

Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement foetal. Surveillance médicale

*Recommandations de la Société française de médecine du travail,
novembre 2004*

Sur les lieux de travail, les actions de prévention lors de l'utilisation de substances toxiques pour la reproduction visent à prévenir tout effet nocif pouvant être induit sur le fœtus ou l'enfant à naître lors d'une exposition de la mère pendant la grossesse. Ces recommandations, élaborées par un groupe de travail de la Société française de médecine du travail (SFMT) et approuvées par le Conseil scientifique de la Société, ont pour objectif de répondre aux interrogations les plus fréquentes des médecins du travail confrontés à la surveillance médicale de salariées enceintes. Elles tendent ainsi à harmoniser les pratiques médicales en prévention des risques professionnels pour le développement foetal.

Sur les lieux de travail, les actions de prévention lors de l'utilisation de substances toxiques pour la reproduction visent à prévenir tout effet nocif pouvant être induit sur le fœtus ou l'enfant à naître lors d'une exposition de la mère pendant la grossesse.

Ces recommandations, élaborées par un groupe de travail de la Société française de médecine du travail (SFMT) et approuvées par le Conseil scientifique de la Société, ont pour objectif de répondre aux plus fréquentes interrogations des médecins du travail confrontés à la surveillance médicale de salariées enceintes.

Elles tendent ainsi à harmoniser les pratiques médicales en prévention des risques professionnels pour le développement foetal.

ministres chargés du Travail et de l'Agriculture» (article R. 231-56).

Dans le présent document sont considérées les substances visées par le décret dit «CMR» (décret du 1^{er} février 2001 modifié établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, codifié aux articles R. 231-56 à R. 231-59-2 du Code du travail) mais également d'autres substances préoccupantes pour la reproduction mais non visées par ce décret.

→ S'agissant de risques pour la femme enceinte ne sont concernées dans le présent document que les seules substances ou préparations qui provoquent des anomalies du développement foetal.

PRODUITS VISÉS PAR LE DÉCRET CMR : SUBSTANCES ET PRÉPARATIONS ÉTIQUETÉES EN CATÉGORIES 1 ET 2 (R61)

Il s'agit des substances et préparations classées toxiques pour le développement, catégories 1 et 2, en application de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié (substances) ou de l'arrêté du 9 novembre 2004, abrogeant celui du 21 février 1990 (préparations). Ce classement en catégories 1 ou 2 suppose que les effets soient avé-

F. CONSO*,
J.C. CONTASSOT*,
M. FALCY*, F. FAUPIN*,
J.L. FUMERY*, R. GARNIER*,
C. HERMOUET*,
D. LAFON*.

* Groupe de travail de la
Société française de médecine
du travail (SFMT).

NDLR

Ces recommandations
seront également publiées
dans les Archives des
Maladies
Professionnelles.

Champ d'application

Les articles R. 231-56 à R. 231-56-12 du Code du travail s'appliquent aux substances et préparations pour lesquelles «l'étiquetage prévu par l'article L. 231-6 comporte une mention indiquant explicitement son caractère cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction ainsi que toute substance, toute préparation ou tout procédé défini comme tel par arrêté des

rés. Il s'agit des substances et préparations dangereuses dont l'étiquetage porte la phrase R suivante :

Toxiques pour la reproduction, catégories 1 et 2 : R61 : « Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ».

Le classement des substances est défini, et périodiquement révisé (adaptations au progrès technique), au niveau européen. Il est repris sans modification en droit français par l'arrêté du 20 avril 1994 modifié précité. Les critères de classement figurent à l'annexe VI de cet arrêté.

L'application des critères de classement s'appuie sur différents types de données qui sont utilisées pour évaluer le potentiel toxique des produits chimiques sur l'homme. Il s'agit des résultats :

- d'études épidémiologiques ;
- d'études chez l'animal ;
- d'autres études toxicologiques.

Pour connaître les substances classées cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), deux cas peuvent se présenter : étiquetage obligatoire ou étiquetage volontaire par le fabricant.

Substances à étiquetage obligatoire

La substance figure à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié. Sa classification et son étiquetage ont été fixés au niveau européen et ne peuvent être modifiés que par une directive européenne transposée en France par une modification de l'arrêté du 20 avril 1994.

Les principales substances reprotoxiques de catégorie 1 et 2 sont listées dans l'*encadré 1* (29^e adaptation, non encore transposée, comprise).

ENCADRÉ 1

Principales substances reprotoxiques catégorie 1 et 2 (phrase de risque R 61) et biométrie utilisable.

Substances	Biométrie utilisable : IBE*
Acétate de 2-éthoxyéthyle	Acide 2-éthoxyacétique urinaire
Acétate de 2-méthoxyéthyle	Acide 2-méthoxyacétique urinaire
Acétate de 2-méthoxypropyle	Acide 2-méthoxypropionique urinaire
Acide méthoxyacétique	
Azafenidin**	
Bénomyl**	
Benzo[a]pyrène	3-Hydroxybenzo[a]pyrène
Binapacryl	
Cadmium (chlorure de)	Cadmium sanguin, urinaire
Cadmium (fluorure de)	Cadmium sanguin, urinaire
Cadmium (sulfate de)**	Cadmium sanguin, urinaire
Carbendazine**	
(2RS, 3RS)-3-(2-chlorophényl)-2-(4-fluorophényl) [(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]oxirane	
(+/-) (R)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phényloxy] propanoate de tétrahydrofurfuryle	
Chromate de sodium**	Chrome urinaire, sanguin
Coumafène	
Cycloheximide	
Dichromate d'ammonium**	Chrome urinaire, sanguin
Dichromate de potassium**	Chrome urinaire, sanguin
Dichromate de sodium**	Chrome urinaire, sanguin
Dichromate de sodium, dihydraté**	Chrome urinaire, sanguin
Diesteres alkyls en C7-11 ramifiés et linéaires de l'acide 1,2-benzène dicarboxylique**	
1,2-diméthoxyéthane (EGDME)**	
N,N-Diméthylacétamide	N-Méthylacétamide urinaire
((3,5-bis(1,1-diméthylethyl)-4-hydroxyphényl)méthyl)thio acétate de 2-éthylhexyle	
N,N-Diméthylformamide	N-Méthylformamide urinaire
Dinocap**	
Dinosèbe	

