

Vos questions / nos réponses

Fabrication d'opiacés et risques pour la santé des opérateurs

Quelle surveillance médicale et biologique mettre en place ?



S. Boulet

La réponse de Florence Pillière, département Études et assistance médicales, INRS.

Médecin du travail, je suis des salariés travaillant dans une unité de production d'opiacés de l'industrie pharmaceutique. Quels sont les risques pour leur santé et quel type de surveillance médicale et de surveillance biologique de l'exposition sont à mettre en place ?

Concernant les risques pour la santé liés à la fabrication de ces opiacés, en l'absence d'information sur les principes actifs (PA) médicamenteux fabriqués, il est difficile de répondre avec précision. Dans tous les cas, les risques pour la santé des salariés dépendront des dangers de la molécule (variables en fonction du mécanisme d'action : agoniste complet ou partiel morphinique, effet monoaminergique...) et du niveau d'exposition / imprégnation des salariés. Pour la famille des opiacés, les principaux effets seront des effets sédatifs et morphinomimétiques (constipation, nausées, vomissements, somnolence, céphalées, sudation, vertiges, myosis...). Les dangers sont également liés à la consommation concomitante d'alcool, de médicaments opiacés et dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines par exemple) susceptibles d'aggraver les effets secondaires (sédation, endormissement...) ou d'autres médicaments, en fonction des mécanismes d'action de la substance fabriquée (inhibiteurs de la monoamine oxydase comme le tramadol par exemple...), capables également d'interférer. (NDLR : l'article sur la thématique de la fabrication des médicaments, publié en 1998 dans la revue « Documents pour le Médecin du Travail », devenue « Références en Santé au Travail », reste toujours d'actualité [1]).

Concernant les dangers de ces PA médicamenteux, des informations peuvent être trouvées sur des sites Internet ou ouvrages spécialisés sur les médicaments

et, pour les traitements de substitution aux opiacés (type méthadone, buprénorphine), dans une publication relative aux médicaments psychotropes et travail parue en 2006 dans la revue « Documents pour le Médecin du Travail » [2].

La surveillance médicale (examen clinique et éventuels examens complémentaires) à mettre en place chez les salariés de la production sera orientée en fonction des organes cibles (digestif, neurologique...) identifiés pour la toxicité des différents opiacés fabriqués. Dans tous les cas, l'interrogatoire recherchera une prise médicamenteuse (opiacés, dépresseur du système nerveux central...) susceptible d'interférer avec les opiacés fabriqués. Cette surveillance sera adaptée en fonction des périodes de travail puisqu'en général, sur ce type de poste, les salariés travaillent par « batch » (traitement par lot) et peuvent être exposés à plusieurs PA médicamenteux en même temps.

La mise en place d'une surveillance biologique de l'exposition en complément d'une métrologie atmosphérique est intéressante afin d'apprécier au plus juste l'imprégnation des salariés. En effet, dans l'article R. 4624-25 du Code du travail, il est précisé que « le médecin du travail peut prescrire les examens complémentaires nécessaires à la détermination de l'aptitude médicale du salarié au poste de travail, notamment au dépistage des affections comportant une contre-indication à ce poste de travail... » et dans l'article suivant (art. R. 4624-26) que « les examens complémentaires sont à la charge de l'employeur lorsqu'il dispose d'un service autonome de santé au travail et du service de santé au travail interentreprises dans les autres cas. Le médecin du travail choisit l'organisme chargé de pratiquer les examens. Ils sont réalisés dans

des conditions garantissant le respect de leur anonymat ».

