

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2004

N° 8

**Hépatopathies toxiques d'origine
professionnelle**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 FEVRIER 2004

PAR

Emmanuelle CHAZE épouse CABASSON

Président du Jury : **Monsieur le Professeur JL Dupas**

Juges : **Monsieur le Professeur JP Ducroix**

Monsieur le Professeur O Jardé

Monsieur le Professeur H Sevestre

Directeur de Thèse : **Madame le Docteur C Doutrelot-Philippon**

PLAN

I – INTRODUCTION	4
II –DIAGNOSTIC	6
1-Atteinte aiguë	7
2-Anomalies asymptomatiques du bilan hépatique	10
3-Cirrhose et hypertension portale	17
4-Granulomatose	17
5-Cancer	17
III – LES SUBSTANCES HEPATOTOXIQUES	19
1- Produits industriels	20
1.1-Hydrocarbures aliphatiques halogénés	21
1.1.1-Hydrocarbures aliphatiques chlorés	21
- dichlorométhane	22
- trichlorométhane	24
- tétrachlorure de carbone	26
- 1,2-dichloroéthane	30
- 1,1,1-trichloroéthane	31
- 1,1,2,2-tétrachloroéthane	33
- 1,2-dichloropropane	34
- dichloropropanol	36
- trichloroéthylène	38
- perchloroéthylène	42
1.1.2-Hydrocarbures aliphatiques bromés	45
- 1,2-dibromoéthane	46
1.1.3-Hydrocarbures aliphatiques fluorés	48
- hydrochlorofluorocarbones	49
1.1.4-Hydrocarbures aliphatiques nitrés	51
- 2-nitropropane	52

1.2-Hydrocarbures aromatiques non halogénés	54
- toluène	55
- xylène	56
- styrène	58
1.3-Hydrocarbures cycliques halogénés	61
1.3.1-Dérivés chlorés du benzène	61
- monochlorobenzène	62
- dichlorobenzène	62
1.3.2-Dérivés bromés du benzène	63
- bromobenzène	64
1.3.3-Polychlorobiphényles (PCB)	65
1.3.4-Polychlorodibenzodioxines (Dioxines)	68
1.3.5-Dérivés chlorés du naphthalène	71
- chloronaphthalènes	72
1.4-AMIDES ET AMINES	74
- méthylenedianiline	75
- diméthylformamide	78
- diméthylacétamide	84
1.5-Mélanges de solvants	86
1.6-Chlorure de vinyle	96
1.7-Métaux	106
- arsenic	107
- plomb	112
- cuivre et béryllium	114
1.8-Divers	115
- diphényle	116
- 5-nitro-o-toluidine	118
- hydroquinone	120
- tétrahydrofurane	121
- nitrosamines	122
- trinitrotoluène	123
2- Produits utilisés en milieu agricole	124
- paraquat	125
- dichloropropène	127

- lindane	129
3- Produits utilisés dans le secteur de la santé	130
- halothane	131
- cytotoxiques	134
4- Les métiers	135
IV – FONCTION HEPATIQUE ET SANTE AU TRAVAIL	139
1-Aptitude	139
2-Suivi des salariés	141
V – REPARATION	143
VI – CONCLUSION	145
Bibliographie	147
Annexes	

I-INTRODUCTION

Les hépatopathies professionnelles d'origine toxique sont en règle générale peu connues des praticiens. Pourtant, de nombreux salariés sont exposés dans le cadre du travail à des substances chimiques susceptibles d'être toxiques pour le foie.

Les atteintes hépatiques toxiques peuvent survenir lors d'intoxications aiguës. La mise en place de mesures préventives, voire l'interdiction de certains produits chimiques, a réduit considérablement la fréquence de ce type d'atteintes hépatiques. Néanmoins, la substitution de produits toxiques par d'autres substances chimiques ne met pas à l'abri de nouveaux risques émergents.

En milieu de travail, le praticien est le plus souvent confronté à des expositions faibles ou modérées, qu'elles soient intermittentes ou continues. Le problème pour le médecin généraliste ou spécialiste est de pouvoir faire la preuve de l'origine professionnelle devant une atteinte hépatique. Le médecin du travail doit, de plus, disposer d'éléments précis pour pouvoir mettre en place une prévention et un suivi adaptés.

Ce travail a pour objet de faire le point sur la littérature consacrée aux hépatopathies toxiques d'origine professionnelle, et fait suite à un travail publié antérieurement dans la revue *Gastroentérologie Clinique et Biologique* en 1993 (41). Son but est de constituer un guide actualisé pour le praticien.

Devant l'abondance de la littérature et dans le souci de rester pratique, nous avons axé notre travail sur les données chez l'homme. En ce qui concerne les substances chimiques responsables de cancers, ne seront traitées que celles faisant l'objet d'un tableau de maladie professionnelle : le chlorure de vinyle et l'arsenic.

II- DIAGNOSTIC (2, 121, 124, 129, f, g)

Les données dont nous disposons sur les atteintes du foie liées à des produits chimiques proviennent d'études expérimentales, de cas publiés et d'études épidémiologiques. L'interprétation de ces données doit prendre en compte différents facteurs de confusion, pas toujours étudiés en fonction de la qualité de la publication et de son ancienneté.

La transposition à l'homme de résultats d'études expérimentales n'est pas évidente car, dans ces expérimentations, les doses administrées sont le plus souvent importantes. Par ailleurs, les métabolismes ne sont pas strictement identiques.

Pour les études de cas, l'exploration hépatique n'est pas toujours complète (en particulier concernant la recherche de marqueurs viraux de l'hépatite C, qui manque dans les observations les plus anciennes). L'exposition n'est pas systématiquement clairement précisée.

Dans les études épidémiologiques, ne sont pas toujours connus l'existence ou non d'affections hépatiques, la consommation d'alcool, la notion ou non d'obésité et les marqueurs viraux. Les expositions professionnelles ne sont là aussi pas toujours évaluées précisément, d'où des risques d'erreurs de classification.

Les circonstances d'exposition aux produits chimiques sont variées. Les situations cliniques dans lesquelles doit être envisagée une étiologie toxique d'origine professionnelle sont schématiquement :

- une atteinte aiguë du foie
- une anomalie asymptomatique du bilan hépatique
- la découverte d'une cirrhose ou d'une hypertension portale
- le bilan d'une tumeur du foie

1- Atteinte aiguë

La découverte d'une hépatite aiguë peut se faire lors de l'apparition de signes cliniques (asthénie, ictère, prurit, selles décolorées, urines foncées...) ou faire partie du bilan d'une intoxication aiguë. L'atteinte hépatique toxique n'est pas isolée dans la plupart des situations, et survient classiquement dans les 48 à 72 heures après l'intoxication. Peuvent coexister des atteintes de plusieurs viscères : rein, système nerveux central pour les solvants par exemple. Pour certains toxiques, cette atteinte viscérale est au premier plan par rapport à l'atteinte hépatique.

L'activité sérique des transaminases est en règle générale supérieure à 15 fois la limite supérieure de la normale. Cette cytolyse peut s'accompagner d'une cholestase modérée et, dans certains cas graves, de signes d'insuffisance hépatocellulaire.

L'étiologie professionnelle doit être évoquée dans deux circonstances :

- lors d'une intoxication aiguë importante à l'occasion d'un accident ou d'un incident technique, lors de la mise en place d'un nouveau procédé ou lors de l'introduction d'une nouvelle substance.
- en dehors d'un contexte professionnel évident, après élimination des autres causes d'hépatite aiguë.

La principale voie d'exposition est respiratoire, par inhalation. Plus rarement, des cas d'hépatites aiguës toxiques ont été décrits par exposition cutanée massive. L'ingestion peut se faire lors d'intoxications volontaires ou lors d'erreurs de conditionnement de produits chimiques dans des emballages alimentaires. On peut en rapprocher les accidents domestiques avec des produits chimiques, pas toujours manipulés dans de bonnes conditions de sécurité pour l'utilisateur. Les substances chimiques en cause sont les solvants, en particulier les solvants chlorés. L'exemple type est le tétrachlorure de carbone.

Le diagnostic va reposer sur l'identification de la substance responsable. Les informations proviennent du patient lui-même ou de son entourage professionnel. Ces informations peuvent être recueillies sur les lieux de travail auprès du médecin du

travail ou de l'infirmière du travail s'il s'agit d'une entreprise de taille suffisante, de l'employeur ou du responsable de sécurité. Une étude de poste est indispensable afin de répertorier les molécules hépatotoxiques et les salariés susceptibles d'avoir été exposés. En urgence, un avis peut être demandé aux centres anti-poisons ou au SAMU. Des recherches complémentaires bibliographiques seront quelquefois nécessaires. Parfois, seule une étude toxicologique du produit suspecté permet de déterminer le corps chimique réellement responsable de l'hépatotoxicité.

Certains produits ou leurs métabolites peuvent être dosés dans le sang ou dans les urines.

Au décours de cette intoxication aiguë, le médecin du travail devra être contacté afin de procéder à une évaluation des risques, au bilan éventuel des autres salariés et à la mise en place d'éventuelles mesures préventives afin d'éviter sa reproduction. Le suivi du salarié et l'évaluation de l'aptitude à la reprise de son poste de travail seront à effectuer.

Si une ponction-biopsie du foie est réalisée, une nécrose à prédominance centrolobulaire est fréquemment retrouvée et est en faveur de ce diagnostic. Cette localisation serait due à l'abondance du cytochrome P450 autour des veines sus-hépatiques (8). L'étendue des lésions est dose-dépendante.

L'évolution peut se faire vers une insuffisance hépatocellulaire, pouvant conduire dans certains cas à une transplantation hépatique, comme cela a été le cas avec l'halothane.

En dehors d'un contexte évident, il convient d'éliminer systématiquement les autres causes d'hépatites aiguës par l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens biologiques :

- une hépatite virale par la recherche de facteurs de risque et le dosage de marqueurs biologiques (Hépatite A : recherche d'IgM anti-VHA - Hépatite B : recherche d'Ag HBs et d'IgM anti-HBc - Hépatite C : recherche d'anticorps dirigés contre les protéines du virus C et recherche d'ARN viral par PCR, la sérologie pouvant être négative à la phase précoce d'une hépatite aiguë - Hépatite D : recherche

d'anticorps IgM anti-VHD). D'autres virus peuvent être responsables d'hépatites aiguës : virus d'Epstein Barr, cytomégalovirus, virus herpès simplex, virus du zona et de la varicelle, virus de la fièvre jaune et autres virus exotiques.

- une hépatite médicamenteuse. L'interrogatoire est ici fondamental : introduction d'un nouveau traitement, tentative d'autolyse ou ingestion accidentelle (paracétamol), anesthésie à l'halothane. Les centres régionaux de pharmacovigilance fournissent des renseignements sur l'hépatotoxicité éventuelle de telle ou telle molécule. Ils disposent de banques de données spécifiques (*Hépatox* ou *Thériaque*).
- une hépatite toxique non professionnelle peut survenir lors de consommation d'amanite phalloïde et de certaines plantes. L'ingestion d'arsenic peut être en cause dans des intoxications criminelles (61).
- diverses étiologies rares doivent également être recherchées, comme une hépatite auto-immune, une stéatose microvésiculaire (liée à l'alcool ou à certains médicaments ou une stéatose aiguë gravidique), une obstruction de la voie biliaire principale, l'obstruction des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ou une atteinte cardiaque aiguë (95).

2- Anomalies asymptomatiques du bilan hépatique

L'étiologie toxique professionnelle est à évoquer devant une anomalie asymptomatique du bilan hépatique. Ce bilan peut être effectué à l'occasion d'un bilan de santé (le dosage des transaminases étant un examen très fréquemment prescrit), face à une symptomatologie fonctionnelle non spécifique (signes généraux ou digestifs) ou lors d'un suivi en milieu de travail.

Les anomalies du bilan hépatique observées sont le plus souvent une cytolysse modérée (ASAT et/ou ALAT de 2 à 10 fois la limite supérieure de la normale). Beaucoup plus rarement, il s'agit d'une cholestase ou d'une atteinte mixte.

Le bilan biologique sera complété par une échographie hépatique qui étudiera les contours et la structure du foie, des voies biliaires et du pancréas. En fonction du diagnostic évoqué, une biopsie de foie pourra être réalisée.

2.1-Anomalie isolée ou prédominante de l'activité sérique des transaminases

Dans tous les cas, il convient de confirmer cette perturbation par un second bilan, l'élévation des transaminases pouvant être transitoire. On fera, lors de ce contrôle, un dosage des autres enzymes hépatiques, afin de déterminer si l'hypertransaminasémie est isolée ou non. Une cytolyse est considérée comme chronique lorsqu'elle évolue depuis 6 mois.

Lorsque l'élévation des ASAT est prédominante par rapport à celle des ALAT, plus spécifiques du foie, il convient d'éliminer les causes non hépatiques (origine musculaire et macro-ASAT). Cependant, une augmentation portant principalement sur les ASAT peut s'observer dans l'alcoolisme et la cirrhose.

L'étiologie toxique professionnelle doit faire partie de ce bilan étiologique, au même titre que les autres recherches. Pour étudier au mieux les expositions professionnelles, il est nécessaire de connaître les professions antérieures et actuelle, mais surtout le poste de travail réellement occupé. Il faut faire l'inventaire des produits manipulés, rechercher des composés intermédiaires. Il faut faire préciser si des changements récents sont survenus dans le travail (comme par exemple l'introduction d'un nouveau produit) et étudier les conditions de travail : travail ou non en milieu confiné, qualité de la ventilation, port de protections individuelles (gants, masque adaptés au risque)... Il faut également interroger le patient sur ses activités de loisirs dont certaines conduisent à l'utilisation de produits chimiques comme le bricolage (solvants et peinture). Un travail clandestin doit éventuellement être recherché.

Les signes cliniques sont le plus souvent absents. La recherche de signes extra-hépatiques oriente parfois vers un toxique particulier : signes neuropsychiques pour les

solvants, intolérance à l'éthanol pour le diméthylformamide. Mais, le plus souvent, aucun signe ne permet d'orienter le diagnostic.

Le suivi chronologique est essentiel pour orienter vers l'étiologie professionnelle et tenter d'identifier le produit concerné. Il consiste à préciser dans le temps les expositions aux substances chimiques et à comparer ces périodes avec les bilans biologiques dont on dispose.

Les éléments en faveur d'une étiologie professionnelle sont :

- une apparition de perturbations biologiques hépatiques ou une aggravation de celles-ci secondairement à la prise d'un poste exposé.
- une apparition de perturbations biologiques hépatiques ou une aggravation de celles-ci au moment de l'introduction d'un nouveau produit ou d'un changement du *modus operandi*.
- une amélioration des perturbations lors des périodes de vacances ou d'arrêt de travail avec une nouvelle aggravation lors de la reprise du travail.

Si le diagnostic est douteux et en l'absence d'exposition à une substance clairement hépatotoxique, les bilans hépatiques réalisés avant un départ en vacances du sujet et à son retour, juste avant la reprise du travail, peuvent ainsi apporter des informations précieuses. La persistance d'une perturbation en dépit d'une cessation de travail de plus de 3 semaines est en général en faveur d'une hépatopathie non professionnelle. Ce délai est approximatif. Cela peut nécessiter parfois un changement temporaire de poste. La réexposition peut dans certains cas être jugée trop risquée, certains toxiques pouvant agir par un mécanisme immuno-allergique. Elle peut cependant être involontaire si le diagnostic n'est pas fait.

La mise en évidence du toxique ou de ses métabolites dans le sang ou les urines, quand cela est possible, peut être un élément du diagnostic. Cependant, ceci ne permet pas d'affirmer obligatoirement la responsabilité du toxique : il peut s'agir d'un signe d'exposition et non d'intoxication. On pourra s'aider des données d'un guide sur les différents prélèvements disponibles édité par l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) : Biotox (b).

Dans la recherche de l'étiologie professionnelle, le médecin du travail a un rôle fondamental à jouer. En effet, sa connaissance du poste de travail lui permet de préciser au mieux l'exposition. Après une étude précise du poste de travail, il devra faire l'inventaire des produits manipulés en précisant les quantités utilisées. Les fiches de données de sécurité donnent la composition chimique des produits manipulés, mais leur qualité est inégale et les produits présents en faibles quantités n'y sont pas toujours précisés. La composition exacte du produit peut être demandée au fabricant, mais le secret de fabrication est souvent invoqué. L'INRS peut également fournir des informations mais le délai de réponse peut être long. Il est également indispensable d'effectuer une recherche bibliographique.

Le médecin du travail peut faire réaliser une quantification des niveaux d'exposition (métrologie atmosphérique des produits hépatotoxiques). Il peut rechercher des perturbations hépatiques chez les autres salariés exposés aux mêmes produits. Une unicité de temps et de lieu chez plusieurs salariés présentant une hépatopathie est nettement en faveur d'une étiologie professionnelle. L'étude toxicologique des produits peut, dans de très rares cas, permettre de mettre en évidence des substances non mentionnées par le fabricant, voire des impuretés.

