

# La prévention du risque toxique lié à la fabrication des médicaments

Axes de réflexion élaborés à partir de la pratique observée dans six entreprises

*L'évaluation des risques toxicologiques liés à la fabrication des principes actifs de médicaments ou à leur conditionnement, est complexe. Si les effets immédiats, locaux ou généraux, sur la santé sont en général rapidement connus et identifiés, les risques d'effets à long terme dus à l'imprégnation médicamenteuse chronique à très faibles doses semblent plus difficiles à objectiver, très peu de données scientifiques étant disponibles sur ce sujet.*

*Les données de ce document s'appuient sur une étude dont l'objectif était de recenser et d'évaluer les pratiques de prévention du risque toxicologique mises en œuvre dans six entreprises françaises de l'industrie pharmaceutique dont une appartient au secteur primaire (chimie fine), trois au secteur secondaire et deux au secteur mixte [1]. Ces entreprises emploient 70 à 750 salariés.*

## 1. Données générales sur l'industrie pharmaceutique

### 1.1. SITUATION ÉCONOMIQUE

L'industrie pharmaceutique est divisée en deux grands secteurs : d'une part, le secteur primaire qui s'occupe de la fabrication des produits de base pour la pharmacie et, d'autre part, le secteur secondaire dont le rôle est de fabriquer les spécialités pharmaceutiques.

Le secteur primaire représente 11 % de l'activité de l'industrie pharmaceutique et 0,6 % de l'activité industrielle en général. Il est concentré sur 4 régions principales : Ile-de-France (2/5 de l'activité), Rhône-Alpes, Auvergne et Haute-Normandie.

Le secteur secondaire représente 4,5 % de l'activité industrielle générale. Le nombre d'entreprises s'est réduit de 12 % en 5 ans.

La présence de laboratoires étrangers joue un rôle très important dans la place de l'industrie sur le territoire puisque 20 % des effectifs sont liés à des groupes américains, 10 % à des groupes allemands, 7 % à des groupes suisses et 7 % à des groupes anglais.

L'industrie pharmaceutique française occupe le 4<sup>e</sup> rang mondial derrière les États-Unis, le Japon et l'Allemagne [2].

Dans les années 1990, des taux de croissance de 11 à 13 % par an étaient atteints. La croissance a baissé et le chiffre de 9,1 % par an d'ici l'an 2000 est avancé : les médicaments qui resteront « attractifs » seront les anticancéreux, les antiviraux, les hormones et ceux du secteur de l'immunologie. Les anti-ulcéreux, les anti-hypertenseurs, les anti-inflammatoires et les médicaments du système nerveux central devraient rester stables.

A. HUYART, S. DIMERMAN,  
F. LAUZIER (\*)

(\*) Unité hygiène industrielle et pathologie professionnelle, Prévention des risques professionnels, Caisse régionale d'assurance maladie d'Ile-de-France, Paris.

**INRS**

Documents pour le médecin du travail  
N° 75  
3<sup>e</sup> trimestre 1998

231

## 1.2. CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE

Outre le Code du travail qui précise les règles générales de prévention du risque chimique et les règles particulières de prévention du risque cancérogène (décret 92-1261 du 3 décembre 1992, articles R. 231-54 à 231-56-11), l'industrie pharmaceutique est tenue de respecter les règles du Code de la santé publique en ce qui concerne la définition du médicament et son autorisation de mise sur le marché (articles L. 511 et L. 601, ordonnance n° 67-827 du 23 septembre 1967, directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 et directive 75/319/CEE modifiée du 20 mai 1975), mais aussi concernant «les bonnes pratiques de fabrication» dont la notion apparaît dans les textes officiels français en 1978, répondant à un vœu de l'Organisation mondiale de la santé qui voulait garantir la qualité des médicaments entrant dans le commerce international (instruction ministérielle du 3 octobre 1978).

Plusieurs textes officiels ont par la suite été publiés, établissant les principes et lignes directrices de ces «bonnes pratiques de fabrication» pour les médicaments à usage humain (arrêté du 1<sup>er</sup> octobre 1985, article R. 5115-9, décret 88-661 du 6 mai 1988, directive 91/356/CEE du 13 juin 1991, loi 92-1279 du 8 décembre 1992). En janvier 1989, en application de l'article 19 bis de la directive 75/319/CEE modifiée du 20 mai 1975, la Communauté européenne s'enrichit d'un guide des «bonnes pratiques de fabrication» des médicaments. Enfin, la loi 93-5 du 4 janvier 1993 crée l'Agence du médicament, chargée de l'application des lois et règlements relatifs à la fabrication des médicaments à usage humain.

## 2. Effets sur la santé

### 2.1. EFFETS SYSTÉMIQUES EN RAPPORT AVEC L'EFFET PHARMACOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS

L'exposition chronique à certains principes actifs peut, à plus ou moins long terme, entraîner une imprégnation non négligeable de l'organisme. Cependant, peu d'observations sont publiées sur ce sujet. La revue de la littérature permet d'observer un certain nombre d'effets nocifs liés à la fabrication des classes thérapeutiques qui suivent.

#### 2.1.1. Hormones stéroïdiennes

Elles constituent un des groupes les mieux étudiés dans l'industrie pharmaceutique [3 à 15].

##### Œstrogestatifs

→ Le premier rapport mentionnant les effets secondaires chez les salariés exposés à des œstrogènes date de 1942 où Scarff et Smith [5] constatèrent une gynécomastie et une diminution de la libido chez deux salariés exposés au diéthylstilbœstrol.

→ Plus tard, l'étude de Suci et coll. [6] a porté sur 2 populations : l'une était composée de 22 salariés exposés à la fabrication de l'acétoxyprogestérone (ayant pour dérivé principal la prégnandiolone), l'autre, de salariés exposés à des hydrates de carbone.

Il a été mis en évidence une augmentation significative des manifestations cliniques chez les salariés exposés aux hormones, avec apparition de nervosité, douleurs testiculaires, troubles de la libido. Sur les 22 salariés exposés aux hormones, 7 ont été hospitalisés pour bilan complet : les 7 sujets présentaient une diminution des 17 cétostéroïdes urinaires.

Dans un deuxième temps de l'étude, les 17 cétostéroïdes et 17 cétogènes ont été dosés dans les urines de 24 heures des salariés exposés à la fabrication de l'acétoxyprogestérone : ces dosages étaient abaissés chez près de la moitié des salariés. Pour les auteurs, les symptômes cliniques et psychiatriques présentés par les salariés du groupe exposé aux hormones seraient dus au blocage périodique de l'hormone stimulatrice interstitielle (hormone lutéinisante ou ICSH) par les hormones progestatives.

Après mise en place de mesures de protection et amélioration du processus technique de fabrication, les mêmes sujets furent à nouveau examinés (à un an de distance) ; il ne fut plus constaté de modifications neuro-endocriniennes.

→ Harrington et coll. [8, 9] ont mené une étude portant sur 55 salariés d'une industrie pharmaceutique fabriquant des œstrogènes de synthèse. À partir d'un questionnaire, des informations sur le volume des seins et la libido pour les hommes, et sur le cycle menstruel pour les femmes ont été relevées.

Parmi les salariés étudiés, 53 ont bénéficié d'un examen clinique à la recherche de signes d'hyperœstrogénisme. Cinquante quatre ont eu un dosage d'éthinyl-œstradiol sanguin. Parallèlement, des prélèvements atmosphériques ont été réalisés à différents postes avec dosage de mestranol et de norethindrone.

Les résultats ont montré que parmi les 25 salariés hommes, 5 présentaient une gynécomastie (ou un antécédent de gynécomastie) accompagnée ou non de troubles de la libido et 1 présentait une galactorrhée. Il s'agissait des deux techniciens chargés de mélanger les principes actifs aux excipients et de les mixer, des 2 techniciens chargés du contrôle qualité et du technicien chargé du changement des filtres du système de ventilation.

Parmi les 30 salariées femmes, 12 présentaient un syndrome intermenstruel. Il concernait la technicienne employée aux mélanges de poudre, l'une des 5 techniciennes employées à l'assurance qualité et 10 opératrices (sur 18) employées au conditionnement. Pour ces femmes, le risque de présenter un syndrome intermenstruel était quatre fois supérieur à celui de la population témoin.

Les dosages plasmatiques n'ont pas pu être interprétés par manque de données (heure du prélèvement, prise d'œstroprogestatif). Néanmoins, ils étaient plus élevés pour les salariés qui travaillaient à la production et au contrôle qualité puisqu'ils étaient supérieurs à 30 picogrammes/ml pour les hommes et pour les femmes ne prenant pas d'œstroprogestatif et supérieurs à 150 picogrammes/ml pour les femmes sous œstroprogestatif.

Les prélèvements atmosphériques individuels étaient variables ; le taux maximum de mestranol au poste était de 8,61 µg/m<sup>3</sup> et le taux maximum de norethindrone de 43,2 µg/m<sup>3</sup>. Les mesures de protections collectives et individuelles étaient respectées et a priori bien adaptées. La contamination pouvait provenir soit d'une contamination des vestiaires, soit d'une contamination en fin de chaîne de fabrication lors du conditionnement des comprimés, postes où les protections individuelles sont plus légères (simple masque antipoussières et gants), soit encore des opérations de changement de filtres, effectuées par des salariés moins bien formés et informés que ceux de la fabrication.

Les auteurs proposent de réaliser régulièrement une surveillance des concentrations atmosphériques et une surveillance biométriologique. La valeur limite d'exposition est fixée à 0,2 µg/m<sup>3</sup> en mestranol.

→ Hochstrasser [16], en réponse à cette proposition, fixe une valeur beaucoup plus basse de 0,04 µg/m<sup>3</sup> sur 8 heures, valeur calculée à partir de la NOEL (Non Observed Effect Level, ou dose sans effet) (c'est-à-dire la dose ingérée de mestranol qui n'entraîne pas d'inhibition de l'ovulation chez la femme, soit 40 µg/jour), pondérée d'un facteur de sécurité de 100 (considérant que le volume d'air inhalé sur 8 h est de 10 m<sup>3</sup>).

→ En 1982, devant le nombre important de salariés exposés aux œstroprogestatifs dont certains composés sont cancérigènes, Harrington [17] publie un protocole d'étude pour suivre un groupe exposé de 50 à 100 sujets et un groupe témoin apparié sur le sexe, l'âge et le statut socio-économique. Un questionnaire médical et professionnel est rempli. Un examen clinique des seins pour les hommes est effectué par un spécialiste, ainsi que la recherche de troubles menstruels survenus chez les femmes dans les 10 mois précédents. Un examen biologique avec dosage d'œstrogènes, LH, FSH et testostérone, est réalisé en début et fin de poste et en fin de semaine de travail, ainsi qu'un bilan hépatique et rénal, un ionogramme et une évaluation des expositions professionnelles par dosages atmosphériques (d'ambiance et individuel) des différentes hormones.

→ Dans l'étude de Shmunès portant sur des salariés fabriquant du diéthylstilbœstrol [10], il a été montré que, durant la campagne de fabrication, les taux de diéthylstilbœstrol retrouvés dans les urines de 24 heures des salariés augmentaient dans le temps. Les salariés directement exposés à la fabrication (2 heures en salle par jour, équipés de combinaison et cagoule respiratoire) avaient des taux urinaires plus élevés que les aides. Après 6 jours d'arrêt de campagne, ces taux urinaires revenaient à la limite du décelable.

