très souvent » pour les questions des trois premières rubriques du questionnaire. Le nombre de symptôme présents dans chaque domaine pour chacun des salariés sont présentés dans le tableau 5.

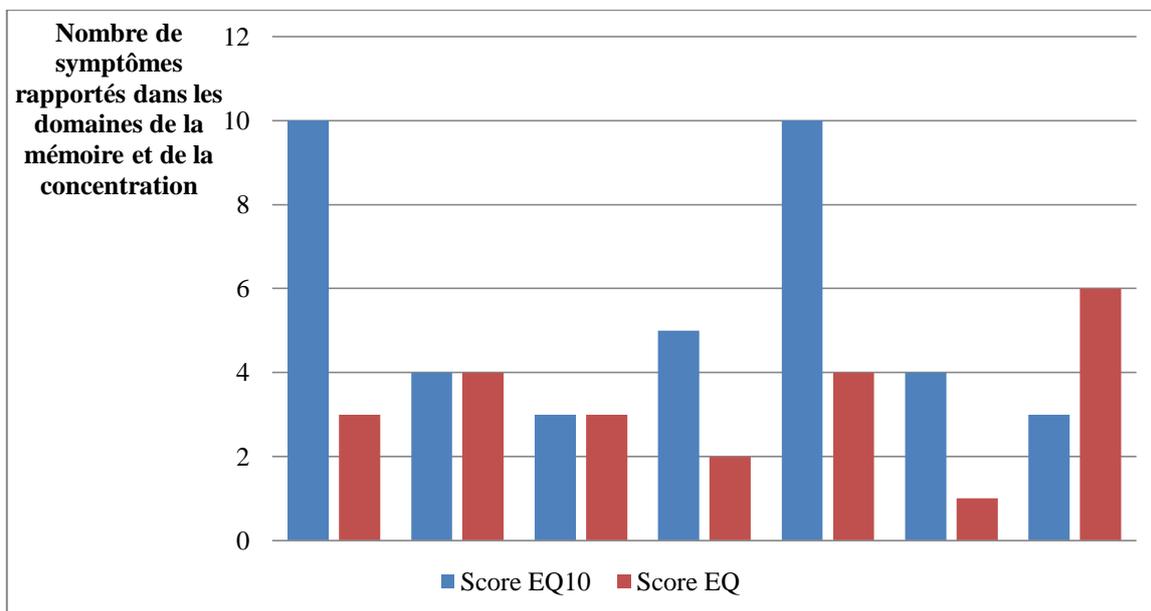
**Tableau 5** : Nombre de symptômes signalés par chaque salarié dans chacun des domaines de symptômes du questionnaire.

	Nombre de symptômes rapportés						
Symptômes neurologiques	0	1	4	2	0	0	4
Symptômes psychosomatiques	1	2	7	0	2	1	6
<b>Troubles de l'humeur</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>9</b>
<b>Troubles de la mémoire</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
<b>Troubles de la concentration</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Fatigue	4	2	1	4	4	0	5
Troubles du sommeil	3	0	0	2	0	0	2

Trois constatations s'imposent :

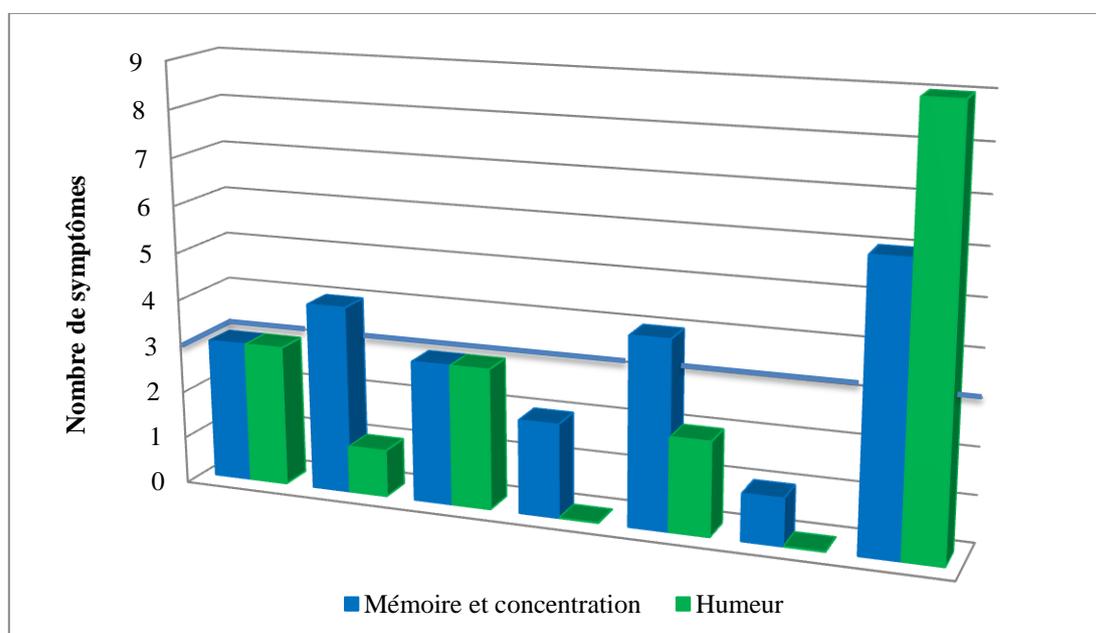
Tout d'abord, pour les questions concernant les troubles de la mémoire et de la concentration, qui étaient les mêmes qui constituent le questionnaire EQ10, deux questionnaires EQ10 ont été remplis avec dix réponses positives pour les domaines de la concentration et de la mémoire. Dans le questionnaire Euroquest de ces salariés, on constatait une forte diminution des réponses positives (respectivement trois et quatre sur dix).

A l'exception de deux salariés dont les réponses étaient identiques entre les deux questionnaires (questionnaires superposables avec les mêmes réponses positives pour les mêmes symptômes), on notait des divergences d'importance variable entre les deux questionnaires (nombre de symptômes présents différent ou symptômes différents). Un seul salarié rapportait davantage de symptômes dans le questionnaire Euroquest que dans l'EQ10 (Fig 9).



**Figure 9 :** Variations des réponses aux dix questions concernant la mémoire et la concentration entre les questionnaires EQ10 et Euroquest.

Ensuite, deux salariés ne présentaient plus les trois réponses positives parmi la somme des questions de ces deux domaines nécessaire pour la positivité de l'EQ10 ; un salarié avait deux réponses positives dans le domaine de la mémoire et l'autre une seule. Ces deux mêmes salariés ne présentaient pas de symptômes liés à des troubles de l'humeur, aucune de leur réponse dans ce domaine n'était positive (Fig 10).



**Figure 10 :** Répartition des symptômes de troubles de la mémoire, de la concentration et de l'humeur présentés par les salariés.

Au total, on retrouvait cinq salariés présentant des symptômes à type de troubles de l'humeur associés à des troubles de la mémoire et de la concentration. Parmi ces cinq salariés, quatre occupaient un poste sur les convoyeurs et un était en finition, l'un tournait entre l'encollage et les convoyeurs, l'autre entre la finition et les convoyeurs. Les cinq étaient des femmes (genre largement majoritaire sur les convoyeurs). La moyenne d'âge était de trente-neuf ans et sept mois (minimum vingt-neuf ans et maximum cinquante-et-un ans). L'ancienneté moyenne sur le poste était de six ans (minimum quatre ans et maximum vingt ans). Un seulement avait une ancienneté d'exposition supérieure à dix ans (Tableau 6).