Une aide pourra être fournie par les consultations de pathologie professionnelle (rôle de vigilance industrielle avec mise en réseau des données), les instituts de médecine du travail, les centres anti-poisons ou le service prévention de la CRAM.

Chez les artisans, cette recherche sera difficile car il n'existe pas de surveillance professionnelle et c'est l'artisan lui-même qui devra fournir les informations.

Dans la majorité des cas, le diagnostic d'hépatite toxique d'origine professionnelle sera un diagnostic d'exclusion. En effet, pratiquement toutes les maladies du foie peuvent s'accompagner d'une augmentation isolée des transaminases. Les principales causes d'augmentation des transaminases sont l'alcoolisme, les stéato-hépatites, les hépatites virales et les médicaments.

Le diagnostic d'ingestion chronique d'alcool repose souvent sur un faisceau d'arguments. L'interrogatoire est peu fiable en milieu de travail car la consommation d'alcool est le plus souvent sous-estimée. Des signes d'imprégnation alcoolique

peuvent être observés, de même qu'une augmentation du VGM et des GGT. Un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1, a fortiori à 2, est en faveur d'une étiologie alcoolique (143). En effet, l'alcool induit un déficit en pyridoxal-5-phosphate qui est un co-facteur de la synthèse de l'ALAT. L'intérêt d'un dosage de la transferrine desialylée reste à préciser.

Cependant, du fait de la fréquence de l'alcoolisme chronique dans la population générale, l'existence d'une consommation d'alcool n'exclut pas une étiologie toxique autre, et ce d'autant plus que des phénomènes de potentialisation ont été décrits (101).

Les infections chroniques par le virus de l'hépatite B ou C doivent être recherchées par l'interrogatoire et la recherche de facteurs de risque. Ceci doit être complété par la recherche de marqueurs viraux des hépatites B (recherche d'Ag HBs à laquelle est associée, en cas de positivité, la recherche de l'Ag Hbe, d'Ac anti-HBc, voire de l'ADN du virus B) et des hépatites C (recherche d'Ac anti-VHC et, en cas de positivité, réalisation d'une PCR). Après une hépatite virale A, la normalisation des transaminases peut se faire au bout de 6 mois à 1 an. Des interactions ont également été décrites entre infection par le virus hépatite B et toxiques (100, 177).

Une hépatite médicamenteuse doit être recherchée par l'interrogatoire et la consultation des ordonnances. La baisse des transaminases après l'arrêt du traitement confirmera ou non le diagnostic. On peut en rapprocher la consommation de certaines plantes.

La stéatose hépatique non alcoolique est une cause fréquente d'augmentation modérée des transaminases, et peut s'accompagner d'une augmentation des GGT. Sa prévalence réelle est inconnue. A l'origine de la stéatose, on retrouve le plus souvent un diabète de type II, une surcharge pondérale (BMI >30 kg/m²) ou une hyperlipidémie. Le diagnostic de cette stéatose est évoqué sur l'absence de consommation importante d'alcool (<20g/jour chez la femme et <30g/jour chez l'homme) et est habituellement posé à l'échographie, qui montre un foie hyperéchogène. En cas de surpoids, la diminution de 1 % du poids devrait conduire à une diminution de 8 % en moyenne des transaminases (95).

Cette stéatose peut s'associer à des lésions d'hépatite réalisant une stéato-hépatite non alcoolique, *non alcoholic steatohepatitis* ou *NASH* en anglais, de

définition essentiellement histologique. Les critères histologiques classiques de la steato-hépatite non alcoolique sont la présence d'une stéatose majoritairement macrovacuolaire et d'une altération des hépatocytes avec ballonnisation voire nécrose, plus ou moins associées à des agrégats de cytokératine correspondant aux classiques corps de Mallory. Y est associé un infiltrat inflammatoire. La présence de corps de Mallory n'est pas indispensable au diagnostic (90). Il existe souvent une augmentation prépondérante de l'ALAT sur l'ASAT, contrairement aux stéato-hépatites alcooliques, et l'activité de la GGT est très augmentée. En dehors des causes classiques comme l'obésité, les troubles lipidiques et le diabète mal contrôlé, il existe d'autres causes plus rares (90). L'évolution peut se faire vers la fibrose voire une cirrhose.

Des produits chimiques, essentiellement des solvants, sont susceptibles de donner des stéatoses. Cette étiologie n'est pas toujours recherchée, car elle ne fait pas partie des causes classiquement reconnues de stéato-hépatites non alcooliques (20). De plus, une potentialisation entre obésité et toxicité hépatique de substances chimiques est évoquée par certains auteurs (75).

L'hépatite auto-immune survient de façon prépondérante chez les femmes. Le taux de transaminases peut être important. Les signes cliniques sont souvent absents. Il existe une augmentation des IgG. La recherche d'autoanticorps anti-nucléaires, anti-muscles lisses dans les hépatites auto-immunes de type I, anti-réticulum endoplasmique, anti-liver-kidney microsomes de type 1 (KLM 1) et anticytosol dans les hépatites auto-immunes de type II, et anti-SLA (soluble liver antigen) orientent le diagnostic, mais sont absents dans 10% des hépatites auto-immunes. Ce diagnostic sera confirmé par la biopsie hépatique. Il existe des formes de transition avec la cirrhose biliaire primitive pouvant nécessiter la recherche d'anticorps anti-mitochondries.

L'hémochromatose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Elle doit systématiquement être recherchée par l'étude des antécédents familiaux et le dosage sérique du fer ($>$ à $30 \mu\text{mol/l}$), de la saturation de la transferrine ($>$ à 45%) et de la ferritinémie. L'hémochromatose génétique peut être affirmée dans la plupart des cas par la découverte de la mutation C282Y homozygote du gène HFE.

Un déficit en alpha-1-antitrypsine est classiquement recherché par le dosage de la concentration sérique de l'alpha-1-antitrypsine, et est complété par un phénotypage.

La maladie de Wilson est une maladie génétique. La céruloplasmine est abaissée dans 90% des cas. Le diagnostic est confirmé par la biopsie hépatique, par le dosage du cuivre, par la présence d'atteintes extra-hépatiques et par l'existence d'autres cas dans la famille.

D'autres causes sont beaucoup plus rares comme le retentissement hépatique d'une affection extra-hépatique (dysthyroïdie qui sera diagnostiquée par le dosage de la TSH, maladie cœliaque latente, insuffisance surrénalienne) ou d'une parasitose. L'échographie du foie peut révéler une pathologie vasculaire comme le syndrome de Budd-Chiari ou une insuffisance ventriculaire droite (95).

2.2-AUGMENTATION DES PHOSPHATASES ALCALINES

Le problème se pose beaucoup plus rarement car la cholestase n'est que très rarement décrite de façon isolée avec les toxiques professionnels comme la méthylènedianiline. Après avoir éliminé une cause extra-hépatique, les principales étiologies à rechercher sont une cirrhose biliaire primitive diagnostiquée par la présence d'anticorps anti-mitochondries de type 2, ou une cholangite sclérosante dont le diagnostic repose essentiellement sur la biopsie de foie (26).

2.3-Augmentation isolée de l'activité sérique de la GGT

Des phénomènes d'induction enzymatique ont été rapportés avec certains toxiques comme par exemple les solvants. En dehors de la consommation excessive d'alcool, une augmentation de l'activité de la GGT est observée dans la plupart des maladies hépato-biliaires. On la retrouve également en cas de surcharge pondérale, de diabète, d'hypertriglycéridémie. Un certain nombre de médicaments sont des inducteurs enzymatiques comme les anticonvulsivants, les antidépresseurs, les coumariniques, les hormones stéroïdes et certains hypnotiques (21).

3- Cirrhose et hypertension portale

Des études chez l'animal et quelques observations anciennes font état de cirrhoses chez des populations de salariés (41), mais l'absence d'explorations biologiques complètes rend très difficile leur interprétation. Dans les études épidémiologiques, on retrouve parfois un excès de mortalité par cirrhose, mais le facteur alcool ne peut pas toujours être étudié rétrospectivement dans ces études. Or l'alcool et les infections virales sont les principales causes de cirrhose. Néanmoins, certaines cirrhoses sont dites idiopathiques et il est dans ce cas nécessaire d'étudier les expositions professionnelles antérieures. Par ailleurs, on ne peut pas exclure des phénomènes de potentialisation entre l'alcool et les substances chimiques, en particulier les solvants organiques (28).

Une hypertension portale non cirrhotique est observée avec le chlorure de vinyle ou l'arsenic.

4- Granulomatose

Exceptionnellement, une étiologie professionnelle est possible, en particulier au cours de l'intoxication au béryllium. L'atteinte hépatique est exceptionnellement au premier plan, d'autres organes étant touchés en particulier le poumon. Il faudra éliminer une sarcoïdose, une tuberculose, une brucellose voire une étiologie médicamenteuse.

5- Cancer

Expérimentalement, de nombreuses substances chimiques induisent des tumeurs du foie. Ces données n'ont été confirmées chez l'homme que pour quelques substances. Ainsi, le chlorure de vinyle monomère et l'arsenic sont à l'origine d'angiosarcomes du foie.

Les carcinomes hépatocellulaires ont fait l'objet d'études contradictoires, en particulier en ce qui concerne les expositions aux solvants. Dans les études épidémiologiques, le plus souvent, les expositions professionnelles sont mal connues rétrospectivement, la consommation d'alcool n'est pas évaluée et les marqueurs viraux ne sont pas connus. Au niveau individuel, dans les cas où on ne retrouve pas d'autres causes à la survenue d'un cancer du foie, une enquête professionnelle doit être menée, avec une étude bibliographique précise.

III - LES SUBSTANCES HEPATOTOXIQUES

1- Produits industriels

1.1-Hydrocarbures aliphatiques halogénés

1.1.1-Hydrocarbures aliphatiques chlorés

Dichlorométhane :**(Chlorure de méthylène)****Numéro CAS : n°75-09-2**

Le dichlorométhane est un solvant utilisé dans de nombreuses applications industrielles : production de matières plastiques (polycarbonate et triacétate de cellulose), industrie pharmaceutique, aérosols (insecticides, laques capillaires, peintures), décapant pour peintures et dégraissant industriel. On le retrouve en remplacement des chlorofluorocarbones pour la fabrication des mousses polyuréthanes. Dans l'industrie alimentaire, il sert à l'extraction de substances naturelles : épices, arômes, décaféination du café... (92).

Le dichlorométhane est un solvant largement utilisé. La banque de données CAREX (a) donne une estimation du nombre de salariés exposés à cette substance.

1990-1993 : Europe : 280.000 salariés

1990-1993 : France : 58.000 salariés dont notamment :

8.000 dans le secteur de la construction

4.100 dans la fabrication de produits plastiques

3.000 dans la fabrication de produits métalliques

3.000 dans le secteur de la santé

2.000 dans les laboratoires et instituts de recherche

2.000 dans l'industrie du fer et de l'acier

2.000 dans le secteur du caoutchouc

1.300 dans l'industrie chimique

1.000 dans le secteur de l'imprimerie

Il s'agit d'une substance très répandue, pourtant on ne retrouve quasiment pas de publications récentes concernant l'hépatotoxicité chez l'homme.

Chez l'homme, des cytolyses hépatiques ont été observées à la suite d'intoxications aiguës. Cordes et al., en 1988, ont décrit une augmentation sérique des transaminases à plus de 10 fois la normale à la suite d'une intoxication aiguë. Cependant, il n'y a eu ni biopsie hépatique, ni étude toxicologique du produit incriminé. Une cytolysse a également été décrite par Puurunen en 1985 à la suite d'une

exposition courte par voie percutanée avec retour à la normale du bilan sanguin hépatique en moins de 2 semaines (41).

Depuis ces observations, des intoxications aiguës, dont certaines ont été mortelles, ont fait l'objet de publications. On retrouvait des atteintes multiviscérales, l'atteinte du système nerveux central étant au premier plan. Gouille et al. en 1999 (64), ont rapporté le cas d'un salarié décédé à la suite d'une exposition accidentelle pendant l'inventaire de réservoirs contenant du dichlorométhane. Fechner et al. en 2001 (50), ont décrit le cas d'un homme de 22 ans décédé dans l'atelier de peinture où il travaillait, suite à une opération de nettoyage avec un solvant contenant majoritairement du dichlorométhane. L'effet toxique a été immédiat après l'inhalation du produit. L'examen anatomopathologique a révélé, au niveau du foie une hyperhémie et une dilatation des sinusoides, un œdème pulmonaire, une atteinte cardiaque et rénale et des lésions du système nerveux central.

Afin d'étudier la toxicité chronique hépatique du dichlorométhane, Soden en 1993 (142) a réalisé une étude de type exposés-non exposés dans des usines produisant des fibres de triacétate. Ont été comparés 150 sujets exposés à des mélanges de solvants incluant des taux relativement élevés de dichlorométhane pendant plus de 10 ans (475 ppm huit heures par jour) à 260 sujets non exposés. Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le taux des transaminases et de la bilirubine totale entre salariés exposés et non exposés. La coexposition à l'acétone et au méthanol n'a pas conduit à une potentialisation des effets comme on aurait pu l'envisager. La consommation d'alcool n'a pas été prise en compte, mais pour Soden, rien n'indiquait que qu'il puisse y avoir une consommation différente entre les 2 groupes.

Les tableaux de maladie professionnelle n°12 du régime général (cf. annexes) et n°21 du régime agricole sont consacrés aux affections provoquées par le dichlorométhane.

Trichlorométhane :

(Chloroforme)

Numéro CAS : n°67-66-3

L'utilisation du trichlorométhane ou chloroforme est actuellement très limitée. Le chloroforme n'est plus employé comme anesthésique du fait du risque d'atteinte hépatique et d'hyperexcitabilité cardiaque (92). Il reste utilisé dans l'industrie pour la fabrication d'hydrocarbures chlorofluorés et pour l'extraction des huiles essentielles, des alcaloïdes et de diverses substances dans l'industrie pharmaceutique (antibiotiques, hormones, nicotine, quinine, vitamines...). On le retrouve également comme solvant et agent de purification dans l'industrie des matières plastiques (b).

Chez le rat, la toxicité aiguë par ingestion de chloroforme entraîne des atteintes hépatiques avec sur le plan histologique des signes traduisant une décroissance de la synthèse protéique. Chez plusieurs espèces animales, des altérations hépatiques avec un granulome centrolobulaire à l'histologie ont été décrites dans le cadre de la toxicité chronique (b).

Chez l'homme, les décès résultant d'une intoxication au chloroforme s'observent le plus souvent dans des cas de suicides, d'accidents et quelquefois d'homicides (135). Une nécrose centrolobulaire et une stéatose sont observées lors d'une intoxication aiguë. Cependant, la nécrose hépatocellulaire après intoxication aiguë est inconstante. Ainsi, elle n'a pas été observée dans 5 cas récents d'intoxications criminelles (135).

Thorpe et Spence (152), en 1997, après une revue de la littérature concernant les accidents secondaires à l'utilisation du chloroforme en anesthésie, attribuent les effets toxiques hépatiques publiés à de possibles mauvaises conditions techniques d'anesthésie.

Concernant la physiopathologie, le chloroforme subit une biotransformation oxydative par l'action du cytochrome P450 qui conduit à la formation de trichlorométhanol puis d'un métabolite électrophile hautement réactif : le phosgène, lui-même à l'origine de dommages cellulaires à type de nécrose. Il semble que les lésions ainsi induites par le chloroforme soient aggravées par le phénomène de

peroxydation lipidique. Quant à la stéatose observée après une administration aiguë, elle paraît être attribuable à une défaillance du mécanisme de sécrétion des triglycérides des hépatocytes (125).

Les tableaux de maladie professionnelle n°12 du régime général (cf. annexes) et n°21 du régime agricole sont consacrés aux affections provoquées par le chloroforme.

Tétrachlorure de carbone : **(Tétrachlorométhane)**

Numéro CAS : n°56-23-5

Le tétrachlorure de carbone appartient à la catégorie des hydrocarbures halogénés. Il est utilisé comme produit intermédiaire dans l'industrie chimique (production d'hydrocarbures poly fluorés à partir d'acide fluorhydrique et de tétrachlorure de carbone, par exemple). Il a été utilisé comme solvant pour le nettoyage à sec ou pour le dégraissage de pièces métalliques et comme agent anti-feu (interdiction depuis 1960). Il fut la cause de nombreuses intoxications professionnelles et extra professionnelles. Du fait de sa toxicité, son emploi comme solvant industriel a été interdit dans la plupart des pays industrialisés. Il est néanmoins encore utilisé pour cet usage dans des laboratoires de recherche. Du tétrachlorure de carbone a été retrouvé comme impureté dans d'autres solvants (92). Compte tenu des décisions internationales prises pour protéger la couche d'ozone, la production et l'importation du tétrachlorure de carbone dans l'Union Européenne ne sont plus autorisées depuis janvier 1995, sauf pour des usages très règlementés.