Les prélèvements d'atmosphère individuels indiquaient des concentrations variant de 0,4 à 1,8 µg/m<sup>3</sup>. Après avoir étudié et modifié toutes les protections collectives et individuelles, procédures d'habillage et mesures d'hygiène, ces auteurs ont proposé de réaliser régulièrement des dosages urinaires de diéthylstilbœstrol et d'écarter des postes les salariés qui avaient un taux supérieur à 30 mg/l (dosage urinaire sur 24 h). Cette limite a été fixée à partir de la dose urinaire pour laquelle on observe l'apparition de signes cliniques chez les sujets exposés (soit 40 mg/l).

→ L'étude de Mills [11] réalisée sur des salariés exposés aux œstrogènes synthétiques et à la progestérone avait pour but d'évaluer les mesures préventives mises en place (limitation du temps d'exposition, protections collectives et individuelles), après la survenue de plusieurs cas de gynécomastie chez des salariés, trois

années plus tôt. Pour cela, les auteurs ont comparé les salariés exposés (N = 28) et les non-exposés (N = 54) à partir d'un questionnaire, d'un examen clinique et de dosages biologiques.

Parmi les 22 hommes exposés, 8 avaient présenté une gynécomastie ( $p < 0,0001$ ), 7 des nodules mammaires ( $p = 0,003$ ) et 3 un écoulement mammaire ( $p = 0,003$ ) dans les 5 années précédentes. Sur les 6 femmes exposées, 5 présentaient des troubles menstruels à type d'irrégularité du cycle ( $p = 0,137$ ). Cependant, pour les saignements intermenstruels, on ne notait pas de différence significative entre les deux groupes de femmes. L'examen clinique ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes.

Pour les hommes, on ne notait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les bilans sanguin, rénal et biologique. Une différence portant sur le nombre de spermatozoïdes et la quantité du sperme a été retrouvée (plus basse chez les hommes exposés), mais non significative.

Pour les femmes exposées, on a retrouvé une différence significative avec une augmentation des protéines totales, des transaminases, des LDH, des triglycérides, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (mais les valeurs sont restées dans les limites de la normale).

Il n'y avait pas de différence significative pour le test de Papanicolaou, ni d'ailleurs dans les 2 groupes pour les taux d'hormones lutéinisantes, folliculostimulantes, la prolactine et la testostérone. Les œstrogènes naturels étaient diminués de façon significative chez les salariés exposés. En outre, on n'a pas mis en évidence d'éthinylœstradiol dans le groupe exposé. Cependant, des taux positifs de noréthindrone ont été retrouvés chez 11 salariés (les taux étant considérés comme positifs lorsqu'ils sont supérieurs à 99 picogrammes/ml).

L'auteur propose d'utiliser le dosage de noréthindrone comme indicateur biologique d'exposition chez les salariés exposés. En effet, les 11 salariés qui avaient des taux positifs de noréthindrone travaillaient sur des postes à risques les 7 jours précédant l'analyse, or seul le dosage de noréthindrone a permis de mettre en évidence cette exposition, les autres dosages étant normaux.

→ L'étude menée par Shamy [12] a porté sur des salariés exposés aux œstrogènes (éthinylœstradiol, levonorgestrol, medroxy progestérone) : 18 hommes et 22 femmes fabriquaient des pilules contraceptives et 34 femmes des ampoules contraceptives. Ces femmes étaient ménopausées depuis au moins 2 ans. Des dosages sanguins d'hormones sexuelles (œstrogène, progestérone, testostérone), des dosages de gonadotrophines (FSH, LH, LTH), ainsi qu'un bilan hépatique et rénal ont été pratiqués.

On a retrouvé des taux d'œstrogènes significativement plus élevés chez les travailleurs exposés par rapport au groupe témoin dans les deux sexes, des taux de testostérone significativement plus bas chez les travailleurs masculins exposés par rapport au groupe témoin mais pas de différence significative pour la progestérone ni pour les gonadotrophines dans les deux groupes. Les taux de prothrombine et temps de saignement étaient significativement plus élevés chez les salariés exposés. Les taux de transaminases étaient également plus élevés. L'exposition aux œstrogènes pourrait donc altérer les fonctions hépatiques. En revanche, ils auraient un effet protecteur sur le système cardio-vasculaire en augmentant le HDL cholestérol et diminuant le LDL cholestérol. Les dosages atmosphériques n'ont pas été réalisés dans cette étude.

### Corticostéroïdes

→ Dans son étude, Newton [13] a mis en évidence une dépression de l'axe corticotrope chez 12 salariés employés à la fabrication de la bétaméthasone. Le premier patient se plaignait de nausées et vomissements durant la deuxième semaine de fabrication du principe actif. Un test anormal au synacthène a permis de diagnostiquer une insuffisance de l'axe corticotrope d'origine exogène. Chez les 11 autres salariés, 7 avaient une réponse anormale au test au synacthène, alors que 2 seulement présentaient des signes fonctionnels.

→ Ultérieurement, Newton, reprenant son étude, rapporte les actions entreprises pour améliorer les conditions de travail, actions régulièrement évaluées en réalisant des prélèvements atmosphériques et des dosages biométriologiques [14]. Tant que l'imprégnation persistait, les mesures préventives étaient renforcées avec étude du système de ventilation dans la salle de conditionnement et mise en place d'un flux laminaire, inversion des pressions d'air (auparavant la salle était en pression positive) et adjonction d'un sas. Les protections respiratoires ont été changées avec port de cagoule à adduction d'air. Une procédure de décontamination avec des savons et détergents (les glucocorticoïdes étant peu miscibles dans l'eau) a été préconisée, ainsi qu'un contrôle atmosphérique régulier. De plus, une surveillance médicale avec dosage du cortisol matinal, tous les 2 mois a été effectuée. Une rotation des salariés était demandée.

En conclusion, l'auteur insiste sur l'intérêt des dosages atmosphériques et des dosages biologiques pour les principes actifs ayant une toxicité importante, car même avec une technique de prévention bien étudiée, le salarié n'est pas à l'abri d'une imprégnation.

→ Une enquête sur les conditions sanitaires prévalant dans une unité de production de corticostéroïdes a révélé l'existence d'un risque professionnel d'exposition à des poussières pharmaceutiques actives [15]. Les effets se manifestaient d'abord au niveau de la peau (acné, érythème, etc.) avant de se généraliser sous la forme d'hypertension, de troubles digestifs, voire de manifestations évoquant un syndrome de Cushing. Il n'existait pas de relation étroite entre les symptômes et les taux de  $^{17}\text{OH}$  corticostéroïdes urinaires et de cortisol plasmatique, du fait probablement de la variation rapide des résultats des analyses en fonction de l'activité intrinsèque du produit manipulé et de la quantité absorbée. Des contrôles médicaux effectués après amélioration des conditions d'hygiène et mise en œuvre d'un programme d'éducation sanitaire ont révélé un recul des effets généraux et une diminution de la fréquence et de l'intensité des troubles cutanés.

Certaines des données fournies pourraient servir à l'établissement des valeurs limites de concentration des poussières de corticostéroïdes dans l'air.

### 2.1.2. Cytostatiques

Ces substances chimiques interviennent sur la multiplication ou le cycle cellulaire, en agissant en particulier sur l'ADN ou sur la synthèse des protéines, entraînant ainsi une inhibition de la prolifération des cellules tumorales. Cette action n'est pas spécifique, elle porte autant sur les cellules tumorales que sur les cellules saines, d'où une toxicité dose dépendante connue pour la moelle osseuse, l'épithélium digestif, le follicule pileux.

Les effets secondaires à l'exposition à des cytostatiques sont bien étudiés chez le personnel soignant. En effet, on a mis en évidence une activité mutagène des urines d'infirmières manipulant des cytostatiques [18] et une élévation du taux des échanges de chromatides sœurs chez des infirmières exposées [19].

→ Dumont propose une revue bibliographique sur ce sujet [20]. Cependant, très peu d'études concernent le personnel chargé de la fabrication de ces principes actifs [21]. Ainsi, une étude chez 11 salariés de l'industrie pharmaceutique exposés au méthotrexate a été réalisée [22] avec pour chaque salarié un dosage urinaire de méthotrexate (recueil urinaire de 72 à 96 heures). L'évaluation de l'exposition par prélèvement atmosphérique individuel est réalisée pour 6 d'entre eux. Les concentrations atmosphériques varient de 0,8 à 182  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , les taux les plus élevés étant retrouvés au poste de pesée (118 et 182  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Les dosages urinaires de méthotrexate sont tous positifs (moyenne de 13,4  $\mu\text{g}$  de méthotrexate équivalent éliminé dans les urines de 72 à 96 heures).

L'auteur conclut à l'existence de risques d'imprégnation des salariés, même si les moyens de protection utilisés apparaissent adaptés. Le poste de pesée paraît particulièrement exposé.

→ Le problème de la contamination par pénétration cutanée à travers les gants est posé : plusieurs études ont montré la limite de la protection assurée par les gants. De plus, l'utilisation d'alcool et d'hydroxyde de sodium pour nettoyer les surfaces serait susceptible d'altérer leur perméabilité.

L'utilité des dosages atmosphériques et biométrieux pour assurer la surveillance des salariés exposés paraît incontestable aux auteurs.

→ Après avoir élaboré une nouvelle méthode pour doser dans les urines l' $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (FBAL), métabolite du 5 fluorouracile, Sessink et coll. [23] étudient deux salariés professionnellement exposés à cette molécule : un technicien de pesée et un technicien du contrôle qualité. Des prélèvements surfaciques ont montré une faible contamination du sol de la salle de pesée (avant même le début de la pesée) et une faible contamination du couloir. Cent-vingt  $\mu\text{g}$  de 5-fluorouracile ont été trouvés sur le masque du technicien de pesée alors qu'aucune trace n'est retrouvée sur le masque du technicien qualité (< 7  $\mu\text{g}$ ). Les gants des 2 techniciens étaient contaminés. Les dosages urinaires de FBAL étaient positifs pour le technicien de pesée (50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), négatif pour celui du contrôle qualité (< 60  $\text{ng}/\text{ml}$ ).

On conclut à une contamination certaine d'un des salariés, contamination d'origine cutanée et/ou respiratoire et à la nécessité de faire des dosages des métabolites urinaires pour suivre les salariés exposés.

### 2.1.3. Antidiabétiques oraux

→ Dans l'étude d'Albert [24], est rapporté le cas d'un jeune homme de 33 ans admis en urgence dans un état de coma. Ce patient ne présentait aucun antécédent particulier hormis des otites à répétition. La veille de son hospitalisation, il s'est rendu à l'hôpital pour troubles de l'équilibre avec légère altération de l'humeur et du comportement. Le diagnostic de « vertiges sur otite » a été porté. À son arrivée en réanimation, son bilan biologique montrait une hypoglycémie à 1,3  $\text{mmol}/\text{l}$ . Le patient a repris connaissance après 48 heures de traitement symptomatique. Le bilan étiologique n'a pas mis en évidence d'antécédents familiaux de diabète, ni de troubles psychiatriques, le scanner cérébral était normal ainsi que le taux d'insuline et l'échographie abdominale. La seule donnée étiologique retrouvée était son exposition professionnelle. Le patient, employé dans l'industrie pharmaceutique a travaillé durant 5 jours sur un poste de

micronisation du «glibenclamide» (antidiabétique oral). Il s'agissait d'une nouvelle production.

Les auteurs pensent qu'il s'est intoxiqué essentiellement par inhalation. Après mise en place de mesures préventives, l'opérateur a repris son poste et n'a plus présenté de tels signes.