* Indicateurs biologiques d'exposition : voir document « Biotox » sur le site www.inrs.fr

** Substances introduites au niveau européen par la 29^e adaptation.

Substances ayant un étiquetage volontaire par le fabricant

La substance ne figure pas à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

Les responsables de la mise sur le marché doivent alors rechercher les informations toxicologiques disponibles et leur appliquer les critères de l'annexe VI du même arrêté. Si les critères pour classer les substances CMR sont remplis, le responsable de la mise sur le marché doit étiqueter provisoirement la substance conformément à ces critères. Il doit également remettre dans les plus brefs délais un dossier aux autorités d'un État membre de l'Union Européenne où la substance est commercialisée. Ce dossier permet, après concertation des experts de l'ensemble des États membres, d'aboutir à une classification harmonisée au

niveau européen, introduite à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

→ Remarques

- Dans les deux cas ci-dessus, la classification de la substance se retrouve sur l'étiquetage et la fiche de données de sécurité (FDS). Pour les substances de l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, la mention «étiquetage CE» doit figurer sur l'étiquette. Lorsque des essais sont en cours pour préciser la toxicité d'une substance, l'étiquette doit en outre porter la mention «Attention, substance non encore complètement testée».
- En présence d'une substance classée toxique pour la reproduction par un fournisseur et ne figurant pas à



(Cette liste prend en compte les adaptations au progrès technique, jusqu'à la 29^e comprise non encore transposée en droit français - 29 avril 2004, JOCE du 16 juin 2004)

Substances	Biométrie utilisable : IBE*
Dinoterbe	
Étacelasil	
2-Éthoxyéthanol	Acide 2-éthoxyacétique urinaire
Éthylénethiourée	Éthylénethiourée urinaire
Fluazifop-butyl (iso)	
Flumioxazine	
Flusilazole	
Formamide	
2-[2-hydroxy-3-(2-chlorophényl)carbamoyl-1-naphtylazo] -7-[2-hydroxy-3-(3-méthylphényl)carbamoyl-1-naphtylazo] fluorén-9-one**	
(R)-4-Hydroxy-3(3-oxo-1-phénylbutyl)-2-benzopyrone (S)-4-Hydroxy-3(3-oxo-1-phénylbutyl)-2-benzopyrone	
2-Méthoxyéthanol	Acide 2-méthoxyacétique urinaire
1,2-bis(2-méthoxyéthoxy)éthane (TEGDME)**	
2-Méthoxypropanol	Acide 2-méthoxypropionique urinaire
N-Méthylacétamide	
N-Méthylformamide	
Monoxyde de carbone	Oxyde de carbone sanguin et/ou carboxyhémoglobine
Nickel carbonyle	Nickel sanguin, urinaire
Nitrofène (iso)	
Oxyde de bis(méthoxyéthyle)	
Oxyde de diphényle, dérivé octabromé**	
Phtalate de bis(2-éthylhexyle)	
Phtalate de bis(2-méthoxyéthyle)	
Phtalate de butyle benzyle**	
Phtalate de dibutyle	
Phtalate de diisopentyle**	
Composés du plomb	Plombémie
Tétrahydrothiopyrane-3-carboxaldéhyde**	
Tridémorphe (iso)	
Vinclozolin (iso)	

▶▶▶ SUITE DE LA REMARQUE

l'annexe I, on pourra, afin de vérifier la validité de cette classification, demander des précisions à ce fournisseur, en particulier sur la transmission du dossier de demande de classification aux autorités.

■ On pourra utilement se référer à la note INRS ND 2168, consultable sur le site internet de l'INRS www.inrs.fr, intitulée « Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, classification réglementaire » qui reprend les critères de classification et liste l'ensemble des substances de l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié classées CMR (jusqu'à la 28^e adaptation du 6 août 2001). L'étiquetage et la classification des substances évoluent, le dernier document européen à jour peut être consulté sur le site :

<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>

Préparations classées en catégorie 1 ou 2 (R 61)

Les préparations sont classées toxiques pour la reproduction si elles contiennent au moins une substance classée comme telle, à une concentration dépassant un certain seuil.

Pour certaines substances, ce seuil est fixé individuellement à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié.

Pour les autres substances, l'arrêté du 9 novembre 2004 donne les seuils à appliquer (sauf seuil spécifique) (tableau I).

TABLEAU I

Classement des préparations en catégorie 1 ou 2

Classement de la substance	Classement de la préparation
Substance R61	Préparation R61 → si concentration ≥ 0,5 %

Le nom de la substance responsable du classement toxique pour la reproduction doit figurer sur l'étiquetage de la préparation ; le nom de chaque substance toxique pour la reproduction présente en quantité ≥ 0,1 % doit figurer dans la fiche de données de sécurité (FDS).

SUBSTANCES ET PRÉPARATIONS NON VISÉES PAR LE DÉCRET CMR

Substances étiquetées R 63

Substances à étiquetage obligatoire

Les données toxicologiques disponibles sur la toxicité de ces substances sont insuffisantes pour les classer en catégories 1 ou 2. Elles peuvent alors être

classées dans la catégorie 3 qui se traduit dans l'étiquetage par la phrase R 63 : « *Risque possible d'effets néfastes pour l'enfant pendant la grossesse* ».

Substances ayant un étiquetage volontaire par le fabricant

Comme dans le cas des substances de catégorie 1 et 2 dont l'étiquetage n'est pas obligatoire (cf. supra), si le fabricant ou l'importateur dispose de données toxicologiques permettant la classification d'une substance en catégorie 3, il doit le faire de façon volontaire.