**Tableau 6** : Age, ancienneté et poste occupé dans l'entreprise des cinq salariés.

Poste occupé	E/F	C	C	C/F	F
Age en années	39	32	47	29	51
Ancienneté en années	4	5	6	4	11

E : Encollage ; F : Finition ; C : Convoyeur

### 3 Taux de prévalence

Le nombre de salariés présentant les symptômes d'un syndrome psycho-organique selon les critères retenus, soit cinq personnes, rapporté à la population étudiée, soit les cinquante-trois personnes incluses dans l'étude, donnait un taux de prévalence de 9,43%.

### 4 Calcul des scores par domaine du questionnaire Euroquest

Afin de créer une base pour le suivi ultérieur des salariés dont les symptômes correspondent aux critères du syndrome psycho-organique, les scores de chaque domaine ont été calculés en additionnant les valeurs de chacune des réponses données pour chaque symptôme. Le score obtenu est rapporté au score maximal possible de chacun des domaines. La moyenne des réponses a également été calculée par domaine (Tableau 7).

**Tableau 7 :** Scores calculés par domaine pour chaque salarié et moyenne des réponses pour chaque domaine.

	<b>Score total (moyenne)</b>						
Symptômes neurologiques /44 (11 questions)	12 (1.09)	17 (1.55)	22 (2.00)	16 (1.45)	16 (1.45)	17 (1.55)	23 (2.09)
Symptômes psychosomatiques /60 (15 questions)	23 (1.53)	22 (1.47)	32 (2.13)	20 (1.33)	25 (1.73)	24 (1.60)	34 (2.27)
Symptômes aigus /24 (6 questions)	11 (1.83)	9 (1.50)	11 (1.83)	10 (1.67)	12 (2.00)	10 (1.67)	12 (2.00)
Troubles de l'humeur /44 (11 questions)	21 (1.91)	19 (1.73)	22 (2.00)	15 (1.36)	21 (1.81)	17 (1.55)	39 (3.55)
Troubles de la mémoire /24 (6 questions)	14 (2.33)	16 (2.67)	14 (2.33)	13 (2.17)	15 (2.5)	9 (1.50)	22 (3.67)
Troubles de la concentration /16 (4 questions)	9 (2.25)	7 (1.75)	7 (1.75)	5 (1.25)	9 (2.25)	7 (1.75)	9 (2.25)
Fatigue /32 (7 questions)	17 (2.43)	14 (2.00)	15 (2.14)	16 (2.29)	17 (2.43)	12 (1.71)	24 (3.43)
Troubles du sommeil /20 (5 questions)	14 (2.80)	7 (1.40)	7 (1.40)	13 (2.60)	6 (1.20)	8 (1.60)	12 (2.40)
<b>TOTAL des domaines de symptômes /264</b>	<b>121</b>	<b>111</b>	<b>130</b>	<b>108</b>	<b>121</b>	<b>104</b>	<b>175</b>
Hypersensibilité /32 (8 questions)	24 (3.00)	20 (2.50)	21 (2.63)	19 (2.38)	24 (3.00)	10 (1.25)	25 (3.13)
Anxiété /24 (6 questions)	18 (3.00)	12 (2.00)	15 (2.50)	11 (1.83)	19 (3.17)	16 (2.67)	22 (3.67)
Santé et qualité de vie /4 (4 questions)	1 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.75)	4 (1.00)
<b>TOTAL des facteurs confondants /60</b>	<b>43</b>	<b>32</b>	<b>36</b>	<b>40</b>	<b>43</b>	<b>29</b>	<b>47</b>

## **IV. Discussion**

Parmi les deux cent vingt salariés en production de l'entreprise concernés par une exposition aux solvants organiques, cinquante-trois ont accepté de participer à l'étude, soit 24% des salariés en production. Sur ces cinquante-trois salariés, cinq présentent les critères retenus du diagnostic de syndrome psycho-organique, soit un taux de prévalence de 9.43%. Tous sont des femmes travaillant sur des postes d'encollage, de finition ou sur les convoyeurs, et ont entre quatre et onze ans d'ancienneté sur leur poste.

### **1 Validité interne**

Concernant l'objectif principal de l'étude qui était d'identifier les salariés atteints de désordres mentaux organiques chroniques dans l'entreprise concernée, on retrouvait bien cinq personnes correspondant aux critères de jugement établis, à savoir la présence d'au moins trois symptômes de troubles de la mémoire ou de la concentration associée à des troubles de l'humeur.

Pour ce qui est des objectifs secondaires, les scores de chaque domaine du questionnaire Euroquest ont été calculés pour chacun des salariés, ce qui permettra d'établir des comparaisons lors de consultations de suivi ultérieures avec remplissage à nouveau du questionnaire et calcul des nouveaux scores.

Cette étude présentait un biais d'auto-sélection considérable. En effet, on obtenait un taux de non répondants de 76% (seuls cinquante-trois salariés ont accepté de participer à l'étude sur les deux cent vingt sollicités). Les salariés ont disposé du questionnaire EQ10 pendant trois semaines, avec la possibilité de le remettre n'importe quand puisque la récupération s'est faite dans des urnes fermées disposées à cet effet dans l'atelier. La date limite de récupération des questionnaires initialement prévue, à savoir le 13 avril 2018, a été reportée au 23 avril, en raison du faible nombre de questionnaires rendus. Ces dates tombant pendant les congés de printemps, il est possible que certains salariés n'aient pas retourné leur questionnaire pour cause de congés, mais ces périodes de vacances seules ne peuvent pas suffire à expliquer les 76% de non réponse.

Si chaque salarié n'ayant pas répondu avait ses propres raisons, les entretiens réalisés avec les treize personnes qui ont eu à remplir le questionnaire Euroquest au complet ont fourni une autre piste de réflexion. En effet, les salariés reçus connaissaient quasiment tous les produits qu'ils utilisaient et étaient plus ou moins conscients de leur dangerosité, mais pour la majorité d'entre eux, de façon superficielle, sans rentrer dans les détails des effets sur la santé dont ils pourraient être victimes. Certains pensaient que l'exposition aux solvants ne provoquait que des effets aigus comme des vertiges ou des céphalées. On peut par conséquent en déduire un défaut d'information des salariés au sujet des solvants qu'ils utilisent, et une explication de l'étude peut-être insuffisamment claire ou précise lors de la distribution des

questionnaires EQ10. De même, les salariés en poste sur le Banbury, les calandres ou l'autoclave, relativement peu exposés aux solvants voire pas du tout (pour l'autoclave notamment) n'ont peut-être pas ressenti l'utilité de répondre car ne se sentant pas concernés, expliquant en partie le peu d'adhésion à l'étude de la part des salariés.