#### 2.1.4. Vitamines

→ Jibani [25] rapporte, en 1985, le cas d'un technicien de 33 ans sans antécédents particuliers, qui présentait des malaises avec anorexie, nausées et polydipsie, évoluant depuis 3 semaines. A l'interrogatoire, on apprend qu'il travaillait au poste de cristallisation de la vitamine D3 ; il a déjà occupé ce poste 23 jours en 1981, 11 jours en 1982 et 22 jours en 1983. Pour travailler, il portait un masque antipoussières, des gants et une tenue de laboratoire. Cliniquement, il présentait une légère déshydratation. Sur le plan biologique, on a retrouvé une hypercalcémie à 3,5 mmol/l (valeurs normales : 2,2 à 2,7 mmol/l), une augmentation de l'urée à 9,1 mmol/l (valeurs normales : 2,5 à 7,5 mmol/l). La créatininémie et les phosphates sanguins étaient normaux ainsi que la radiographie du thorax et le bilan radiologique rénal. Le bilan parathyroïdien était normal mais le taux de 25-hydroxycholécalférol était à 496 nanog/ml (N = 3 à 30 nanog/ml). Le patient a bénéficié d'un premier traitement à base de furosémide et d'hydrocortisone. Après 10 jours de traitement, la calcémie s'est normalisée à 2,5 mmol/l et un traitement par prednisolone a été poursuivi. Une semaine plus tard, il est de nouveau admis à l'hôpital pour hypercalcémie à 3,7 mmol/l qui a nécessité un traitement par cholestyramine. Après 8 semaines de traitement, la calcémie s'est définitivement normalisée. Les dosages de 25 hydroxycholécalférol étaient encore à 139 et 116 nanog/ml, 6 et 8 mois après l'arrêt de l'exposition. Aucune intoxication à la vitamine D3 n'avait encore été rapportée en milieu professionnel. Dans ce cas, le procédé de fabrication venait d'être changé et la granulométrie obtenue était plus fine.

Pour les auteurs, l'opérateur s'est intoxiqué par inhalation. Ce qui reste surprenant, c'est la rapidité d'absorption de la vitamine D3 sous cette forme inhalée : l'opérateur a en effet commencé à présenter des signes deux jours après le début de la nouvelle fabrication.

#### 2.1.5. Psychotropes

→ En apprenant qu'une opératrice avait développé un eczéma de contact au barbiturate de quinine, Baxter s'interroge sur une éventuelle contamination systémique des 6 salariés travaillant à ce même poste [26] : l'opératrice travaillait au poste de remplissage semi-automatique de gélules en barbiturate de quinine. Elle ne portait ni masque, ni gants. Des dosages sanguins de barbiturate de quinine en fin de poste ont été réalisés chez les 6 salariés. Ceux-ci étaient proches des valeurs thérapeutiques actives (effet hypnotique à partir de 4,2 µmol/l) avec, pour la valeur la plus haute 3,9 µmol/l. La moyenne des dosages est de 1,7 µmol/l. Les prélèvements atmosphériques individuels ont montré des taux compris entre 0,08 et 1,49 ng/m<sup>3</sup> avec une moyenne de 0,46 ng/m<sup>3</sup>. Après amélioration du système de ventilation et mise en place de protections individuelles (masque à adduction d'air, gants), de nouveaux dosages sanguins sont réalisés qui sont toujours positifs avec des moyennes de 0,6 à 1 µmol/l. La moyenne des prélèvements d'atmosphère individuels était à 0,36 ng/m<sup>3</sup>.

Les auteurs pensent alors que le barbiturate de quinine a continué à pénétrer par voie cutanée car les protections respiratoires étaient adaptées. En effet, le barbiturate de quinine présente une forte affinité pour les lipides (et donc peut franchir la barrière cutanée) et l'étanchéité de la tenue vestimentaire était incomplète. Des questions sont alors posées sur les effets à long terme de telles imprégnations, sur la tolérance et la dépendance vis-à-vis de la molécule, sur les possibles interactions avec d'autres molécules, avec l'alcool, mais aussi sur le risque cancérogène et le problème médico-légal en cas d'accident de voiture chez des salariés imprégnés (d'autant qu'ils ignorent le risque, n'ayant aucun signe fonctionnel).

Pour les auteurs, il paraît donc nécessaire de réaliser des contrôles biométrieques, surtout si le principe actif a une forte pénétration cutanée.

#### 2.1.6. Antihypertenseurs

→ Deschamps [27] rapporte le cas d'un opérateur âgé de 45 ans travaillant au poste de conditionnement du lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) sous forme de comprimés. Un an après le début de l'activité, il a développé une rhinite associée à une toux sèche nocturne. Le salarié avait dans ses antécédents une intolérance à l'aspirine et une gastrite traitée par anti-H2. Il ne fumait pas. Des dosages biologiques du lisinopril dans le sang ont montré des taux de 39 nanog/ml en début de poste et 74 nanog/ml en fin de poste. La charge totale de lisinopril dans le sang a été évaluée à 0,01 mg, ce qui correspond à 1/400<sup>e</sup> de la dose thérapeutique active. Le test de provocation

bronchique au lisinopril était négatif mais il existait une hyperréactivité bronchique non spécifique. Le taux d'IgE était normal ainsi que le test de dégranulation des basophiles. La toux et la rhinite étaient probablement secondaires à l'exposition professionnelle au lisinopril, et ceci pour plusieurs raisons : la présence de lisinopril dans le sang, le fait que la toux soit un effet secondaire connu de la prise thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, mais aussi les données bibliographiques confirmant que la prise de traitement par lisinopril chez un patient âgé de plus de 50 ans, non-fumeur, déclenche une toux. De plus, le test de réintroduction du salarié au même poste après éviction a réenclenché cette toux.

Pour les auteurs, la voie de pénétration a été certainement respiratoire compte tenu de «l'importance de l'empoussièrement» au poste, mais aucun dosage atmosphérique n'a été fait dans cette étude.

### 2.1.7. Myélotoxiques

→ Dans l'étude de Jeebhay [28] réalisée sur 17 salariés de l'industrie pharmaceutique pour évaluer les effets secondaires d'une exposition au chloramphénicol et à l'azathioprine, 11 étaient employés à la fabrication du chloramphénicol et 6 à celle de l'azathioprine. Le procédé de fabrication comportait deux phases : une première phase où les matières premières sont sous forme liquide (phase entièrement automatisée) et une seconde phase, où le principe actif est sous forme sèche, comprenant la micronisation et le conditionnement. Des prélèvements d'atmosphère, d'ambiance et individuels et des frottis ont été réalisés durant la deuxième phase. Des dosages sanguins de chloramphénicol et de 6-mercaptopurine ainsi que des dosages urinaires d'acide-6-thiourique ont été réalisés le 3e jour après le début de la production, en fin de poste, ainsi que le dernier jour de la campagne. Ils étaient négatifs. En revanche, les auteurs ont retrouvé une baisse significative des réticulocytes et des polynucléaires neutrophiles chez des salariés exposés à l'azathioprine par rapport au groupe témoin. Les prélèvements d'atmosphère individuels ont montré la présence de principes actifs à l'intérieur des cagoules.

Les auteurs soulignent le risque pour les salariés de développer des effets secondaires suite à l'exposition à ces myélotoxiques ; ils insistent sur la nécessité de mettre au point des tests biologiques plus sensibles pour détecter l'imprégnation des salariés.

## 2.2. EFFETS CANCÉROGÈNES

→ Hansen [29] a réalisé une enquête épidémiologique sur la morbidité par cancer dans une industrie pharmaceutique : 10 889 personnes employées entre 1964 et 1988 ont été recensées à partir des dossiers de fonds de retraite obligatoire. L'objectif de l'étude était notamment d'analyser l'association entre cancer et expositions aux hormones. A partir d'un questionnaire, des informations sur les différents facteurs de risque de cancer du sein auprès des femmes (nombre d'enfants, âge des premières règles...) ont été recueillies. Chez les femmes, le taux d'incidence de cancer, tous cancers confondus, était significativement plus élevé que dans la population générale (N = 554, SIR = 1,2) ; il en est de même pour le cancer du sein (N = 97, SIR = 1,5), particulièrement dans le groupe des femmes ayant commencé à travailler entre 30 et 39 ans et pendant une période de 2 à 9 ans. Concernant les hommes, le taux d'incidence était proche de 1, cependant 3 hommes ont présenté un cancer du sein alors que 0,4 cancer était attendu.

Les habitudes de vie ont expliqué seulement un quart des excès de cancer du sein chez les femmes. Aucune association significative n'a été retrouvée entre cancer du sein et exposition aux hormones sexuelles.

→ L'étude de Edling [30] a porté sur une population de 3 514 salariés d'une industrie pharmaceutique qui ont été exposés à des agents chimiques, pharmaceutiques ou biologiques entre 1960 et 1990. Quatre sous-groupes ont été isolés : le premier groupe constitué des salariés exposés à des molécules chimiques très toxiques et/ou radioactives, le second comprenant les salariés de la production et de la fabrication qualité, le troisième correspondant aux salariés du laboratoire de biologie, enfin le quatrième groupe constitué des salariés de la maintenance, des services techniques et informatique. Le taux d'incidence standardisé de cancer a été calculé à partir de la population générale. Le taux d'incidence de cancer a été retrouvé proche de celui attendu. En revanche, dans le sous-groupe composé des premier, deuxième et troisième groupes, on observe une augmentation du risque de cancers urinaires (SIR = 3,5 ; intervalle de confiance 95 % [1,5 - 6,8]), mais aucune exposition particulière n'a pu être incriminée.

→ Marselos et Vainio [31] rapportent le travail d'un groupe de l'Agence internationale de recherche pour le cancer (IARC). Le groupe a évalué les propriétés cancérigènes de 200 médicaments à partir d'études sur l'animal et l'homme. Vingt médicaments sont considérés comme cancérigènes et 52 comme probablement cancérigènes. Les tissus et les organes les

TABLEAU I

## Quelques molécules responsables de sensibilisation cutanée

Dénomination commune internationale	Références bibliographiques
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>	
- Phénylbutazone-pipérazine	34
<b>Anesthésiques locaux</b> (Benzocaïne-procaïne)	
	35
<b>Antibiotiques</b>	
- Aminosides (streptomycine)	35
- Céphalosporines	36, 37
- Chloramphénicol	35
- Cyclines	35
- Pénicillines	35, 38, 39
- Synergistines (pristinamycine, spectinomycine, virginiamycine)	36
<b>Antimitotiques</b>	
- Azathioprine	40
- Méthotrexate	41
<b>β-Bloquants</b>	
- Alprénolol	42
- Oxprenolol	43
- Propanolol	43
<b>Divers</b>	
- Chloroquine	44
- Codéine	45
- Disulfirame	35
- Foscarnet	32
- Nicergoline	46
- Oméprazole	47
- Pipérazine	48, 35
- Quinidine	49
- Ranitidine	50, 51
- Spironolactone	52
- Vitamines B1 (Thiamine)	53

TABLEAU II

## Quelques molécules responsables de sensibilisation respiratoire

Dénomination commune internationale	Références bibliographiques
<b>Aminophylline</b>	54
<b>Antibiotiques</b>	
- Pénicillines	35, 55, 56
- Céphalosporines	36, 57, 58, 59
- Spiramycine	60
- Macrolide	61
- Trioléandomycine (*)	62
<b>Antihypertenseur</b>	
- α-Méthyl dopa	63
- Hydralazine-dihydralazine	64
<b>Divers</b>	
- Cimétidine	36, 58, 65
- Codéine	66, 67
- Enzymes protéolytiques	68
- D-pénicillamine	69

(\*) Retirée du marché en 1991.

plus souvent touchés sont la moelle osseuse, la peau, la vessie, le foie, le tissu lymphatique et l'endomètre.