Par la banque de données CAREX (a), nous pouvons donner une estimation du nombre de salariés exposés au tétrachlorure de carbone.

1990-1993 : Europe : 74.000 salariés

1990-1993 : France : 24.000 salariés dont notamment :

6.000 dans la fabrication de produits chimiques

2.400 dans les services de santé

2.000 dans les instituts de recherche scientifique

1.100 dans les raffineries pétrolières

Les intoxications professionnelles et extra-professionnelles étaient autrefois fréquentes et la gravité des hépatonéphrites engendrées était bien connue des médecins du travail.

Peu d'articles récents traitent de cette substance, du fait de son utilisation très restreinte.

Chez l'animal, des cytolyses hépatiques ont été observées lors d'expositions aiguës au tétrachlorure de carbone (b). Des expériences anciennes (1952-1967) ont montré des atteintes hépatiques suite à des expositions chroniques au tétrachlorure de carbone à type de nécrose et de dégénérescences graisseuses. Pour des expositions faibles, les effets sur le foie étaient mineurs (158).

Chez l'homme, l'atteinte hépatique est variable dans son intensité, paucisymptomatique lorsque l'intoxication aiguë se produit par voie inhalée, ce qui est le plus souvent le cas dans les intoxications professionnelles. Le tableau clinique typique est celui d'une hépatite cytolitique cliniquement discrète. L'élévation des transaminases apparaît dès la 6^{ème} heure ; elle est maximale entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure. L'insuffisance hépato-cellulaire peut être sévère et se compliquer d'une coagulation intravasculaire disséminée. La ponction biopsie hépatique montre une nécrose centrolobulaire et une stéatose médio-lobulaire. Elle guérit habituellement en 3 semaines environ (14).

La consommation d'alcool paraît avoir un effet potentialisateur sur l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone. Manno et al., en 1996 (101), ont rapporté 2 cas d'expositions professionnelles qui vont dans ce sens. Dans le premier cas, 5 personnes ont été exposées accidentellement à des vapeurs de tétrachlorure de carbone, à une concentration de 15%. L'une d'entre elles a présenté au décours de l'exposition une hépatite aiguë. Dans le deuxième cas, 2 salariés ont été exposés à des vapeurs de cette même substance à une concentration de 78%. Un seul a présenté une hépatite aiguë. La seule différence retrouvée entre les personnes atteintes et non atteintes était leur niveau de consommation d'alcool journalière : 120 et 250 grammes pour les salariés atteints et moins de 50 grammes pour tous les autres. Pour les auteurs, des expositions au tétrachlorure de carbone pourraient être sans danger chez des sujets « normaux » et aboutir à des effets néfastes majeurs chez de « gros buveurs ». Le principe de la potentialisation est connu chez l'animal : l'alcool induit une augmentation du cytochrome P450 qui a pour conséquence une augmentation du métabolisme du tétrachlorure de carbone.

Un cas de potentialisation par des médicaments, le phénobarbital et le valproate de sodium, avait été décrit en 1983 par Mahieu et al. : un homme traité pendant 8 ans par ces médicaments a développé une hépatite cytolitique après 3 jours de décapage de peintures en milieu confiné. L'histologie hépatique montrait une nécrose

centrolobulaire et une infiltration lymphocytaire modérée. Le tétrachlorure de carbone était mis en cause. Des cas similaires lors d'inhalation d'alcool isopropylique ont été également décrits (41).

Concernant la toxicité chronique, quelques observations anciennes font état de cirrhoses. Un excès de mortalité par cirrhose a été observé chez des ouvriers ayant travaillé dans les années 1940 dans une usine utilisant du tétrachlorure de carbone, mais les rôles respectifs de ce dernier et de l'éthanol n'ont pas pu être déterminés (41).

Une étude sur la fonction hépatique des sujets exposés au tétrachlorure de carbone a été réalisée en 1987 et publiée en 1995 par Tomenson et al.(158). Dans celle-ci ont été comparés les bilans hépatiques de 135 salariés volontaires exposés au tétrachlorure de carbone, appariés à un groupe contrôle de 276 témoins (sur l'âge, le poids, la taille, le type de travail et la consommation d'alcool), non exposés au tétrachlorure de carbone ou à un autre produit chimique hépatotoxique. L'exposition a été divisée en 3 catégories : faible, moyenne ou forte. Il n'a pas été mis en évidence de lien entre l'exposition au tétrachlorure de carbone et la consommation d'alcool. L'analyse multivariée des 4 tests suivants : phosphatases alcalines, ALAT, ASAT, GGT a montré une différence significative entre les 2 groupes, sans effet-dose. L'analyse uni-variée n'a pas montré de différence significative pour ces paramètres entre les exposés et les non exposés. La proportion de salariés ayant des ALAT et des GGT supérieurs à la normale était significativement plus importante chez les sujets exposés que chez les sujets non exposés (ALAT : $p < 0,05$; GGT : $p < 0,01$). L'étude des marqueurs hépatiques montrait une augmentation des GGT et des phosphatases alcalines dans le groupe moyennement exposé ($p < 0,05$) et dans le groupe à exposition forte (différence non significative), mais pas des ALAT ou des ASAT. Pour les auteurs, l'imprécision dans l'évaluation des expositions peut peut-être expliquer la non mise en évidence d'un effet dose-réponse net.

En ce qui concerne la physiopathologie, le tétrachlorure de carbone n'est pas directement actif sur les cellules hépatiques. Il est métabolisé au niveau du foie par des monooxygénases à cytochrome P450. Ce catabolisme aboutit à la production de radicaux libres, responsables des effets toxiques du solvant. Ces métabolites se lient de manière covalente aux structures nucléophiles intracellulaires et initient la peroxydation des acides gras poly insaturés des membranes cellulaires, aboutissant à la

cytolysse. Le glutathion joue un rôle important dans la protection cellulaire. La N-acétylcystéine, précurseur du glutathion et qui, à la différence de ce dernier, peut pénétrer la cellule, semble avoir une action bénéfique dans le cadre de l'intoxication au tétrachlorure de carbone, tout comme lors des intoxications au paracétamol (restauration du stock cellulaire de glutathion et neutralisation des radicaux libres) (14).

Le tableau de maladie professionnelle réparant cette intoxication est l'un des plus anciens, sa dernière mise à jour datant de 1951 (tableau n°11 pour le régime général et n°9 pour le régime agricole) (cf. annexes).

1,2-dichloroéthane : **(Chlorure d'éthylène)**

Numéro CAS : n°107-06-2

Le 1,2-dichloroéthane est un solvant industriel utilisé dans les procédés de dégraissage et d'extraction (92). C'est un intermédiaire de synthèse pour la fabrication de composés organiques chlorés, essentiellement le chlorure de vinyle. Il est également utilisé pour la stabilisation du plomb tétraéthyle (b).

Nouchi et al. en 1984 (118), ont rapporté un cas d'intoxication aiguë lors d'inhalation de vapeurs de dichloroéthane, au décours de laquelle sont apparues une hépatomégalie et une cytolysé hépatique avec, histologiquement, une nécrose centrolobulaire extensive.

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'autre observation d'atteinte hépatique en lien avec ce produit.

Les tableaux de maladie professionnelle n°12 du régime général (cf. annexes) et n°21 du régime agricole sont consacrés aux affections provoquées par le 1,2-dichloroéthane.

1,1,1-trichloroéthane :

(Méthylchloroforme)

Numéro CAS : n°71-55-6

Le 1,1,1-trichloroéthane a été largement utilisé, notamment pour le dégraissage des métaux, le nettoyage dans diverses industries ou la fabrication de colles (b). Compte tenu des décisions prises au niveau international pour protéger la couche d'ozone, la production de cette substance est interdite depuis le 1^{er} janvier 1996 et sa destruction doit être totale avant le 31 décembre 2004.

Chez l'animal, un effet minime sur l'histologie hépatique et les enzymes hépatiques est rapporté. L'effet le plus fréquent en cas d'exposition à cette substance serait une stéatose hépatique. Les expérimentations ont montré une diminution de l'activité du cytochrome P450 chez des animaux exposés à des concentrations modérées de 1,1,1-trichloroéthane (15).

En cas d'intoxication aiguë au 1,1,1-trichloroéthane, l'atteinte principale est une dépression du système nerveux central, l'atteinte hépatique entrant dans le cadre d'une atteinte multiviscérale. L'hypothèse d'un mécanisme immuno-allergique évoqué devant la survenue d'un rash urticarien avec un infiltrat à éosinophiles à la biopsie hépatique (73) n'a pas été conforté par d'autres observations.

En cas d'intoxication chronique, des observations anciennes font état de stéatoses ou de cirrhoses.

Ainsi, Hogson et al. en 1989, ont décrit trois cas de stéatose macrovésiculaire avec fibrose périportale et un cas de cirrhose, mais deux sujets étaient clairement obèses et l'état sérologique vis à vis du virus de l'hépatite C n'était pas disponible. De même, un cas de cirrhose a été décrit en 1970 (76).

Une étude, également ancienne, réalisée dans une usine de textile (87) n'a pas montré de lien entre l'exposition à cette substance et les anomalies du bilan hépatique.

En 1994, Cohen et al. (31) ont rapporté un cas de cirrhose survenu chez un homme de 26 ans fortement exposé au 1,1,1-trichloroéthane pendant 2 ans. L'arrêt de

l'exposition a entraîné une amélioration de l'état hépatique, mais cependant sans retour à la normale des transaminases 14 mois après l'arrêt de l'exposition.

Croquet et al. (36), en 2003, rapportent un cas d'hépatite chronique active possiblement induite par le 1,1,1-trichloroéthane chez une femme de 42 ans. En 1986, à l'occasion de manifestations symptomatiques générales, une augmentation isolée des transaminases a été observée. La ponction biopsie hépatique montrait un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire modéré au sein des lobules et de quelques espaces portes, sans fibrose ni stéatose. Après ré-exposition au 1,1,1-trichloroéthane, une 2^{ème} ponction biopsie hépatique a mis en évidence une fibrose discrète. Après un an d'arrêt d'exposition, l'histologie hépatique était normale. L'origine professionnelle a été évoquée sur l'absence d'autre cause retrouvée et sur le fait que les modifications hépatiques évoluaient parallèlement à l'exposition professionnelle.

Les tableaux de maladie professionnelle n°12 du régime général (cf. annexes) et n°21 du régime agricole sont consacrés aux affections provoquées par le 1,1,1-trichloroéthane.

Le **1,1,2-trichloroéthane**, lui, a une toxicité proche du tétrachlorure de carbone et n'est donc plus utilisé dans l'industrie (41).

1,1,2,2-tétrachloroéthane :

(Tétrachlorure d'acétylène)

Numéro CAS : n°79-34-5

L'utilisation du 1,1,2,2-tétrachloroéthane est actuellement très réduite du fait de sa grande toxicité, notamment hépatique. Il est encore utilisé comme composé intermédiaire dans la fabrication du trichloroéthylène et du tétrachloroéthylène, mais il n'est plus utilisé en tant que solvant (b). Il était classiquement connu pour avoir causé l'ictère des perlières lorsqu'il était employé comme solvant de l'acétate de cellulose (33).

Chez le rat, en cas d'intoxication aiguë, on observe une cytolysé hépatique (b).

Chez l'homme, il a été à l'origine d'hépatites aiguës dont certaines ont été mortelles tandis que d'autres ont évolué vers la cirrhose (33). Il n'y a pas eu de publication récente sur sa toxicité.

En 1992, Paolini et al. (122) ont mis en évidence chez la souris la formation de radicaux libres à l'origine d'une peroxydation lipidique contribuant à l'hépatotoxicité de cette substance. Le 1,1,2,2-tétrachloroéthane est associé à une diminution du contenu des cytochromes P450 et de l'activité du NADPH-c-red avec un effet dose-dépendant.

Il fait l'objet du très ancien tableau n°3 de réparation des maladies professionnelles dans le régime général (cf. annexes).

1,2-dichloropropane : **(Dichlorure de propylène)**

Numéro CAS : n°78-87-5

Le 1,2-dichloropropane est un solvant chloré utilisé, entre autres, pour le décapage des peintures et vernis, le dégraissage de métaux, l'extraction d'huiles, de graisses, de cires... (b).

En expérimentation animale, le 1,2-dichloropropane a été responsable de cytolyses hépatiques chez des animaux lors d'expositions aiguës. Des chiens exposés de manière chronique à des concentrations importantes de l'ordre de 1000 ppm n'ont présenté qu'une atteinte hépatique modérée (b).

Chez l'homme, les intoxications aiguës au 1,2-dichloropropane sont rares et sont surtout survenues lors d'ingestions accidentelles ou suicidaires (151).

Trois cas d'intoxication aiguë (un par ingestion, deux par inhalation) ont été décrits dans les années 1980 par Pozzi et al (128). Il s'agissait d'une hépatite aiguë cytolytique avec insuffisance rénale, anémie hémolytique et coagulation intravasculaire disséminée.

Thorel et al., en 1986 (151), ont rapporté une observation dans laquelle le 1,2-dichloropropane avait été à l'origine d'une hépatite aiguë toxique avec cytolysse sévère et insuffisance hépatocellulaire, après tentative de suicide par ingestion. D'évolution favorable dans un premier temps, l'évolution à distance s'est faite vers une hypertension portale traduisant l'apparition d'une fibrose extensive.

Récemment, une intoxication aiguë sévère accidentelle par du 1,2-dichloropropane est survenue chez un homme de 46 ans qui s'était renversé au niveau du thorax et de l'abdomen un pot de peinture contenant 35 à 40% de 1,2-dichloropropane et 33 à 38% de toluène, alors qu'il effectuait 6 heures de travaux de peinture. La voie d'exposition la plus probable a été cutanée, le sujet ayant gardé ses vêtements imprégnés de la substance pendant 5 heures avant d'en changer. De plus, il travaillait en extérieur et n'a présenté aucune symptomatologie d'irritation respiratoire. Progressivement, sur les 4 jours suivant l'exposition, sont apparus un malaise, des nausées, un ictère et une oligurie. A suivi un tableau de défaillance multiviscérale avec

nécrose hépatocellulaire aiguë, d'évolution favorable après la prise en charge thérapeutique, avec retour à la normale des fonctions hépatiques et rénales en deux semaines. Le bilan viral (Hépatite A, B, C et VIH) était négatif. Aucun anticorps antinucléaire et antimitochondrie n'a été retrouvé. Les auteurs ont suggéré une aggravation de l'expression clinique de la toxicité par des facteurs génétiques. En effet, le patient présentait les génotypes GSTM1 et GSTT1 des glutathion-S-transférases. Les sujets porteurs de ces génotypes ont une réduction de la capacité de conjugaison du glutathion qui conduit à une augmentation des métabolites toxiques. L'action délipidémiant du solvant (ainsi que du toluène, qui a lui seul ne peut expliquer la symptomatologie) au contact prolongé de la peau a pu également augmenter la pénétration du toxique (51).

Les tableaux de maladie professionnelle n°12 du régime général (cf. annexes) et n°21 du régime agricole sont consacrés aux affections provoquées par le 1,2-dichloropropane.

1,3-dichloro-2-propanol :

(Dichlorohydrine)

Numéro CAS : n°616-23-9

Le dichloropropanol est un solvant utilisé dans de nombreux procédés industriels, comme la synthèse du glycérol (141). C'est un solvant pour résines et on le retrouve comme liant pour peintures à l'eau (71).

Chez le rat, le dichloropropanol semble avoir un effet dose-dépendant sur la nécrose hépatique ainsi que sur la peroxydation lipidique : une nécrose massive du foie étant observée pour de fortes doses d'exposition au dichloropropanol par injection intrapéritonéale et des îlots irréguliers de nécrose étant observés pour des doses plus faibles (84).

Haratake et al. (71), en 1993, ont rapporté le cas de 2 salariés qui sont décédés respectivement en 4 et 11 jours, après avoir développé une hépatite mixte fulminante juste après une opération de nettoyage d'une cuve de dichloropropanol. Le premier, âgé de 59 ans, a présenté des vomissements 2 heures après avoir terminé son travail avec exposition de 3 heures au dichloropropanol. A son entrée à l'hôpital, motivée par l'apparition d'une somnolence (6 heures après la fin de l'exposition), il existait une hépatomégalie. Le bilan biologique hépatique montrait une augmentation des transaminases (ASAT à 1583 UI/L et ALAT à 658 UI/L) et des LDH à 3272 UI/L, sans signe de cholestase. Les marqueurs viraux réalisés (hépatite A, B, C) étaient négatifs. Aucun antécédent d'abus d'alcool n'était retrouvé. Très vite est apparu un coma avec défaillance hépatorénale sévère, suivi du décès du salarié. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un de ses collègues, âgé de 34 ans, exposé dans les mêmes circonstances et qui a présenté un tableau clinique similaire avec, de plus, un ictère marqué. Des examens histologiques post mortem ont été réalisés. Dans le premier cas, ont été trouvés des signes de cholestase et un aspect de nécrose des espaces centrolobulaires sans signe de fibrose. Dans le deuxième cas, d'interprétation plus difficile en raison de l'importante cytolyse, une nécrose sans signe de fibrose était suggérée. La concentration atmosphérique du produit au moment de l'exposition n'est pas précisée. Toutefois, il s'agissait vraisemblablement d'une forte exposition puisque

l'exposition n'a duré que 3 heures. Cette opération de nettoyage minutieux des cuves était réalisée pour la première fois sur le site, ce qui peut expliquer qu'il n'y ait eu aucun cas d'atteinte hépatique chez les salariés auparavant.

