

Notes techniques

PRISE EN COMPTE DU PASSAGE PERCUTANÉ LORS D'EXPOSITIONS À LA N-MÉTHYL-2-PYRROLIDONE (NMP): ANALYSE DE TREIZE CAMPAGNES DE MESURES

La N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) est, malgré des effets reprotoxiques bien identifiés, un solvant industriel encore très utilisé. Il peut pénétrer facilement dans l'organisme par inhalation et par voie cutanée. Il nécessite donc une surveillance biologique prenant en compte ces deux voies d'exposition. L'absorption plus lente de la NMP par voie cutanée engendre un retard de son excrétion urinaire, ainsi que de celle de ses métabolites. Dans un tel contexte, les données issues des recueils urinaires de fin de poste sous-estimeraient les expositions réelles et donc le risque encouru. Cet article présente les données recueillies lors de treize campagnes de mesures effectuées en entreprises, auprès de 122 salariés.

BENOÎT
COSSEC,
AURÉLIE
REMY,
BENOÎT
POUYATOS
INRS,
département
Toxicologie et
biométrie

Contexte industriel

La N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) est un composé chimique polaire, utilisé principalement comme solvant. Hygroscopique, la NMP est miscible avec l'eau, ainsi qu'avec de nombreux autres solvants organiques [1]. De plus, elle dissout certains composés minéraux et organiques. En conséquence, elle est impliquée dans un grand nombre de secteurs industriels (Cf. Tableau 1). C'est le substituant de certains solvants halogénés et fluorohalogénés. Enfin, sa pénétration percutanée est forte au point qu'elle est utilisée en médecine pour faciliter le passage d'autres substances chimiques à travers la peau [2]. Plus de la moitié de la production mondiale en NMP est réalisée aux États-Unis (73 000 t en 2015 [3]), dont un quart est ensuite exporté vers l'Europe. En Europe de l'Ouest, le principal producteur en a fabriqué environ 58 000 tonnes en 2017 [4].

Exposition des salariés: quelques chiffres

Dans l'étude Sumer 2017 abordant la problématique de la NMP, 47 000 salariés français se disaient exposés à ce solvant [5], et plus de 85% d'entre eux l'étaient pour des durées pouvant aller jusqu'à dix heures, soit plus du quart de leur temps de travail.

Selon 39% d'entre eux, il n'existait pas de protection collective dans les ateliers, tandis que pour 20% d'entre eux, aucune protection individuelle n'était mise à disposition. Enfin, 17% des salariés étaient des femmes, dont certaines pouvaient être enceintes. Ces différents constats ont justifié la réalisation de cette enquête de terrain.

Toxicité de la NMP

La NMP est un solvant irritant pour la peau, les yeux et les voies respiratoires. Si elle n'a qu'une très faible toxicité aiguë et ne présente ni effet mutagène, ni effet cancérigène [1], des études chez l'animal ont mis en évidence des anomalies dans la fonction reproductrice [1] et le développement fœtal [6, 7] après administration par voie orale ou cutanée. Ce solvant a été classé, dès 2004, « Toxique pour la reproduction » en catégorie 2, R61 (développement). Depuis la 9^e ATP¹ en 2016, il est intégré à la liste des agents chimiques CMR (cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques) en catégorie 1B (H360D) [1, 8]. En 2018, l'ECHA (European Chemical Agency: Agence européenne des produits chimiques) a décidé de restreindre encore les quantités de NMP mises en jeu dès 2020 [9].

RÉSUMÉ

Treize campagnes de mesures d'exposition à la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) ont été réalisées par l'INRS sur divers sites avec l'appui des médecins du travail. Elles ont permis de confirmer que ce composé était toujours très utilisé en France, dans une grande variété d'activités. Des surveillances atmosphériques et biométriologiques ont été menées auprès de 122 salariés exposés. Les recueils urinaires ont été réalisés en début (DP) et fin de poste (FP), ainsi qu'en début de poste le jour suivant (DP+1). La concentration urinaire en 5-HNMP ($C_{5\text{-HNMP}}$), métabolite majeur de la NMP, a été déterminée dans les échantillons urinaires. Les résultats obtenus étaient majoritairement inférieurs

aux valeurs limites réglementaires. L'étude des postes de travail a permis de classer les salariés en deux groupes, selon la voie de contamination à la NMP : voie inhalatoire uniquement, ou voie inhalatoire et cutanée (dite « mixte »). De telles expositions par voie cutanée ont en effet pu être mises en évidence. La relation entre les concentrations urinaires en 5-HNMP en FP et les expositions atmosphériques en NMP a été confirmée, quelles que soient les voies d'exposition. Il a par ailleurs été constaté que, pour les salariés exposés de manière « mixte », la concentration urinaire en 5-HNMP ($C_{5\text{-HNMP}}$) était plus élevée en DP + 1 qu'en FP. Ainsi, réaliser une

surveillance biologique du salarié en se limitant à la mesure de la $C_{5\text{-HNMP}}$ en FP conduirait à sous-estimer l'exposition réelle pour plus du tiers d'entre eux. L'amélioration de la protection de ces salariés devrait comprendre plusieurs étapes : une étude approfondie des postes de travail permettrait d'identifier la ou les voies d'exposition à prendre en compte, la correction des différents défauts de protection mis en évidence, et enfin la mise en place d'une surveillance biologique basée sur des recueils urinaires aussi bien en FP qu'en DP+1, et ceci dès qu'il y a suspicion de passage cutané.