### 2.3. EFFETS LOCAUX

#### 2.3.1. Effets cutanéomuqueux

##### Effets irritants non spécifiques

Les lésions peuvent être d'intensité variable, de l'érythème simple à la brûlure chimique. Au niveau de la muqueuse oculaire, on peut voir des conjonctivites, des kératites [32]. Ces effets dépendent de la molécule.

##### Photosensibilisation

Les réactions de photosensibilisation peuvent être de contact ou secondaires à une pénétration systémique du principe actif. Un eczéma aigu apparaît 24 à 48 heures après l'exposition sur les parties découvertes.

Les médicaments reconnus comme photosensibilisants en thérapeutique sont l'amiodarone, les antidépresseurs imipraminiques, les cyclines de première génération, les phénothiazines, les quinine, quini-dines et leurs dérivés, les quinolones et les sulfamides [32].

Le diagnostic repose sur la réalisation de photopatch-tests.

##### Mycoses

L'apparition de pityriasis versicolor peut être favorisée par l'exposition à des poussières de corticoïdes [33].

##### Eczémas et urticaires

Les lésions se caractérisent par un eczéma de contact typique au début, ou plus rarement, une urticaire. Localisées le plus souvent au niveau des mains et des avant-bras, elles peuvent parfois être aéroportées (dermites du visage). Le délai d'apparition est variable, pouvant aller jusqu'à plusieurs années. Rythmées par le travail, le diagnostic de ces lésions est confirmé par la positivité des tests épicutanés à la substance incriminée pour l'eczéma, et la positivité des prick-tests pour l'urticaire.

Les principales molécules responsables de lésions cutanéomuqueuses sont citées dans le tableau I, en partie élaboré à partir de la revue bibliographique de F. Testud et coll. [32].

### 2.3.2. Effets sur la fonction respiratoire

#### Effet irritant non spécifique

Cet effet dépend du pouvoir irritant de la molécule, de la forme galénique, de la granulométrie des poussières et du degré d'empoussièrement des locaux.

#### Effet de sensibilisation

Les signes de sensibilisation peuvent être variés : rhinite accompagnée ou non de conjonctivite, sensation d'oppression thoracique avec toux et sibilants, crise d'asthme typique. Les délais d'apparition de ces signes fonctionnels sont variables : quelques mois à plusieurs années. Ces signes fonctionnels peuvent être contemporains de l'exposition professionnelle ou retardés de quelques heures (crise au retour au domicile).

Le diagnostic repose entre autres sur l'exploration fonctionnelle respiratoire (peak flow et spirométrie de pointe au poste de travail, recherche d'une hyperréactivité bronchique...), sur la mise en évidence d'IgE spécifique (RAST) qui n'est possible qu'avec certaines molécules (pénicillines, céphalosporines, enzymes protéolytiques). En outre, des tests de provocation nasale en cas de rhinite peuvent être réalisés [32]. Enfin, les tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests) sont parfois intéressants [32].

Les principales molécules responsables de sensibilisation respiratoire sont citées dans le tableau II, tiré en partie de l'article de F. Testud [32].

### 2.4. SYNTHÈSE DES DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

En reprenant les 14 études publiées observant des effets toxiques des médicaments (en dehors des effets allergiques et cancérogènes), on constate à chaque fois une imprégnation médicamenteuse chez les salariés exposés. Cette imprégnation se traduit cliniquement et biologiquement dans 10 études, et de façon purement biologique dans les 4 autres études. Les postes où le risque d'imprégnation médicamenteuse est le plus important sont les postes où le principe actif est sous forme de poudre (poste de mélange, poste de pesée...) mais aussi les postes de conditionnement où les protections sont souvent insuffisantes. Si dans certaines études, l'imprégnation témoigne d'une prévention insuffisante aux postes de travail (techniques de protection insuffisantes dans les procédés anciens ou évaluation du risque inadaptée dans les nouveaux procédés) ; dans certains cas, même après amélioration des moyens techniques de prévention, on observe la persistance d'une imprégnation médicamenteuse chez les salariés exposés.

Les différents auteurs proposent de réaliser des

surveillances métrologiques et biométrologiques et insistent sur la nécessité de mettre au point des méthodes plus sensibles pour détecter les principes actifs ou leurs métabolites chez les salariés exposés.

La suite de ce travail a pour objectif de faire le point sur les pratiques de prévention qui ont été mises en œuvre aux différentes étapes de la fabrication, dans les entreprises visitées.

## 3. Principales étapes de la fabrication d'un médicament

La genèse d'un médicament se déroule en deux phases : la conception et la production. Durant la phase de conception, une équipe de recherche est chargée de réaliser une formule de médicament «la meilleure possible dans l'état actuel des connaissances scientifiques».

### 3.1. GENÈSE D'UN MÉDICAMENT [1]

La phase de conception du médicament est résumée dans le tableau III.

Durant la phase de production, l'objectif est de reproduire en quantité industrielle des médicaments conformes à la qualité du produit qui a servi aux essais cliniques.

### Les différents stades de la conception d'un médicament

Programme de recherche	Étude préclinique
Recherches documentaires Screening pharmacologique Molécule active	
Pharmacologie expérimentale Pharmacocinétique et métabolisme du médicament Mise en forme galénique	Étude chez les animaux
Essais sur l'homme phases I - II - III Essais expérimentation Recherche de process	Étude chez l'homme
Dossier d'AMM Autorisation de mise sur le marché	AMM Commercialisation
Production - Industrialisation Commercialisation	Essai IV pharmacovigilance

TABLEAU III



On distingue 2 grands secteurs :

- l'industrie pharmaceutique primaire qui réalise la synthèse du principe actif (chimie fine) ; le risque toxicologique (acide, base, solvants...) y est omniprésent et fortement perçu ;

- l'industrie pharmaceutique secondaire qui regroupe la majorité des entreprises spécialisées dans la «galénique», c'est-à-dire la mise en forme pharmaceutique des matières actives produites dans les unités de chimie fine ; dans ce secteur, le risque toxicologique est moins bien perçu.

L'analyse du cheminement des matières premières entrant dans la fabrication d'un principe actif ou d'un médicament, depuis leur entrée dans l'entreprise jusqu'au conditionnement final, permet de repérer au fur et à mesure des différentes étapes, les postes où il existe, pour l'opérateur, un risque d'exposition au principe actif du médicament.

Si dans l'industrie pharmaceutique primaire, c'est en fin de chaîne qu'on trouve la molécule active à l'état pur, inversement, dans l'industrie pharmaceutique secondaire, c'est en début de chaîne que les molécules actives, sous formes concentrées, sont présentes. En fin de chaîne, elles seront le plus souvent diluées dans les différentes formes galéniques (liquides, pâtes, granulés, comprimés...).

### 3.2. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE PRIMAIRE

Il s'agit de chimie fine, mettant en œuvre des fabrications complexes qui se déroulent en plusieurs phases et qui utilisent de très nombreuses substances chimiques. Après réception, les matières premières sont pesées et introduites dans les différents réacteurs.

#### 3.2.1. Chargement des réacteurs

Pour les matières premières liquides, le chargement est le plus souvent automatisé par un système de pompe. Pour les matières premières solides, le chargement peut nécessiter l'intervention d'un opérateur pour l'ouverture et le déversement des fûts ou des «big-bags».

Au cours de cette étape, des expositions par inhalation ou contact cutané sont possibles.

#### 3.2.2. Contrôle qualité

Régulièrement, un contrôle qualité du contenu des réacteurs est fait, pour vérifier certains paramètres (pH, viscosité...). L'opérateur ouvre une vanne et prélève dans un flacon un échantillon. Si ce contrôle a lieu en fin de chaîne, il concerne le principe actif à l'état pur et lors d'incidents, un contact peut se pro-

duire. Ainsi, cet accident survenu dans l'une des entreprises étudiées pour ce travail : «En fin de chaîne de fabrication d'un hypnotique, lors d'un prélèvement de contrôle, l'opérateur a reçu un «jet» de principe actif au niveau du visage : l'effet a été très rapide, ses collègues l'ont trouvé somnolent».

#### 3.2.3. Dépotage

Réalisé en vue de stocker le produit intermédiaire, entre deux étapes de fabrication, le dépotage est la vidange du réacteur dans des conteneurs. Cette opération peut être polluante, si le produit est sec ou pulvérulent.

#### 3.2.4. Conditionnement

L'opérateur met dans chaque fût un double sac en plastique. Puis, il place le fût sous la trémie, sur une balance et déclenche le remplissage automatique. Il vérifie le poids du contenu, et si besoin, il le réajuste en ôtant l'excès à l'aide d'une pelle.

Le principe actif, au stade du conditionnement, est à l'état pur et, par conséquent, en cas de contact, les risques toxiques sont importants.

#### 3.2.5. Opérations de nettoyage

Le nettoyage des réacteurs s'effectue en 2 phases. D'abord une première phase qui est automatique. Elle se déroule par injection de produits divers (eau, solvant...), grâce à un système de pompe. Puis suit une deuxième phase, manuelle, au cours de laquelle l'opérateur chargé de la fabrication vérifie la propreté des parois du réacteur à l'aide d'une brosse ou d'une éponge. L'opérateur est également responsable du nettoyage de son poste, au cours de la fabrication et en cas d'incident.

Une opération de nettoyage des locaux est faite par le personnel d'entretien à la fin de la fabrication.

#### 3.2.6. Maintenance des réacteurs

Les moteurs sont situés à l'extérieur des réacteurs, et les opérations de maintenance ou réparation doivent se faire sur réacteurs propres. Cependant, des incidents peuvent se produire ; ainsi, «une entreprise a envoyé un moteur de réacteur en réparation dans une entreprise extérieure. Le salarié qui a effectué la réparation a développé une réaction allergique généralisée, nécessitant l'intervention en urgence d'un médecin. Depuis, dans cette entreprise, toutes les pièces qui partent en réparation à l'extérieur sont accompagnées de la liste des principes actifs fabriqués dans le réacteur».

### 3.2.7. Changement des filtres de ventilation

L'entretien des filtres des aspirations sur les réacteurs est confié à l'opérateur, qui, selon une procédure spécifique et avec des protections individuelles (masque, gants), change le filtre.

L'entretien des filtres de la ventilation générale est effectué par une entreprise extérieure.

## 3.3. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE SECONDAIRE

Dans ce secteur qui est spécialisé dans la mise en forme des matières actives sous différentes formes galéniques, le principe actif est présent d'un bout à l'autre de la chaîne, à des concentrations décroissantes au fur et à mesure des étapes.

Le tableau IV résume le flux de matières dans une entreprise de l'industrie pharmaceutique secondaire.

### 3.3.1. Réception des fûts

Le réceptionniste vérifie que l'étiquetage est conforme aux règles de l'industrie pharmaceutique et que le fût n'est pas endommagé.