De plus, il faut tenir compte dans l'analyse de ce taux de non-répondants des difficultés rencontrées lors de la mise en place de l'étude dans l'entreprise. En effet, celle-ci a montré une certaine réticence à la réalisation de cette étude, jusqu'à envisager de ne pas autoriser la diffusion des questionnaires aux salariés. Si elle a finalement accepté que les questionnaires soient distribués et que les salariés puissent se rendre en consultation le cas échéant, c'est en majeure partie parce que les responsables n'ont pas pu trouver de justification pour un refus. De même, si le CHSCT a affirmé avoir effectué auprès des salariés plusieurs communications pour les inciter à répondre au questionnaire EQ10, il est impossible de savoir ce qu'il en est en réalité. De certains entretiens avec les salariés, nous avons pu comprendre que dans les faits, les responsables des équipes qui devaient également communiquer avec les salariés au sujet de l'étude ne l'ont pas fait pour la plupart, et de nombreuses personnes, comprenant mal l'intérêt du questionnaire EQ10 qui leur avait été remis, ne l'ont simplement pas rempli.

Ces difficultés rencontrées avec l'entreprise font écho à des situations parfois rencontrées dans l'exercice de la médecine du travail, où les dirigeants d'une entreprise veulent bien s'assurer de la santé de leurs salariés, mais dans une certaine limite, tant que la production n'est pas impactée. La balance entre sécurité au travail et productivité n'est pas toujours en faveur des salariés, et même s'il y a souvent des efforts de faits dans la majorité des entreprises, ils ne sont pas toujours suffisants, surtout si l'employeur perçoit systématiquement l'intervention de la médecine du travail comme une ingérence problématique. En effet, l'entreprise où s'est déroulée l'étude présente de manière générale une certaine forme de déni face aux risques chimiques auxquels sont exposés les salariés et, d'après les échos que nous avons eus, craignait avec cette étude de voir émerger des pathologies professionnelles devant lesquelles elle ne pourrait pas mettre en place les mesures immédiates de protection et de prévention nécessaires. Par conséquent, les réactions de certains membres de la direction vis-à-vis du médecin du travail étant souvent épidermiques voire franchement conflictuelles, leur souhait plus ou moins manifeste que l'étude ne se fasse pas n'était donc pas particulièrement inattendu, mais n'est probablement pas totalement étranger au faible taux de réponses recueillies.

Les entretiens réalisés avec les salariés ont également montré une autre cause potentielle à l'absence de réponse de nombreuses personnes de l'entreprise. En effet, s'ils étaient conscients des risques que pouvait présenter l'utilisation chronique de grandes quantités de solvants, la plupart semblait accepter ces risques comme une fatalité imposée au nom de la productivité de l'entreprise et surtout de la pérennité de leur emploi. Ce phénomène n'est certainement pas propre à l'entreprise étudiée, mais il était particulièrement net car

exprimé de façon très précise par les salariés reçus. Tous ont par exemple rapporté que malgré les irritations cutanées sur les doigts dont ils souffraient, porter des gants pour l'assemblage de pièces de caoutchouc pleines de colle quand le geste réalisé nécessite une indéniable précision et une bonne dose de doigté relève de l'impossible, et quand les cadences imposent un rythme à soutenir pour la production, il est difficile de réclamer des adaptations ou des moyens de protection, notamment quand on a déjà essayé et constaté que ça ne fonctionne pas. Les salariés rapportaient en effet avoir déjà tenté de manipuler les pièces avec des gants de diverses compositions et avoir d'eux-mêmes abandonné le port de gants compte-tenu des difficultés qui en découlaient. L'entreprise met à disposition des équipements de protection, notamment des gants en nitrile et des lunettes de protection, les salariés ne les utilisent pas ou très peu.

Outre le faible taux de réponse, l'autre limite de cette étude est l'absence de prise en compte de l'exposition cumulée des salariés. En effet, les salariés inclus dans le calcul du taux de prévalence ont une ancienneté relativement peu élevée (entre 4 et 11 ans), comparée aux dix ans requis pour la reconnaissance en maladie professionnelle d'une encéphalopathie toxique chronique aux solvants, et il serait possible de conclure que ces salariés n'ont pas eu une exposition suffisante pour expliquer les troubles présentés par une exposition prolongée aux solvants. Cependant, compte-tenu d'une part du fait que ces dix ans d'exposition requis sont considérés nécessaires lors une exposition inférieure aux valeurs limites d'exposition professionnelle, et d'autre part de l'absence de métrologie d'atmosphère concernant le n-hexane effectuée dans l'entreprise et des conditions de travail des salariés impliquant une exposition quasiment permanente aux solvants sur leur poste, rendant compliquée l'évaluation de l'exposition réelle des salariés, il nous a semblé légitime de ne pas exclure les salariés en fonction de leur ancienneté d'exposition, d'autant plus que ces dix ans ne sont requis que pour la déclaration d'une encéphalopathie chronique toxique, soit un stade 2 minimum de la classification OMS, quand nous avons effectué un dépistage de syndrome psycho-organique, soit la phase de la pathologie précédant l'encéphalopathie toxique.

Un des objectifs secondaires de l'étude était d'évaluer la pertinence de l'utilisation de l'EQ10 au préalable au questionnaire complet Euroquest. En comparant les résultats des questionnaires EQ10 avec les Euroquest, de franches discordances ont été relevées. En effet, EQ10 est constitué de dix questions tirées du questionnaire Euroquest, à savoir les six questions de la mémoire et les quatre de la concentration. S'il peut sembler légitime de s'attendre à ce que les réponses dans Euroquest à ces questions en particulier se recourent avec celles données dans l'EQ10, en admettant la possibilité de différences mineures, nous avons constaté ici qu'à l'exception de deux salariés pour lesquels les réponses à l'EQ10 étaient parfaitement superposables à celles données à l'Euroquest (même fréquence attribuée au même symptôme), on retrouvait des disparités d'importance variable entre les EQ10 et les Euroquest des cinq autres salariés. Un seul d'entre eux affirmait des symptômes plus

nombreux et plus fréquents dans l'Euroquest par rapport à l'EQ10, tous les autres présentaient la répartition inverse, à savoir davantage de symptômes à une fréquence plus importante dans l'EQ10 que dans l'Euroquest. Dans les quinze jours qui ont séparés le remplissage des EQ10 du remplissage des Euroquest, il est peu probable d'avoir une telle régression des symptômes chez les salariés. Se pose donc ici le problème de la variabilité des réponses dans EQ10 par rapport à l'Euroquest complet.

L'analyse des facteurs confondants présents dans les trois dernières rubriques du questionnaire Euroquest semblait une piste intéressante pour analyser cette variabilité, mais quand on considère les scores des facteurs confondants pour chacun des sept salariés, il ne ressort pas de cohérence entre ceux-ci et les variations des réponses des salariés. Pour les deux salariés qui ne présentaient plus dans l'Euroquest les trois réponses positives pour la mémoire et la concentration nécessaires au diagnostic, l'un d'entre eux avait un score pour les facteurs confondants de 40/60, soit dans la moyenne des scores des autres salariés, mais l'autre un score de seulement 29/60, soit le score le plus bas. Pour les cinq autres salariés, ces scores varient de 32/60 à 47/60.

Par conséquent, les facteurs confondants seuls ne peuvent pas expliquer la variabilité des réponses entre l'EQ10 et l'Euroquest. D'ailleurs, dans la quasi-totalité des études réalisées à l'aide d'Euroquest, il s'agit de dépistage avec utilisation des seules réponses aux rubriques de symptômes, sans prise en compte ou interprétation des facteurs confondants qui la plupart du temps ne sont même pas retranscrits. En l'absence de méthodologie pour l'interprétation de ces facteurs, nous ne pouvons donc pas les utiliser pour tenter d'expliquer les variations dans les réponses obtenues entre les questionnaires pour un même salarié.