Taking into account the dermal penetration during occupational exposures to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): analysis of thirteen measurement campaigns

NMP exposure measurement campaigns were carried out in several sites with the aid of occupational physicians. These campaigns confirmed that NMP was widely used in France, and was still involved in a wide variety of industrial activities. Individual atmospheric sampling and biological monitoring were performed on exposed employees. Urinary collections were performed at the start (SS) and end of shift (ES), as well as at the start of the next shift (NSS). The urinary concentration of 5-HNMP ($C_{5\text{-HNMP}}$), the major metabolite of NMP, was determined in all samples.

Atmospheric and urinary values were mainly lower than the regulatory values. During this study, many cases of dermal contact with NMP were witnessed, most of them imputable to imperfect personal protection. A relationship between urinary 5-HNMP concentrations at ES and daily individual atmospheric exposure to NMP has been confirmed regardless of the route(s) of exposure involved (skin and/or inhalation). It was also noticed that, for employees exposed via these two routes, urinary 5-HNMP concentrations were often higher at NSS (next start of shift), than at ES. Thus, regulatory biological monitoring,

following only 5-HNMP concentration in ES urine samples, led to an underestimation of exposures for more than a third of these employees. In order to potentially improved health employees at work, several successive steps must be followed: an in-depth workstation study, in order to determine corresponding exposures routes, the elimination of all identified protection faults, and finally, the use of a biological monitoring of 5-HNMP including the collection of both ES and NSS urine samples, as soon as there is a suspected cutaneous passage.

Expositions et suivis atmosphériques

Les salariés peuvent être exposés à la NMP par inhalation, par contact cutané et, plus rarement, par voie orale. Chez les femmes enceintes, il existe un risque important de transfert à l'embryon par le passage transplacentaire.

Bien que faiblement volatile (sa pression de vapeur est de 0,05 kPa à 25 °C), cette molécule peut se retrouver dans l'atmosphère des ateliers lors de la génération d'aérosols, ou lors de processus industriels impliquant une élévation suffisante de température. L'évaluation de l'exposition atmosphérique

individuelle des salariés est réalisée à l'aide de tubes de polymère XAD7, placés au niveau des voies respiratoires des salariés exposés [10], et reliés à une pompe. Ces prélèvements sont réalisés idéalement pendant les 8 heures du poste de travail. Les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP-8h), en usage actuellement, ainsi que les autres valeurs de référence utilisées en Allemagne, dans l'Union européenne et aux États-Unis, sont indiquées dans le *Tableau 2* [1].

S'il paraît plus simple, dans une grande majorité de situations industrielles, de réaliser un suivi



TYPE D'ACTIVITÉ	APPLICATIONS
Fabrication et usage de formulations	Colle, vernis, peinture, encre d'imprimerie, colorants et pigments en solution.
Enrobage, dissolution	Enrobage de métal, de ciment, de routes. Imprégnation de bois. Enrobage de bobinages par un vernis. Dissolution d'uréthane, de polystyrène, d'acrylates, de téflon, etc.
Nettoyants industriels	Décapant de peinture, de graffitis, de sols synthétiques; dégraissant industriel, nettoyant de tête d'injection et de moules métalliques.
Produits phytosanitaires, usage	Co-solvant dans les formulations de pesticides, fongicides, herbicides, phytosanitaires, dans les produits de traitement des semences. Traitement des parcs et jardins, des serres avec ces formulations.
Électronique	Nettoyage, dégraissage. Décapage de soudure et/ou de circuits imprimés, de tranches de silicium, de résine polyimide, de résine photosensible. Fabrication de piles au lithium, de condensateurs.
Pétrochimie, chimie fine	Production d'huile de graissage, de lubrification; purification de gaz naturel. Séparation de produits chimiques; chimie fine.
Chimie, pharmaceutique, usage médical	Solvant de réaction, intermédiaire de synthèse. Extraction, purification, cristallisation de molécules actives. Agent de transfert cutané.

↑ TABLEAU 1 Secteurs d'utilisation de la NMP en Europe.

↓ TABLEAU 2 Valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) sur 8 h et Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) pour le milieu de travail en vigueur en France, en Europe et aux États-Unis.

SCOEL: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.

ND: non déterminé(e).

FP: fin de poste.

*Seule la division californienne de l'Osha a mis en place une PEL pour la NMP. Elle n'est donc valable que dans cet État.