Autres substances

Les conséquences des dispositions réglementaires qui précèdent sont importantes. En effet, dès lors que des effets toxiques d'une substance pour le développement fœtal sont connus, ils devraient être pris en compte pour l'étiquetage de cette substance et des préparations qui en contiennent, même quand le danger n'a pas encore été évalué par les experts de l'Union Européenne.

De plus, l'absence de classification peut signifier des choses différentes : soit que le produit n'a effectivement pas provoqué d'effet observable dans des tests toxicologiques ou chez l'homme, soit qu'il n'a pas été étudié pour cet aspect de la toxicité.

En pratique, il est donc prudent que dans leur évaluation des risques, les employeurs (et les médecins du travail qui les conseillent) n'utilisent pas l'étiquetage et la FDS comme seules sources d'informations sur les dangers des substances et préparations, en particulier sur leur toxicité pour le développement fœtal.

Cas particulier des solvants usuels

La plupart des solvants utilisés ne sont pas étiquetés pour des effets sur le développement. Toutefois, plusieurs études épidémiologiques indiquent un risque d'avortement ou d'accouchement prématuré lié à l'exposition pendant la grossesse à de fortes concentrations de solvants organiques, quelle qu'en soit la nature chimique. Ce problème particulier devra être pris en compte dans l'évaluation des risques.

EXEMPTIONS D'ÉTIQUETAGE

La réglementation sur les conditions d'étiquetage et d'emballage des substances dangereuses ne s'applique pas aux substances et préparations suivantes (article R. 231-52-2 du Code du travail) :

- médicaments à usage humain ou vétérinaire,

- produits cosmétiques,
- déchets,
- aliments pour animaux,
- denrées alimentaires,
- substances radioactives,
- munitions et explosifs.

Les étiquetages des substances toxiques pour la reproduction et appartenant à l'une de ces catégories peuvent donc ne pas porter l'indication du danger, mais seulement, précise l'article 15 de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié, quand les substances dangereuses se trouvent au « stade fini, destinés à l'utilisateur final ». En conséquence, pendant les phases de fabrication et de conditionnement, l'étiquetage des substances et préparations entrant dans la composition des produits appartenant aux catégories mentionnées ci-dessus doit respecter la réglementation sur les conditions d'étiquetage des substances dangereuses et notamment indiquer, s'il y a lieu, leur toxicité pour le développement foetal.

Les employeurs et les médecins du travail doivent bien connaître les exemptions d'étiquetages des produits des catégories mentionnées ci-dessus et utiliser d'autres sources d'information, notamment pour l'appréciation des risques pour la reproduction.

Évaluation du risque sur les lieux de travail

La caractérisation du risque consiste à comparer les résultats de la mesure de l'exposition à la nuisance considérée à une valeur toxicologique sans effet sur le développement (VTD) ou à une valeur-guide dérivée de cette dernière. Du fait de la durée de cette évaluation, il est nécessaire qu'elle soit réalisée *a priori*, c'est à dire en dehors de tout contexte d'urgence à propos d'une grossesse.

INVENTAIRE DES PRODUITS ET DES SITUATIONS D'EXPOSITION

L'évaluation de l'exposition à des substances toxiques pour le développement foetal implique deux étapes préalables : la première est l'identification des substances et des préparations présentes dans l'entreprise et toxiques pour le développement foetal ; la seconde est le recensement et la caractérisation des tâches exposant à ces nuisances chimiques.

Inventaire des substances et préparations toxiques pour le développement foetal

La réalisation de cet inventaire suppose de disposer de la liste exhaustive des substances et préparations présentes dans l'entreprise et pour chacune d'entre elles, d'une FDS de bonne qualité. Cette situation idéale est celle prévue par la réglementation, mais elle est rarement réalisée d'emblée :

- l'inventaire complet des substances et préparations présentes dans l'entreprise et l'obtention d'une FDS pour chacune d'entre elles sont des obligations de l'employeur et représentent une lourde charge de travail, au moins la première fois qu'ils sont réalisés (la mise à jour étant assez facile, si des procédures spécifiques sont mises en place pour cela) ;
- la qualité des fiches de données de sécurité est très inégale ; dans les entreprises, c'est généralement au médecin du travail qu'incombe la lourde tâche de les évaluer et éventuellement d'en compléter les informations.

Au terme de ces opérations d'inventaire des nuisances chimiques, de compilation et de validation des FDS, les substances et préparations portant les phrases de risque R61 ou R63 et celles qui pourraient justifier un tel étiquetage, mais dont l'évaluation n'est pas encore réalisée par les autorités européennes, sont identifiées.

Recensement et caractérisation des situations exposant des travailleurs

La deuxième phase du repérage est le recensement et la caractérisation des situations exposant des travailleurs à ces substances toxiques pour le développement foetal.

En pratique, il faut :

- identifier les postes de travail exposant directement ou indirectement à ces nuisances ;
- déterminer pour chacun d'eux les quantités mises en œuvre, l'état physique des substances et préparations, leur dilution éventuelle et les nuisances associées ;
- connaître le nombre de travailleurs impliqués et identifier parmi eux les femmes en état de procréer ;
- évaluer les durées de chacune des tâches exposantes ;
- préciser les protections collectives et individuelles utilisées.

Cette première analyse devra toujours être complétée par des entretiens avec les salariés et l'observation de leur travail réel, pour connaître ainsi : les modes opératoires véritablement mis en œuvre, les écarts par

rapport aux process prévus, les incidents éventuellement survenus et leurs circonstances d'apparition, les plaintes des opérateurs et les postes de travail en cause.

→ À l'issue de cette phase préparatoire, les nuisances, les situations critiques et les travailleurs impliqués ont été identifiés. Ces informations vont permettre de déterminer la stratégie des prélèvements et des dosages pour l'évaluation de l'exposition.

ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

Deux approches méthodologiques sont possibles pour l'évaluation de l'exposition. Elles sont souvent complémentaires : la première est la mesure de l'exposition externe ; la seconde est l'utilisation d'indicateurs biologiques d'exposition (IBE).

Mesure de l'exposition externe

Quand l'inhalation est le seul mode de pénétration d'une substance chimique dans l'organisme, ou si cette voie d'entrée est très prédominante, la mesure de la concentration atmosphérique de l'agent considéré, au niveau des voies respiratoires des travailleurs, est un bon indicateur de leur exposition. Ses principaux inconvénients résultent de la prise en compte difficile du port de protection respiratoire et impossible de l'effort physique (qui détermine le débit ventilatoire du travailleur, donc, à concentration constante, son exposition). La concentration atmosphérique d'une substance chimique est un mauvais indicateur quand l'absorption digestive et/ou le passage transcutané jouent un rôle notable.

La quantité d'une substance déposée sur les plans de travail témoigne de la contamination du poste. Elle rend compte du risque de contamination cutanéovestitimentaire, potentiellement responsable d'intoxication systémique par absorption transcutanée ou par ingestion (du fait de l'activité main-bouche).

Cette concentration se mesure à partir de frottis réalisés à l'aide d'une chiffonnette, sur une surface délimitée (généralement 0,01 m² ou 0,1 m²). Elle s'exprime en poids par unité de surface. Les principaux inconvénients de ce paramètre résultent de sa nouveauté : le petit nombre de données disponibles explique que les corrélations entre la contamination surfacique, d'une part, la dose interne ou les effets toxiques, d'autre part, soient encore mal connues et qu'en conséquence l'interprétation des résultats du mesurage en terme d'évaluation de l'exposition soit généralement difficile.

Biométrie

Une autre approche possible de l'évaluation de l'exposition est la biométrie. Cela consiste à mesurer les substances de l'environnement de travail ou leurs métabolites dans le sang, les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des travailleurs exposés.

Pour que ce type de surveillance soit utile, il faut être capable de choisir l'indicateur pertinent (produit inchangé ou métabolite), le milieu et l'horaire du prélèvement, et savoir interpréter les résultats des mesurages. Cela implique de connaître la toxicocinétique et le métabolisme de la substance considérée, ainsi que les corrélations entre les indicateurs biologiques présents d'une part, les indicateurs d'exposition externe et /ou les effets toxiques d'autre part.

Les principaux avantages de la surveillance biologique de l'exposition résident dans le fait qu'elle prend en compte toutes les sources et toutes les voies d'exposition à la nuisance chimique visée et qu'elle reflète les conditions réelles d'exposition, en intégrant les caractéristiques individuelles des travailleurs (effort physique produit, hygiène personnelle, protections utilisées...).

Pour que les résultats des mesurages soient interprétables, il importe d'apporter un grand soin à la réalisation des prélèvements, à leur conservation et aux dosages qui doivent impérativement être effectués par un laboratoire expérimenté et ayant mis en place des contrôles internes et (chaque fois que c'est possible) externes de la qualité de ses prestations.

La surveillance biologique des expositions professionnelles à des nuisances chimiques s'est beaucoup développée récemment, mais on ne dispose encore d'indicateurs biologiques d'exposition que pour un nombre limité d'agents (*cf. encadré 1*).

MÉTHODE DE CALCUL DES VALEURS GUIDES

Définition

Il n'existe pas de définition officielle d'une valeur guide vis-à-vis de la reproduction. Il est actuellement admis que les effets sur le développement embryofœtal surviennent au-delà d'une dose seuil de la substance. Il existe donc un niveau d'exposition au dessous duquel il n'y a pas de risque pour le développement, c'est la *valeur toxicologique sans effet sur le développement* (VTD).

Nous proposons de définir cette valeur (VTD) comme la concentration atmosphérique d'un agent chimique, ou la dose journalière ingérée par kg de poids corporel, n'entraînant pas d'effet nocif sur le dé-

veloppement ; par effet nocif sur le développement, on entend tout effet pouvant être induit sur l'enfant par une exposition lors de la grossesse. En l'absence de données suffisantes dans l'espèce humaine, des données expérimentales obtenues chez l'animal peuvent être utilisées pour la définir.

Méthodes de calcul de la VTD

Il n'y a actuellement pas de consensus au niveau français ou international pour calculer ces valeurs de référence. Différentes méthodes ont été publiées qui reposent cependant toutes sur les mêmes principes.

Détermination d'une dose sans effet chez l'animal

À partir d'études standardisées, une dose maximale sans effet chez l'animal (NOAEL) est déterminée. Cette dose est généralement spécifique d'une espèce, d'un effet et d'une voie d'administration. Lorsqu'un produit est testé dans plusieurs études, par plusieurs voies d'exposition, dans des espèces différentes, plusieurs NOAEL seront disponibles pour un même effet. Le choix entre ces valeurs repose sur un jugement d'experts, en fonction de la qualité des études et de leur fia-

bilité. En définitive, la dose la plus basse est retenue⁽¹⁾.

Lorsque les données disponibles ne permettent pas d'établir une NOAEL pour un effet donné, il est possible d'utiliser la dose minimale responsable de cet effet (LOAEL).

Extrapolation à l'homme de la dose sans effet chez l'animal

Les effets observés chez l'animal ne sont pas extrapolables directement à l'homme. Les doses nécessaires peuvent être différentes, les effets aussi. Les espèces utilisées pour l'étude expérimentale des effets toxiques le sont pour des raisons pratiques, pas pour leur similitude avec la physiologie humaine.

Pour remédier à cette difficulté, les divers organismes qui établissent des valeurs toxicologiques de référence utilisent des facteurs de sécurité pour extrapoler la valeur observée chez l'animal à l'homme.