Les auteurs ont pu déterminer dans les prélèvements sanguins post mortem les 2 isomères du dichloropropanol impliqués (2,3-dichloro-1-propanol et 1,3-dichloro-2-propanol) et ont pu isoler la substance responsable des effets observés. Par la suite, des recherches ont été réalisées sur 2 groupes de rats, l'un exposé au 2,3-dichloro-1-propanol et l'autre au 1,3-dichloro-2-propanol. Le premier groupe n'a développé aucune anomalie biologique, ni histologique. Les rats du second groupe, quant à eux, présentaient une augmentation des transaminases 6 heures après les injections de la substance, et l'histologie de leur foie était caractérisée par des plages de nécrose. C'est donc l'isomère 1,3-dichloro-2-propanol qui paraît être à l'origine des lésions hépatiques sévères.

A la même période, 2 autres observations chez des salariés travaillant au nettoyage de cuves ayant contenu du dichloropropanol ont été rapportées, toujours au Japon. Le premier salarié, âgé de 34 ans, sans antécédents hépatiques, a présenté une hépatite fulminante 2 jours après l'exposition (ALAT à 370 fois la normale, ASAT à 250 fois la normale). Le même jour, dans le plasma et les urines, on retrouvait de l'épichlorohydrine et de la dichlorohydrine, l'épichlorohydrine n'étant pas connue pour causer des atteintes hépatiques sévères. La biopsie hépatique réalisée au 9^{ème} jour montrait une nécrose hépatique massive. Le sujet est décédé 10 jours après l'exposition. Le deuxième sujet, âgé de 27 ans, a présenté un malaise et des nausées après le travail. Il présentait une augmentation modérée des transaminases qui ont été d'évolution favorable. Les prélèvements biologiques n'ont été réalisés qu'au 5^{ème} jour suivant l'exposition. Les recherches toxicologiques dans le plasma et les urines étaient négatives (141).

Il n'y a pas eu d'autre cas décrit avec cette substance en particulier en Europe.

Trichloroéthylène :

(Trichloroéthène ; Trichlorure d'éthylène)

Numéro CAS : n°79-01-6

Le trichloroéthylène est un solvant dont la principale utilisation est le dégraissage et le nettoyage de pièces métalliques (c). Il entre dans la composition de certains détachants industriels et domestiques (9). On le retrouve pour l'extraction des graisses, huiles, matières grasses, cires, goudrons... Il est utilisé dans l'industrie textile pour le nettoyage du coton et de la laine. Il intervient dans la fabrication d'adhésifs, de lubrifiants, de peintures, de vernis et de pesticides. Il est aussi utilisé dans la fabrication de produits pharmaceutiques et de retardateurs chimiques d'inflammation. Enfin, on l'emploie comme réfrigérant (c).

L'utilisation de certains solvants halogénés a cessé au cours des dernières années en raison du protocole de Montréal visant à la protection de la couche d'ozone stratosphérique. La réapparition d'autres solvants halogénés, comme le trichloroéthylène, dans divers secteurs est un fait notable (60).

Par la banque de données CAREX (a), nous pouvons donner une estimation du nombre de salariés exposés au trichloroéthylène.

1990-1993 : Europe : 276.000 salariés

1990-1993 : France : 112.000 salariés dont notamment :

13.000 dans la fabrication de produits métalliques

12.500 dans le secteur de la construction

12.000 dans la fabrication de machines-outils

5.500 dans la fabrication de produits chimiques

5.000 dans le secteur de l'imprimerie

4.000 dans l'industrie du caoutchouc

3.000 dans l'industrie textile

Chez l'animal, une augmentation transitoire des transaminases et une augmentation du poids hépatique par infiltration grasseuse ont été observées en toxicité aiguë (>1000ppm, 2 à 6 h, chez le rat et la souris ou >700mg/kg per os chez la souris). En toxicité chronique, chez plusieurs espèces animales, ont été observées, à

partir de 37 ppm en exposition continue pendant 30 jours, une augmentation de l'activité des monooxygénases à cytochrome P450 et des enzymes sériques hépatiques, ainsi qu'une infiltration graisseuse du foie (b). Des nécroses hépatocytaires ont été constatées chez des rats exposés par inhalation à des doses importantes de trichloroéthylène (88).

Lors d'intoxications aiguës au trichloroéthylène, les décès sont dus à l'atteinte cardiaque avec fibrillation ventriculaire et à une dépression du système nerveux central. La toxicité hépatique du trichloroéthylène est un sujet de controverse. En effet, ont été décrites des hépatites aiguës toxiques chez des toxicomanes sniffeurs. Elles ont été rapportées à des impuretés présentes dans ces produits, à type de tétrachlorure de carbone, dichloro-1,2-éthane... dont certaines ont pu jouer un rôle d'inducteur enzymatique.

Des hépatites aiguës cytolytiques avec des manifestations dermatologiques ont également été observées (41). Ainsi, en 1996, Bond (12) rapporte le cas d'une hépatite cytolytique aiguë survenue chez un jeune homme ayant été exposé à du trichloroéthylène en tant qu'opérateur de dégraissage de pièces métalliques. Après 1 mois d'exposition, il a présenté des symptômes à type d'asthénie, des vertiges, une anorexie, des nausées, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des frissons, ainsi qu'un rash cutané. Le bilan biologique mettait en évidence des signes d'hépatite cytolytique (ASAT à 551 UI/L et ALAT à 1250 UI/L) sans cholestase. Après un arrêt d'exposition de 2 semaines, une diminution des ALAT était observée à 717 UI/L. Les tests viraux (hépatites A, B, C ; CMV et HIV1) étaient négatifs. La nuit qui a suivi son retour au poste, le rash cutané diffus est réapparu, sans qu'il y ait eu de consommation d'alcool. Une semaine après la réexposition, le bilan biologique montrait les ALAT à 517 UI/L et 10.100 globules blancs dont 27% d'éosinophiles. L'éviction du contact au trichloroéthylène a permis au salarié de reprendre le travail sans conséquence néfaste pour sa santé. Il s'agit très probablement d'une expérience de sensibilisation au trichloroéthylène ou à l'un de ses métabolites, comme il en a été décrit dans la littérature. Des patch tests positifs au trichloroéthylène ont été rapportés par Chittasobhaktra et al. en 1997 (30). Ils auraient pu confirmer les présomptions du diagnostic dans l'observation décrite par Bond, qui évoque un mécanisme immunoallergique, et qui est à rapprocher des hépatites induites par l'halothane.

L'action sur le foie de l'exposition chronique par inhalation au trichloroéthylène est discutée.

Ainsi, en 1990, Schattner et Malnick (139) ont décrit, chez une femme exposée de 40 à 800 ppm durant plusieurs années, une hépatite aiguë anictérique cytolytique et cholestatique suivie, dans un deuxième temps, d'une uvéite. La réexposition fut suivie d'une réascension de l'activité sérique des phosphatases alcalines.

Rasmussen et al., en 1993 (130), ont réalisé une étude transversale sur 99 dégraisseurs de pièces métalliques, dont 70 étaient exposés de manière prédominante à du trichloroéthylène de manière chronique (de 1 mois à 36 ans). Il n'a pas été observé d'association significative entre l'exposition et les résultats des tests usuels hépatiques (ASAT, phosphatases alcalines, GGT, bilirubine totale ; les acides biliaires n'ayant pas été dosés). Une différence sur le taux de GGT entre les deux groupes était notée dans un premier temps, mais après avoir contrôlé l'âge et la consommation d'alcool, cette différence ne s'est pas révélée significative.

Nagaya et al., en 1993, ont rapporté les résultats d'une étude transversale réalisée sur 2 ans, chez des 148 salariés exposés à du trichloroéthylène, dans des entreprises de dégraissage de pièces métalliques et de fabrication de semi conducteurs principalement. Aucune relation significative avec l'exposition n'a été observée dans les taux des transaminases et des GGT. Par contre, une augmentation significative de l'HDL cholestérol a été noté dans le groupe exposé. Le trichloroéthylène influencerait les fonctions hépatiques plus en affectant le métabolisme du cholestérol qu'en causant des dommages cellulaires hépatiques. Les effets semblent être subcliniques et réversibles. Les auteurs suggèrent même un effet bénéfique de doses faibles de trichloroéthylène qui augmenteraient les taux d'HDL cholestérol, comme cela a été décrit avec la consommation modérée d'alcool (110).

Concernant la physiopathologie, un mécanisme immunoallergique pourrait expliquer la survenue d'hépatites aiguës suite à une exposition au trichloroéthylène, comme c'est le cas avec l'halothane. Parmi les métabolites de l'halothane, on trouve le 2-trifluoro-1-chloroacétaldéhyde et l'acide trifluoroacétique, qui présentent des similitudes dans leur structure avec le trichloroacétaldéhyde et le 2-dichloro-1-chloroacétaldéhyde, métabolites du trichloroéthylène (12).

Les tableaux de maladie professionnelle n°12 du régime général (cf. annexes) et n°21 du régime agricole sont consacrés aux affections provoquées par le trichloroéthylène.

Perchloréthylène : **(Tétrachloroéthylène ; Tétrachloroéthène)**

Numéro CAS : n°127-18-4

Le perchloréthylène est un solvant essentiellement utilisé pour le nettoyage à sec et pour le dégraissage de pièces métalliques (92). Il peut également servir pour le finissage des textiles, l'extraction des huiles et graisses, comme intermédiaire de synthèse (notamment pour la fabrication des hydrocarbures fluorés) et comme diluant pour peintures et vernis (b).

La banque de données CAREX (a) nous donne une estimation du nombre de salariés exposés au perchloréthylène. Il est largement utilisé.

1990-1993 : Europe : 802.000 salariés

1990-1993 : France : 141.000 dont notamment :

21.000 dans les services de nettoyage (pressings)

15.000 dans la fabrication de produits métalliques

10.000 dans la fabrication de machines-outils

3.500 dans l'industrie de l'acier et du fer

3.000 dans la fabrication de plastique

3.000 dans le secteur de l'imprimerie

2.500 dans l'industrie alimentaire

2.000 dans le secteur du caoutchouc

2.000 dans l'industrie textile

Chez l'animal, des nécroses du foie ont été observées chez des souris exposées de 100 ppm à 200 ppm de manière chronique (103 semaines). Les expositions par voie orale et par inhalation donnent les mêmes effets (15).

Chez l'homme, des observations très anciennes font état d'atteintes hépatiques lors d'expositions massives, d'interprétation très difficile (15).

Parmi des travailleurs d'entreprises de nettoyage à sec exposés à du perchloréthylène de manière chronique, Lauwerys et al. en 1983 (92) n'avaient pas retrouvé d'anomalies des transaminases. Pour Cai, en 1991 (92), une exposition

moyenne à du perchloréthylène serait associée à une prévalence accrue de diverses plaintes subjectives (vertiges, ébriété, anorexie), mais n'aurait pas de répercussion sur la fonction hépatique.

En 1992, Gennari et al. (59) ont réalisé une étude exposés-non exposés avec mesure des GGT, chez des salariés de 47 petites entreprises de nettoyage à sec. Aucune des personnes exposées n'avait présenté de symptômes cliniques d'atteinte hépatique. Sur les 141 personnes exposées (124 femmes et 17 hommes) et les 130 non exposées (106 femmes et 24 hommes), aucune différence du taux des transaminases n'était retrouvée, contrairement aux GGT qui étaient augmentées de manière significative chez les exposés. Les auteurs préconisent de suivre ce marqueur lors des expositions aux solvants tels que le perchloréthylène.

En 1995, Brodtkin et al. (17) ont comparé, dans une étude exposés-non exposés, les dosages des transaminases et les résultats d'échographies du foie réalisés chez des travailleurs d'entreprises de nettoyage à sec ainsi que chez des sujets témoins. Sur 29 personnes exposées et 29 personnes témoins, aucune différence statistiquement significative dans la prévalence des anomalies biologiques (transaminases et GGT) n'a été retrouvée (une augmentation des ALAT à 1 à 1,5 fois la normale était observée chez 19% des salariés exposés et chez 4% des non exposés). Seulement 6 sujets sur 28 présentant des anomalies échographiques avaient une augmentation des transaminases. Par contre, chez tous les sujets ayant une augmentation des ALAT, des anomalies échographiques étaient présentes : anomalie diffuse du parenchyme hépatique correspondant très vraisemblablement à une stéatose, mais aucune histologie ne l'a confirmé. Pour les auteurs, le dosage des transaminases semble sous-estimer les modifications hépatiques et ils préconisent pour le suivi l'emploi de l'échographie, examen sensible mais peu spécifique.

Concernant la physiopathologie, les voies du métabolisme du perchloréthylène sont celle de l'oxydation par le cytochrome P450 et celle de la conjugaison par le glutathion. La toxicité de cette substance sur le foie est due à la toxicité de ses métabolites actifs : l'acide trichloroacétique et l'acide dichloroacétique. Les toxicités du perchloréthylène et du trichloréthylène sont proches, étant donné que les deux solvants génèrent comme métabolites de l'acide trichloroacétique et de l'acide dichloroacétique. Mais des différences existent au niveau de la cinétique du

métabolisme enzymatique des deux solvants et de la réactivité des métabolites. Le métabolisme, dépendant du cytochrome P450, est généralement plus lent pour le perchloréthylène que pour le trichloréthylène. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 paraît avoir un effet sur le métabolisme du perchloréthylène, d'où des conséquences variables sur la santé de l'homme. La dose semble jouer un rôle déterminant dans la réponse toxique (91).

Les tableaux de maladie professionnelle n°12 du régime général (cf. annexes) et n°21 du régime agricole sont consacrés aux affections provoquées par le perchloréthylène.

1.1.2-Hydrocarbures aliphatiques bromés

1,2-dibromoéthane :

(Bromure d'éthylène ; Dibromure d'éthylène)

Numéro CAS : n°106-93-4

Le dibromoéthane est utilisé comme solvant pour la fabrication de colorants et de produits pharmaceutiques. Il est rarement utilisé en tant que stabilisant des fluides antidétonants. Il est actuellement interdit d'emploi comme pesticide dans l'Union Européenne (92).

Chez les rongeurs, l'exposition aiguë au dibromoéthane, que ce soit par voie orale, respiratoire ou transcutanée, provoque une nécrose hépatique centrolobulaire (66).

En milieu professionnel, très peu de cas ont été rapportés. En 1984, 2 ouvriers ont présenté, après le nettoyage de cuves contenant des pesticides, une augmentation des transaminases modérée pour l'un et une cytolyse majeure avec hépatomégalie et nécrose à prédominance centrolobulaire pour l'autre. Dans les 2 cas, l'évolution a été fatale (94).

Un cas d'intoxication aiguë sur le lieu de travail a été rapporté par Guérault et al.(66). Un homme de 57 ans a ingéré accidentellement sur les lieux de travail un produit contenant 30% de dibromoéthane et 70% de tétrachloréthylène. Outre l'insuffisance rénale aiguë, l'acidose métabolique et des troubles digestifs, il a été constaté une hépatomégalie douloureuse avec cytolyse majeure et insuffisance hépatocellulaire. Le décès est survenu par défaillance viscérale globale. L'histologie hépatique a montré une nécrose hépatocytaire massive à prédominance centrolobulaire.

Des cas d'ingestion de dibromoéthane dans un but suicidaire sont toujours décrits, en particulier en Inde où le produit est encore utilisé comme fumigant, avec des atteintes hépatiques à type de nécrose hépatique majeure et d'insuffisance hépatocellulaire entrant dans le cadre de défaillances multiviscérales d'évolution le plus souvent fatale (79).

L'oxydation par le cytochrome P450 conduit à la formation de 2-bromoacétaldéhyde qui serait le premier agent cytotoxique. Les substances produites par ce métabolisme oxydatif conduisent à des liaisons covalentes avec les protéines, une diminution du glutathion et une peroxydation lipidique (79).

Les tableaux de maladie professionnelle n°12 du régime général (cf. annexes) et n°21 du régime agricole sont consacrés aux affections provoquées par le dibromoéthane.