La question de l'intérêt du remplissage de l'EQ10 en préambule à l'Euroquest pourrait donc se poser. Rien ne permet d'affirmer avec certitude que l'EQ10 entraîne une surévaluation des symptômes, il faudrait pour cela pouvoir comparer chaque EQ10, positif ou négatif, avec un questionnaire Euroquest complet, ou tout du moins effectuer ces comparaisons sur un échantillon bien plus grand pour que la tendance soit significative, mais d'après les comparaisons effectuées lors de cette étude, il semble que ce soit la tendance majoritaire, en tous cas parmi les salariés qui ont décidé de participer (le seul salarié ayant un score supérieur dans Euroquest ayant tout de même un résultat à l'EQ10 largement positif). Dans ce sens, il importe assez peu que les réponses à l'EQ10 tendent à augmenter l'existence de symptômes puisqu'il est dans notre cas systématiquement complété par un Euroquest entier, facteurs confondants inclus, accompagné du questionnaire AUDIT et de renseignements sur les antécédents personnels permettant d'affiner les réponses.

Comparativement à l'Euroquest, l'EQ10 a l'avantage d'être rapide à remplir, et peut-être d'être moins rebutant pour les salariés que la perspective de répondre à une centaine de questions au premier abord. Sa spécificité avec le critère de trois questions positives minimum s'avère très bonne (97%) mais sa spécificité est relativement limitée à 80% (on obtiendrait

une spécificité de 84% avec quatre questions positives mais au prix d'une sensibilité de 93% seulement (38)).

## **2 Validité externe**

Dans une étude finlandaise publiée en 2012, les chercheurs de l'Institut finlandais de santé au travail ont utilisé le questionnaire Euroquest afin de dépister des encéphalopathies chroniques toxiques chez 3640 travailleurs potentiellement exposés professionnellement aux solvants, également accompagné du questionnaire AUDIT et de renseignements sur les antécédents médicaux, avec en plus un test recherchant des signes de dépression (l'inventaire de dépression de Beck) (42). Le critère de jugement retenu pour le diagnostic était un peu différent car consistait uniquement en la présence de trois symptômes présents dans les domaines de la mémoire et de la concentration, après exclusion des diagnostics différentiels. La présence d'un symptôme était admise de la même manière que dans notre étude, à savoir une réponse « Souvent » ou « Très souvent », ces deux choix d'évaluation de la fréquence du symptôme correspondant effectivement à la présence effective du symptôme recherché.

Comparativement à cette étude, nous avons obtenu une réponse de 53 salariés sur 220 (24%), dont 13 présentaient les trois symptômes positifs de troubles de la mémoire et de la concentration (soit 24.5%), et 5 suspectés de syndrome psycho-organique après élimination des principaux diagnostics différentiels (soit un taux de prévalence de 9.43%), contre dans l'étude finlandaise 1730 personnes ayant répondu sur 3640 (47.5%), 338 personnes présentant trois symptômes positifs (19,5%), et 38 suspectées de diagnostic d'encéphalopathie chronique aux solvants (soit un taux de prévalence de 2.2%).

Cette différence peut s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord, la population initiale étudiée est différente, les salariés de notre étude étaient de façon connue exposés aux solvants de façon importante, alors que dans l'étude comparée, les questionnaires ont été envoyés par la poste en fonction de la catégorie d'activité (peintres, métallurgistes, fabricants de bateaux, travailleurs en imprimerie...), sans sélection préalable selon l'existence ou non d'une exposition professionnelle. Ensuite, cette étude comportait deux critères d'exclusion supplémentaires : une certaine durée d'exposition couplée à un calcul d'intensité de l'exposition a été déterminée comme critère d'inclusion, excluant du diagnostic les travailleurs insuffisamment exposés, et la prise en compte de l'inventaire de dépression de Beck. Ces deux critères supplémentaires ont exclus un tiers des personnes présentant les trois réponses positives requises dans les domaines de la mémoire et de la concentration.

En revanche, la présence dans notre critère de jugement des troubles de l'humeur n'a pas d'incidence sur la différence constatée, puisqu'après remplissage de l'Euroquest complet, il apparaissait que les salariés ne présentant pas de troubles de l'humeur ne présentaient plus les trois symptômes positifs dans les domaines de la mémoire et de la concentration requis pour le diagnostic. Le choix a été fait dans notre étude d'inclure les troubles de l'humeur en

plus des troubles de la mémoire et de la concentration pour pallier à la spécificité relativement basse des seuls domaines de la mémoire et de la concentration (les calculs de l'étude de 2009 de Kaukiainen montraient les aires sous les courbes ROC de chaque domaine de symptômes, les troubles de la mémoire et de la concentration et les troubles de l'humeur présentant les aires les plus élevées (38)). La population de notre étude ne peut suffire pour déterminer si ce critère est pertinent ou non, si en l'occurrence les deux salariés ne présentant pas de troubles de l'humeur ne montraient pas non plus lors du remplissage de l'Euroquest les trois symptômes de mémoire et de concentration requis, rien ne permet d'affirmer l'existence ou non d'un lien. Cependant, la question est légitime, d'autant que les deux salariés concernés avaient bien déclaré l'existence d'au moins trois symptômes de mémoire et de concentration lors du remplissage initial de l'EQ10 (respectivement cinq et quatre symptômes).

Quelques soient les raisons des salariés pour n'avoir pas souhaité participer à l'étude, il reste que les cinquante-trois salariés ayant accepté de participer ne sont pas représentatifs de tous les salariés du secteur production. En effet, un taux de répondant de seulement 24% présente un biais de sélection trop important, et par conséquent, le taux de prévalence au sein de la population étudiée ne reflète pas l'ensemble de l'entreprise compte-tenu du faible taux de répondants. De la même manière, l'évaluation de la pertinence de l'utilisation de l'EQ10 au préalable à l'Euroquest lui-même est peu informative étant donné la faible population étudiée, il n'est possible d'en retenir que l'avantage de la rapidité de mise en œuvre et d'analyse de l'EQ10 en comparaison de l'Euroquest. En revanche, le dépistage des cinq salariés qui correspondent aux critères de jugement n'est pas sans intérêt, notamment par rapport à l'objectif secondaire de l'étude qui était d'établir une base afin d'approfondir la prise en charge de ces salariés.

### **3 Perspectives**

La principale ouverture de notre étude concerne les salariés identifiés comme potentiellement atteints d'un syndrome psycho-organique. Conformément à l'objectif secondaire de l'étude, les scores de chaque domaine d'Euroquest ont été calculés ainsi que la moyenne des réponses aux questions, afin d'établir une base pour comparer les résultats de questionnaires remplis ultérieurement par les salariés. Ces salariés vont prochainement s'ils l'acceptent passer des tests psychométriques afin de rechercher des atteintes à ce niveau et évaluer leur gravité. De nouveaux tests seront réalisés à six mois des premiers avec remplissage d'un nouvel Euroquest. En comparant les scores de symptômes de chacun des domaines du nouvel Euroquest avec l'ancien, l'existence de modifications, en aggravation notamment, signera l'évolution de la pathologie. Par ailleurs, si les tests psychométriques des salariés montrent des altérations compatibles avec une encéphalopathie chronique toxique aux

solvants, une éviction de l'exposition devra être envisagée et une déclaration en maladie professionnelle au titre du tableau 84 du régime général sera remplie.