Il en existe plusieurs et il n'y a pas de consensus à leur propos. Il est néanmoins généralement admis que les incertitudes à prendre systématiquement en compte sont :

- la variabilité inter-espèces,
- la variabilité interindividuelle.

Les modes de calcul des facteurs de sécurité sont présentés dans l'*encadré 2*.

(1) Si des données humaines existent permettant de calculer cette valeur, elles seront bien entendu privilégiées, mais cette situation est rare (cas du plomb).

Calcul des facteurs de sécurité

ENCADRÉ 2

Variabilité inter-espèces

Pour pouvoir extrapoler à l'homme des données établies chez l'animal ; le facteur de sécurité correspondant est compris entre 1 et 10 ; la différence de sensibilité d'une espèce à l'autre résulte de différences toxicocinétiques et toxicodynamiques et on considère habituellement que les facteurs de sécurité correspondant à chacun de ces paramètres sont compris entre 1 et respectivement, 4 et 2,5 ; lorsque les données disponibles ne permettent pas d'évaluation des sensibilités respectives des espèces animales pour lesquelles on dispose d'informations toxicologiques et de l'espèce humaine, le facteur de sécurité appliqué par défaut est 10.

Variabilité interindividuelle

Chez l'homme, pour tenir compte de l'existence de sous-populations plus sensibles aux effets toxiques que la moyenne, le facteur de sécurité correspondant est également compris entre 1 et 10 ; la différence de sensibilité résulte, cette fois encore de différences toxicocinétiques et/ou toxicodynamiques, mais on considère, cette fois, que leurs parts respectives sont équivalentes, ce qui conduit à attribuer à chacune d'entre elles un facteur de sécurité compris entre 1 et 3,16 ; lorsque les données disponibles ne permettent pas d'évaluation de la variabilité interindividuelle, le facteur de sécurité correspondant est arbitrairement fixé à 10.

Facteurs de sécurité supplémentaires

Par ailleurs, dans certaines circonstances, l'utilisation de facteurs de sécurité supplémentaires est recommandée :

- lorsque l'on ne dispose pas d'une NOAEL, mais seulement d'une LOAEL [dose minimale ayant produit des effets (sur le développement fœtal)], il est souhaitable d'utiliser un facteur de sécurité supplémentaire, généralement égal à 3 ;
- lorsque les données utilisées pour l'établissement de la NOAEL ou de la LOAEL sont peu nombreuses ou qualitativement imparfaites, un facteur de sécurité supplémentaire peut être proposé ; il est généralement compris entre 3 et 10 ;
- certains organismes proposent un facteur de sécurité supplémentaire de 10 dans le cas où l'effet toxique critique est sévère et irréversible ; pour ce qui concerne les effets sur le développement fœtal, ce serait le cas des effets tératogènes, par exemple ; cette sécurité supplémentaire ne serait justifiée que si la NOAEL ou la LOAEL utilisée ne concernait pas les effets tératogènes.

In fine, la valeur toxicologique sans effet sur le développement (VTD) est le résultat du produit de la NOAEL (ou de la LOAEL) par les facteurs de sécurité (FS) :

$$VTD = NOAEL \text{ (ou LOAEL)} \times FS1 \times FS2 \times \dots \times FS_n$$

Extrapolation d'une dose de référence à une concentration atmosphérique ou à une concentration d'un indicateur biologique d'exposition

Des méthodes d'extrapolation sont proposées à partir du poids de l'animal, de son débit respiratoire, des quantités inhalées chaque jour, pour la concentration atmosphérique, et en fonction de différents paramètres toxicocinétiques pour les indicateurs biologiques. Ces paramètres ne font généralement pas l'objet de consensus et, en tout état de cause, ces extrapolations sont un travail d'experts spécialisés.

Détermination de la valeur-guide pour les expositions professionnelles

La VTD est une dose ou une concentration sans effet sur le développement fœtal, toutes sources d'exposition confondues. La valeur-guide correspondante pour les expositions professionnelles (valeur-guide développement : VGD) est dérivée de la VTD ; elle tient compte des particularités de l'exposition (voies impliquées, fréquence, durée...) dont elle est destinée à prévenir les effets nocifs et aussi, parfois, des contraintes techniques (sensibilité des techniques de dosage disponibles, par exemple).

En pratique, le calcul d'une VTD, puis d'une VGD est difficile. Les méthodes à utiliser ne font pas encore l'objet de consensus. Il faut souvent avoir accès à la des-

cription précise des études expérimentales. Le choix de la NOAEL est un choix d'experts. C'est donc un travail qui demande du temps et il est peu réaliste de penser que les médecins du travail puissent fixer eux-même ces valeurs dans le cadre de leur exercice quotidien, vu la multitude de produits qu'ils rencontrent.

Le groupe d'experts propose donc une méthode pragmatique déjà utilisée dans d'autres pays (Finlande, Hollande) qui consiste, quand il n'existe pas de valeur de référence établie et publiée, à prendre comme valeur guide développement (VGD) le 1/10^e de la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) et/ou le 1/10^e de la valeur limite de l'indicateur biologique d'exposition (IBE).

Les valeurs limites d'exposition professionnelle ne prennent actuellement en compte les effets sur la reproduction que lorsque le produit a été testé vis-à-vis de cet effet. Pour les valeurs limites établies dans les années précédentes, il n'est pas certain que cet effet ait été pris en compte. D'où la nécessité d'un facteur de sécurité que justifie la gravité de l'effet sur le développement fœtal.

Le choix d'un facteur de sécurité égal à 10 pour l'extrapolation de la VGD à partir de la VLEP ou de l'IBE n'est pas complètement arbitraire. En pratique, les VGD ainsi obtenues sont généralement du même ordre de grandeur que celles obtenues par le calcul selon les règles détaillées plus haut. Cette attitude pragmatique permet d'établir des valeurs guide (VGD) provisoires, dans l'attente de la fixation de valeurs de référence par des groupes d'experts spécialisés utilisant une méthodologie plus précise.