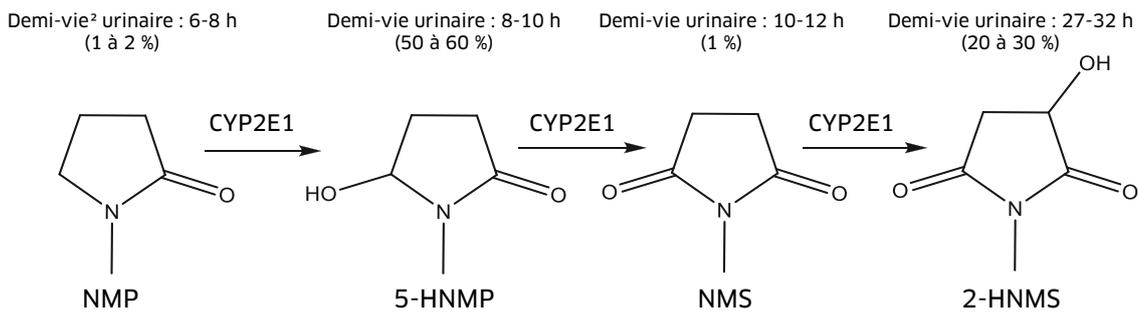
atmosphérique individuel de l'exposition du salarié, une surveillance biologique présente l'avantage de tenir compte de toutes les voies de pénétration dans l'organisme, des cinétiques du métabolisme, des équipements de protection individuels portés par les salariés, et enfin de leur charge de travail, qui peut influencer les fréquences respiratoire et cardiaque.

Métabolisme de la NMP et relations avec l'exposition

À la suite de sa pénétration dans l'organisme, la NMP subit une succession d'oxydations réalisées par le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), une enzyme de détoxification [1, 11] (Cf. Figure 1). La NMP se transforme en 5-HNMP (5-hydroxy-N-méthyl-pyrrolidone), son métabolite majeur, puis en NMS (N-méthylsuccinimide) et enfin en 2-HNMS (2-hydroxy-N-méthylsuccinimide).

Cette voie de métabolisation impliquant l'enzyme CYP2E1 est partagée par un grand nombre de xénobiotiques; cette caractéristique a déjà été évoquée dans une précédente note technique [12]. Différentes équipes de recherche [11, 13, 14] ont précédemment montré l'existence d'une corrélation entre la concentration atmosphérique en NMP, à laquelle le salarié est exposé au cours de sa journée de travail, et la concentration en 5-HNMP dans les urines de fin de poste (FP). Elles ont aussi constaté qu'il y avait une corrélation entre le 2-HNMS dans les urines en début de poste + 1 jour (DP+1), et la NMP atmosphérique individuelle du jour précédent. Étant donné la durée de sa demi-vie² (Cf. Figure 1), le dosage du 2-HNMS urinaire en FP et fin de semaine reflète l'exposition des trois jours précédents [15]. Saillenfait *et al.* [6], ainsi que Flick *et al.* [7], ont constaté que la toxicité de la NMP provenait

ZONE GÉOGRAPHIQUE	ATMOSPHÉRIQUE	BIOMÉTROLOGIE	
	Valeurs limites d'exposition professionnelle dans l'air des lieux de travail pour la NMP (mg/m ³)	Valeur biologique d'interprétation (VBI)	Moment de prélèvement
France	VLEP-8h réglementaire indicative (2012): 40	ND	ND
Union européenne	Occupational Exposure Limit (SCOEL, Directive européenne, 2009): 40	Biological Limit Value (SCOEL, 2009): 70 mg/g de créatinine	FP + 2-4 h
Allemagne	Maximale Arbeitsplatz Konzentration (MAK, 2006): 82	Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT; 2007): 150 mg/l d'urine	FP
États-Unis (Californie*)	Permissible Exposure Limit (PEL, Occupational Safety and Health Administration, CA/OSHA, 2013): 4	Biological Exposure Index (BEI; ACGIH, 2007): 100 mg/l d'urine	FP



← FIGURE 1
Métabolisation
de la NMP [1, 11].

principalement de la substance mère et non pas de ses métabolites.

L'ACGIH [16] a proposé, dès 2007, une surveillance biologique des salariés basée sur la concentration urinaire en 5-HNMP. Déterminée dans les urines de FP, cette concentration ne doit pas dépasser 100 mg/l d'urine (Cf. Tableau 2). L'Allemagne, avec la valeur BAT (Cf. Tableau 2) [17] et l'Union européenne, avec la BLV du SCOEL (Cf. Tableau 2) [18], disposent de valeurs biologiques d'interprétation (VBI). À ce jour, la France n'a pas transposé la valeur limite biologique (VLB). [12].

Spécificité métabolique du passage percutané

Lors d'une exposition uniquement par voie inhalatoire, le salarié élimine rapidement la NMP dans les urines, puis son métabolite principal, la 5-HNMP. Le pic d'excrétion maximale du métabolite apparaît autour de 8-10 h (à partir du début de l'exposition), soit dans les heures qui suivent la fin habituelle d'un poste. Aussi, un recueil urinaire en FP s'avère pertinent pour l'évaluation de ce type d'exposition. À la fois lipophile et hydrophile, la NMP pénètre également facilement par la peau [21, 22]. L'industrie fabrique et utilise diverses formulations liquides en contenant (Cf. Tableau 1). Celles-ci peuvent se déposer sur la peau lors de la génération d'aérosols, de vapeurs, ou lors d'éclaboussures. Ainsi, les expositions par voie cutanée sont susceptibles de concerner un nombre important de salariés. La cinétique d'élimination de la NMP est ralentie au cours d'une pénétration percutanée [15, 21-26], et elle l'est d'autant plus que la NMP est mélangée à de l'eau [19]. Un retard d'excrétion, compris entre 6 et 12 heures, peut parfois être observé.