1.1.3-Hydrocarbures aliphatiques fluorés

Hydrochlorofluorocarbones :

Depuis 1996, le protocole de Montréal a interdit la mise sur le marché de certains hydrocarbures halogénés, en particulier les chlorofluorocarbones, en raison de leurs effets environnementaux : déplétion de l'ozone stratosphérique et contribution à l'effet de serre (150).

Le 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane (HCFC 123) et le 1-chloro-1,2,2,2-tétrafluoroéthane (HCFC 124) ont remplacé le trichlorofluorométhane (F11), le dichlorofluorométhane (F12) et le dichlorotétrafluoroéthane (F114).

Ces produits sont essentiellement utilisés dans des applications de conditionnement d'air (réfrigérants, installations frigorifiques, climatisation...) mais aussi comme mousses, agents d'expansion des matières plastiques, solvants et gaz propulseurs d'aérosols (médicaments, cosmétiques, produits ménagers). Leur utilisation est très large dans l'industrie et ce, de manière de plus en plus fréquente du fait de la substitution obligatoire (77).

Des expérimentations animales ont montré une hépatotoxicité sévère chez le cobaye en cas d'exposition aiguë à de l'HCFC 123 et des effets hépatotoxiques chez le rat pour de hauts niveaux d'exposition (77).

Dans les intoxications chroniques chez le rat et le chien, on note une augmentation du poids hépatique, des foyers de nécrose à l'histologie, une induction microsomiale et des adénomes hépatocellulaires (ces derniers n'étant pas retrouvés chez le chien) (137).

Rush, en 1997 (137), a précisé ces données expérimentales, en établissant des niveaux d'exposition par espèce pour lesquels des anomalies hépatiques ont été décrites. Ce sont les expérimentations sur des rats qui ont conduit à considérer qu'une exposition inférieure ou égale à 50 ppm d'HCFC 123 et à 1000 ppm d'HCFC 124 ne représentait pas de risque pour l'homme.

Hoët, en 1997 (77), a décrit le cas d'un conducteur d'engin belge de 49 ans exposé pendant 1 mois à un mélange d'HCFC 123 et d'HCFC 124 et qui a présenté une hépatite mixte à prédominance cytolytique. Le bilan auto immun et viral était

négatif. L'étude histologique du foie a montré une nécrose hépatocellulaire principalement dans la zone périveinulaire. Une liaison avec le travail a été établie du fait du rythme professionnel : amélioration à l'arrêt et rechute lors de la reprise de l'activité. Six autres cas ont été retrouvés dans cette même entreprise : 1 cas d'hépatite aiguë et 5 cas d'anomalies biologiques. L'exposition aux hydrochlorofluorocarbones était due à une fuite du système de conditionnement de l'air dans la cabine de l'engin utilisé par les salariés.

Takebayashi, en 1999 (148), a rapporté des cas d'hépatites aiguës chez des travailleurs exposés à de l'HCFC 123 dans une usine utilisant le produit comme réfrigérant. Après avoir été exposés pendant 3 à 5 semaines, 4 travailleurs sur un effectif de 14 ont présenté une hépatite aiguë mixte à prédominance cytolytique. Cinq travailleurs, exposés de manière moins régulière, ont présenté une augmentation des transaminases modérée et isolée. Les bilans viraux étaient négatifs et il n'était pas retrouvé d'habitus de consommation de drogue ou d'alcool. Chez tous les travailleurs, un retour à la normale du bilan hépatique a été constaté au bout d'un mois et demi.

En ce qui concerne la physiopathologie, les structures chimiques de l'HCFC 123 et l'HCFC 124 sont à rapprocher de celle de l'halothane (2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroéthane). Ces trois substances suivent toutes la même voie métabolique du cytochrome P450 2E1, avec oxydation, formation d'intermédiaires activés trifluoroacétylés qui réagissent avec l'eau (H₂O) pour former de l'acide trifluoroacétique et modifier les protéines hépatiques qui deviennent antigéniques (formation d'adduits avec les protéines hépatiques). Il faut noter que les microsomes humains ont une capacité supérieure à ceux du rat pour activer les HCFC en métabolites actifs. La présence d'autoanticorps P58 et P450 2E1 dans le sérum de salariés exposés aux HCFC 123 et 124 suggère un mécanisme immunologique dans la genèse de l'hépatotoxicité. Il est possible que les adduits formés aient une toxicité directe (77, 150).

1.1.4-Hydrocarbures aliphatiques nitrés

2-nitropropane :

(Diméthylnitrométhane ; Nitroisopropane)

Numéro CAS : n° 79-46-9

Le 2-nitropropane est une nitroparaffine d'usage commercial depuis 1940 (72). Il s'agit d'un solvant pour colles, encres, peintures, résines et cires. Il est utilisé en milieu industriel comme solvant d'extraction et comme intermédiaire de synthèse (b). Il sert de décapant, de stabilisant de solvants halogénés, d'additif dans l'essence et d'intermédiaire chimique pour la synthèse d'insecticides et de colorants (92).

Chez l'animal, lors d'examens anatomiques, on constate une atteinte hépatique à partir de 2353 ppm (8500mg/m³). Chez le lapin, il n'existe pas d'effet toxique après inhalation de 99 à 755 mg/m³ (7 heures par jour pendant 24 semaines). Chez le rat, la dose sans effet se situe à 99 mg/m³. Des doses plus élevées entraînent une atteinte hépatique qui se traduit par une augmentation des transaminases et des lésions histologiques (nécrose, dégénérescence, nodules intrahépatiques) (b). Une sensibilité plus importante des rats mâles par rapport aux rats femelles est connue en ce qui concerne l'hépatotoxicité. Denk, en 1989, a montré qu'il existe une haute sensibilité des rats mâles pour les dommages aigus qu'engendre le 2-nitropropane. Ce ne serait pas le seul effet du 2-nitropropane, qui semble s'accumuler chez la femelle à un plus haut degré que chez le mâle. Le procédé métabolique serait plus lent chez les mâles que chez les femelles (38).

Les observations d'atteintes hépatiques au 2-nitropropane chez l'homme sont anciennes. Des intoxications aiguës accidentelles par inhalation de fortes doses de cette substance ont été observées lors de l'application de revêtements contenant du 2-nitropropane en espace confiné. Harrison et al. (72) ont rapporté le cas de 2 personnes travaillant dans des tunnels à l'application d'un revêtement contenant du 2-nitropropane. Le premier développa une hépatite fulminante mortelle. Chez le deuxième, une simple cytolyse d'évolution favorable fut constatée. Il n'existe pas d'argument en faveur d'une toxicité hépatique lors de l'exposition chronique au 2-nitropropane (41).

Il n'a pas été observé de cas plus récent.

1.2-Hydrocarbures aromatiques non halogénés

Toluène :

Numéro CAS : n°108-88-3

Le toluène est un solvant des peintures, vernis, colles... Il sert également de matière première en synthèse organique. Par ailleurs, c'est un constituant de carburants et de solvants pétroliers (b).

Chez l'animal, une augmentation réversible des transaminases avec modifications histologiques a été observée chez des rats exposés à 1000 ppm, 8 heures par jour pendant 7 jours. Une augmentation du cytochrome P450 et b5 a été observée (b).

Le toluène a été rendu initialement responsable d'atteintes hépato-rénales lors d'intoxications aiguës chez des toxicomanes, mais il semble que celles-ci soient dues en fait à une intoxication concomitante par d'autres solvants (b). Deux études exposés-non exposés, celle de Tähti et al., en 1981, et celle de Waldron et al., en 1982, n'ont pas montré de différence significative dans les tests biologiques hépatiques entre les deux groupes (41).

En 1988, Boewer et al. ont montré des anomalies cliniques ou biologiques chez 55 sujets sur 181 exposés au toluène dans le cadre de leur activité professionnelle (rotogravure), mais il existait une obésité dans 40% des cas et une consommation alcoolique importante dans 78% des cas (41).

L'hépatotoxicité du toluène semble peu probable, les atteintes observées étant dues à l'éthanol ou à des impuretés. La plupart du temps, l'exposition au toluène n'est pas isolée et est associée à d'autres solvants, notamment chez les peintres (cf. chapitre mélange de solvants).

Aucune nouvelle preuve de l'hépatotoxicité du toluène lors d'expositions professionnelles n'a été trouvée.

Xylènes :

o-Xylène (1,2-diméthylbenzène)

Numéro CAS : n°95-47-6

m-Xylène (1,3-diméthylbenzène)

Numéro CAS : n°108-38-3

p-Xylène (1,4-diméthylbenzène)

Numéro CAS : n°106-42-3

Xylène (mélange d'isomères)

Numéro CAS : n°1330-20-7

Le xylène est un solvant qui contient des pourcentages variables d'isomères. Le *m*-xylène en est toujours le constituant principal. Il entre dans la composition de peintures, vernis, colles et encres d'imprimerie. On l'utilise également dans les industries du caoutchouc et pharmaceutique (b).

Chez l'animal, une cytolyse hépatique dose-dépendante a été rapportée dans une étude où des rats avaient été exposés à des concentrations de 1000 à 2000 ppm pendant 4 heures. En cas d'exposition chronique (1100 ppm, 8 heures par jour, 7 jours par semaine pendant 1 an), des rats ont présenté des anomalies histologiques hépatiques mal précisées. Une autre étude met en évidence une augmentation de l'activité enzymatique hépatique dans le sérum de rats exposés à 1500 ppm de *p*-xylène, 4 heures par jour, ou 400 ppm de *m*-xylène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 2 semaines (b).

En 1993, Uchida et al. (161) ont rapporté les résultats d'une étude exposés-non exposés réalisée dans des usines chinoises de fabrication de bottes en caoutchouc et de manteaux plastifiés (175 exposés au xylène et 241 non exposés). Il n'ont pas montré d'augmentation significative des enzymes hépatiques dans le groupe exposé.

Le xylène ne semble pas avoir d'action hépatotoxique propre. La toxicité hépatique imputée au xylène semble être liée à l'inhalation simultanée d'autres solvants, l'exposition au xylène étant rarement isolée. Les salariés, le plus souvent des peintres, sont exposés à du xylène dans le cadre d'expositions à des mélanges

de solvants et des atteintes hépatiques peuvent exister dans ces circonstances-là (cf. chapitre mélange de solvants).

Styrène :**(Vinylbenzène ; Ethénylbenzène ; Phényléthylène)**

Numéro CAS : n°100-42-5

Le styrène est utilisé pour la production de matières plastiques, de caoutchouc synthétique, de polystyrène, de résines polymères, de résines polyesters et de résines échangeuses d'ions. Il sert à renforcer les fibres de verre et à fabriquer des matériaux isolants et des revêtements de protection. Il est également employé en synthèse organique (c).

Par la banque de données CAREX (a), nous pouvons donner une estimation du nombre de salariés exposés au styrène.

1990-1993 : Europe : 400.000 salariés

1990-1993 : France : 50.000 dont notamment :

6.500 dans la fabrication de produits plastiques

6.250 dans la fabrication de produits chimiques

3.000 dans le secteur de la construction

1.000 dans la fabrication du papier et dérivés

500 dans l'industrie textile

En expérimentation animale, une augmentation des transaminases et des nécroses hépatocellulaires ont été induites par une forte exposition au styrène par ingestion (375 à 400 mg/kg) chez le rat. Chez la souris, des nécroses hépatocytaires sévères ont été observées après inhalation de cette substance (18).

Des études anciennes, correspondant à des niveaux d'exposition probablement plus élevés que ceux rencontrés actuellement, ont montré des anomalies hépatiques chez des salariés exposés au styrène. Ainsi, Lorimer et al., en 1978, retrouvaient une différence significative des taux de GGT entre deux groupes de salariés, les uns étant faiblement exposés et les autres l'étant fortement. Axelson et Gustavson, en 1978, ont rapporté une augmentation des transaminases chez des sujets exposés au styrène, mais l'alcool pouvait ici avoir un rôle potentialisateur. Edling et al., en 1984, ont mis en évidence une augmentation des acides biliaires sériques. Par contre, Härkönen et al.

ne retrouvaient pas, dans une étude de type exposés-non exposés, d'effet hépatotoxique du styrène aux concentrations habituellement utilisées (41).

Plus récemment, Brodtkin et al. (18), en 2001, ont rapporté les résultats de 2 études transversales indépendantes réalisées chez des salariés exposés au styrène à des concentrations couramment retrouvées dans l'industrie (inférieures ou égales à 50 ppm, valeur limite préconisée par le NIOSH). Les taux des transaminases hépatiques, des phosphatases alcalines, des GGT et de la bilirubine ont été mesurés chez 47 salariés fabriquant des plastiques renforcés par des fibres de verres dans la première étude et chez 21 personnes travaillant à la fabrication de bateaux et de réservoirs dans la seconde, tous exposés au styrène de manière chronique, ainsi que chez des sujets témoins (14 pour la première étude et 26 pour la seconde). Les résultats, ajustés en fonction de l'âge, du sexe, du BMI et de la consommation d'alcool, ont montré une augmentation linéaire du taux de bilirubine libre ($p < 0,05$) et du rapport bilirubine libre/bilirubine totale ($p < 0,01$) en fonction du niveau d'exposition au styrène, niveau évalué par la métrologie du styrène dans l'air et par le taux de styrène sanguin. Une association linéaire a également été observée entre le taux des transaminases (ALAT et ASAT) et l'exposition au styrène lorsque les deux études ont été étudiées ensemble, avec une augmentation des phosphatases alcalines pour des valeurs de styrène dans l'air supérieures à 25 ppm. Cependant, ces tests hépatiques étaient toujours dans la limite des valeurs normales. Les auteurs discutent la validité des résultats obtenus en notant la possibilité de variations individuelles de la bilirubine, les difficultés pour sa mesure et une interaction possible avec l'acétone. Enfin, une pathologie hépatique sous-jacente non toxique n'a pas pu toujours être exclue. Néanmoins, ces résultats traduisent pour les auteurs un dysfonctionnement hépatique avec une diminution de la clairance hépatique de la bilirubine conjuguée et une cholestase chez les sujets exposés au styrène.

Cette dernière étude repose donc la question de l'hépatotoxicité du styrène. D'autres recherches semblent nécessaires afin de préciser les données concernant cette substance, compte tenu du nombre important de salariés exposés à celle-ci.

1.3-Hydrocarbures cycliques halogénés

1.3.1-Dérivés chlorés du benzène

Monochlorobenzène : **(Chlorobenzène ; Chlorure de phényle)**

Numéro CAS : n°108-90-7

Utilisé en tant que solvant et intermédiaire chimique, le monochlorobenzène, dont l'hépatotoxicité est démontrée chez plusieurs espèces animales avec induction de nécroses hépatiques sévères (4), n'a pas fait l'objet de publication récente concernant sa toxicité chez l'homme.

Reygagne et al., en 1992 (133), ont rapporté deux observations d'intoxications aiguës volontaires par ingestion de monochlorobenzène. Les mélanges ingérés étaient composés de 50% de monochlorobenzène et de 50% de white-spirit dans le 1^{er} cas et de 20% de monochlorobenzène et de 80% de xylène dans le 2nd. Une hépatite cytolytique sévère avec insuffisance hépatocellulaire est survenue, d'évolution favorable après une prise en charge thérapeutique adaptée. La biopsie hépatique réalisée dans un des cas a montré une nécrose centro et médiolobulaire. Dans cette observation, la possibilité d'une potentialisation de l'hépatotoxicité par l'alcool, liée à l'induction du cytochrome P450 qui augmenterait la formation de 3,4-époxybenzène, était suggérée par les auteurs.

Dichlorobenzènes :

L'orthodichlorobenzène (1,2-dichlorobenzène ou o-DCB) est un solvant utilisé dans certaines colles. Expérimentalement, il s'agit d'un toxique hépatique mais les observations humaines d'hépatites sont exceptionnelles.

Le paradichlorobenzène (1,4-dichlorobenzène ou p-DCB) est largement utilisé en usage domestique comme insecticide. L'absorption chez l'enfant de boules antimites ou de morceaux de blocs désodorisants peut entraîner une cytolysse hépatique, des convulsions et des troubles de l'excitabilité cardiaque (9).

1.3.2-Dérivés bromés du benzène

Bromobenzène :

Numéro CAS : n°108-86-1

Utilisé en synthèse organique, le bromobenzène peut, chez l'animal (en particulier chez la souris), causer des nécroses centrolobulaires du foie par le biais de la fabrication d'un métabolite réactif qui crée des liaisons covalentes avec des macromolécules hépatiques (4).

Sur le plan physiopathologique, cet hydrocarbure aromatique est transformé par les enzymes microsomiques en un agent alkylant qui produit une nécrose centrolobulaire en se fixant à certaines protéines hépatiques (92).

Aucune observation d'atteinte hépatique chez l'homme n'a été retrouvée dans la littérature.