Concernant le questionnaire EQ10, si le questionnaire Euroquest est parfaitement efficace pour dépister les encéphalopathies chroniques, il peut s'avérer compliqué d'utilisation en pratique courante. En effet, il comporte 83 questions, et doit être accompagné de la prise de renseignements spécifiques afin d'exclure le maximum de diagnostics différentiels (score AUDIT, activités extraprofessionnelles, recherche de pathologies psychiatriques, thyroïdiennes, prise de médicaments potentiellement neurotoxiques...). Toute cette démarche en pratique prend un certain temps et la durée de la consultation en médecine du travail peut s'avérer trop courte et ne pas suffire. S'il est possible de faire systématiquement remplir au préalable les questionnaires par les salariés, il est peut-être plus pertinent de se limiter au remplissage de l'EQ10, en salle d'attente par exemple, par les salariés exposés, afin de dépister déjà ceux qui seraient susceptibles de présenter des troubles liés à l'exposition aux solvants et pour lesquels une stratégie de prise en charge plus complète doit être initiée, en commençant par l'Euroquest complet, possiblement accompagné d'un test de vision des couleurs voire de dosages urinaires de 2.5-hexanedione dans le cas de l'hexane, plus facilement acceptable d'un point de vue notamment financier par l'entreprise si limité aux salariés présentant des troubles.

Ce même questionnaire EQ10 peut être utilisé en entretien d'embauche, afin d'établir un état de base d'un salarié qui par la suite va être exposé professionnellement aux solvants. La présence de symptômes en l'absence d'exposition devra faire rechercher des diagnostics différentiels de l'encéphalopathie chronique toxique aux solvants, et toute apparition ultérieure de symptômes lors du suivi périodique imposera la mise en place d'une prise en charge adaptée.

Dans tous les cas, l'EQ10 ne peut être utilisé que pour un dépistage relativement sommaire, seul l'Euroquest accompagné d'une recherche de tout diagnostic différentiel éventuel permettra une évaluation correcte des troubles ressentis et un suivi de qualité.

## V. Conclusion

L'OMS définit le syndrome psycho-organique comme le premier stade de l'encéphalopathie chronique toxique due à une exposition prolongée à certains solvants. Le n-hexane, solvant organique connu pour provoquer ce type de troubles, se retrouve dans de nombreuses formulations de produits chimiques utilisés dans l'industrie, et notamment celle du caoutchouc.

Dans l'entreprise où s'est déroulée l'étude, le solvant sert à la fois au nettoyage des postes de travail et des machines et de colle pour l'assemblage des pièces en caoutchouc par les opérateurs. En utilisant le questionnaire Euroquest, l'étude a révélé cinq salariés en production sur les cinquante-trois ayant accepté de participer à l'étude présentant un diagnostic positif de syndrome psycho-organique. Ces salariés présentent tous au minimum trois symptômes de troubles de la mémoire et de la concentration, associés à des troubles de l'humeur.

Ces salariés vont être adressés en neuropsychologie afin de passer des tests psychométriques pour rechercher d'éventuelles atteintes cognitives et en évaluer la gravité, et seront revus six mois plus tard avec un nouveau questionnaire Euroquest à remplir pour comparer avec le premier. Il est également envisageable d'étendre l'utilisation de l'Euroquest-10 à tous les salariés exposés aux solvants en pratique courante lors des visites périodiques pour une surveillance orientée vers la détection de symptômes en lien avec l'apparition d'une encéphalopathie toxique chronique aux solvants.

En parallèle, cette étude a permis de mettre en lumière certaines lacunes en matière de sécurité au travail dans l'entreprise étudiée en matière d'exposition chronique aux solvants et pourra servir de base pour un plan d'amélioration des conditions de travail des quelques deux cent salariés concernés.

## ANNEXE 1 : Classifications OMS et de Raleigh des DMOC.

Source : site du Centre Anti-Poison de Paris

Classification OMS		Classification de Raleigh	
Type de troubles mentaux organiques	Manifestations cliniques	Stade de l'encéphalopathie	Manifestations cliniques
1 : Syndrome psycho-organique (Organic affective syndrome)	Dépression, irritabilité, désinvestissement des activités quotidiennes	1 : Symptomatologie seulement objective	Fatigabilité accrue, difficultés mnésiques et de concentration, tendance dépressive. Réversible à l'arrêt de l'exposition. Pas de signes objectifs d'atteinte neurologique centrale.
2 : Syndrome dysphorique (Mild chronic encephalopathy)	Asthénie, troubles de l'humeur, de la mémoire et de l'attention  Tests psychométriques : allongement des temps de réaction, troubles de l'attention, de la dextérité et de la mémoire à court terme. Réversibilité incertaine	2A : Troubles permanents de l'humeur et de la personnalité	Asthénie, hyperémotivité, irritabilité, impulsivité, démotivation. Réversibilité quasi-totale.
		2B : Détérioration intellectuelle	Difficultés mnésiques et de concentration, diminution des capacités d'apprentissage, objectivées par tests psychométriques Signes neurologiques déficitaires parfois présents Réversibilité incertaine.
3 : Syndrome démentiel (Severe chronic encephalopathy)	Détérioration intellectuelle suffisante pour interférer avec la vie sociale et professionnelle : troubles mnésiques graves, diminution des capacités d'abstraction et de jugement, altération de la personnalité.  Tests psychométriques : anomalies sévères  Anomalies des examens électrophysiologiques voire de l'imagerie cérébrale.  Habituellement irréversible.	3 : Démence	Importante détérioration intellectuelle qui peut s'accompagner d'autres signes neurologiques déficitaires et d'anomalies neuroradiologiques.  Troubles irréversibles ou incomplètement réversibles à l'arrêt de l'exposition.

## ANNEXE 2 : Classes de danger pour la santé selon le règlement CLP

Source : <https://clp-info.ineris.fr>

CLASSIFICATION		ETIQUETAGE		
Danger		Pictogramme	Mention d'avertissement	Mention de danger
	Catégorie			
Toxicité aiguë	Catégorie 1	 SGH06	DANGER	H300 Mortel en cas d'ingestion. H310 Mortel par contact cutané. H330 Mortel par inhalation.
	Catégorie 2			
	Catégorie 3			
	Catégorie 4	 SGH07	ATTENTION	H302 Nocif en cas d'ingestion. H312 Nocif par contact cutané. H332 Nocif par inhalation.
Corrosion/ Irritation cutanée	Catégorie 1A	 SGH05	DANGER	H314 Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.
	Catégorie 1B			
	Catégorie 1C			
	Catégorie 2	 SGH07	ATTENTION	H315 Provoque une irritation cutanée
Lésions oculaires graves/Irritation oculaire	Catégorie 1	 SGH05	DANGER	H318 Provoque des lésions oculaires graves.
	Catégorie 2	 SGH07	ATTENTION	H319 Provoque une sévère irritation des yeux.
Sensibilisation respiratoire/ cutanée	Respiratoire Catégorie 1, 1A et 1B	 SGH08	DANGER	H334 Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.
	Cutanée Catégorie 1, 1A et 1B	 SGH07	ATTENTION	H317 Peut provoquer une allergie cutanée.