Enquêtes de terrain et les résultats

Les suivis biométabologique et atmosphérique des salariés

Plusieurs appels à collaboration avec les médecins du travail ont été publiés dans la revue de l'INRS *Références en santé au travail* (RST, rubrique « Participez à la recherche »). Trente sites ou ateliers y ont répondu. Les activités impliquant très peu de salariés et/ou des salariés présentant des expositions ponctuelles et/ou non récurrentes n'ont pas



© Eric Boizez/INRS/2011

été retenues. Au final, treize interventions ont été organisées, au cours desquelles 331 prélèvements atmosphériques individuels et plus de 400 recueils urinaires individuels ont été collectés auprès de 122 salariés. Les prélèvements atmosphériques individuels ont été réalisés selon une variante de la méthode MetroPol NMP M-15 [10], utilisée par l'INRS. Les urines ont été recueillies auprès des salariés, à la fois en DP, en FP, et en DP+1. Congelés sur place, les échantillons urinaires ont ensuite été analysés par une technique LC/MS/MS [27]. Les entreprises ont été classées en deux groupes selon les voies d'exposition à la NMP identifiées lors de l'analyse des postes: voie inhalatoire exclusivement, ou voie inhalatoire et cutanée, dite « mixte ». Cette voie cutanée est susceptible d'engendrer un décalage temporel de l'excrétion

Peintre
en ébénisterie
opérant dans
un local dédié.



SITES	EXPOSITION	SECTEUR D'ACTIVITÉ	NOMBRE DE SALARIÉS	NMP ATMOSPHÉRIQUE EN MG/M ³		5-HNMP URINAIRE FP EN MG/L		5-HNMP URINAIRE DP+1 EN MG/L	
				Médiane (min.-max.)	Effectif (n mesures)	Médiane (min.-max.)	Effectif (n mesures)	Médiane (min.-max.)	Effectif (n mesures)
1	inhalatoire	Décapage soudures	9	0,04 (<LQ - 0,2)	n=37	0,17 (<LQ - 0,7)	n=41	<LQ (<LQ - 0,4)	n=32
2	mixte	Pulvérisation pigments	13	0,23 (0,02 - 0,7)	n=39	0,7 (<LQ - 3,7)	n=39	0,23 (<LQ - 1,1)	n=39
3	mixte	Préparation formulation	7	2,4 (0,1 - 70,5)	n=15	17,9 (<LQ - 101,6)	n=16	14,2 (<LQ - 59,4)	n=10
4	mixte	Fabrication batteries	6	1,88 (0,94 - 7,8)	n=30	10,3 (1,59 - 118,2)	n=30	5,03 (0,29 - 182)	n=24
5	mixte	Pulvérisation pigments	3	<LQ (<LQ - 0,2)	n=15	0,12 (0,04 - 1,5)	n=15	0,07 (<LQ - 1,7)	n=12
6	mixte	Chimie pharmaceutique	16	0,02 (<LQ - 0,2)	n=23	0,12 (<LQ - 0,4)	n=23	0,01 (<LQ - 0,15)	n=8
7	inhalatoire	Décapage de circuits imprim.	12	<LQ (<LQ - 0,15)	n=44	0,03 (<LQ - 0,8)	n=54	0,02 (<LQ - 0,18)	n=9
8	mixte	Fabrication condensateurs	4	0,61 (0,04 - 1,7)	n=8	1,4 (0,5 - 15,3)	n=9	4,5 (0,4 - 29,5)	n=8
9	mixte	Dissolution de sels	7	0,46 (0,08 - 1,9)	n=22	3,5 (0,2 - 19,8)	n=35	5,5 (1,1 - 21,2)	n=21
10	mixte	Décapage de résine	10	0,007 (<LQ - 0,13)	n=39	0,027 (<LQ - 6,9)	n=40	0,04 (<LQ - 0,8)	n=33
11	mixte	Décapage de peinture	12		*	16,9 (<LQ - 78)	n=32		*
12	mixte	Utilisation de solutions de téflon	22	2 (0,78 - 14,7)	n=52	21,2 (2,1 - 236)	n=54		*
13	inhalatoire	Dissolution de vernis	8	<LQ (<LQ - <LQ)	n=6		*		*
Tous			122	0,1 (<LQ - 70,5)	n=331	0,71 (<LQ - 236)	n=388	0,13 (<LQ - 182)	n=196

↑TABLEAU 3 Secteur ou activité des différents sites: mesures médianes, maximales, minimales et effectifs pour les données atmosphériques et urinaires.

* pas de mesures.

LQ_{NMP} atmosphérique = 0,005 mg/m³;

LQ_{5-HNMP} = 0,01 mg/l urine;

< LQ: mesure inférieure à la limite de quantification;

Exposition: site où elle a été évaluée de type « inhalatoire », ou de type « mixte ».

urinaire de la 5-HNMP. Dans un tel contexte, se limiter aux seuls résultats urinaires en FP, sous-estimerait l'imprégnation réelle des salariés, et finalement, les risques qu'ils encourent.

Les entreprises

Les activités des différents ateliers et entreprises visités sont présentées dans le *Tableau 3*. Des systèmes de protection collective étaient fonctionnels sur tous ces sites. Et si des protections individuelles étaient mises à disposition de tous les salariés, l'étude des postes de travail a parfois mis en évidence l'usage de gants et de combinaisons inadaptés, ainsi que des défauts dans la gestion des cartouches de masque.