1.3.3- Polychlorobiphényles (PCB)

Les polychlorobiphényles (PCB) : (dérivés chlorés du 1,1'-biphényle)

Numéro CAS : n°1336-36-3

Les circonstances d'exposition professionnelle aux PCB sont très limitées depuis la mise en place en 1987 de mesures très restrictives quant à leur utilisation, du fait de leur bioaccumulation dans les chaînes alimentaires. Leur utilisation n'est tolérée que dans des systèmes clos permettant leur récupération (b). Auparavant, ils étaient utilisés comme fluides hydrauliques, lubrifiants et additifs de matières plastiques ou d'huiles de coupe.

Deux intoxications alimentaires majeures sont survenues au Japon en 1968 (symptômes appelés Yusho) et à Taiwan en 1979 (Yucheng) par consommation d'aliments contaminés par des PCB. Mais une partie des symptômes observés semble devoir être rapportés à l'exposition concomitante à des polychlorodibenzofuranes : PCDF (82).

Des expositions aiguës aux PCB ont été décrites lors d'explosions de transformateurs électriques comme cela a été le cas à Reims en 1985.

Les expositions chroniques ont, quant à elles, surtout concerné les salariés travaillant à la fabrication ou à la réparation de ces transformateurs.

Chez l'animal, en particulier chez les rongeurs, les PCB, pris par voie orale à fortes doses, provoquent une atteinte hépatique à type d'hypertrophie avec augmentation du réticulum endoplasmique lisse des cellules hépatiques et avec induction enzymatique microsomiale (160).

La toxicité hépatique des PCB a fait l'objet de nombreuses études, surtout dans les années 80. Les résultats de ces études, résumées pour une grande part par James et al., en 1993 (82), ne sont pas probantes. Certaines d'entre elles mettent en évidence une augmentation des GGT et, parfois, une corrélation entre les niveaux des PCB et l'activité de cette enzyme. Ceci a plutôt été interprété comme résultant d'un phénomène d'induction enzymatique. D'autres études ne montrent aucune modification du bilan hépatique.

En 1996, le Réseau National de Santé Publique a été mandaté pour faire une étude des personnes ayant été exposées (dont certaines dans le cadre de leur travail) aux PCB lors de l'explosion d'un transformateur électrique au pyralène en 1985. Sur les 205 personnes qui ont répondu positivement, 129 avaient été nettement ou fortement exposées aux PCB. Les paramètres hépatiques n'étaient pas liés au niveau d'exposition, même en prenant en compte les facteurs de confusion (34).

Enfin, une étude de mortalité a été réalisée à Taiwan pour étudier la mortalité des populations exposées par contamination alimentaire. Un excès de maladie chronique du foie et de cirrhose a été observée par rapport à la population générale (RRS : 2,7 ; IC : 1,3-4,9). Pour les auteurs, les PCB associés aux PCDF pourraient être en cause, peut être de façon conjointe à une infection par le virus B (181), justifiant un suivi chez cette population jeune.

1.3.4- Polychlorodibenzodioxines (Dioxines)

Les polychlorobenzodioxines (Dioxines) :

Les polychloro-p-dioxines sont une famille complexe de plusieurs dizaines de substances, qui sont produites lors de différents procédés industriels et sont présentes à titre d'impuretés dans des préparations commerciales et des rejets industriels, comme dans les fumées des incinérateurs par exemple. La dioxine la plus étudiée est la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine.

Chez l'animal, les dioxines provoquent des lésions hépatiques à type d'hypertrophie, de nécrose, de stéatose et d'inflammation avec peroxydation lipidique et porphyrie (107).

Lors d'une exposition aiguë, comme celle survenue à Seveso en Italie en 1976, une hépatomégalie a été notée chez 8 % des adultes de la zone la plus exposée (32). Une augmentation transitoire des transaminases est possible (e).

Les données épidémiologiques sur les conséquences des expositions chroniques concernent des populations très différentes. Il s'agit essentiellement des salariés impliqués dans la fabrication des chlorophénols et phénoxy-herbicides, les habitants de Seveso et la cohorte Ranch Hand des pulvérisateurs de l'agent Orange au Vietnam. Des données sont également disponibles sur les salariés des incinérateurs.

En 1953, un accident de réacteur dans une unité de BASF fabriquant du trichlorophénol a conduit à une exposition importante de salariés qui ont fait l'objet d'une étude de morbidité. Zober et al (182) ont en effet comparé les absences pour maladie et les hospitalisations de 158 de ces salariés à 161 témoins entre 1953 et 1989. Ils n'ont observé qu'une légère augmentation des maladies chroniques du foie.

Calvert et al. (24) ont comparé 281 salariés ayant été exposés au 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-paradioxine dans 2 usines de fabrication de trichlorophénol à un groupe de 260 salariés non exposés. L'augmentation significative des GGT observée était corrélée à la consommation d'alcool.

En 2001, Michalek et al. ont publié une étude réalisée chez les vétérans de l'opération Ranch Hand. Il s'agissait d'une étude prospective débutée en 1982, afin d'étudier les éventuelles atteintes de la santé des vétérans ayant pulvérisé des herbicides durant la guerre du Vietnam. En 1992, un bilan a été réalisé en prenant en compte les niveaux sanguins de dioxine. Une comparaison entre les vétérans ayant pulvérisé et un groupe témoin de vétérans a été faite. Il a été observé un risque plus élevé d'anomalies du bilan hépatique chez les vétérans les plus exposés, avec une augmentation des ALAT et des GGT dont la signification reste à déterminer pour les auteurs (107).

Enfin, les dioxines peuvent être éliminées dans les fumées des incinérateurs. Hu et al. (78) ont exploré 133 salariés d'incinérateurs municipaux à Taiwan. L'exposition aux dioxines a été analysée par la mesure des dioxines et des furanes dans le sang. La prévalence d'anomalies des enzymes hépatiques était plus importante, mais de façon non significative dans le groupe le plus exposé par rapport au groupe le moins exposé. Des études doivent être poursuivies avant de pouvoir conclure.

1.3.5-Dérivés chlorés du naphthalène

Chloronaphtalènes :

Numéro CAS : n° 1321-64-8

Les chloronaphtalènes correspondent aux dérivés chlorés du naphtalène qui vont du monochloronaphtalène à l'octachloronaphtalène. Il existe 75 dérivés possibles en fonction du pourcentage pondéral de chlore (de 21% à 60%).

Ces substances, à l'état pur ou en mélange, étaient autrefois très utilisées dans l'industrie en tant que composants d'isolant électrique, additifs pour lubrifiants, plastifiants, insecticides... Actuellement, leur utilisation a considérablement diminué en raison de leur effet nocif sur la santé et l'environnement. Ils étaient encore récemment utilisés comme solvant et comme intermédiaire de synthèse (FT n° 93).

En expérimentation animale, des atteintes hépatiques aiguës ont pu être observées chez plusieurs espèces après ingestion ou inhalation de vapeurs de chloronaphtalènes, avec encéphalopathie hépatique. Chez des bovins exposés de manière chronique par voie orale à du pentachloronaphtalène, une cirrhose hépatique avec oedème des canaux biliaires a été retrouvée. L'administration chronique orale de penta- et d'hexachloronaphtalène a entraîné une atteinte hépatique grave chez un ensemble de rats exposés, avec à l'examen histologique une dégénérescence graisseuse et des foyers de nécrose cellulaire qui persistèrent 2 mois après l'arrêt de l'exposition. Chez le rat, la toxicité hépatique semble être fortement liée à la dose d'exposition, ainsi qu'à la nature des mélanges auxquels les animaux sont exposés (un mélange de penta- et d'hexachloronaphtalène est plus toxique qu'un mélange de tri- et de tétrachloronaphtalène). La toxicité dépend du degré de chloration et de la localisation des atomes de chlore (b).

En 1996, Ward et al. (171) ont rapporté les résultats d'une étude de cohorte réalisée chez des salariés ayant travaillé dans une usine de fabrication de câbles de bateau, avec exposition aux chloronaphtalènes de 1940 à 1944. Cette large cohorte de 9.028 personnes a été suivie jusqu'en fin 1985. Une chloracné a été retrouvée chez 460 sujets. D'après les certificats de décès, dans 8 cas, la cause du décès était une hépatite aiguë (7 cas) ou chronique (1 cas). Trois seulement avaient une chloracné. Il s'agissait uniquement d'hommes. D'après les données des assurances, environ 10 autres salariés

ont eu des anomalies hépatiques considérées comme liées à une exposition aux chloronaphtalènes. Un excès significatif de décès par cirrhose du foie a été observé (O=150 ; RRS=1,84 ; 95% IC=1,56-2,16). L'excès de mortalité était plus important chez les porteurs de chloracné (O=8 ; RRS=1,51 ; IC=0,65-2,98). Les RRS étaient augmentés de manière significative chez les hommes et non chez les femmes. Le RRS des décès par cirrhose avec mention de consommation d'alcool et celui concernant les cirrhoses sans mention de consommation d'alcool étaient augmentés significativement dans ces deux groupes chez les exposés. Les RRS pour les autres causes liées à l'alcool (cancer de l'œsophage, alcoolisme) n'étaient pas augmentés. L'excès de décès par cirrhose est rapporté aux effets chroniques de l'exposition aux chloronaphtalènes avec un effet potentialisateur très probable entre chloronaphtalènes et solvants chlorés. La prépondérance d'atteintes chez les hommes est rapportée par les auteurs à une différence dans les niveaux d'exposition aux chloronaphtalènes. Cependant, il s'agit d'une étude de mortalité rétrospective, sans que l'on ait de renseignements sur les autres causes de cirrhose (cirrhoses non alcooliques).

En 1997, Popp et al. (127) ont rapporté les résultats d'une étude concernant 16 salariés ayant été exposés à des chloronaphtalènes à raison de ½ heure à 1 heure 2 fois par jour pendant de nombreuses années, par l'intermédiaire de cires chauffées à 130-150° servant à contrôler des moules de pièces métalliques. Six personnes ont été examinées, les renseignements concernant 8 autres ont été recueillis dans les dossiers médicaux. Pour 2 personnes, il n'y avait aucun renseignement. Aucun salarié n'avait été porteur de chloracné. Par contre, 6 personnes ont présenté une augmentation des GGT, et une stéatose hépatique a été retrouvée chez 2 sujets. Les atteintes hépatiques et les atteintes dermatologiques ne seraient donc pas systématiquement associées.

1.4-Amides et amines

4,4'-méthylènedianiline :**(4,4'-diaminodiphénylméthane ; p,p'-diaminodiphénylméthane ;
MDA ; DDM ; DADP ; DADPM)****NUMERO CAS : N°101-77-9**

La méthylènedianiline est un produit fréquemment retrouvé dans le secteur industriel. Il est couramment utilisé dans la production de différents polymères : mousse de néoprène (notamment dans des implants de chirurgie orthopédique ou odontologique), lycra (spandex), mousse de polyuréthanes (par exemple, dans la fabrication de prothèses artérielles) et résines époxy. Ces différents polymères sont donc retrouvés dans des fabriques de matériaux médicaux, mais aussi d'isolation, de vêtements ignifugés, de revêtements de sol et d'éléments d'avions (45). La méthylènedianiline est également un intermédiaire de synthèse de colorants et un agent antioxydant (92).

La méthylènedianiline, du fait de son mécanisme d'action, a fait l'objet de nombreuses études expérimentales. Chez l'animal, des cirrhoses ont été induites chez le rat, le chat et le chien lors d'administration de méthylènedianiline par voie orale ou sous cutanée (5). Dugas et al., en 2001, ont montré que la méthylènedianiline serait plus toxique chez les rats femelles que chez les rats mâles. Pour un même niveau d'exposition, les taux de bilirubine et les transaminases sont élevés chez les rates alors qu'on ne retrouve pas d'anomalie chez les rats. Des lésions histologiques sont retrouvées de manière plus précoce et plus sévère chez les femelles. L'excrétion biliaire de métabolites de la méthylènedianiline est plus faible chez les femelles (45).

Les premières observations humaines ont été rapportées par Kopelman et al., en 1966 (86), et correspondent à l'«Epping syndrome» du nom de la ville anglaise où a eu lieu l'intoxication de 84 personnes par du pain fabriqué avec de la farine contaminée par de la méthylènedianiline. Après un délai de quelques heures à quelques jours étaient apparus des douleurs abdominales, un ictère accompagné d'une hépatomégalie et, sur le plan biologique, une augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines. L'examen histologique du foie révélait des signes de

cholestase, une cholangite et des lésions hépatocytaires avec une inflammation portale. Tous les patients ont guéri après un délai pouvant aller jusqu'à 3 mois.

Les cas rapportés dans la littérature correspondent à des expositions cutanée. En effet, du fait de son utilisation et de ses caractéristiques chimiques, en particulier sa liposolubilité, la voie cutanée est le mode majeur de pénétration de l'organisme (b).

Mc Gill et Motto, en 1974, ont décrit les premiers cas attribués à une intoxication professionnelle. Ils ont rapporté 13 cas d'hépatites à la méthylènedianiline sur 100 personnes exposées, dont 12 survinrent dans le même atelier d'une usine fabricant des matériaux isolants (où de la méthylènedianiline et des résines époxy étaient mélangées manuellement). La voie principale d'exposition était cutanée (105).

Bastian, en 1984 (5), a rapporté 4 cas d'hépatites mixtes dues à la méthylènedianiline chez 6 sujets exposés à cette substance lors de la mise en place d'un sol synthétique. La réexposition de 2 salariés quelques mois plus tard a entraîné une réapparition des anomalies cliniques et biologiques.

En 1997, Tillmann et al. (153), ont rapporté 6 cas d'intoxication aiguë au MDA. L'ecstasy (numéro CAS : n°42542-10-9) est une drogue de plus en plus populaire dans le « milieu techno ». Il s'agit de la méthylène dioxyde amphétamine qui peut avoir comme abbréviation MDA ou MDMA. Lors d'une techno-party, 6 jeunes (5 garçons et 1 fille âgés de 17 à 25 ans) ont ingéré du MDA, pensant probablement qu'il s'agissait d'ecstasy (on a retrouvé sur eux une poudre blanche qui s'est révélée être du méthylènedianiline). Le lendemain, ils ont été hospitalisés en raison de douleurs abdominales intenses. Secondairement est apparu un ictère. Le bilan hépatique a révélé une cholestase qui a progressé durant 7 jours jusqu'à un pic des phosphatases alcalines à 800 UI/L et des GGT à 380 UI/L alors que les transaminases étaient peu élevées. Entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour est survenue une fièvre importante. La MDA a été retrouvée à la concentration de 130 mg/l dans les urines d'un des 2 patients chez qui a été effectué le dosage [pour les salariés exposés, la valeur de l'indicateur biologique d'exposition urinaire recommandée en France est de 50 µg/l en fin de poste de travail ; les analyses de MDA urinaire constituent à l'heure actuelle le meilleur indicateur d'exposition disponible (b)]. Tous ont présenté les mêmes symptômes et ont eu la même évolution clinique. Le statut clinique s'est normalisé quelques jours après et le pronostic à long terme paraît favorable.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'une atteinte hépatique chronique liée à cette substance chez l'homme.

En ce qui concerne la physiopathologie, le mécanisme précis d'action du méthylènedianiline est inconnu. Il paraît agir au niveau des canaux biliaires. Les cellules épithéliales biliaires semblent être les premières touchées par la substance, puis apparaissent des lésions hépatocytaires. La voie biliaire est la possible voie d'exposition des cellules épithéliales au méthylènedianiline et à ses métabolites. Mais les effets du méthylènedianiline sur la bile ne sont pas connus (83).

Diméthylformamide :
(n,n-diméthylformamide ; DMF)
Numéro CAS : n° 68-12-2

Le diméthylformamide est un solvant d'utilisation très répandue dans l'industrie des cuirs, des peaux, des fourrures et pour la fabrication de cuirs synthétiques. Il est présent dans la confection et l'industrie du textile, dans la fabrication de fibres synthétiques (rayonne, viscosse...) et de fibres acryliques (polyacrylonitrile). Il est également un solvant de résines. On le retrouve dans la fabrication de produits pharmaceutiques, dans les milieux de recherche ou d'enseignement technique (b). Il est également le vecteur de divers produits phytosanitaires et de certains médicaments vétérinaires (56). Parmi les médicaments à usage vétérinaire, citons le T-61, un euthanasiant largement employé (9).

Chez l'animal, l'effet toxique du diméthylformamide le plus souvent noté, toute espèces et voies d'administration confondues, est une atteinte hépatique (stéatose puis nécrose centrolobulaire). La sévérité des lésions est dépendante de la dose, mais la cytolyse est retardée à forte dose (b).

Trois voies de pénétration et donc d'exposition existent : les voies digestive, respiratoire et cutanée. C'est généralement l'absorption percutanée qui est quantitativement la plus importante en milieu de travail (56).

Les formes les plus graves d'hépatites au diméthylformamide ont été observées après des suicides par ingestion ou injection (intramusculaire, intraveineuse, intracardiaque) de T-61 chez des vétérinaires ou leur entourage (9).