Mutagénicité sur les cellules germinales	Catégorie 1A	 SGH08	DANGER	H340 Peut induire des anomalies génétiques.
	Catégorie 1B		ATTENTION	H341 Susceptible d'induire des anomalies génétiques.
	Catégorie 2			
Cancérogénicité	Catégorie 1A	 SGH08	DANGER	H350 Peut provoquer le cancer. H350i Peut provoquer le cancer par inhalation.
	Catégorie 1B		ATTENTION	H351 Susceptible de provoquer le cancer.
	Catégorie 2			
Toxicité pour la reproduction	Catégorie 1A	 SGH08	DANGER	H360 Peut nuire à la fertilité ou au développement du fœtus. H360F Peut nuire à la fertilité. H360D Peut nuire au développement du fœtus. H360FD Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au développement du fœtus. H360Fd Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au développement du fœtus. H360fD Peut nuire au développement du fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité.
	Catégorie 1B			
	Catégorie 2		ATTENTION	H361 Susceptible de nuire à la fertilité ou au développement du fœtus. H361f Susceptible de nuire à la fertilité. H361d Susceptible de nuire au développement du fœtus. H361fd Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au développement du fœtus.
	Catégorie supplémentaire pour les effets sur ou via l'allaitement		-	-

Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition unique)	Catégorie 1		DANGER	H370 Risque avéré d'effets graves pour les organes.
	Catégorie 2	SGH08	ATTENTION	H371 Risque présumé d'effets graves pour les organes.
	Catégorie 3	 SGH07	ATTENTION	H335 Peut irriter les voies respiratoires. H336 Peut provoquer somnolence ou vertiges.
Toxicité spécifique pour certains organes cibles (exposition répétée)	Catégorie 1	 SGH08	DANGER	H372 Risque avéré d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
	Catégorie 2		ATTENTION	H373 Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
Danger par aspiration	Catégorie 1	 SGH08	DANGER	H304 Peut être mortel en cas d'ingestion et de pénétration dans les voies respiratoires.

**ANNEXE 3 : Tableau n°84 des maladies professionnelles : Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel :**

hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés ou insaturés et leurs mélanges ; hydrocarbures halogénés liquides ; dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques ; alcools ; glycols, éthers de glycol ; cétones ; aldéhydes ; éthers aliphatiques et cycliques, dont le tétrahydrofurane ; esters ; diméthylformamide et diméthylacétamine ; acétonitrile et propionitrile ; pyridine ; diméthylsulfone et diméthylsulfoxyde

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
<b>A</b>		
Syndrome ébrieux ou narcotique pouvant aller jusqu'au coma	7 jours	Préparation, emploi, manipulation de solvants
Dermites, conjonctivites irritatives	7 jours	
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané	15 jours	
<b>B</b>		
<p>Encéphalopathies caractérisées par des altérations des fonctions cognitives, constituées par au moins trois des six anomalies suivantes : - ralentissement psychomoteur ; - troubles de la dextérité, de la mémoire, de l'organisation visuospatiale, des fonctions exécutives, de l'attention, et ne s'aggravant pas après cessation de l'exposition au risque.</p> <p>Le diagnostic d'encéphalopathie toxique sera établi, après exclusion des troubles cognitifs liés à la maladie alcoolique, par des tests psychométriques et confirmé par la répétition de ces tests au moins six mois plus tard et après au moins six mois sans exposition au risque.</p>	<p>1 an (sous réserve d'une durée d'exposition d'au moins 10 ans).</p>	<p>Traitement des résines naturelles et synthétiques. Emploi de vernis, peintures, émaux, mastic, colles, laques. Production de caoutchouc naturel et synthétique.</p> <p>Utilisation de solvants comme agents d'extraction, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, comme décapants, dissolvants ou diluants. Utilisation de solvants en tant que réactifs de laboratoire, dans les synthèses organiques, en pharmacie, dans les cosmétiques.</p>

## ANNEXE 4 : Questionnaire Euroquest en version française

(Source : Falcy M, Chouanière D. Décret n°2007-457 du 25 mars 2007 et commentaires. *Documents pour le Médecin du Travail* 2007 ; 110 : 265-275.)

### I. Au cours de ces derniers mois, avez-vous ?

		<b>Jamais ou Très rarement</b>	<b>Quelquefois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Très souvent</b>
<b>1</b>	Laissé tomber involontairement ce que vous avez dans les mains ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>2</b>	manqué de force dans les bras et dans les jambes ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>3</b>	remarqué une perte de la sensibilité des mains et des pieds ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>4</b>	eu une sensation de lourdeur ou d'engourdissement des membres ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>5</b>	eu des picotements (ou des fourmillements) dans les bras ou les jambes ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>6</b>	eu des problèmes d'équilibre ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>7</b>	eu l'impression que les choses n'ont pas le même goût ou la même odeur ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>8</b>	eu l'impression d'avoir la peau du visage endormie ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>9</b>	eu des difficultés à contrôler les mouvements de vos mains ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>10</b>	remarqué une lenteur dans ce que vous avez l'habitude de faire ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>11</b>	eu les mains qui tremblent ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>12</b>	eu mal à la tête ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>13</b>	transpiré sans raison ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>14</b>	eu des nausées (mal au cœur) ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>15</b>	eu mal au ventre ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>16</b>	eu des vertiges ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>17</b>	été essoufflé(e) sans avoir fait d'efforts physiques ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>18</b>	eu des palpitations au cœur ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>19</b>	eu des bourdonnements (ou des sifflements) d'oreille ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>20</b>	eu une impression de grande fatigue ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>21</b>	ressenti une absence de désir sexuel ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>

<b>22</b>	eu du mal à supporter l'alcool si vous en prenez ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>23</b>	eu des diarrhées ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>24</b>	été constipé(e) ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>25</b>	manqué d'appétit ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>26</b>	eu l'impression d'avoir la tête prise dans un étou (comprimée) ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>

## II. Au cours de ces derniers mois pendant et après le travail, avez-vous eu ?

		<b>Jamais ou Très rarement</b>	<b>Quelquefois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Très souvent</b>
<b>1</b>	les yeux irrités (rouges, qui piquent et qui pleurent) ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>2</b>	l'impression d'être ivre (ou saoul(e)) sans avoir bu d'alcool ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>3</b>	la bouche ou la gorge sèche ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>4</b>	la gorge irritée (qui vous donnait envie de tousser tout le temps) ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>5</b>	le nez qui coulait ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>6</b>	un mauvais goût dans la bouche ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>

## III. Au cours de ces derniers mois, avez-vous ?

		<b>Jamais ou Très rarement</b>	<b>Quelquefois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Très souvent</b>
<b>1</b>	eu des difficultés à vous mettre au travail ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>2</b>	eu l'impression d'être sur les nerfs ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>3</b>	eu des moments de "déprime" ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>4</b>	ressenti de l'impatience ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>5</b>	été contrarié(e) par des choses sans importance ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>6</b>	eu du mal à rester en place ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>7</b>	eu des sautes d'humeur (des changements d'humeur) ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>8</b>	manqué d'intérêt pour ce qui vous entoure ? (sentiment d'indifférence ou de détachement)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>9</b>	manqué d'entrain ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>