### 3.3.2. Premier contrôle qualité des matières premières

Le préleveur, chimiste ou technicien du laboratoire de contrôle, vérifie à nouveau l'étiquette, procède à l'ouverture du fût, vérifie les propriétés organoleptiques du produit et réalise un prélèvement à l'aide d'une spatule ou d'une canne à prélèvement selon une procédure rigoureusement codifiée. Il remplit la fiche qu'il transmet avec l'échantillon au laboratoire de contrôle. Le risque de contact avec le principe actif pur pour le préleveur est possible au moment de l'ouverture du fût, du prélèvement et du nettoyage du matériel à prélever.

Il faut noter que lors du prélèvement, les flacons peuvent être pollués sur les parois extérieures. Les salles de prélèvements ne sont pas toutes équipées de point de nettoyage et le transfert, de la salle au laboratoire, du flacon contaminé et du matériel de prélèvements à nettoyer peut être à l'origine d'une pollution.

Les fûts sont mis en «quarantaine», en attente des résultats du contrôle qualité, avant transfert vers la fabrication.

### 3.3.3. Broyage ou pulvérisation

Cette étape n'est pas courante dans l'industrie pharmaceutique secondaire ; le plus souvent, les fabricants soit la sous-traitent, soit exigent de leurs four-

## Flux de matières dans une entreprise pharmaceutique secondaire [1]

Fournisseur	Industrie pharmaceutique primaire
Réception	
Magasins généraux	
Pesée	
Fabrication	
Conditionnement	Possible sous-traitance
Magasins	
Expédition	

nisseurs une granulométrie suffisamment fine. Cependant, en cas de défaut, des granules «non conformes» peuvent être pulvérisés pour récupérer la matière première.

Le broyage ou pulvérisation peut se faire par compression, percussion (ou choc), abrasion (ou attrition) ou encore cisaillement...

Les différents appareils utilisés en milieu industriel sont des broyeurs qui peuvent être à meules (verticales ou horizontales), à cylindres (lisses ou cannelés), à pointes, à marteaux ou encore à boulets ou à jets [70]. Il peut également s'agir de concasseurs à mâchoires.

Les broyeurs ou moulins à boulets sont constitués par des récipients cylindriques ou sphériques, en métal ou en porcelaine. Le produit à pulvériser est placé à l'intérieur de ces récipients avec un nombre convenable de boules de métal ou porcelaine. Après fermeture, on fait tourner l'ensemble autour d'un axe horizontal.

L'avantage de ces appareils est que l'opération se fait en vase clos, il n'y a pas de dissémination de poussières dans l'atmosphère.

Les broyeurs à jet, de plus en plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique, sont très efficaces et ne provoquent pas d'échauffement de la poudre.

### 3.3.4. Tamisage

Cette étape est réalisée après le broyage, pour séparer les particules trop grossières qui doivent subir un nouveau traitement. Elle permet aussi de contrôler la granulométrie du produit. Les tamis employés sont de formes variées et sont agités mécaniquement. Un tamis est formé par un tissage de fibres qui laissent libres entre elles des «intervalles carrés» appelées ouvertures ou mailles. L'alimentation du tamis se fait automatiquement ou à la pelle et la récupération du principe actif tamisé dans un fût ou un sac. Cette opération semble être à l'origine d'un fort empoussiérage. Le nettoyage du tamis à l'aide d'une brosse est également à l'origine d'une forte pollution.

TABLEAU IV

### 3.3.5. Pesée

Pour peser les différents constituants nécessaires à la fabrication, l'opérateur, après avoir ouvert les fûts, prélève avec une pelle à pesée les quantités nécessaires à la préparation de chaque lot. En général, il prépare l'ensemble des lots nécessaires à la fabrication de la semaine, les quantités manipulées pouvant être importantes et les temps d'exposition longs.

### 3.3.6. Fabrication

Les étapes de la fabrication utilisent des mélangeurs, des broyeurs et des séchoirs. L'exposition des opérateurs peut se produire lors du chargement des réacteurs, lors de l'ouverture des vannes pour contrôle ou ajout d'un autre constituant ou encore lors du dépotage. Les produits pulvérulents sont les plus polluants.

Les mélangeurs peuvent être des tambours [70]. Il s'agit d'enceintes closes dans lesquelles sont introduites les substances à mélanger. Ils tournent sur eux-mêmes pour assurer les mélanges. Ils peuvent être cylindriques ou en V (ou en Y). Ces tambours mélangeurs ont l'avantage d'être hermétiquement clos. Il n'y a par conséquent aucune dissémination de poudre dans l'atmosphère.

Les mélangeurs peuvent aussi être des malaxeurs. Dans ceux-ci, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes, de formes diverses (mélangeurs planétaires, type pétrin, à vis hélicoïdales ou à projection et tourbillonnement).

Le séchage (ou dessiccation) s'effectue en vase clos dans des séchoirs à air chaud, à microonde ou à infrarouge.

### 3.3.7. La mise sous forme galénique et le conditionnement

Une fois les mélanges des constituants réalisés, les poudres sont transformées en différentes formes galéniques.

#### Granulation

Elle a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains [70].

Le granulé constitue un stade intermédiaire, très fréquent dans la fabrication des comprimés mais il peut être utilisé directement soit en multidoses, soit en doses unitaires sous forme de capsules dures, cachets, sachets ou paquets.

La granulation, peut se faire par voie humide ou par voie sèche. Par voie humide, la poudre est additionnée d'un liquide de mouillage, dans un mélangeur malaxeur, puis la phase de granulation proprement

dite s'effectue au moyen de «granulateurs» dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée. Enfin a lieu la phase de séchage, puis la phase de tamisage.

La granulation par voie sèche comporte une phase de compression réalisée à partir des presses et une phase de broyage-tamisage.

#### Comprimés

On utilise des «machines à comprimer» : la poudre est introduite dans la matrice d'une machine puis comprimée entre deux poinçons [70]. À la sortie des machines, les comprimés sont en général poussiéreux et débarrassés de la poudre qui les accompagne par passage sur une grille ou par aspiration. Cette opération de mise sous forme de comprimés peut être polluante pour l'opérateur.

#### Comprimés enrobés

Les comprimés «enrobés» ont une surface recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que résines naturelles ou synthétiques, gommes, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires... [70].

L'enrobage peut être réalisé avec du sucre. On parle de dragéification, réalisée dans des turbines à polir, récipients sphériques tournant autour de leur axe, incliné à 45° environ.

Par ailleurs, des produits filmogènes peuvent être appliqués soit en dispersion aqueuse, soit en solution dans des solvants volatils, l'enrobage étant réalisé en turbine ou en suspension dans l'air.

#### Autres formes

Pour les formes liquides, pâteuses, le conditionnement est pratiquement toujours automatisé. Le risque toxicologique semble moins important.

Le contact entre le principe actif et l'opérateur n'a lieu qu'en cas de bris d'ampoule ou de renversement d'un flacon.

### 3.3.8. Opérations de nettoyage

Chaque opérateur est responsable du nettoyage du matériel utilisé.

Ces opérations peuvent générer des risques importants et les consignes de sécurité (port de protections individuelles, par exemple) ne sont pas toujours respectées.

## 4. Prévention : analyse des pratiques

L'évaluation de la prévention du risque toxicologique en rapport avec la fabrication des médicaments qui est ici présentée s'est appuyée sur l'observation faite des méthodes, utilisées dans 6 entreprises françaises de l'industrie pharmaceutique, pour limiter les risques de pathologies pouvant survenir chez les salariés exposés.

### 4.1. IDENTIFICATION DES POLLUANTS

Dans toutes les entreprises, on retrouve une personne compétente, nommément désignée dans l'entreprise, qui a pour mission de rassembler les fiches de données de sécurité (FDS) de toutes les nouvelles matières premières entrantes. Il peut bien sûr s'agir du médecin du travail, mais aussi du chimiste ou du pharmacien responsable. C'est à partir de ces FDS que sont établies les premières consignes de sécurité. D'autres sources d'informations existent qui peuvent compléter les données manquantes, à savoir les fiches toxicologiques publiées par l'INRS, par exemple, les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le secteur secondaire, les fiches toxicologiques établies par les maisons mères, les recherches bibliographiques (NIOSH - National Institute for Occupational Safety and Health ; RTECS - Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) ou encore l'étude de la réalisation des tests de toxicité aiguë (DL 50), d'irritation, de sensibilisation, de mutagénicité, de fœtotoxicité... Pour le secteur secondaire, la consultation du document appelé «Etat des lieux», rédigé annuellement par les pharmaciens et destiné à l'Agence du médicament, permet de repérer toutes les fabrications, leurs quantités et les substances dangereuses.

### 4.2. INTÉGRATION DES MESURES DE PRÉVENTION DANS LA RÉDACTION DES PROCÉDURES DE FABRICATION

Les «Bonnes pratiques de fabrication» (BPF) ne sont pas étrangères à la rédaction des procédures de fabrication, qui existent dans certaines entreprises depuis plusieurs années, et sont en cours d'établissement dans d'autres. Elles remplacent les anciennes fiches de fabrication et détaillent de façon très complète toutes les procédures à respecter : «tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience... les instructions et procédures sont rédigées dans un style approprié et uti-

lisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté particulièrement adapté aux moyens fournis...».

Cependant, le guide des BPF souligne que «ce guide n'est pas destiné à traiter des questions de sécurité du personnel et de fabrication ; ces aspects peuvent revêtir une importance capitale dans la fabrication de certains médicaments hautement actifs ou encore de médicaments biologiques ou radioactifs, mais ils sont réglementés par d'autres dispositions législatives ou réglementaires...».

Ainsi, l'introduction des consignes de sécurité dans la rédaction des procédures de fabrication est laissée à l'appréciation des entreprises et est d'ailleurs variable d'une entreprise à l'autre.

Un exemple de démarche observée dans une des entreprises pharmaceutiques du secteur primaire, qui pourrait être retenu, consiste à établir le dossier laboratoire. Ce dernier comprend le compte rendu général d'essais, les données de sécurité (FDS des matières premières et des réactifs provenant des fournisseurs et projets de FDS pour les produits intermédiaires et finis), l'analyse de la gestion des déchets, les contrôles analytiques, les éléments économiques, la rédaction d'un procédé pilote de fabrication. Ce dossier est ensuite présenté à un groupe de travail pluridisciplinaire qui fait une analyse préliminaire des risques chimiques, à partir de ce dossier laboratoire ; ce groupe comprend l'ingénieur sécurité, le chef du service production-synthèse, un technicien de ce service et l'ingénieur environnement. À la suite de quoi est rédigée une notice de sécurité où sont indiquées les **sources de danger** (produits dangereux, phases de procédés délicates), les **informations sur les dangers** (point éclair, point d'inflammation, tension de vapeur, toxicité, valeurs limites d'exposition, incompatibilité des produits, réactions dangereuses) et les **mesures de prévention** à prendre (vase clos, ventilation localisée, ventilation générale, protections individuelles...). Si le procédé de fabrication est accepté par les services production/sécurité/environnement/technique/qualité, au vu de l'analyse des informations précédentes, il est alors déclaré «bon pour le pilotage» ; la décision finale d'entreprendre les fabrications pilotes relève du chef d'établissement. C'est alors que le procédé industriel définitif peut être rédigé.

### 4.3. RÔLE DU MÉDECIN DU TRAVAIL

A partir de l'interview des médecins du travail des 6 entreprises visitées, il a été possible d'apprécier le rôle de ceux-ci.

Le médecin du travail a un rôle essentiel dans la démarche de prévention, à côté des autres acteurs de l'entreprise et en collaboration avec eux (pharmaciens chargés de la fabrication, responsables de sécurité, membres du CHSCT, etc.). Pour cela, il a besoin :

- d'avoir connaissance des matières premières et matières actives et des fiches de données de sécurité, celles-ci ne lui étant pas toujours transmises systématiquement ;

- d'être informé des campagnes de fabrication en cours et de celles qui sont prévues.