L'intoxication au diméthylformamide se caractérise par des signes cliniques caractéristiques, même à de faibles concentrations, à type de douleurs abdominales fréquentes par irritation des muqueuses digestives, anorexie, nausées, céphalées et intolérance à l'alcool avec flush facial (43, 52). Cet effet antabuse constitue une des premières manifestations de l'exposition au diméthylformamide et est due à l'inhibition des aldéhydes déshydrogénases (92).

A la suite de 3 cas d'hépatites aiguës rapportées au diméthylformamide et survenues en 1986 dans une usine fabricant des revêtements à base de polyuréthanes, Fleming et al. (53) ont comparé le bilan hépatique de 41 sujets exposés à celui de 111 sujets non exposés et travaillant dans cette même entreprise. Le taux d'ALAT et le rapport ASAT/ALAT étaient significativement différents dans les 2 groupes. Dans cette première étude, il n'a pas été possible de prendre en compte les facteurs de risque d'augmentation des transaminases comme l'obésité, le diabète, les hépatites virales, l'abus d'alcool ou d'autres expositions professionnelles. Cependant pour les auteurs, la différence observée est bien à rapporter au diméthylformamide. Après la mise en place de mesures de protection et la réduction d'activité et d'utilisation du diméthylformamide, aucun nouveau cas n'a été mis en évidence dans l'entreprise. Cette étude a été suivie par la réalisation de biopsies hépatiques chez 7 salariés ayant une augmentation prolongée des transaminases, sans que l'on ait retrouvé d'autre cause pour cette cytolyse que l'exposition au diméthylformamide (131). Cependant, une exposition concomitante au 1,1,1-trichloroéthane et à des dérivés chlorés du benzène aurait pu jouer un rôle potentialisateur, de même que l'alcool. L'aspect histologique était proche de celui retrouvé chez l'animal. Chez ceux ayant une exposition courte (< 6 mois) étaient observés une nécrose hépatocellulaire focale et une stéatose microvésiculaire avec prédominance du réticulum endoplasmique lisse, des complexes lysosomiaux et des mitochondries pléomorphes avec inclusions cristallines. Chez ceux qui avaient été exposés plus d'un an, la stéatose était macrovésiculaire. Il n'y avait pas de signe d'atteinte aiguë ou de fibrose. Les transaminases sont restées élevées de façon prolongée, mais sans apparition de cirrhose.

Cai et al., en 1992 (22), ont étudié les effets du diméthylformamide à des faibles niveaux d'exposition chez 318 salariés exposés au diméthylformamide seul ou à un mélange de diméthylformamide et de toluène, par comparaison à 143 non exposés. Aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne le bilan hépatique entre les 3 groupes, alors qu'il était observé une augmentation dose-dépendante des symptômes, en particulier les symptômes digestifs.

Riachi et al., en 1993 (134), ont rapporté un cas d'hépatite aiguë au diméthylformamide chez un homme de 26 ans, opérateur-nettoyeur dans une société de nettoyage industriel, ayant travaillé pendant 6 jours sans protection, ni cutanée, ni respiratoire, dans une enceinte close au-dessus d'une cuve contenant du

diméthylformamide. Lors de son hospitalisation, 2 jours après l'exposition, pour douleur de l'hypochondre droit, les tests biologiques hépatiques étaient légèrement perturbés. Deux jours après, soit 4 jours après l'exposition, une aggravation du bilan hépatique est survenue avec des signes de cytolyse et de cholestase [ASAT : 167 (N :3-26 UI/L), ALAT : 291 (N :3-29 UI/L), GGT : 265 (N :8-38 UI/L), phosphatases alcalines : 129 (N :73-207 UI/L), bilirubine totale : 36 (N : 2-18 μ mol/L)]. Il n'y avait pas d'argument en faveur d'une étiologie autre qu'une intoxication au diméthylformamide. L'étude histologique réalisée 10 jours après la fin de l'exposition montrait des lésions de siège intralobulaire, avec les sinusoides infiltrés de polynucléaires neutrophiles réalisant des microfoyers au contact d'hépatocytes nécrotiques. L'afflux de polynucléaires neutrophiles est une notion originale et pourrait constituer, selon les auteurs, une des étapes initiales de l'atteinte hépatique au cours de l'intoxication par le diméthylformamide. Il n'y avait ni hyperplasie kupfférienne, ni dégénérescence vacuolaire hépatocytaire, ni nécrose extensive, ni fibrose.

Fiorito et al., en 1997 (52), ont réalisé une étude exposés-non exposés (75 exposés au diméthylformamide, à des concentrations inférieures à la valeur limite d'exposition, et 75 témoins) au sein d'une entreprise de fabrication de cuirs synthétiques. Ils ont comparé la prévalence des altérations des fonctions hépatiques dans les 2 groupes. Ils ont rapporté une augmentation statistiquement significative ($p < 0,01$) des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT) chez les exposés, après ajustement sur l'âge, la consommation d'alcool, le BMI et le niveau de cholestérol. Une absorption significative du solvant par contact cutané a été confirmée par des prélèvements d'urines au début et en fin de poste avec dosage du marqueur biologique d'exposition, le N-méthylformamide. Des contacts accidentels cutanés au diméthylformamide ou à ses vapeurs, ainsi que le passage possible du solvant à travers les gants étaient évoqués.

En 1998, Drouet d'Aubigny et al. (43) ont rapporté un cas d'intoxication professionnelle par des vapeurs de diméthylformamide chez un homme de 44 ans. Le salarié effectuait des travaux de maintenance, sans protection spécifique avec une exposition biquotidienne d'une heure par jour, pendant 6 jours. Après 4 jours d'exposition, le sujet a présenté une hépatite aiguë avec augmentation des transaminases à 2 fois la normale pour les ASAT et 7 fois pour les ALAT et des phosphatases alcalines à 1,5 fois la normale. Le bilan viral (Hépatites A, B, C, CMV,

Epstein Barr) était négatif. Il n'y avait pas d'anticorps anti-noyau, anti-mitochondrie, anti-muscle lisse ou anti-réticulum endoplasmique. L'échographie abdominale était sans particularité. Après une semaine d'arrêt de travail, les signes cliniques ont disparu et l'activité sérique de l'ALAT a diminué de 50%. A la reprise du travail, environ un mois et demi après, une récurrence de la symptomatologie a été observée en 2 jours, de même que la réapparition de l'hypertransaminasémie.

Wrbitzky, en 1999 (174), a rapporté les résultats d'une étude exposés-non exposés (126 exposés et 54 témoins) réalisée dans une usine produisant des fibres synthétiques. Ce travail avait pour but de différencier et de quantifier l'interaction entre l'exposition professionnelle au diméthylformamide et la consommation d'alcool, ainsi que l'influence de ces 2 substances sur les fonctions hépatiques. Il existait un lien statistiquement significatif ($p < 0,05$) entre l'exposition au diméthylformamide et les fonctions hépatiques (augmentation des ASAT, des GGT), l'alcool ayant un effet synergique sur l'augmentation des ASAT. Les effets du solvant et ceux de l'alcool sont dose-dépendants et il existe des variations individuelles dans la tolérance des interactions entre diméthylformamide et alcool. Dans cette étude, l'influence de l'alcool ($p < 0,001$) semble plus importante que celle du diméthylformamide ($p = 0,043$). De plus, cette étude révélait qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les employés ayant un passé connu d'hépatite ou chez lesquels des anticorps (anti-HBc, anti-HVC) positifs avaient été retrouvés.

L'étude de cohorte de Luo et al. (100) a porté sur 176 sujets tirés au sort parmi 467 salariés d'une usine de fabrication de cuir à Taiwan. Elle avait pour but la recherche d'un effet dose-réponse entre les anomalies du bilan hépatique chez des salariés exposés au diméthylformamide et l'interaction avec d'autres expositions chimiques (épichlorhydrine, toluène), l'infection par l'hépatite B (HBV) (dont le portage est important à Taiwan), et les autres facteurs possibles d'anomalies hépatiques (obésité, alcool...). Elle a montré une relation significative ($p = 0,006$) entre l'existence d'anomalies des fonctions hépatiques et l'exposition au diméthylformamide de manière dose-dépendante. Le statut HBV+ aurait un effet synergique avec le diméthylformamide dans l'apparition d'anomalies hépatiques (augmentation des ASAT et ALAT ou GGT). Dans cette étude, une synergie entre l'augmentation du BMI et l'exposition au diméthylformamide a été également trouvée.

Au total, le diméthylformamide peut être responsable d'hépatites aiguës survenant 1 à 3 jours après l'exposition. Il s'agit d'hépatites cytolytiques ou mixtes à prédominance cytolytique. L'élévation des transaminases est d'autant plus tardive que la dose est plus importante, le diméthylformamide inhibant sa propre activation (92). Ceci pourrait expliquer les atteintes hépatiques retardées après exposition aiguë. Le rapport ALAT/ASAT est généralement supérieur à 1. Au niveau histologique, on constate habituellement une stéatose micro ou macrovésiculaire puis une nécrose centrolobulaire. La sévérité des lésions est dose-dépendante. En cas d'exposition massive, l'hépatite peut être sévère (un cas mortel a été publié). Mais, l'évolution est habituellement bénigne, la guérison étant observée en quelques jours à quelques semaines. De discrètes anomalies biologiques peuvent être constatées plusieurs mois après l'exposition, sans évolution cependant vers la fibrose ni vers la cirrhose. Une augmentation des GGT a été rapportée pour des valeurs inférieures à la Valeur Moyenne d'Exposition (VME) (56).

La toxicité hépatique du diméthylformamide est due à des métabolites électrophiles qui consomment le glutathion de manière excessive et se lient aux sites nucléophiles des macromolécules intracellulaires. L'administration de N-acétylcystéine est efficace en cas d'intoxication par le diméthylformamide (56). Le diméthylformamide, par l'intermédiaire du CYP2E1, est à l'origine de la production de radicaux libres qui attaquent les groupes protéiques cellulaires et inactivent le cytochrome P450 (154). Le rôle du CYP2E1 apparaît important et son expression semble être un facteur déterminant la susceptibilité des individus au diméthylformamide (1).

n,n-diméthylacétamide :**(DMAC ; Dimethylamide acetate ; Acetyldimethylamine ; DMA)****Numéro CAS : n°127-19-5**

Le diméthylacétamide est une substance appartenant à la catégorie des amides. Il s'agit d'un excellent solvant des résines et matières plastiques, utilisé également comme véhicule de principes actifs vétérinaires, dont la toxicité est voisine de celle du diméthylformamide (9). On le retrouve aussi dans le domaine de la soudure, de l'industrie textile, ou en tant qu'intermédiaire dans la production commerciale d'insecticides, de fibres synthétiques et dans des procédés de purification, de plastification et de cristallisation. C'est un produit chimique industriel d'emploi courant. Pourtant, peu d'informations existent sur sa toxicité chez l'homme.

En expérimentation animale, des nécroses hépatocytaires ont été observées chez des souris un mois après que celles-ci aient été fortement exposées à des doses quasi-létales. Les atteintes hépatiques semblent plus fréquentes que celles des autres organes. Chez le chien et le rat, des infiltrations graisseuses du foie ont été décrites après une exposition aiguë par voie inhalée ou cutanée (102).

En 1994, Marino et al. (102), ont décrit l'exposition accidentelle aiguë unique, par voie cutanée et respiratoire (90 minutes dans un espace confiné), d'un salarié à un mélange majoritairement constitué de diméthylacétamide (65%) [éthylènediamine (0.5%), polyuréthane (34,5%)]. Très vite se sont installés des signes de confusion mentale avec agitation et hallucinations, ainsi que des brûlures cutanées. Secondairement est apparue une hépatite cytolytique pure avec une coagulopathie et une rhabdomyolyse. L'augmentation des transaminases est survenue au cours du 4^{ème} jour, avec un pic au 6^{ème} puis une diminution progressive débutant à partir du 7^{ème} jour. Les études virales (HIV et hépatites) étaient négatives. D'autres signes irritatifs complétaient le tableau clinique : conjonctivite, cellulite et oesophagite. La reprise du travail a eu lieu 1 mois après, avec interdiction d'exposition au diméthylacétamide. Aucun suivi du dosage des transaminases n'a été effectué par la suite.

Marino et al. rappellent l'essai clinique de phase I de Weiss et al. (en 1962), qui a montré l'hépatotoxicité du diméthylacétamide utilisé par voie intraveineuse en tant qu'antitumoral.

Deux autres cas d'hépatites toxiques aiguës après une exposition au diméthylacétamide ont été rapportés par Baum et al., en 1997 (7). Il s'agissait de 2 femmes travaillant sur une nouvelle ligne de production de fibres acryliques aux Etats-Unis. L'atelier comportait 25 opérateurs. Le diméthylacétamide devait être utilisé essentiellement en système clos comme dans les ateliers européens où aucun problème de santé n'avait été observé chez les salariés. Cependant, comme il s'agissait de la mise en route du système, de multiples opérations de maintenance avaient été nécessaires, avec expositions cutanée essentiellement et respiratoire dans une moindre mesure, le matériel de protection étant inadapté. Sur les lignes de même type en Europe, les salariés étaient des hommes d'âge moyen. Après environ 3 mois de travail, une asthénie avec nausées, vomissements, ictère et modification de la couleur des urines étaient présents chez une salariée de 25 ans. Au 4^{ème} mois après le début du travail sur cette ligne, le bilan biologique hépatique confirmait une hépatite purement cytolytique. Une deuxième salariée âgée de 39 ans présentait les mêmes symptômes 15 jours après le début du travail utilisant le diméthylacétamide et le bilan hépatique montrait une hépatite cytolytique aiguë avec ASAT à 2440 UI/L (N:10-34) et ALAT à 4000 UI/L (N:6-59). L'examen histologique mettait en évidence des zones de nécrose avec peu de signes d'inflammation, plus caractéristiques d'une atteinte toxique que d'une hépatite autoimmune. Les anticorps antinucléaires et anti-muscles lisses n'étaient pas retrouvés. Dans les 2 cas, les marqueurs viraux des hépatites A, B et C étaient négatifs.

Au total, le diméthylacétamide est une substance hépatotoxique par exposition essentiellement cutanée. Son mécanisme d'action sur le foie n'est pas connu, mais il semble être proche de celui du diméthylformamide.

1.5-Mélanges de solvants

Mélanges de solvants :

Les solvants sont utilisés dans beaucoup de secteurs d'activité. Les principales activités industrielles entraînant une exposition aux solvants sont l'industrie pétrochimique et pétrolière, l'industrie de la peinture et de la laque, l'industrie textile, du cuir, de la chaussure, du caoutchouc et des polymères synthétiques (colles). L'industrie automobile, de la construction (pose de revêtements de sols par exemple), ainsi que le secteur de l'imprimerie, de la parfumerie et du dégraissage des pièces métalliques sont également utilisateurs de solvants (92). Comme pour la plupart des substances chimiques, les niveaux d'exposition aux solvants ont globalement diminué du fait de la mise en place de mesures de prévention.

Les solvants organiques utilisés dans l'industrie sont généralement des mélanges. Mais des solvants dits « purs » peuvent contenir divers additifs ou impuretés. Le domaine des peintures industrielles est celui où les mélanges de solvants sont les plus complexes et diversifiés (60) et les peintres constituent un groupe de salariés particulièrement exposés aux mélanges de solvants. Plusieurs solvants peuvent être également utilisés successivement au cours d'une même journée. Cela rend l'étude de leur toxicité plus difficile, ne permettant pas toujours de déterminer avec certitude la substance hépatotoxique en cause. Pour l'ACGHI (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) en présence de plusieurs solvants et en l'absence d'informations affirmant le contraire, les effets dangereux des différentes substances doivent être considérés comme additifs (180).

Les données précises concernant le nombre de travailleurs exposés aux solvants manquent. Gérin en 2002 (60), par une extrapolation directe à partir d'études suédoises et américaines des années 80, estime le nombre de travailleurs exposés en France à environ 2 millions.

Chen et al. en 1991 (27), ont étudié les bilans hépatiques chez des salariés d'usines de fabrications de peintures et celles des peintres au pistolet exposés à des mélanges de solvants organiques, dans 22 petites industries (automobile, aéronautique principalement). L'étude a concerné 180 salariés exposés à des mélanges de solvants

dont les principaux constituants étaient du xylène et du toluène. Après un ajustement par rapport aux facteurs confondants (consommation d'alcool, infection par le virus de l'hépatite B, âge, prise de médicaments hépatotoxiques...), seule une augmentation des GGT a été retrouvée chez les salariés avec un effet-dose.