L'encadré 3 donne un exemple d'utilisation de cette méthode de détermination des valeurs guide développement (VGD) appliquée à l'exposition au tétrachloroéthylène d'une employée de teinturerie.

ENCADRÉ 3

Détermination de la VGD : exemple du tétrachloroéthylène

Une employée de teinturerie, enceinte, exposée au tétrachloroéthylène, peut continuer d'être affectée à son poste sous réserve que l'évaluation de risque ne montre pas d'excès de risque pour sa santé ou celle du fœtus. L'évaluation du risque repose sur des mesures de concentration atmosphériques associées à des dosages biologiques.

Cette employée de teinturerie ne devrait pas être soumise à une concentration atmosphérique moyenne de tétrachloroéthylène supérieure au 1/10^e de la valeur limite de moyenne d'exposition (VME), soit 5 ppm, et ne devrait pas avoir un taux de tétrachloroéthylène sanguin supérieur au 1/10^e de la valeur-guide, soit 0,05 mg/l (cf. tableau ci-dessous).

Tétrachloroéthylène et grossesse

	Valeurs pour une population professionnellement exposée	Valeurs guide développement (VGD)
Tétrachloroéthylène atmosphérique	50 ppm	5 ppm
Tétrachloroéthylène sanguin	0,5 mg/l	0,05 mg/l

Recommandations aux médecins du travail

FACE AUX SALARIÉES EN ÉTAT DE PROCRÉER

Le médecin doit informer les salariées du danger des substances et préparations manipulées et les inciter à déclarer le plus précocement possible leur grossesse afin d'évaluer le risque pour le fœtus et de prendre les mesures adaptées. L'évaluation pouvant requérir du temps, il est recommandé au médecin du travail de faire cette évaluation *a priori*, voire de l'inclure en additif au document unique de l'entreprise.

Dans le cas particulier des femmes exposées à des substances toxiques pour la reproduction et à demi-vie longue, le médecin doit veiller à ce que l'imprégnation de l'organisme soit la plus basse possible, proche de celle de la population générale : ainsi, lors d'une tâche exposant au plomb, il est recommandé que la plombémie de la femme en état de procréer ne dépasse pas 100 µg/L ; en effet, le plomb est neurotoxique, il passe aisément la barrière placentaire ; à la naissance, la plombémie de l'enfant est voisine de celle de la mère et le saturnisme

infantile (maladie à déclaration obligatoire) est défini par une plombémie au moins égale à 100 µg/L.

FACE AUX SALARIÉES ENCEINTES

L'article R. 231-56-12 du Code du travail prévoit que «les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction» (voir, *en encadré 4*, le dispositif juridique créant une garantie de rémunération pour les salariées enceintes ou ayant accouché en cas de suspension de leur contrat de travail).

Cas particuliers

Quelques situations fréquemment rencontrées en situation de travail méritent un examen particulier.

Travail à proximité d'un poste où sont manipulées des substances classées

- Ce cas est fréquemment observé en laboratoire :
- soit on applique l'article R. 231-56-12 de façon

Salariées enceintes ou ayant accouché Garantie de rémunération

Décret n° 2002-1282 du 23 octobre 2002 portant application des articles L. 122-25-1-1 et L. 122-25-1-2 du Code du travail créant une garantie de rémunération pour les salariées enceintes ou ayant accouché en cas de suspension de leur contrat de travail.

Ce décret, en application d'une ordonnance du 22 février 2001, vient préciser le régime de la garantie de rémunération prévue pour les salariées enceintes ou ayant accouché lorsque leur contrat de travail est suspendu en application de l'article L. 122-25-1-2 du Code du travail.

Lorsqu'une salariée en état de grossesse médicalement constaté ou ayant accouché, occupe un poste l'exposant à des risques énumérés par décret, l'employeur est tenu de lui proposer un autre emploi compatible avec son état compte tenu des conclusions écrites du médecin du travail, et au besoin en aménageant son poste de travail ou en l'affectant temporairement dans un autre poste de travail.

Si l'employeur est dans l'impossibilité de proposer un autre emploi, le contrat de travail est suspendu (hormis la période de congé légal). Durant cette suspension, la salariée bénéficie d'une garantie de rémunération composée de l'allocation de sécurité sociale et d'un complément à la charge de l'employeur.

Le décret indique les risques justifiant le recours à la garantie de rémunération. La salariée doit avoir occupé un poste de travail l'exposant aux risques suivants :

- agents avérés toxiques pour la reproduction ;
- benzène ;
- rubéole ou toxoplasme ;
- produits antiparasitaires dont l'étiquetage indique qu'ils peuvent provoquer des altérations génétiques héréditaires ou des malformations congénitales, ou classés cancérigènes ou mutagènes ;
- plomb métallique et ses composés ;
- pression relative maximale excédant 1,2 bar.

ENCADRÉ 4



Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 101
1^{er} trimestre 2005

restrictive en interdisant l'accès de cette salariée au laboratoire ;

- soit on procède à une évaluation de risque en s'appuyant sur des résultats de métrologie ou de biométrologie et en les confrontant à la valeur toxicologique sans effet sur le développement.

Cette deuxième attitude est évidemment préférable, car elle permet de baser la décision d'aptitude au poste de travail sur des critères scientifiques et, comme le montre l'exemple présenté dans l'*encadré 5*, elle peut permettre de maintenir à leur poste des femmes enceintes si l'évaluation indique une absence de risque pour le développement foetal pour le niveau d'exposition attendu.

Tabagisme passif

La principale nuisance du tabagisme pour une femme enceinte est le monoxyde de carbone. Celui-ci peut être utilisé comme marqueur biologique d'exposition. L'oxyde de carbone se fixe sur l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine : son dosage dans le sang permet d'apprécier l'importance de l'exposition à l'oxyde de carbone.