Dans certains cas, il contribue ainsi à l'identification des dangers en participant à la recherche des informations nécessaires et à leur interprétation.

Lors de l'estimation des risques, ou l'évaluation des mesures de prévention collectives ou individuelles mises en œuvre, il apporte des éléments d'appréciation spécifiques, du fait des données de surveillance médicale dont il dispose, et participe parfois à l'élaboration des consignes de sécurité et à l'analyse des tâches.

Le plus souvent, il est associé à l'information et à la formation des salariés, en particulier sur les risques chimiques et les moyens de s'en prémunir.

On doit remarquer que ce rôle semble connu de façon inégale dans les 6 entreprises visitées, puisque, dans certaines d'entre elles, le médecin ne dispose pas toujours des informations nécessaires, telles que les fiches de données de sécurité, par exemple. Il n'est que rarement consulté ou associé à la rédaction des consignes de sécurité dans les procédures ou documents destinés aux opérateurs.

### 4.4. POSTES À RISQUE OBSERVÉS DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE

Certains postes de travail sont à considérer en priorité pour ce qui est de la prévention du risque chimique.

#### 4.4.1. Pesée

L'opérateur, à l'aide d'une pelle à peser, prélève dans les fûts les différents constituants nécessaires à la fabrication d'un lot et les pèse. L'ouverture des fûts peut produire un nuage de poussières. Sur le plan collectif, des systèmes d'aspiration adaptés à la toxicité du produit pesé équipent dans certains cas les balances, mais ne sont pas toujours positionnables sur les fûts au moment de leur ouverture et du prélèvement. Les protections individuelles (gants et

masques) ne sont pas systématiquement bien adaptées aux risques cutané et respiratoire liés à ce poste.

#### 4.4.2. Chargement des réacteurs

Il s'agit d'introduire dans le réacteur (mélangeur, broyeur, séchoir...) les différents constituants. Le transvasement, quand il s'agit de matières pulvérulentes, est une opération qui provoque un fort empoussièrément. L'opérateur est en général complètement équipé : combinaison complète, surbottes, gants, protections respiratoires adaptées. Mais les salariés évoluant à proximité et soumis à une pollution non négligeable ne sont pas toujours munis de protections individuelles. En conséquence, une cartographie de la pollution atmosphérique serait un des éléments à établir pour évaluer sa diffusion.

#### 4.4.3. Conditionnement

L'opérateur, après passage par un sas, pénètre dans la salle de conditionnement où il est chargé de positionner le fût sur la balance, d'attendre le remplissage automatique et si besoin d'ajuster le poids exact du fût. Il est le plus souvent équipé d'une protection respiratoire à type de cagoule à ventilation assistée, d'une combinaison, de surbottes et de gants.

#### 4.4.4. Dépotage

Lors de cette opération de vidange des réacteurs dans des conteneurs, l'opérateur contrôle visuellement la bonne vidange du réacteur, le principe actif étant automatiquement déversé dans un fût. Un système de ventilation localisé, adapté, est mis en place afin de capter la pollution engendrée, surtout si le produit fabriqué est sec ou pulvérulent.

#### 4.4.5. Tamisage

Le salarié assure l'alimentation du tamis vibrant avec une pelle à poudre. Lors du tamisage d'un produit particulièrement pulvérulent, un fort empoussièrage est possible, même si un système de ventilation adapté est positionné au dessus du tamis. L'opérateur est alors muni d'un appareil de protection respiratoire adapté. Des contacts cutanés sont possibles lors du nettoyage en fin d'opération du tamis, ce d'autant que des gants de protection trop courts sont parfois utilisés.

En conclusion de cette analyse dans les différentes entreprises, on peut remarquer que, sur un temps relativement court d'observation, et sur des opérations considérées comme polluantes, l'activité réelle - le plus souvent différente des procédures prescrites - a généré un nombre d'anomalies non négligeable du point de vue du risque toxicologique. La nécessité

d'évaluer les mesures de prévention prescrites est d'autant plus nécessaire que les effets toxiques de certains principes actifs sont non ou mal connus.

#### 4.5. INFORMATIONS DISPONIBLES AUX POSTES DE TRAVAIL

Elles varient en fonction des entreprises. Dans la plupart des situations, des données écrites concernant le poste de travail sont mises à la disposition des salariés des postes concernés. Il peut s'agir d'une notice d'information, disponible au poste de travail, indiquant les sources de danger (produits ou substances dangereuses), les phases de procédés les plus délicates et l'analyse du risque chimique en fonction du mode opératoire, les données sur le point éclair, le point d'inflammation, la tension de vapeur, la toxicité, la VLE et la VME, ainsi que les mesures de prévention à appliquer (protections à prévoir, consignes à respecter). Il peut s'agir aussi de fiche «résumé produit», établie pour tout produit dangereux, résumant les dangers, les risques et la conduite à tenir en cas d'accident. Dans quelques cas, ces consignes écrites, lues et émargées par les opérateurs sont régulièrement rappelées oralement par les chefs d'ateliers.

Parfois, des informations toxicologiques comportant des données en clair concernant les effets sur la santé sont établies par le médecin du travail ; elles sont certainement très utiles pour motiver l'opérateur à se protéger de façon adéquate et à respecter rigoureusement les consignes de sécurité. Elles ne dispensent pas de l'information orale par le médecin du travail lors de chaque visite.

Une attention particulière est souvent portée à l'information du personnel intérimaire.

#### 4.6. MÉTHODES D'ÉVALUATION DES PROCÉDURES DE PRÉVENTION

Les mesures de prévention étant prescrites et mises en place, la nécessité de les évaluer est d'autant plus grande que les effets toxiques de certains principes actifs sont peu ou pas connus. Les incidents survenant au poste de travail sont dans la plupart des cas relevés sur un registre d'atelier. Il en est de même de l'analyse des accidents du travail qui est effectuée au sein du CHSCT : différents indicateurs, en particulier le nombre d'accidents du travail avec arrêt, le nombre de jours d'arrêt, le taux de fréquence des accidents et le taux de gravité des incapacités temporaires sont analysés. Chaque accident est suivi d'une enquête à la recherche de sa (ou ses) cause(s) avec pour but la définition des mesures à prendre pour améliorer la prévention.

Le plus souvent, des auto-inspections diverses sont menées par le chef d'atelier, pour vérifier régulièrement les procédures, et par le service sécurité lors d'accident ou d'incident.

Des contrôles réguliers des systèmes d'aspiration et de ventilation sont effectués dans tous les cas.

Des prélèvements d'atmosphère sont, dans de rares cas, effectués pour les principes actifs ayant une VME (valeur limite de moyenne d'exposition), celle-ci pouvant être établie lors de l'élaboration d'un nouveau procédé puis réactualisée en fonction de l'évolution des procédés et des analyses accidents ou incidents. Les toxicologues, chimistes et hygiénistes industriels participent à l'élaboration d'une valeur limite d'exposition à partir de la NOEL (Non Observed Effect Level), disponible dans les dossiers d'AMM, pour un sujet de 70 Kg, inhalant sur 8 heures de travail 10 m<sup>3</sup> d'air et en adoptant un facteur de sécurité variant de 10 à 10<sup>4</sup>.

$$\text{Valeur limite} = \frac{\text{NOEL} \times 70 \text{ (mg/kg/jour)}}{10 \text{ m}^3 \times \text{facteur de sécurité}}$$

#### 4.7. SYNTHÈSE

##### 4.7.1. L'observation des pratiques de prévention dans l'industrie pharmaceutique [1]

Elle a permis de constater que l'identification des polluants est bien gérée dans l'ensemble, la collecte des fiches de données de sécurité étant effectuée assez systématiquement par une personne nominativement désignée, chargée de les analyser. Les problèmes d'identification des dangers des produits peuvent cependant se situer à deux niveaux : **fiches de données de sécurité incomplètes**, problème assez fréquent, nécessitant un travail de recherche complémentaire, et **manque de données** sur les produits intermédiaires de synthèse ou sur certaines nouvelles molécules dont la mise sur le marché dans des délais très courts est impérative ; la réalisation de tests pour documenter les dangers immédiats de ces produits semble indispensable, mais les effets à long terme sont rarement connus. A cela s'ajoute une grande variabilité des expositions lors des différentes campagnes de fabrication.

#### 4.7.2. Les procédures de fabrication existantes dans l'industrie pharmaceutique sont claires et bien détaillées

Dans l'industrie pharmaceutique primaire où le risque chimique est une constante, une méthodologie rigoureuse permet une analyse approfondie des risques et la mise en œuvre de procédures de prévention précises. L'intégration des consignes de sécurité dans les procédures de fabrication est une priorité depuis plusieurs années et la «culture» du risque chimique est bien ancrée.

Dans l'industrie pharmaceutique secondaire, pour répondre aux bonnes pratiques de fabrication, les procédures sont à présent détaillées et descriptives : chaque phase de travail et parfois chaque geste y sont décrits. L'intégration des consignes de sécurité y est plus récente, la culture du risque chimique y est moins perceptible.

La formation de groupes pluridisciplinaires (pharmacien de production, chimiste, ingénieur de sécurité, responsable d'atelier, médecin du travail) pour élaborer les mesures de prévention, faciliterait les échanges d'informations et permettrait de prendre en compte les différents points de vue.

#### 4.7.3. Les éléments d'informations sur le risque toxicologique spécifique au poste de travail et disponibles pour l'opérateur sont très variables d'une entreprise à l'autre

Il peut s'agir du dossier complet comportant les procédures et les fiches de données de sécurité, ou de fiches résumées courtes, claires et indiquant les seules informations utiles pour la prévention (voies d'exposition, principaux effets toxiques, mesures de prévention collective et individuelle, conduite à tenir en cas d'urgence...); ces dernières seraient certainement les plus faciles à exploiter pour l'opérateur. Les informations orales, données régulièrement par le chef d'atelier sur les précautions nécessaires aux postes de travail restent certainement utiles. Si les fiches résumées sont les seules informations disponibles, la consultation ou la demande d'informations sur des fiches de données de sécurité doit être possible pour l'opérateur; l'identification nominative de la personne compétente chargée des fiches de sécurité, facilite cet accès.

Bien entendu, l'intégration des consignes de sécurité dans la rédaction des procédures de fabrication est un élément important puisque l'opérateur est amené à les lire.

#### 4.7.4. Les méthodes d'évaluation des mesures de prévention sont très importantes

Ces méthodes, mises en place dans les entreprises par l'intermédiaire du CHSCT, des auto-inspections ou audits internes, permettent de mettre en évidence les écarts entre les procédures écrites et la réalité sur le terrain, ainsi que l'importance des contrôles des installations de ventilation et de l'efficacité des aspirations. Dans le domaine de la métrologie atmosphérique, outre les prélèvements évaluant le risque chimique de type solvant, il est possible de réaliser des prélèvements concernant le principe actif. Certains auteurs fixent les valeurs limites selon la formule décrite précédemment (§ 4.6.).