Les expositions atmosphériques

Le *Tableau 3* présente, en fonction des sites, les niveaux d'exposition atmosphérique des salariés (médiane, minimum, maximum et effectif) sur 8 heures. Le niveau atmosphérique médian en NMP, obtenu à partir de l'ensemble des résultats de tous les sites, était égal à 0,1 mg/m³. Si cette valeur est très éloignée de la VLEP-8h actuelle, quelques mesures

d'exposition comprises entre 40 et 70,5 mg/m³, et donc hors du champ réglementaire, ont été obtenues. C'est dans le secteur de la préparation de formulations et de la fabrication de batteries qu'ont été observés les plus forts niveaux d'exposition atmosphérique individuelle (sites n°3 et 4).

Les concentrations urinaires en 5-HNMP en FP et en DP+1

Le *Tableau 3* présente également, en fonction des sites, les concentrations urinaires en 5-HNMP des salariés (médiane, minimum, maximum et effectif). La concentration urinaire médiane en 5-HNMP, calculée à partir de l'ensemble des mesures urinaires en FP, était égale à 0,71 mg/l, valeur très inférieure aux valeurs réglementaires actuelles proposées par les différents organismes internationaux (*Cf. Tableau 2*). Dans les sites n°3, 4 et 12 (respectivement, des secteurs de la préparation de formulations, de la fabrication de batteries et de la mise en œuvre de solutions de téflon), certaines excrétions urinaires en 5-HNMP en FP ont dépassé les 100 mg/l, jusqu'à atteindre 236 mg/l. En DP+1, c'est toujours sur les

sites n° 3 et 4 qu'ont été mesurées de fortes concentrations en 5-HNMP urinaire.

Relation entre les concentrations urinaires en 5-HNMP en FP et les mesures atmosphériques individuelles

Une relation statistique entre les mesures individuelles en 5-HNMP en FP et les mesures individuelles atmosphériques du jour a été obtenue (Cf. Figure 2), quelle que soit la voie d'exposition (l'étude comparative de cette relation entre le groupe « inhalatoire » et le groupe « mixte » a conclu à un comportement similaire de la relation entre les deux groupes). Ce résultat confirme, d'une part la présence d'une exposition par voie inhalatoire dans le groupe mixte, et d'autre part, la pertinence des données de la littérature [13, 14], élargies, à travers cette étude, à une plus grande diversité de métiers, d'activités et de secteurs industriels.

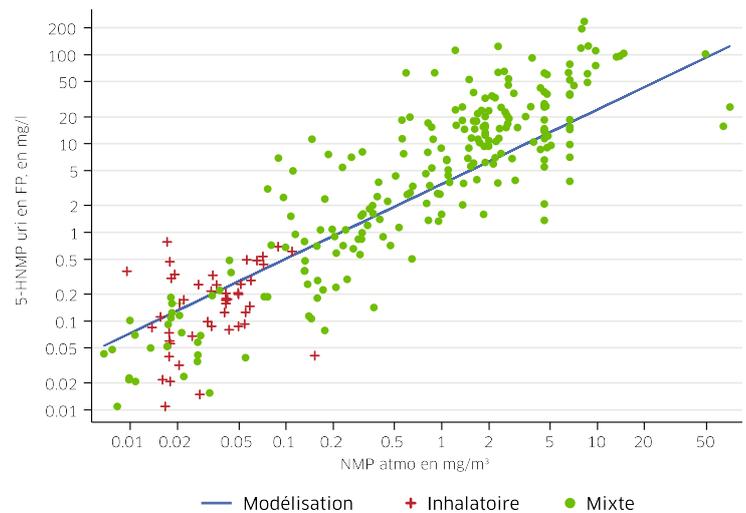
Rapport entre la concentration en 5-HNMP urinaire en DP+1 ($C_{5\text{-HNMP DP+1}}$) et la concentration en 5-HNMP urinaire en FP ($C_{5\text{-HNMP FP}}$), selon la voie d'exposition

Les concentrations urinaires en 5-HNMP en FP ($C_{5\text{-HNMP FP}}$) et en DP+1 ($C_{5\text{-HNMP DP+1}}$) ont été mises en relation en fonction de la voie d'exposition, afin d'objectiver l'impact de l'exposition par voie cutanée sur le rapport entre ces deux valeurs. La Figure 3 représente la distribution de ces rapports selon le type d'exposition. Le rapport $C_{5\text{-HNMP DP+1}}/C_{5\text{-HNMP FP}}$ est significativement plus élevé pour les salariés exposés par voie mixte (donc partiellement par voie cutanée), par rapport à celui des salariés exposés par voie inhalatoire. Ce résultat confirme que la voie d'exposition cutanée induit un décalage de l'excrétion de la 5-HNMP, et qu'en conséquence, elle modifie la stratégie optimale du suivi biométriologique de ces salariés.

La Figure 4 montre que pour près d'un tiers des salariés exposés de manière « mixte », la $C_{5\text{-HNMP DP+1}}$ était supérieure à la $C_{5\text{-HNMP FP}}$ (points verts au-dessus de la droite en pointillé). Pour le groupe « inhalatoire », seul un salarié était dans ce cas de figure. Cela suggère que, lorsqu'il existe une suspicion d'exposition percutanée à la NMP, le suivi biométriologique doit comporter deux prélèvements, le premier en FP et le second en DP+1, afin de ne pas sous-estimer l'imprégnation du salarié.