Dans la population générale, le taux d'oxyde de carbone dans le sang est inférieur à 0,5 ml pour 100 ml, ce qui correspond à une carboxyhémoglobine sanguine inférieure à 2,5 %.

On recommande de ne pas exposer les femmes enceintes à un tabagisme passif conduisant à une carboxyhémoglobine sanguine supérieure à 2,5 %.

Expositions aux solvants usuels non étiquetables

Étant donné le passage transplacentaire et le passage dans le lait des solvants organiques, il est recommandé d'assurer une protection particulière des femmes enceintes et des femmes allaitantes vis-à-vis de ces produits.

Le maintien au poste peut être autorisé si :

- l'information est donnée et renouvelée périodiquement ;
- les mesures de prévention sont optimisées ;
- l'exposition individuelle mesurée par les techniques d'hygiène industrielle et/ou de biométrie est inférieure au 1/10^e des valeurs limites recommandées (en valeur limite de moyennes d'exposition ou en valeur limite biologique). Ainsi, par exemple, une laborantine enceinte exposée au xylène dans un laboratoire d'anatomopathologie ne devrait pas avoir un taux d'acide méthylhippurique dans les urines prélevées en fin de poste de travail supérieur à 150 mg/l.

Quand une femme enceinte est simultanément exposée à plusieurs solvants organiques sans effet spécifique sur le développement foetal, il faut appliquer le principe d'additivité aux effets sur la reproduction de l'exposition aux solvants.

En conséquence, il faut que la somme des rapports entre les concentrations mesurées et la VME ou l'IBE correspondant soit inférieure à 0,1.

ENCADRÉ 5

Exemple d'évaluation de risque pour un travail à proximité d'un poste où sont manipulées des substances classées

Une laborantine travaille à proximité d'un poste où du diméthylformamide (DMF) est manipulé ; elle débute une grossesse et s'inquiète de ce voisinage auprès du médecin du travail ; la dose sans effet sur le développement chez le rat (NOAEL développement rat) est de 50 mg/kg/j per os.

Ceci conduit à une dose de 3 000 mg/j pour une personne de 60 kg.

En appliquant les facteurs de sécurité suivants :

- 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'espèce humaine,
- 10 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle chez l'homme,

la VTD est de 30 mg/j, et la VGD est de 3 mg/m³ (soit le 1/10^e de la VME, si l'on considère qu'un travailleur produisant un effort physique modéré inhale environ 10 m³ pendant un poste de travail).

Cette laborantine ne pourra continuer à travailler à proximité d'un poste où l'on manipule du DMF que si la concentration atmosphérique moyenne à laquelle elle est exposée est inférieure à 3 mg/m³, ou si la concentration du N-méthylformamide dans ses urines est inférieure à 2 mg/g de créatinine (soit 10 % de la valeur limite biologique).

→ On remarquera que l'évaluation de risque aboutit à proposer des valeurs limites pour la femme enceinte égales au 1/10^e de la VME et de la VLB, c'est à dire à ce que propose l'attitude pragmatique décrite plus haut

RECOMMANDATIONS COMPLÉMENTAIRES

Étant donnée l'insuffisance des données toxicologiques concernant de nombreuses substances, en particulier pour certaines substances nouvelles en cours d'évaluation, il est demandé au médecin du travail de noter dans le dossier médical la totalité des informations concernant les expositions à des substances chimiques et il lui est conseillé :

- de vérifier dans les bases de données toxicologiques disponibles (cf. Éléments bibliographiques) l'absence de risque reproductif connu ;
- d'enregistrer sur le dossier médical toute information concernant la grossesse et, de façon générale, toute information concernant la reproduction ;
- de notifier toute anomalie survenant au cours ou au décours de la grossesse à un organisme de toxicovigilance.

Son action doit en fait débiter bien avant la grossesse par :

- l'évaluation des risques pour cette catégorie de salariées vulnérables :
 - en repérant au sein du document unique d'évaluation des risques les situations dangereuses ;
 - en prévoyant les mesures à adopter en cas de grossesse, notamment en repérant les postes de travail non exposés à des reprotoxiques, s'il en existe dans l'entreprise, afin de prévoir d'éventuelles mutations provisoires ;
- l'information des femmes en état de procréer
 - sur l'importance de déclarer très précocement leur état de grossesse,
 - sur les risques éventuels pour le déroulement de celle-ci, sans omettre les risques liés au tabac et à l'alcool,
 - sur les dispositifs de protection dont elles peuvent bénéficier en cas d'inaptitude temporaire au poste (cf. encadré 4).

Conclusion

Le médecin du travail doit s'assurer que leur environnement de travail n'expose pas les femmes enceintes à un excès de risque pour le développement de l'enfant à naître.

Une caractérisation précise du risque permet, en appliquant les connaissances scientifiques disponibles, de prendre une décision de maintien au poste ou d'éviction temporaire.

Toutes les informations concernant les niveaux d'exposition et le déroulement de la grossesse doivent figurer au dossier médical.

Bibliographie

Textes réglementaires et informations juridiques

Prévention du risque chimique et des risques liés à l'utilisation de reprotoxiques

Principes de classement et de déclaration des substances et préparation : articles R. 231-51 à R. 231-52-18 du Code du travail.

Règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction : articles R. 231-56 à R. 231-59-2 du Code du travail.

Arrêté du 20 avril 1994 modifié relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances. *J Off Repub Fr.* 8 mai 1994 : 6753-6783 (www.legifrance.gouv.fr).

Arrêté du 9 novembre 2004 (abrogeant

l'arrêté du 21 février 1990) définissant les critères de classification et les conditions d'étiquetage et d'emballage des préparations dangereuses. *J Off Repub Fr.* 18 novembre 2004 : 19364-19386.