Le dosage du produit dans le sang, voire le produit lui-même ou un métabolite (en fonction du PA médicamenteux) dans les urines en fin de période d'exposition (c'est-à-dire en fin de campagne de fabrication), peut être proposé. Afin d'aider dans l'interprétation, toujours très délicate, de ce type de dosage, il est nécessaire de disposer des concentrations chez le salarié avant toute exposition professionnelle, c'est-à-dire le lundi matin avant la prise de poste (s'il n'a pas travaillé le week-end) ; dans ce cas, le salarié est son propre contrôle. La connaissance des concentrations thérapeutiques est un élément important comme outil de comparaison (valeur extrême). Les données de cinétique disponibles pour les opiacés ne le sont qu'après administration orale ou sublinguale et donc difficiles à extrapoler à une absorption par voie inhalatoire, voie la plus probable d'exposition en milieu professionnel. La connaissance des demi-vies sanguines des produits eux-mêmes est nécessaire afin de fixer le moment de prélèvement optimal (immédiatement en fin d'exposition si demi-vie < 2 h par exemple) ; pour les opiacés, elles sont le plus souvent de l'ordre de quelques minutes à plusieurs heures.

Il serait également intéressant de pouvoir comparer des exposés et des non-exposés : un résultat au-dessus de la valeur retrouvée en période non-exposée aurait une valeur qualitative démontrant une imprégnation, et donc la nécessité d'étudier le poste de travail. À noter que pour tous ces PA médicamenteux, il n'existe pas de valeur de référence.

Si des dosages biologiques (sanguins voire urinaires) de la substance elle-même ou de ses métabolites sont réalisés, il faut utiliser une méthode analytique sensible et surtout spécifique, comme la CPG-SM (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse), en évitant les méthodes immunochimiques afin de limiter les faux négatifs (faussement rassurants) et les faux positifs ; un contact avec le biologiste pour connaître le seuil de positivité (limites de détection et de quantification) est nécessaire.

Aucun de ces PA médicamenteux n'est cité dans la base de données Biotox (www.inrs.fr/biotox) mais plusieurs laboratoires plutôt spécialisés dans le domaine médicolegal sont susceptibles de réaliser ces dosages en routine. Certains d'entre eux sont cités dans la base Biotox, mais il en existe bien d'autres en France.

Dans tous les cas, si des examens biologiques de recherche d'imprégnation sont réalisés, le salarié doit être informé de la nature et de l'objet du dosage.

Par ailleurs, il est important, si des examens de biométrie sont prescrits par le médecin du travail, que soit remplie la fiche de renseignements accompagnant le prélèvement et la prescription médicale car les informations qu'elle contient sont une aide précieuse pour l'interprétation des résultats (cette fiche est téléchargeable à partir de la page d'accueil de Biotox).

Enfin, il est essentiel d'axer les efforts sur la réduction de l'exposition tout au long de la chaîne de fabrication (travail en vase clos au mieux, aspiration au poste, port d'équipements de protection individuelle...) et que des actions de prévention soient menées sans attendre les mesures, tant atmosphériques que biométrie. La réalisation d'une métrologie atmosphérique (prélèvements d'ambiance mais aussi individuels) est essentielle sous réserve de sa faisabilité technique dans le cadre d'une évaluation des risques ; outre les résultats en poussières inhalables, il est utile de connaître les résultats en PA (en fonction du pourcentage de PA dans la poussière totale). Pourront être également réalisés des prélèvements surfaciques permettant de rechercher une éventuelle contamination des locaux de travail et d'adapter les mesures de prévention.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | HUYART A, DIMERMAN S, LAUZIER F – La prévention du risque toxique lié à la fabrication de médicaments. Axes de réflexion élaborés à partir de la pratique observée dans six entreprises. Dossier médico-technique TC 69. *Doc Méd Trav.* 1998 ; 75 : 231-50.
- 2 | DURAND E – Médicaments psychotropes et travail. Traitements de substitution aux opiacés. Dossier médico-technique TC 111. *Doc Méd Trav.* 2006 ; 108 : 441-58.

POUR EN SAVOIR +

- Base de données Biotox (www.inrs.fr/biotox).
- Fiche de renseignements accompagnant l'échantillon et la prescription médicale. In: Base de données Biotox (www.inrs.fr/biotox).
- Consommateur d'alcool et de drogues. Vigilance, alerte en cas de danger et prise en charge. INRS, 2012 (www.inrs.fr/accueil/situations-travail/travailleurs-particuliers/alcool-drogues.html).