Discussion et conclusions

L'ensemble des données recueillies lors de ces treize campagnes de mesures a confirmé que l'usage de la NMP était encore très répandu dans de nombreux secteurs d'activité. Ce constat est renforcé par l'enquête Sumer 2017 [5], mais aussi par les médecins du travail et les intervenants en prévention des risques professionnels, qui ont été nos interlocuteurs privilégiés au cours de ces campagnes.



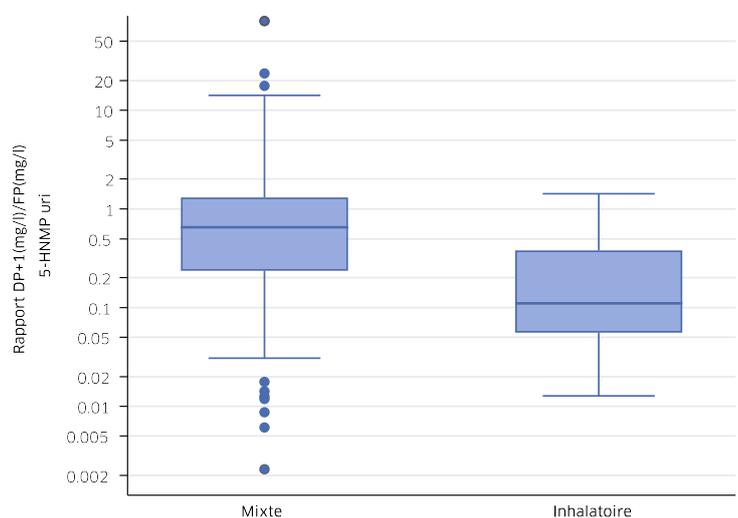
↑ FIGURE 2 Représentation de la relation entre les mesures individuelles en 5-HNMP en FP et les mesures atmosphériques individuelles en NMP.

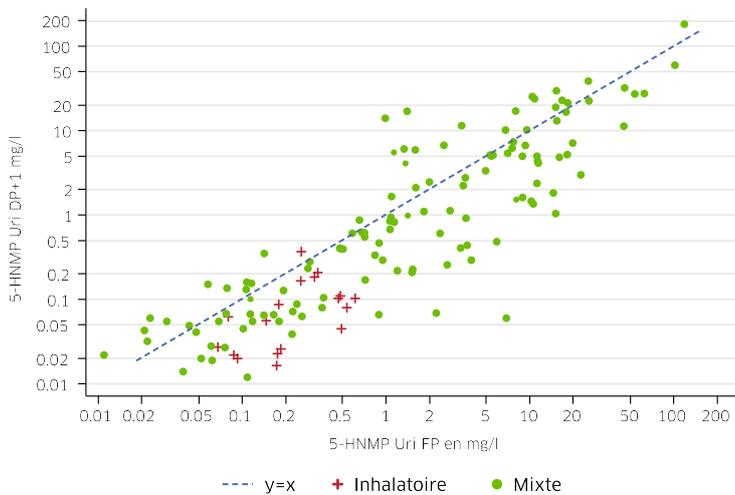
En bleu: droite du modèle de régression linéaire appliqué entre les mesures de 5-HNMP urinaires en FP (sur une échelle logarithmique) et les mesures atmosphériques individuelles de NMP atmosphériques (sur une échelle logarithmique), quelle que soit la voie d'exposition. Cette modélisation de type Bayésienne a pris en compte l'ensemble des mesures sous la limite de quantification (non représentées), et la variabilité interindividuelle pour les mesures urinaires et atmosphériques.

Les sites visités étaient tous équipés de systèmes de ventilation permettant une protection collective des salariés. Mais les études de postes ont permis de mettre en évidence des manques dans certains systèmes d'aspiration à la source, et des défauts dans l'usage des hottes et des sorbonnes. Si la présence d'équipements de protection individuelle a été observée partout, leur efficacité ne répondait pas toujours aux besoins.

La relation obtenue entre la concentration atmosphérique en NMP et la concentration urinaire en 5-HNMP en FP a permis de confirmer que cette dernière donnée était bien un indicateur pertinent

↓ FIGURE 3 Distribution des rapports $C_{5\text{-HNMP DP+1}}/C_{5\text{-HNMP FP}}$ selon la voie d'exposition.





↑ **FIGURE 4**
Représentation de la relation entre les mesures urinaires en 5-HNMP en DP+1 et les mesures urinaires en 5-HNMP en FP.

de l'exposition des salariés exposés simplement par voie inhalatoire. De plus, les valeurs obtenues ont l'avantage d'être aisément comparables aux valeurs biologiques d'interprétation proposées par les États-Unis (BEI), l'Allemagne (BAT) ou l'Union européenne (BLV; Cf. Tableau 2).