Sargent et Kirk [4] ont proposé d'estimer une concentration atmosphérique tolérable (CAT) des médicaments sur la base de la dose sans effet (NOEL) définie lors des essais cliniques, en utilisant la formule suivante :

$$CAT \text{ (mg/m}^3\text{)} = \frac{\text{NOEL (mg/kg/jour)} \times \text{poids} \times a \times \text{FS}}{V \text{ [m}^3\text{/jour} \times S \text{ (jour)]}}$$

V = volume d'air inhalé pendant 8 heures (10 m<sup>3</sup>/j),

S = temps nécessaire pour atteindre un niveau d'équilibre dans le plasma,

FS = facteur de sécurité (ex. : 1/10 lorsque la NOEL a été déterminée chez l'homme),

a = pourcentage d'absorption du produit,

Sur cette base, ces auteurs ont présenté des CAT pour 32 médicaments [4].

L'Association britannique des industries pharmaceutiques a réalisé un guide pour aider celles-ci à établir leur propres valeurs limites moyennes d'exposition [71]. Les informations nécessaires concernant la toxicité du principe actif figurent dans le dossier d'AMM (propriétés physico-chimiques, effets pharmacologiques, toxicité aiguë, chronique, carcinogénicité, mutagénicité, toxicité sur la reproduction, tests d'irritation peau/yeux/muqueuses, études épidémiologiques, études sur l'animal...). Il est proposé qu'après avoir obtenu ces informations auprès des laboratoires pour lesquels le conditionnement est réalisé, un groupe de travail constitué d'un toxicologue, d'un pharmacien, d'un médecin, d'un hygiéniste se réunisse pour établir ces valeurs limites suivant la formule :

$$\text{OEL en mg/m}^3 = \frac{\text{NOAEL} \times \text{BW}}{10 \times K}$$

OEL = Occupational exposure limit,

NOAEL = No observed adverse effect level,

10 = Volume d'air inhalé sur 8 heures,

BW = Poids d'un adulte : 70 kg,

K = Facteur de sécurité qui dépend :

- de la quantité et la qualité des informations recueillies,
- de l'incertitude liée à l'extrapolation de l'animal à l'homme,
- de la toxicité du produit : effet réversible ou non mutagène,
- et de la voie d'absorption.

Une autre démarche est proposée par les médecins toxicologues du service Etudes et assistance médicales de l'INRS : elle consiste, en l'absence de valeur limite pour ces produits, à établir des valeurs limites atmosphériques acceptables en pondérant d'un facteur de sécurité les niveaux de concentration atmosphérique calculés pour lesquels apparaîtraient des effets thérapeutiques. Considérant que l'on inhale  $0,9 \text{ m}^3/\text{h}$  sur un poste de 8 h, la quantité ingérée par jour en  $\text{mg}/\text{j}$ , correspondant à la dose thérapeutique, est égale à la valeur de la concentration atmosphérique en  $\text{mg}/\text{m}^3 \times 0,9 \times 8$ .

Par exemple, pour le diltiazem, principe actif du Tildiem<sup>®</sup>, Bitildiem<sup>®</sup>, Deltazene<sup>®</sup> LP et Dilrene<sup>®</sup>, la dose thérapeutique est de 120 à 300  $\text{mg}/\text{j}$  en moyenne, soit une valeur atmosphérique extrapolée de 16 à 42  $\text{mg}/\text{m}^3$  de diltiazem. Pour le vérapamil, principe actif de l'Isophtine<sup>®</sup>, Arpamy<sup>®</sup> et Novapamy<sup>®</sup>, la dose thérapeutique est de l'ordre de 240 à 360  $\text{mg}/\text{j}$ , soit une valeur atmosphérique extrapolée de 32 à 48  $\text{mg}/\text{m}^3$ . Dans ces exemples, les valeurs extrapolées, pondérées d'un coefficient de sécurité de 10 (voire de 100) permettent d'obtenir des valeurs limites atmosphériques de 3,2 (voire 0,32  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) pour le vérapamil et 1,6 (voire 0,16  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) pour le diltiazem.

La réalisation de dosages atmosphériques des principes actifs selon une stratégie clairement définie (postes à risque, prélèvements d'ambiance et individuels) semble être un élément important pour l'évaluation de la prévention mise en œuvre dans ce type d'industrie. Mais il faut en rappeler les limites d'interprétation : délicate, quand il s'agit d'une molécule allergisante ou d'un cancérigène, et partielle, puisque le risque de pénétration cutanée n'y est pas pris en compte.

→ C'est pourquoi, Nauman [72] rapporte une nouvelle méthode pour fixer des valeurs limites d'exposition notamment lorsqu'on ne dispose pas de la NOEL pour un intermédiaire de synthèse ou pour les produits cancérigènes. Il a établi cinq catégories de valeurs limites, suivant les propriétés pharmacologiques et toxicologiques des molécules, la dose entraînant des effets nocifs, la toxicité aiguë, les effets chroniques, le caractère réversible ou irréversible des effets... A chaque catégorie correspond une matrice, avec les valeurs limites à adopter, les mesures de sécurité à mettre en place (ventilation, protections individuelles...) et les consignes de sécurité à respecter.

#### 4.7.5. Le médecin du travail apparaît relativement isolé dans l'entreprise

Il doit être informé des nouvelles campagnes de fabrication afin de donner son avis sur les mesures

préventives à intégrer aux procédures. La visite médicale reste une source importante d'informations afin notamment de recueillir l'historique des expositions professionnelles (quels principes actifs ? et quelles quantités ?). Dans certains cas, les opérateurs remplissent régulièrement à cet effet un « carnet d'exposition » où les campagnes de fabrication, leurs durées, les quantités produites, les procédures utilisées pourraient être indiquées ainsi que les accidents ou incidents. La généralisation de cette démarche serait un outil précieux pour le médecin du travail pour l'évaluation des expositions professionnelles.

Le document rédigé annuellement par les pharmaciens et destiné à l'Agence du médicament, intitulé « État des lieux » comprend tous les renseignements de fabrication de l'année (renseignements techniques, spécialités pharmaceutiques, locaux et matériels...). Certaines entreprises le tiennent déjà à la disposition du médecin du travail. C'est en effet une source d'informations utile au médecin.

Afin d'apprécier l'intensité de l'exposition, la biométrie (dosage du principe actif et/ou de ses métabolites) dans le sang ou les urines est conseillée par différents auteurs [8, 9, 10, 11, 12, 14, 22, 23, 26, 28, 32]. Elle est disponible pour la plupart des médicaments. La réalisation de cette surveillance biométrie, en complément de la surveillance atmosphérique, est très utile et réalisable en pratique, car les méthodes de dosage sont disponibles auprès du laboratoire ayant mis au point les molécules actives. La participation du médecin du travail à un groupe pluridisciplinaire chargé de l'identification, de l'évaluation et de la prévention du risque toxique lui permettrait d'agir en amont, d'anticiper certains problèmes et de faire intégrer ses connaissances spécifiques dans la recherche et la mise en œuvre de la prévention.

## 5. Conclusion

Les données de la littérature témoignent d'une possible imprégnation chronique des salariés exposés à la fabrication de médicaments, y compris lorsque des mesures préventives a priori bien étudiées sont mises en œuvre. Les observations faites sur le terrain [1] ont confirmé l'existence d'incidents, vécus le plus souvent comme bénins qui peuvent cependant avoir une influence importante sur le risque d'imprégnation à faibles doses.

Pour évaluer l'efficacité des mesures préventives choisies et mises en œuvre, un plan bien défini de surveillance métrologique et biométrie pourrait

utilement être proposé.

Si les valeurs limites de référence pour les prélèvements atmosphériques semblent de mieux en mieux établies et disponibles, l'interprétation des données biométriologiques reste encore difficile : variabilité intra- et interindividuelle, choix de l'indicateur et de son niveau, élaboration de méthodes analytiques suffisamment sensibles pour abaisser les seuils de détection...

Cependant, l'existence pour chaque principe actif d'une dose thérapeutique active de référence et d'une méthodologie de dosage sont des atouts : dans bien d'autres domaines du risque chimique, de telles connaissances n'existent pas. Pour un certain nombre de médicaments, se situer «bien au dessous de la dose thérapeutique active» est un premier élément de connaissance rassurant en attendant que se développent des indicateurs plus précis. Le problème est plus difficile pour les cancérigènes ou des molécules telles que les opiacés (problème médico-légal).

Un groupe de travail récemment constitué rassemblant médecins issus d'horizons divers (industrie pharmaceutique, centre de consultation de pathologie professionnelle, CRAM, INRS) mène une réflexion sur ces problèmes.

## Bibliographie

[1] HUYART A. - La prévention du risque toxique lié à la fabrication des médicaments. Recueil des pratiques développées dans 6 entreprises. Mémoire de stage. Paris, Caisse régionale d'Assurance maladie d'Ile-de-France, Prévention des risques professionnels, Unité hygiène industrielle et pathologie professionnelle, juin 1997.

[2] LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL À L'HORIZON DE L'AN 2000. Collection «Stratégie industrielle et financière». Paris, Eurostaf, 1994.

[3] LORIENT J., BENICHOU G., RAIX A., PROTEAU J., PHILBERT M. - Pathologie professionnelle dans les laboratoires et l'industrie pharmaceutique. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1976, **37**, 6, pp. 790-795.

[4] SARGENT E.V., KIRK G.D. - Establishing airborne exposure control limits in the pharmaceutical industry. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1988, **49**, pp. 309-313.

[5] SCARFF R.V.V., SMITH C.P. - Proliferative and other lesions of the male breast in stilboestrol workers. *British Journal of Surgery*, 1942, **29**, pp. 393-396.

[6] SUCIU I., LAZAR V., VISINESCU I., COCIRLA A., ZEGREANU O., SIN A., LORINTZ Z., RUSU G., PAPP A. - A propos de certaines modifications neuro-endocriniennes provoquées par la fabrication de l'acétoxyprogestérone. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1973, **34**, 3, pp. 137-142.

[7] TEICHMAN R.F., FALLON L.F., BRAND-RAUF P.W. - Health effects on workers in the pharmaceutical industry: a review. *Journal of the Society of Occupational Medicine*, 1988, **38**, 3, pp. 55-57.

[8] HARRINGTON J.M., STEIN G.F., RIVERA R.O., DE MORALES A.V. - The occupational hazards of formulating oral contraceptives: A survey of plant employees. *Archives of Environmental Health*, 1978, **33**, pp. 12-15.

[9] HARRINGTON J.M., RIVERA R.O., LOWRY L.K. - Occupational exposure to synthetic estrogens: the need to establish safety standards. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1978, **39**, 2, pp. 139-143.

[10] SHMUNES E., BURTON D.J. - Urinary monitoring for diethylstilbestrol in male chemical workers. *Journal of Occupational Medicine*, 1981, **23**, pp. 179-182.

[11] MILLS J.L., JEFFERYS J.L., STOLLEY P.D. - Effects of occupational exposure to estrogens and progestogens and how to detect them. *Journal of Occupational Medicine*, 1984, **26**, pp. 269-272.

[12] SHAMY M.Y., SOLIMAN O.E., OSMAN H.A., EL GAZZAR R.M. - Biological monitoring of occupational exposure to contraceptive drugs. *Industrial Health*, 1996, **34**, pp. 267-277.

[13] NEWTON R.W., BROWNING M.C.K., IQBAL J., PERCY N., ADAMSON D.G. - Adrenocortical suppression in workers manufacturing synthetic glucocorticoids. *British Medical Journal*, 1978, **1**, pp. 73-74.

[14] NEWTON R.W., BROWNING M.C.K., NICHOLSON P.C., MOWAT D.A.E. - Adrenocortical suppression in workers employed in manufacturing synthetic glucocorticosteroid: solutions to a problem. *British Journal of Industrial Medicine*, 1982, **39**, 2, pp. 179-182.