<b>10</b>	manqué d'intérêt pour les activités qui vous mettent en contact avec les autres ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>11</b>	eu des difficultés à contenir votre colère ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>12</b>	eu tendance à oublier des choses ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>13</b>	eu besoin de noter des choses pour vous en souvenir ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>14</b>	tendance à oublier ce que vous voulez dire ou faire dans la vie de tous les jours ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>15</b>	eu du mal à vous concentrer ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>16</b>	eu tendance à être perdu(e) dans vos pensées (à rêver) ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>17</b>	eu l'esprit embrouillé au moment de vous concentrer ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>18</b>	eu du mal à vous souvenir des noms et des dates ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>19</b>	tendance à être distrait(e), à être dans la lune ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>20</b>	eu des difficultés à vous rappeler ce que vous avez lu ou vu à la télévision ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>21</b>	entendu dire que vous perdiez la mémoire ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>22</b>	eu tendance à vous endormir sans que ce soit le moment ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>23</b>	été anormalement ou excessivement fatigué(e) le soir ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>24</b>	eu envie de dormir au cours de la journée ? (somnolent(e)) ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>25</b>	été fatigué(e) au réveil ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>26</b>	manqué d'énergie ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>27</b>	ressenti une fatigue ou une lassitude générale ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>28</b>	eu besoin de plus de sommeil qu'auparavant ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>29</b>	eu du mal à vous endormir ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>30</b>	eu tendance à vous réveiller plusieurs fois par nuit ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>31</b>	eu tendance à vous réveiller trop tôt ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>32</b>	fait des cauchemars ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>33</b>	entendu dire que vous ronfliez ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>

**IV. Pouvez-vous, maintenant, répondre aux questions suivantes qui concernent les réactions à ce qui vous entoure ?**  
**Je suis en général sensible :**

		<b>Pas du tout d'accord</b>	<b>Pas d'accord</b>	<b>D'accord</b>	<b>Tout à fait d'accord</b>
<b>1</b>	aux lumières vives ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>2</b>	aux bruits de la circulation, à la musique forte ou tout autre bruit fort ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>3</b>	aux odeurs fortes ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>4</b>	aux tissus rêches sur la peau ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>5</b>	à la chaleur ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>6</b>	au froid ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>7</b>	à la fumée de tabac ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>8</b>	à certains aliments ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>

**V. Pouvez-vous, à présent, indiquer si vous êtes d'accord ou pas avec les phrases suivantes en utilisant les 4 possibilités de réponses ?**

		<b>Pas du tout d'accord</b>	<b>Pas d'accord</b>	<b>D'accord</b>	<b>Tout à fait d'accord</b>
<b>1</b>	je suis généralement quelqu'un d'inquiet ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>2</b>	j'arrive moins facilement que les autres à surmonter mes difficultés ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>3</b>	je me suis fait beaucoup de souci pour des choses sans importance ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>4</b>	j'ai souvent l'impression qu'un malheur peut arriver n'importe quand ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>5</b>	je suis souvent débordé(e) par des choses sans importance ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>6</b>	je manque généralement de confiance en moi ?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>



## ANNEXE 5 : Questionnaire EQ10

**Au cours de ces derniers mois, avez-vous... ?**

	Jamais ou très rarement	Quelque- fois	Souvent	Très souvent
1. Eu tendance à oublier des choses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Eu besoin de noter des choses pour vous en souvenir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Eu tendance à oublier ce que vous vouliez dire ou faire dans la vie de tous les jours ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Eu du mal à vous concentrer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Eu tendance à être perdu(e) dans vos pensées, à rêver... ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Eu l'esprit embrouillé au moment de vous concentrer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Eu du mal à vous souvenir des noms et des dates ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Eu tendance à être distrait(e), à être dans la lune ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Eu des difficultés à vous rappeler ce que vous avez lu ou vu à la télévision ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Entendu dire que vous perdiez la mémoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ANNEXE 6 : Questionnaire AUDIT

<b>Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?</b>	
Jamais	0
Une fois par mois ou moins	1
2 à 4 fois par mois	2
2 à 3 fois par semaine	3
Au moins 4 fois par semaine	4
<b>Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous</b>	
3 ou 4	1
5 ou 6	2
7 ou 8	3
10 ou plus	4
<b>Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion</b>	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
<b>Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?</b>	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
<b>Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?</b>	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
<b>Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir bu la veille ?</b>	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
<b>Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?</b>	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

<b>Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?</b>	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
<b>Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?</b>	
Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4
<b>Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?</b>	
Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4

## Références bibliographiques

- [1] <http://www.lecaoutchouc.com/nos-competences/materiaux> (consulté le 07/06/2018)
- [2] [https://www.lesechos.fr/15/07/2008/lesechos.fr/300280177\\_charles-goodyear-et-la-revolution-du-caoutchouc.htm](https://www.lesechos.fr/15/07/2008/lesechos.fr/300280177_charles-goodyear-et-la-revolution-du-caoutchouc.htm) (consulté le 07/06/2018)
- [3] <http://www.ipernity.com/blog/pascalhapham/637411> (consulté le 09/06/2018)
- [4] DELPECH AL, Mémoire sur les accidents que développe chez les ouvriers en caoutchouc l'inhalation du sulfure de carbone en vapeur, 1856, Labé, Paris, 79p, disponible sur Gallica.bnf.fr : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6472810v/f12.item>.
- [5] Rochus N, Loriaux F. Quand les solvants rendent les travailleurs malades : le syndrome psycho-organique, 2015 disponible sur : [https://www.carhop.be/images/maladies\\_professionnelles\\_2015.pdf](https://www.carhop.be/images/maladies_professionnelles_2015.pdf) (12/05/2018)
- [6] Crepy MN. Dermatoses professionnelles au caoutchouc. *Documents pour le médecin du travail* 2007 ; 109 : 73-86.
- [7] Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Rapport INVS 2003.
- [8] WHO, IARC. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. Working Group reports vol 3, 2007.
- [9] DARES-DGT-DGAFP, enquête SUMER 2010, consultable sur le site du Ministère du Travail : <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/dares-etudes-et-statistiques/enquetes-de-a-a-z/article/surveillance-medicale-des-expositions-aux-risques-professionnels-sumer-edition>
- [10] <http://www.irsst.qc.ca/solub/les-principales-categories-de-solvants.html> (consulté le 12/05/2018)
- [11] INRS. Les hydrocarbures aromatiques. Fiche solvants ED 4226, juin 2011, disponible sur <http://www.inrs.fr>
- [12] Van Valen E, Wekking E, van Hout M, van der Laan G, Hageman G, van Dijk F, de Boer A, Sprangers M. Chronic solvent-induced encephalopathy : course and prognostic factors of neuropsychological functioning. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2018 ; 91 : 843-858.
- [13] Brautbar N, Williams J 2nd. Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2002;205 (2):479-491.
- [14] Briggs WA, Johnson JP, Teichman S, Yeager HC, Wilson CB. Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulo-nephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1979 ; 58 : 348-61.
- [15] Lundqvist G, Flodin U, Axelson O. A case-control study of fatty liver disease and organic solvent exposure. *American Journal of Industrial Medicine* 1999 ; 35 : 132-136.