En cas d'exposition « mixte », si la surveillance biométrologique est uniquement réalisée à partir des concentrations en 5-HNMP issues des recueils en FP, alors la fraction de NMP ayant franchi la barrière cutanée ne sera que partiellement incluse dans les données recueillies. Cela pourrait se traduire par une sous-estimation de l'exposition réelle, et donc du risque encouru par le salarié. Dans un tel contexte, réaliser un prélèvement urinaire supplémentaire en DP+1 est préférable, la concentration urinaire en 5-HNMP pouvant être plus élevée en DP+1 qu'en FP [26]. Par ailleurs, lors d'une exposition de type cutanée ou mixte, la présence sur une longue durée de la NMP et de ses métabolites, dans l'organisme, pourrait se traduire par une augmentation des effets toxiques. Pour améliorer la protection des salariés vis-à-vis de la NMP, un plan d'actions de prévention doit être établi et mis en œuvre. En premier lieu, il faut raffiner les processus afin de diminuer les quantités mises en jeu et, si c'est envisageable, entreprendre une substitution de cette molécule. Si la réduction et/ou la substitution de la NMP est impossible, il faut encore mieux protéger les salariés en réduisant leur exposition à la NMP, en prenant des mesures de protection collective (ventilation, systèmes clos, mécanisation...). Les mesures de protection individuelle (Cf. Encadré) devront être préconisées quand les mesures de protection collective sont insuffisantes ou impossibles à mettre en œuvre. ●

1. Règlement (CE) n° 2016/1179 de la Commission du 19 juillet 2016. Cette nouvelle « adaptation au progrès technique (ATP) » publie de nouvelles classifications harmonisées et des modifications d'entrées existantes.
2. Demi-vie: désigne le temps nécessaire pour que la concentration d'une substance contenue dans un système biologique soit diminuée de la moitié de sa valeur initiale.

ENCADRÉ
PROTECTIONS COLLECTIVES ET INDIVIDUELLES DES SALARIÉS EXPOSÉS À LA NMP [28]: POINTS DE VIGILANCE

Les processus industriels doivent systématiquement être décrits et analysés pour mettre en exergue les étapes susceptibles de conduire, accidentellement ou non, à des contacts cutanés ou à l'inhalation de NMP. Ainsi, tout système automatisé, parfaitement maîtrisé en mode de fonctionnement normal, peut très bien présenter des défauts en phase de maintenance, ou de relance. À l'issue de ce diagnostic, des rajouts de coffrages, de capotages voire de systèmes d'aspiration à la source pourraient être envisagés. L'ensemble des EPI (équipements de protection individuelle) utilisés quotidiennement par les salariés doit faire l'objet d'une analyse critique.

Ainsi, les gants, choisis à la longueur et la taille adéquates, seront en caoutchouc butyle, ou en laminés multicouches (polyéthylène et de copolymères éthylène/alcool vinylique, Cf. ED 112, INRS; Barrière PE/PA/PE), aucune autre barrière protectrice n'ayant l'efficacité suffisante pour empêcher le passage de la NMP à travers la paroi pendant la durée du poste.

Les masques de protection respiratoire [29] doivent comporter des cartouches de type A2P3 adaptées aux risques chimiques et à la présence d'aérosols. La gestion de ces cartouches doit être très rigoureuse.

Le stockage dans des lieux non pollués et le suivi de leur niveau d'utilisation permettront d'éviter, une saturation de la cartouche, qui rendrait son usage inefficace, ou à l'inverse, son remplacement trop précoce. Si une bonne ventilation des locaux s'avère difficile à obtenir, des cagoules à adduction d'air ou à ventilation assistée seront préférables.

Même si les conditions de travail ne nécessitent pas l'usage d'un masque A2P3, il n'en demeure pas moins que les lunettes de sécurité restent indispensables, voire un écran facial en cas de risque d'éclaboussures. Dans des circonstances analogues, une combinaison de protection incluant une cagoule et répondant à la norme NF EN 14325 (juin 2018) et de classe 6 (temps de passage > 480 min pour la NMP) ainsi que des surchaussures (ou bottes), devront être utilisées en remplacement du dispositif vestimentaire habituel.