[15] MORONI P., PIERINI F., CAZZANIGA R., NAVA C., FORTUNA R., PETAZZI A. - Osservazioni su una casistica di lavoratori professionalmente esposti a corticosteroidi. *Medicina del Lavoro*, 1988, **79**, pp. 142-149.

[16] HOCHSTRASSER J.M. - Exposure to synthetic estrogens. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1978, **39**, 8, pp. 675-677.

[17] HARRINGTON M.J. - Occupational exposure to synthetic estrogens. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1982, **8**, 1, pp. 167-171.

- [18] FALCK K., GROHN P., SORSA M., VAINIO H., HEINONEN E., HOLSTI L.R. - Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*, 1979, **1**, pp. 1250-1251.
- [19] NORPPA H., SORSA M., VAINIO H., GROHN P., HEINONEN E., HOLSTI L., NORDMAN E. - Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1984, **10**, pp. 71-74.
- [20] DUMONT D. - Risques encourus par les personnels soignants manipulant des cytostatiques. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1989, **50**, pp. 109-125.
- [21] LAFON D., ROUSSELIN X., MERLIN A.J. - Production industrielle des médicaments cytostatiques. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1989, **39**, pp. 225-232.
- [22] SESSINK P.J.M., FRIEMEL N.S.S., ANZION R.B.M., BOS R.P. - Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1994, **65**, pp. 401-403.
- [23] SESSINK P.J.M., TIMMERSMANS J.L., ANZION R.B.M., BOS R.P. - Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. *Journal of Occupational Medicine*, 1994, **36**, pp. 79-83.
- [24] ALBERT F., BASSANI R., COEN D., VISMARA A. - Hypoglycaemia by inhalation. *Lancet*, 1993, **342**, pp. 47-48.
- [25] JIBANI M., HODGES N.H. - Prolonged Hypercalcaemia after industrial exposure to vitamin D3. *British Medical Journal*, 1985, **290**, pp. 748-749.
- [26] BAXTER P.J., SAMUEL A.M., AW T.C., COCKER J. - Exposure to quinalbarbitone sodium in pharmaceutical workers. *British Medical Journal*, 1986, **292**, pp. 660-661.
- [27] DESCHAMPS F., LAVALD F., PREVOST A., PERDU D. - Occupational origin of ACE inhibitor cough. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1995, **37**, pp. 664-665.
- [28] JEEBHAY M., MBULI S., UEBEL R. - Assessment of exposure to chloramphenicol and azathioprine among workers in a South African pharmaceutical plant. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1993, **65**, pp. 119-122.
- [29] HANSEN J., OLSEN J.H., LARSEN A.I. - Cancer morbidity among employees in a danish pharmaceutical plant. *International Journal of Epidemiology*, 1994, **23**, 5, pp. 891-898.
- [30] EDLING C., FRIIS L., MIKOCZY Z., HAGMAR L., LINDFORS P. - Cancer incidence among pharmaceutical workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1995, **21**, pp. 116-123.
- [31] MARSELLOS M., VAINIO H. - Carcinogenic properties of pharmaceutical agents evaluated in the IARC Monographs programme. *Carcinogenesis*, 1991, **12**, pp. 1751-1766.
- [32] TESTUD F., DESCOTES J., EVREUX J.C. - Pathologie professionnelle due aux médicaments. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1994, **55**, pp. 279-286.
- [33] PHILLIPS B.L.D. - Effects of beclomethasone exposure in industry. *Journal Society of Occupational Medicine*, 1982, **32**, pp. 196-200.
- [34] DORADO BRIS J.M., ARAGUES-MONTANES M., SOLS CANDELA M., GARCIA-DIEZ A. - Contact sensitivity to pyrazinobutazone [Carudol®] with positive oral provocation test. *Contact Dermatitis*, 1992, **26**, pp. 355-356.
- [35] RUDZKI E., REBANDEL P., GRZYWA Z. - Contact allergy in the pharmaceutical industry. *Contact Dermatitis*, 1989, **21**, pp. 121-122.
- [36] LAZARINI H.J., DOIGNON J., DENY P., LARCHE-MOCHEL M., DUMAS DE LA ROQUE C., L'EPÉE P., PARANT C. - Les maladies professionnelles par manipulation de médicaments. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1982, **43**, pp. 662-665.
- [37] TUFT L. - Contact urticaria from cephalosporins. *Archives of Dermatology*, 1975, **111**, p. 1609.
- [38] RUDZKI E., REBANDEL P. - Hypersensitivity to semisynthetic penicillins but not to natural penicillins. *Contact Dermatitis*, 1991, **25**, pp. 192.
- [39] MOLLER N.E., NIELSEN B., VON WURDEN K. - Contact dermatitis to semi-synthetic penicillins in factory workers. *Contact Dermatitis*, 1986, **14**, 5, pp. 307-311.
- [40] BURDEN A.D., BECK M.H. - Contact hypersensitivity to azathioprine. *Contact Dermatitis*, 1992, **27**, pp. 329-330.
- [41] LAHTI A., PUURUNEN J., HANNUKSELA M. - Occupational contact allergy to 2,4-diamino-6-chloromethylpteridine hydrochloride [DCH]: an intermediate product in methotrexate synthesis. *Contact Dermatitis*, 1990, **22**, 5, p. 294.
- [42] EKENVALL L., FORSBECK M. - Contact eczema produced by a beta-adrenergic blocking agent [alprenolol]. *Contact Dermatitis*, 1978, **4**, pp. 190-194.
- [43] REBANDEL P., RUDZKI E. - Dermatitis caused by epichlorhydrin, oxprenolol hydrochloride, and propranolol hydrochloride. *Contact Dermatitis*, 1990, **23**, p. 199.
- [44] KELLETT J.K., BECK M.H. - Contact sensitivity to chloroquine sulphate. *Contact Dermatitis*, 1984, **11**, 1, p. 47.
- [45] ROMAGUERA C., GRIMALT F. - Occupational dermatitis from codeine. *Contact Dermatitis*, 1983, **9**, p. 170.
- [46] FUMAGALLI M., BIGARDI A.S., LIGORI A., PIGATTO P.D. - Occupational contact dermatitis from airborne nicergoline. *Contact Dermatitis*, 1992, **27**, p. 256.
- [47] MEDING B. - Contact allergy to omeprazole. *Contact Dermatitis*, 1986, **15**, p. 36.
- [48] CALNAN C.D. - Occupational piperazine dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1975, **1**, p. 126.
- [49] WAHLBERG J.E., BORMAN A. - Contact sensitivity to quinidine sulfate from occupational exposure. *Contact Dermatitis*, 1981, **7**, pp. 27-31.
- [50] ALOMAR A., PUIG L., VILATELLA I. - Allergic contact dermatitis due to ranitidine. *Contact Dermatitis*, 1987, **17**, pp. 54-55.
- [51] ROMAGUERA C., GRIMALT F., VILAPLANA J. - Contact dermatitis caused by intermediate products in the manufacture of clenbuterol, ranitidine base, and ranitidine hydrochloride. *Dermatologic Clinics*, 1990, **8**, pp. 115-117.
- [52] KLIJN J. - Contact dermatitis from spironolactone. *Contact Dermatitis*, 1984, **10**, p. 105.
- [53] LARSEN A.I., JEPSEN J.R., THULIN H. - Allergic contact dermatitis from thiamine. *Contact Dermatitis*, 1989, **20**, pp. 387-388.
- [54] ROSENBERG M., AARONSON D., EVANS C. - Asthmatic responses to inhaled aminophylline: a report of two cases. *Annals of Allergy*, 1984, **52**, pp. 97-98.
- [55] DE HOYOS A., HOLNESS D.L., TARLO S.M. - Hypersensitivity pneumonitis and airways hyperreactivity induced by occupational exposure to penicillin. *Chest*, 1993, **103**, pp. 303-304.
- [56] SHMUNES E., TAYLOR J.S., PETZ L.D., GARRATTY G., FUDENBERG H.H. - Immunologic reactions in penicillin factory workers. *Annals of Allergy*, 1976, **36**, 5, pp. 313-323.
- [57] COUTTS I.I., DALLY M.D., NEWMAN-TAYLOR A.J., PICKERING C.A.C., HORSFIELD N. - Asthma in workers manufacturing cephalosporins. *British Medical Journal*, 1981, **283**, p. 950.
- [58] ENJALBERT M., TESSIER J.F., TAYTARD A., LAYLAVOIX F., FRÉOUR P. - A propos de cinq cas d'asthme de caractère professionnel dans l'industrie pharmaceutique : rôle possible de la céfadine et de la cimétidine. *Revue Française d'Allergologie*, 1980, **20**, pp. 135-144.

[59] STENTON S.C., DENNIS J.H., HENDRICK D.J. - Occupational asthma due to ceftazidime. *European Respiratory Journal*, 1995, **8**, pp. 1421-1423.

[60] MALO J.L., CARTIER A. - Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin. *Thorax*, 1988, **43**, pp. 371-377.

[61] ROSENBERG N., GERVAIS P. - Rhinite et asthme professionnels aux antibiotiques. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1991, **45**, pp. 37-41.

[62] DIAMANT-BERGER O., DALLY S., DUPIN J., GERVAIS P. - Asthme professionnel dû à la triacétyloléandomycine. Conséquences sociales et médicales. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1981, **42**, pp. 112-113.

[63] HARRIES M.G., NEWMAN-TAYLOR A.J., WOODEN J., MC AUSLAN A. - Bronchial asthma due to alpha-methyldopa. *British Medical Journal*, 1979, **1**, p. 1461.

[64] PERRIN B., MALO J.L., CARTIER A., EVANS S., DOLOVICH J. - Occupational asthma in a pharmaceutical worker exposed to hydralazine. *Thorax*, 1990, **45**, 12, pp. 980-981.

[65] COUTTS I.L., LOSEWICZ S., DALLY M.P., NEWMAN-TAYLOR A.J., SHERWOOD BURYE P., FLIND A.C., ROGERS D.J.H. - Respiratory symptoms related to work in a factory manufacturing cimetidine tablets. *British Medical Journal*, 1984, **288**, p. 1418.

[66] AGIUS R. - Opiate inhalation and occupational asthma. *British Medical Journal*, 1989, **298**, p. 323.

[67] BIAGINI R.E., BERNSTEIN D.M., KLINCEWICZ S.L., MITTMAN R., BERNSTEIN I.L., HENNINGSEN G.M. - Evaluation of cutaneous responses and lung function from exposure to opiate compounds among ethical narcotics-manufacturing workers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1992, **89**, 1, pp. 108-118.

[68] CARTIER A., MALO J.L., PINEAU L., DOLOVICH J. - Occupational asthma due to pepsin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1984, **73**, 5, pp. 574-577.

[69] LAGIER F., CARTIER A., DOLOVICH A., MALO J.L. - Occupational asthma in a pharmaceutical worker exposed to penicillamine. *Thorax*, 1989, **44**, 2, pp. 157-158.

[70] LE HIR A. - Pharmacie Galénique, 6<sup>e</sup> éd. Paris, Masson, 1992, 385 p.

[71] Guidance on setting in-house occupational exposure limits for airborne therapeutic substances and their intermediates. Londres, The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), 1995, 22 p.

[72] NAUMANN B.D., SARGENT E.V., STARKMAN L.S., FRASER W.J., BECKER G.T., KIRK G.D. - Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1996, **57**, 1, pp. 33-42.