- [16] McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *American Journal of Industrial Medicine* 1998 ; 34 : 288-292
- [17] Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, Fardet L, Cabane J. Occupational exposure of solvents and gender-related risk of systemic sclerosis : a meta analysis of case-control studies. *Journal of Rheumatology* 2007 ; 34 (1) : 97-103
- [18] Lacey JV, Garabrant DH, Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, Schottenfeld D. Petroleum distillate solvents as risk factors for undifferentiated connective tissue disease (UTCDC). *American Journal of Epidemiology* 1999 ; 149 (8) : 761-770
- [19] Harrison R, Israel L, Larabee P, Cone J, Baker C, Brewer M, Das R, Brumis S, Bowler R, Wilson MP, Hammond SK. N-Hexane-related peripheral neuropathy among automotive technicians – California, 1999-2000. *Mortality & Morbidity Weekly Report* 2001 ; 50 (45) : 1011-1013.
- [20] Semple S, Dick F, Osborne A, Cherrie JW, Soutar A, Seaton A, Haites N. Impairment of colour vision in workers exposed to organic solvents. *Occupational and Environmental Medicine* 2000 ; 57(9) : 582-587.
- [21] Johnsen H, Lund SP, Matikainen E, Midtgård U, Simonsen L, Wennberg A. Occupational neurotoxicity: Criteria document for evaluation of existing data, Copenhagen : National institute of Occupational Health, 1992 : 1-52.
- [22] WHO. Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. Copenhagen : WHO Regional office of Europe ; WHO, ed, 1985 :135
- [23] WHO. Operational guide for the WHO neurobehavioral core test battery. Geneva : WHO Office of Occupational Health ; WHO, ed, 1986 :73
- [24] Garnier R. Toxicité neurologique centrale des solvants organiques. 2008, sur [http://www.centres-antipoison.net/paris/mfw/2008/trg\\_84\\_effets\\_neurotoxiques\\_rg\\_mfw\\_20080624.pdf](http://www.centres-antipoison.net/paris/mfw/2008/trg_84_effets_neurotoxiques_rg_mfw_20080624.pdf)
- [25] Keski-Santii P, Mäntylä R, Lamminen A, Hyvärinen HK, Sainio M. Magnetic resonance imaging in occupational chronic solvent encephalopathy, *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2009 ; 82 (5) : 595-602.
- [26] Décret n° 2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif à la modernisation de la médecine du travail - JORF n°0302 du 29 décembre 2016 texte n°65
- [27] Journal officiel de l'Union Européenne, Directive (UE) 2017/164 de la Commission du 31 janvier 2017.
- [28] Recommandations émises en vue de limiter d'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail : partie 1 : cas des substances ayant une VLEP-8h mais sans VLCT. Avis ANSES juin 2009.
- [29] Recommandations émises en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail : partie 1 : cas des substances ayant une VLCT mis pas de VLEP-8h ; Avis ANSES octobre 2010.

- [30] Rouch I, Wild P, Fontana JM, Chouanière D. Evaluation of the french version of EUROQUEST : a questionnaire for neurotoxic symptoms. *Neurotoxicology* 2003 ; 24 : 541-546.
- [31] Falcy M, Chouanière D. Décret n°2007-457 du 25 mars 2007 et commentaires. *Documents pour le Médecin du Travail* 2007 ; 110 : 265-275.
- [32] Lanthony P. Evaluation du panel D-15 désaturé I : Méthode de quantification et scores normaux. *Journal Français d'Ophtalmologie* 1986 ; 9(12) : 843-847
- [33] Décret n°2007-457 paru au JORF n°74 du 28 mars 2007, p. 5794
- [34] INRS (2008) Fiche toxicologique : hexane. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_113](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_113)
- [35] DIRECTIVE 2006/15/CE DE LA COMMISSION du 7 février 2006
- [36] Nysten P, Ebendal T, Eriksson Nilsson M, Hansson T, Henschen A, Johnson AC, Kronevi T, Kvist U, Sjöstrand N, Höglund G, Olson L . Testicular atrophy and loss of nerve growth factor-immunoreactive germ cell line in rats exposed to n-hexane and a protective effect of simultaneous exposure to toluene or xylene. *Arch Toxicol* 1989 ; 63: 296-307.
- [37] Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M. Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1980 ; 47: 69-79.
- [38] Kaukiainen A, Hyvärinen HK, Akila R, Sainio M. Symptoms of chronic solvent encephalopathy : Euroquest questionnaire study. *Neurotoxicology* 2009 ; 30 : 1187-1194.
- [39] Kaukiainen A, Riala R, Martikainen R, Akila R, Reijula K, Sainio M. Solvent-related health effects among construction painters with decreasing exposure. *American Journal of Industrial Medicine*. 2004 ; Vol 46 (6) : 627-636.
- [40] Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, Daepfen JB. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care : reliability and validity of a French version. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research* 2005 ; 29 : 2001-2007.
- [41] Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington HL, Houts R, Keefe RSE, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences (New York)* 2012.
- [42] Furu H, Sainio M, Hyvärinen HK, Akila R, Bäck B, Uuksulainen S, Kaukiainen A. Detecting chronic solvent encephalopathy in occupations at risk. *Neurotoxicology* 2012 ; 33 : 734- 741.



**UNIVERSITE DE POITIERS**



Faculté de Médecine et de Pharmacie

## **SERMENT**



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



## Résumé et mots-clés

Le syndrome psycho-organique est la première phase de l'encéphalopathie toxique chronique aux solvants. Les salariés exposés de façon chronique à certains solvants, comme le n-hexane, peuvent développer des symptômes d'abord à type de troubles de la mémoire, de la concentration ou de l'humeur, pouvant être recherchés par le questionnaire Euroquest.

Des salariés en production d'une entreprise de caoutchouc ont répondu à un questionnaire simplifié recherchant des troubles de la mémoire et de la concentration, l'Euroquest-10. Les salariés dont l'Euroquest-10 était positif avec au moins trois symptômes parmi les dix recherchés ont ensuite reçu un questionnaire Euroquest et l'ont remis lors d'une consultation avec recherche de diagnostics différentiels dont l'élimination a permis de calculer le taux de prévalence du syndrome psycho-organique dans l'entreprise.

Sur deux cent-vingt salariés en production sollicités, cinquante-trois ont accepté de participer à l'étude, soit un taux de non répondants de 76%. Sur ces cinquante-trois salariés, treize ont remis un questionnaire EQ10 positif. Cinq ont été exclus du calcul du taux de prévalence car présentant une autre étiologie possible aux troubles présentés et deux ne présentaient plus les trois réponses positives dans Euroquest. Le taux de prévalence dans l'entreprise du syndrome psycho-organique est de 9,43%.

Cette étude a donc permis de dépister cinq salariés présentant des symptômes compatibles avec un syndrome psycho-organique sur cinquante-trois à l'aide d'une version simplifiée d'Euroquest utilisable en pratique courante. De plus, il a été mis en évidence des méthodes utilisées dans le processus de fabrication de l'entreprise potentiellement délétères sur la santé des salariés.

Mots clés : syndrome psycho-organique, solvant, dépistage, euroquest, caoutchouc