Risque chimique pour la fonction de reproduction en milieu professionnel, janvier 2003. Étiquetage des substances et préparations chimiques dangereuses, décembre 2004. INRS, Dossiers - Risques chimiques : www.inrs.fr

Protection des femmes enceintes

Ordonnance n° 2001-173 du 22 février 2001 relative à la transposition de la directive 92/85/CEE du Conseil du 19 octobre 1992 concernant la mise en œuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécu-

rité et de la santé des travailleuses enceintes, accouchées ou allaitantes au travail. *J Off Repub Fr.* 24 février 2001 : 3020.

Décret n° 2002-1282 du 23 octobre 2002 portant application des articles L. 122-25-1-1 et L. 122-25-1-2 du Code du travail créant une garantie de rémunération pour les salariées enceintes ou ayant accouché en cas de suspension de leur contrat de travail. *J Off Repub Fr.* 25 octobre 2002 : 17683.

Salariées en état de grossesse. Aide-mémoire juridique INRS TJ 14, mise à jour à paraître en 2005 (www.inrs.fr)

Protection de la femme enceinte au travail. La documentation française, février 2005 (<http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F2775.html>)



Bibliographie

Évaluation du risque fœtal

GAYLOR DW, KODELL RL – A procedure for developing risk-based reference doses. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002 ; 35 (2 Pt 1) : 137-141.

JANKOVIC J, DRAKE F – A screening method for occupational reproductive health risk. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996 ; 57 (7) : 641-649.

KIILUNEN M – Biomonitoring action levels in Finland. *Int Arch Occup Environ Health.* 1999 ; 72 (4) : 261-267.

McMARTIN KI, KOREN G – Proactive approach for the evaluation of fetal safety in chemical industries. *Teratology.* 1999 ; 60 (3) : 130-136.

SAILLENFAIT AM, PAYAN JP, BEYDON D, FABRY JP ET AL. – Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1997 ; 39 (1) : 33-43.

STIKEL A, VAN DIJK FJ – Developments in reproductive risk management. *Occup Environ Med.* 1995 ; 52 (5) : 294-303.

STIKEL A, VAN EIINDHOVEN JC, BAL R – Drafting guidelines for occupational exposure to chemicals : the Dutch experience with the assessment of reproductive risks. *Am J Ind Med.* 1996 ; 30 (6) : 705-717.

Bibliographie pratique

Revue et ouvrages

Maternité et travail à l'hôpital. Grossesse et risques chimiques. T'HOP (Travail santé à l'hôpital). 1997, (8) : 10-12.

FERRIER V – Fécondité, grossesse et risques professionnels. Agir quand il le faut. *Trav Sécur.* 1998 ; (568) : 12-27.

PAGES M, FALCY M – Évaluation du risque solvants pour la grossesse. Dossier médico-technique 80 TC 75. *Doc Méd Trav.* 1999 ; (80) : 335-353.

ROBERT E, SAILLENFAIT AM – Risques professionnels chez la femme enceinte. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-660-A-10. Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier ; 2002 : 6 p.

TESTUD F, LAMBERT-CHHUM R – Exposition toxique professionnelle chez la femme enceinte. 1 : Évaluation du risque à l'échelon individuel. 2 : Premiers résultats du suivi prospectif de 125 grossesses. *Arch Mal Prof.* 2003 ; 64 (1) : 1-12.

DOISE B – Substances toxiques pour la reproduction. Paris : Editions DOCIS ; 2003 : 1 CD-ROM.

Sites internet

Surveillance médicale renforcée. Femmes enceintes. 2002
www.bossons-fute.com/Sms/femmesenceintes.php

MUNCH S – Grossesse et risques professionnels. 2003
www.aimt67.org/dossier/index_dossier.htm

Fiches toxicologiques de l'INRS : www.inrs.fr

Risque chimique : sources d'information sur le web, octobre 2004. INRS, Dossiers - Risque chimique : www.inrs.fr

Risques toxiques pour la reproduction et le développement foetal

Une affiche et un dépliant de l'INRS pour sensibiliser les salarié(e)s

Cette affiche et ce dépliant sont destinés à sensibiliser tous les salariés et salariées amenés à manipuler des produits chimiques, ou à être en contact direct ou indirect avec ces produits, aux risques pour leur santé et surtout pour celle de leur futur enfant. Ils ont pour objectif de les inciter à interroger le médecin du travail le plus précocement possible, au mieux au stade de « projet de grossesse ».

Le dépliant, destiné à être remis aux salariés, préconise en outre des mesures d'hygiène, de protection et de prévention pour se protéger et protéger leur enfant ou une grossesse future.

Cette affiche et ce dépliant sont disponibles et peuvent être commandés en nombre auprès du service Prévention des CRAM sous les références suivantes : AD 583 (affiche 60 cm x 80 cm), AR 583 (affiche 9 cm X 13,5 cm) et ED 889 (dépliant 4 volets).



Des fiches d'informations sur les risques reprotoxiques pour le médecin du travail, disponibles au cours du 2^e semestre 2005 : « DÉMÉTER » (documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

Afin d'aider les médecins du travail dans leur recherche d'information sur la toxicité des produits chimiques vis-à-vis de la reproduction, l'INRS va publier une série de fiches qui permettront, pour un produit donné, de connaître les informations disponibles, ou leur non disponibilité, et leur degré de fiabilité. Les différentes phases de la reproduction étudiées (implantation, embryogenèse, développement foetal, développement post-natal, maturation sexuelle, fertilité) seront clairement distinguées et les résultats des études retranscrits.

Pour chaque substance, le médecin du travail pourra ainsi déterminer si le produit est toxique pour la reproduction, et à quelle phase de la grossesse, lorsque le produit a été testé. Il saura aussi s'il n'a pas été testé, ou insuffisamment testé, vis-à-vis du risque reprotoxique.

Une première série d'une cinquantaine de fiches DÉMÉTER sera mise à la disposition des médecins du travail, au cours du 2^e semestre 2005, sur le site Internet des *Documents pour le Médecin du Travail*: www.dmt-prevention.fr