Un tablier en caoutchouc butyle peut compléter l'équipement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] INRS - Fiche toxicologique FT 213 (édition 2015) : N-méthyl-2-pyrrolidone. Accessible sur : <http://www.inrs.fr>.
- [2] JOUYBAN A., FAKHREE M.A.A., SHAYANFAR A. - Review of pharmaceutical applications of N-methyl-2-pyrrolidone. *J. Pharm. Pharmaceut. Sc.*, 2010, 13(4), pp. 524-535.
- [3] https://www.epa.gov/sites/production/2019-11/documents/1_draft_risk_evaluation_for_n-methylpyrrolidone_110419_public.pdf.
- [4] N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP) Market 2019 by Top Countries Data: Industry Analysis by regions, revenue, share, development, tendencies and forecast to 2024, Published: Apr 4, 2019 6:59 a.m., on marketwatch.com, <https://www.absolutereports.com/enquiry/request-sample/14038049>.
- [5] ENQUÊTE SUMER 2017, SYNTHÈSE. STAT'. - Les expositions aux risques professionnels: Les produits chimiques. Numéro 32; Juillet 2020. Accessible sur : https://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/dares_expositions_risques_professionnels_produits_chimiques-2.pdf
- [6] SAILLEFAIT A.M., SABATÉ J.-P., GALLISSOT F. - Comparative developmental toxicities of the three major metabolites of N-methyl-2-pyrrolidone after oral administration in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 2007, 27, pp. 571-581.
- [7] FLICK B., TALSNESS C.E., JÄCKH R., BUESEN R. ET AL. - Embryotoxic potential of N-methyl-pyrrolidone (NMP) and three of its metabolites using the rat whole embryo culture system. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009, 237(2), pp. 154-167.
- [8] REACH ANNEX XVII: REACH Restricted Substance List 2018 (Entry 71; avril 2018). <https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.011.662>.
- [9] ECHA (EUROPEAN CHEMICALS AGENCY) - How to comply with REACH Restriction 71, guideline for users of NMP (1-methyl-2-pyrrolidone), ECHA-19-H-07-EN, DOI: 10.2823/69566, July 2019. https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/entry_71_how_to_comply_en.pdf
- [10] INRS - Fiche MetroPol NMP M-15: Pyrrolidones par chromatographie en phase gazeuse (Août 2016). Accessible sur : http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol/fiche.html?refINRS=METROPOL_15
- [11] LIGOCKA D., LISON D., HAUTFROID V. - Contribution of CYP2E1 to N-methyl-2-pyrrolidone metabolism. *Arch. Toxicol.*, 2003, 77(5), pp. 261-266.
- [12] COSSEC B., COSNIER F., POUYATOS B. - Expositions professionnelles aux hydrocarbures aromatiques: attention aux interactions métaboliques. *Hygiène et Sécurité au Travail*, n° 255, juin 2019, pp. 72-77.
- [13] AKESSON B., JÖNSSON B. - Biological monitoring of N-methyl-2-pyrrolidone using 5-hydroxy-N-méthyl-2-pyrrolidone in plasma and urine as the biomarker. *Scand. J. of Work. Environ. Health*, 2000, 26(3), pp. 213-218.
- [14] BADER M., WRBITZKY R., BLASZKEWICZ M. ET AL. - Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated work place conditions. *Arch. Toxicol.*, 2007, 81, pp. 335-346.
- [15] INRS - Biotox-substance: N-méthyl-pyrrolidone. Nature du dosage: 5-hydroxy-N-méthylpyrrolidine, version: juillet 2018. Accessible sur : http://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_324
- [16] ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) - N-methyl-2-pyrrolidone-BEL. Cincinnati, Threshold limit values and biological exposure indices, 2007.
- [17] DFG (Deutsch Forschungsgemeinschaft) - List of MAK and BAT values. Commission for the investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report n° 43, Wiley-VCH. Weinheim, 2007.
- [18] SCOEL - Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-Methyl-2-Pyrrolidone. SCOEL / SM /119, European Commission, 2007. Accessible sur : <https://op.europa.eu/s/odil>
- [19] PAYAN J.-P., BOUDRY I., BEYDON D. ET AL. - Toxicokinetics and metabolism of N-[(14) C]-methyl-2-pyrrolidone in male Sprague-Dawley rats: in vivo and in vitro percutaneous absorption. *Drug Metab. Dispos.*, 2003, 21, pp. 659-669.
- [20] PAYAN J.-P., BEYDON D., FABRY J.P. ET AL. - Toxicokinetics and metabolism of N-[(14) C]-methyl-2-pyrrolidone in male Sprague-Dawley rats. A saturable NMP elimination process. *Drug Metab. Dispos.*, 2002, 30, pp. 1418-1424.
- [21] AKRILL P., COCKER J., DIXON S. - Dermal exposure to aqueous solutions of N-methylpyrrolidone. *Toxicol. Lett.*, 2002, 134, pp. 265-269.
- [22] AKESSON B., CARNERUP M.A., JÖNSSON B. - Evaluation of exposure biomarkers from percutaneous absorption of N-methylpyrrolidone. *Scand. J. of Work. Environ. Health*, 2004, 30(4), pp. 306-312.
- [23] BADER M., KEENER S.A., WRBITZKY R. - Dermal absorption and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2005, 78, pp. 673-676.
- [24] KEENER S.A., WRBITZKY R., BADER M. - Human volunteer study on the influence of exposure duration and dilution of dermally applied N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on the urinary elimination of NMP metabolites. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2007, 80, pp. 327-334.
- [25] BADER M., WRBITZKY R., BLASZKEWICZ M. ET AL. - Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from vapour phase. *Arch. Toxicol.*, 2008, 82, pp. 13-20.
- [26] MEIER S., SCHINDLER B.K., KOCH H.M. ET AL. - Biomonitoring of exposure to N-methyl pyrrolidone in workers of the automobile industry. *Ann. Occup. Hyg.*, 2013, 57(6), pp. 766-773.
- [27] CARNERUP M.A., AKESSON B., JÖNSSON B. - Determination of 5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in human plasma and urine using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B, Biomed. Sci. Appl.*, 2001, 761(1), pp. 107-113.
- [28] INRS - Dossier risques chimiques: Protection collective contre les risques chimiques, pp. 20-24; Protection individuelle contre les risques chimiques, pp. 36-40. Accessible sur : www.inrs.fr/risques/chimiques.
- [29] GUIMON M. - *Les appareils de protection respiratoire. Choix et utilisation*. INRS, ED 6106, 2019. Accessible sur : www.inrs.fr.