Lundberg et al., en 1994 (98), ont comparé les bilans hépatiques de 135 anciens peintres à ceux de 71 anciens charpentiers. Ces ouvriers avaient travaillé au moins 10 ans avant 1970. Ce choix avait été fait de manière à étudier les peintres qui avaient travaillé dans les années 50 et 60, période pendant laquelle l'exposition aux solvants était importante chez les peintres à Stockholm. L'évaluation des expositions s'est faite par questionnaire. Ont été considérés comme ayant possiblement une atteinte du bilan hépatique les peintres qui avaient une augmentation d'au moins un test hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, GGT, bilirubine et acides biliaires). Après ajustement sur les facteurs de confusion, une modification du bilan hépatique a été retrouvée plus fréquente chez les peintres, mais de manière non significative (OR : 1,5 ; IC : 0,8-2,8). En régression multiple, les salariés ayant une exposition chronique la plus importante avaient une augmentation significative des phosphatases alcalines ($p = 0,02$), de même que ceux ayant une exposition importante, mais sur des périodes courtes. Les auteurs évoquent la possibilité d'une interaction avec des médicaments hépatotoxiques, qui étaient plus fréquemment retrouvés de façon significative chez les peintres ayant eu une exposition moyenne ou forte.

D'autres études sont négatives comme par exemple celle de Ukai et al., en 1994 (162), qui n'ont pas retrouvé de différence dans les bilans hépatiques de 303 salariés exposés à des mélanges de solvants par rapport à ceux de 135 non exposés.

De nombreuses études ont porté sur l'étude des variations du taux des acides biliaires sériques chez les personnes exposées aux solvants. L'objectif de ces études était de mettre en évidence un marqueur biologique d'atteinte hépatique précoce permettant d'envisager des actions de prévention. Nous ne rapportons ici que les études publiées après 1990.

Driscoll et al. (42), dans une étude effectuée chez 53 salariés exposés à l'hexachlorobutadiène (HCBD) et à un mélange de solvants pour un groupe et au trichloréthylène pour un deuxième groupe et chez 22 volontaires, ont retrouvé une augmentation significative dose dépendante de certains acides biliaires sériques chez les sujets exposés à l'HCBD et au trichloréthylène. La diminution de certains de ces acides biliaires chez les sujet exposés au mélange de solvants est rapportée à une faible exposition et possiblement à une erreur de classification dans l'exposition.

Mason et al. (104), en 1994, ont étudié la sensibilité des acides biliaires urinaires et de marqueurs d'induction enzymatique pour la surveillance des effets hépatiques des solvants. Ils ont comparé 3 groupes : un groupe de 42 personnes ayant été exposées à des mélanges de solvants dans le cadre professionnel pendant 11 ans en moyenne (toluène, n-heptane, méthylcyclohexane, xylène principalement), un groupe de 41 salariés sans exposition professionnelle aux solvants, avec des fonctions hépatiques normales, un groupe de 36 personnes sans exposition professionnelle aux solvants, avec des fonctions hépatiques perturbées (au moins un des paramètres du bilan hépatique étant perturbé). Ils ont constaté une augmentation significative des acides biliaires urinaires dans le groupe exposé ($p < 0,05$) par rapport aux 2 groupes non exposés, alors qu'ils n'ont pas observé de différence significative au niveau des tests hépatiques sanguins. Dans le groupe avec anomalies du bilan hépatique, la prévalence de l'augmentation des acides biliaires urinaires était inférieure à celle des transaminases. La consommation d'alcool était peu différente entre les différents groupes. Pour ces auteurs, les acides biliaires urinaires pourraient être des indicateurs sensibles pour le monitoring des effets hépatiques des solvants.

Liu et al., en 1996 (97), ont comparé 23 apprentis peintres au pistolet australiens exposés à des mélanges de solvants à 20 apprentis électriciens non exposés. Une augmentation des acides biliaires sériques a été observée chez les sujets exposés, les taux d'acides biliaires augmentant au cours des années d'apprentissage. Cette augmentation était plus marquée dans le groupe le plus exposé. Les bilans hépatiques étaient sans particularité dans les 2 groupes, en dehors des GGT qui étaient augmentées de manière significative dans le groupe exposé, mais avec des valeurs restant dans les limites de la normale.

Chen et al., en 1997(28), ont étudié la place respective de facteurs professionnels et non professionnels dans la survenue d'altération de fonctions hépatiques, chez 368 salariés de 6 usines de fabrication de peintures entre 1992 et 1993. Sur ces 368 personnes, 124 étaient directement exposés à des mélanges de solvants, notamment toluène, xylène et acétate de butyle, 115 salariés étaient exposés de manière intermittente et 129 n'étaient pas exposés. En analyse multivariée, l'infection par le virus de l'hépatite B apparaît comme le facteur le plus important d'altérations des fonctions hépatiques. En effet, il faut noter dans cette étude une prévalence importante de porteurs de l'Ag HBs (11 à 17 % selon les groupes) et hépatite C (2 à 5 %) liée au fait que cette étude a été réalisée à Taiwan. La consommation d'alcool (>20g/j) et l'augmentation du BMI (>25) étaient associés à une augmentation des ALAT, des GGT et des ASAT. Chez les personnes directement exposées, une augmentation des acides biliaires totaux a été observée, alors que les autres marqueurs hépatiques habituels n'étaient pas modifiés. Les auteurs préconisent l'utilisation de ce dosage dans la recherche d'effets aigus sur les fonctions hépatiques des solvants, puisque leur taux dans le sérum ne serait pas influencé par la durée d'exposition.

Neghab et al., en 1997 (112), ont réalisé une étude exposés-non exposés dans une aciérie où le FC 113 : 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane a été remplacé par du trichloréthylène. Les acides biliaires totaux et différents acides biliaires ont été dosés chez 5 salariés exposés à ces solvants et chez 7 témoins. L'exposition au trichloréthylène était associée à une augmentation significative des acides biliaires totaux. Bien que le niveau d'exposition était apparemment faible, une bonne corrélation entre le taux des acides biliaires totaux. et le niveau d'exposition au trichloréthylène ($r=0,94$) était observée. Cette action apparaît courte, puisque les auteurs rapportent avoir observé dans une autre étude un retour à la normale 2 semaines après l'arrêt de l'exposition et elle n'apparaît pas, pour eux, comme un signe d'hépatotoxicité.

Des études expérimentales réalisées par ces auteurs sur des hépatocytes de rat montrent qu'un certain nombre de solvants chlorés interfèrent avec le transport des acides biliaires de manière réversible et dose-dépendante. Les acides biliaires totaux sont également augmentés chez les sujets ayant une consommation excessive d'alcool.

L'ensemble de ces études ne permet donc pas de dire si cette augmentation des acides biliaires est le reflet d'une exposition aux solvants ou s'il s'agit d'un test sensible permettant de déceler précocement une atteinte hépatique chez des sujets exposés à de faibles doses de solvants. Sa spécificité n'est pas mise en évidence par ces études.

Tomei et al. (157), en 1999, rapportent une étude exposés-non exposés concernant des cordonniers, le secteur de la chaussure étant fortement utilisateur de mélanges de solvants. Il s'agit de 33 artisans exposés au même mélange de solvants par l'intermédiaire d'une colle utilisée dans le travail (9,8 % acétone ; 30,2 % 1-hexane ; 27 % C6 isomère hexane ; 11,1 % acétate d'éthyle ; 18,9 % méthyléthylcétone ; 3 % toluène) ; le groupe témoin étant constitué de 61 personnes. Ont été réalisés un examen clinique et une étude de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, GGT, Bilirubine totale et conjuguée). Les ALAT et les ASAT, les GGT et la bilirubine conjuguée sont supérieures en moyenne de manière significative chez les personnes exposées. Le nombre de sujets ayant des valeurs d'ASAT et d'ALAT supérieures à la normale est significativement plus élevé chez les exposés. Le ratio ALAT/ASAT est $>$ à 1 chez les personnes exposées (avec une moyenne de 1,5), non en faveur d'une consommation excessive d'alcool chez ces sujets. Par contre, aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été retrouvée pour la bilirubine totale et les GGT. Cette étude suggère que l'exposition à un mélange de solvants semble avoir un effet hépatique même chez des sujets asymptomatiques, plutôt de type cytotoxique avec une possible stéatose. Un contrôle périodique du bilan hépatique est recommandé et notamment du ratio ALAT/ASAT dans la surveillance des cordonniers, même lorsque les prélèvements atmosphériques montrent un respect des valeurs limites d'exposition.

L'importance d'étudier de façon précise la consommation d'alcool dans les études est soulignée par un certain nombre d'auteurs, car il s'agit d'un facteur de confusion majeur.

Ainsi, l'étude de Upfal, en 1992 (163), a montré une augmentation significative de l'incidence des anomalies du bilan hépatique chez des techniciens en maintenance de composants électroniques confrontés à des mélanges de solvants par rapport aux autres salariés d'une même entreprise. Or, c'est dans cette population que la

consommation d'alcool était la plus importante. Bien que les biais dans cette étude soient importants, elle suggère les rôles indépendants et/ou interactifs des expositions professionnelles aux solvants et de la prise d'alcool.

L'étude de Rees en 1993 (132) a porté sur 89 fabricants de peintures Sud Africains exposés à des mélanges de solvants avec des durées d'exposition variables et des niveaux d'exposition généralement faibles. L'augmentation d'au moins une enzyme hépatique par rapport à la normale a été retrouvée chez 65% des salariés, une augmentation des GGT étant observée chez 40% des sujets et une augmentation des ASAT chez 52%, et ce de façon plus importante dans le groupe le plus exposé. Toutefois, les personnes les plus exposées semblaient être les plus consommatrices d'alcool, et on peut se demander si les « gros buveurs » ne seraient pas dans les postes les plus pollués. Un ajustement prenant en compte la consommation d'alcool et le BMI a éliminé les différences observées précédemment. Dans ce cas, il n'y a pas eu de démonstration d'un effet hépatique des solvants, l'alcool était à l'origine des anomalies observées.

Nasterlack et al., en 1994 (111), ont réalisé deux études transversales pour évaluer les effets d'une exposition chronique aux solvants sur les enzymes hépatiques. La première en 1987 a porté sur 141 peintres et la seconde en 1991 sur 170. Soixante-dix-sept salariés ont participé aux 2 études et les auteurs rapportent les résultats concernant 33 salariés. La durée d'exposition aux solvants allait de 2 mois à 22,5 ans. Les solvants étaient variés : acétone, éthylacétate, méthyléthylcétone, white spirits, toluène, xylène, trichloréthylène. Ont été dosés les ALAT, les ASAT et les GGT. Il n'a pas été montré d'effet dose-réponse entre l'exposition aux solvants et l'activité des enzymes hépatiques. Le seul facteur jouant un rôle dans l'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques dans cette étude, est la consommation d'alcool. Des études allemandes également négatives sont citées dans cet article.

Dans les années 80, des études histologiques faites chez des patients exposés aux solvants ont montré des stéatoses hépatiques. Mais, le problème de ces études anciennes, est l'absence de comparaison à des témoins.

Ainsi, Sotaniemi et al., en 1982, ont étudié 23 personnes (15 ouvriers de l'industrie chimique et 8 peintres) suspects d'hépatopathies professionnelles exposées

aux solvants avec une augmentation des transaminases entre 2 et 4 fois la normale régressant en 3 à 6 semaines à l'arrêt de l'exposition. Différentes atteintes histologiques étaient observées dont une stéatose (144).

De même, Dossing, en 1983 (40), dans une étude sur 156 patients hospitalisés pour suspicion d'intoxication aux solvants a trouvé 13 patients, dont 10 peintres en bâtiment qui avaient une élévation de transaminases possiblement liés aux solvants. Une stéatose était observée dans 11 cas, et dans 6 cas, un élargissement des espaces portes et une fibrose portale. Une nécrose était retrouvée dans 7 cas récemment exposés aux solvants. Les patients ayant un diabète et un surpoids avait été exclus et la consommation d'alcool pris en compte.

Guzelian et al. (68), en 1988, ont étudié 289 peintres surtout exposés au toluène et a identifié 8 d'entre eux avec des anomalies persistantes du bilan hépatique, non obèses ou diabétiques, et sans consommation excessive d'alcool ou de prise médicamenteuse. Une stéatose centrolobulaire a été observée dans tous les cas à la biopsie hépatique.

Des études plus récentes ont relancé l'intérêt d'étudier les expositions professionnelles lors de la survenue d'une stéatose hépatique, et en particulier d'une stéato-hépatite non alcoolique.

Ainsi, Lundqvist et al. (99), en 1999, ont rapporté les résultats d'une étude cas-témoins portant sur 30 hommes âgés de 20 à 59 ans, chez lesquels une stéatose hépatique avait été diagnostiquée entre 1982 et 1986. Ils ont été comparés à 120 témoins choisis en population générale. Un questionnaire a été utilisé pour déterminer chez les participants les emplois occupés, les niveaux d'exposition professionnelle et des résultats médicaux afin d'écartier des facteurs confondants éventuels (prise de médicaments hépatotoxiques, alcool...). Les solvants retrouvés étaient divers : hydrocarbures aliphatiques, aromatiques, trichloréthylène... et l'exposition a été classée en 6 catégories selon l'importance de l'exposition, ramenée à 3 classes pour l'analyse. La plupart de sujets ont été exposés plus de 5 ans. En raison de données manquantes, il n'a pas été possible d'ajuster sur la consommation d'alcool et le poids.

Néanmoins, l'étude des données médicales n'a pas permis de penser qu'il y avait des différences entre les cas exposés et les cas non exposés.

Pour les expositions de plus d'un an dans les 15 années précédant le diagnostic, l'OR ajusté sur l'âge était augmenté de façon significative pour la classe d'exposition modérée (OR : 4,3 ; IC :1,2-15) avec un effet dose puisque l'OR était à 7,7 (IC : 1,7-48) pour le groupe le plus exposé aux solvants. Pour les auteurs, ceci est en faveur d'une association causale entre exposition à des solvants organiques.

Cotrim et al. (35), ont étudié une large cohorte de 1500 travailleurs asymptomatiques d'une base pétrochimique au Brésil, exposés à des mélanges de solvants volatiles et chez lesquels ont été recherchées des anomalies au niveau du bilan hépatique. Une biopsie hépatique a été réalisée chez 32 d'entre eux. Des anomalies histologiques évoquant une stéatose hépatique non alcoolique ont été décelées chez 20 sujets : une stéatose micro et macrovésiculaire, un ballonnement des cellules hépatiques, une inflammation portale et intra-acinaire, une fibrose périsinusoïdale. Aucun corps de Mallory n'était présent. Chez 10 personnes non soumises à l'exposition aux solvants pendant une période de 8 à 24 mois, il a été noté une amélioration de leur bilan hépatique et histologique. Dans cette étude, aucun facteur confondant en dehors de l'exposition aux solvants n'était retrouvé, les porteurs d'hépatite virale, buveurs excessifs, personnes obèses, diabétiques, ou ayant une hypertriglycéridémie ayant été écartés.

Du point de vue physiopathologie, les solvants sont métabolisés dans l'organisme par la voie du cytochrome P450, avec production d'un dérivé conjugué hydrosoluble, qui est excrété dans les urines ou dans la bile. La consommation aiguë d'alcool augmente les niveaux sanguins des solvants du fait de compétition dans le métabolisme. Par contre, l'ingestion chronique d'alcool diminue cette concentration en induisant le métabolisme des enzymes. L'effet toxique des mélange des solvants est influencé par l'interaction des différents composants entre eux : les interactions de 2 ou plusieurs solvants pourraient entraîner l'inhibition d'enzymes de détoxification ou bien l'induction et l'augmentation d'activité de systèmes enzymatiques, avec pour conséquence l'amplification des propriétés toxiques d'un ou plusieurs composants du mélange complexe (180).

1.6-Chlorure de vinyle

Chlorure de vinyle :

(Chloroéthylène ; Monochloroéthylène ; Chloroéthène)

Numéro CAS : n°75-01-4

Le chlorure de vinyle est connu pour son hépatotoxicité depuis de nombreuses années. Outre la survenue de fibrose hépatique, l'exposition chronique à cette substance est reconnue cancérogène pour l'homme par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC). Les premiers cas d'angiosarcome du foie d'origine professionnelle ont été rapportés en 1974 par Creeck et Johnson aux Etats-Unis et par Lee et Harry en Grande Bretagne.

Le chlorure de vinyle est utilisé comme monomère dans la fabrication de matières plastiques (polychlorure de vinyle et copolymères). Il intervient aussi comme matière première en synthèse organique (b). Il est utilisé depuis 1940, mais du fait du risque cancérogène, des mesures très strictes de prévention ont été mises en place dans les années 70 dans la majorité des pays industrialisés.

La banque de données CAREX (a), mise à jour en mars 1999, nous permet de donner une estimation du nombre de personnes exposées au chlorure de vinyle sur la période 1990-1993 :

- en Europe : 40.000 salariés
- en France : 8.000 salariés dont :
 - 3.000 dans le secteur de l'industrie chimique
 - 2.000 dans la fabrication de produits en plastique
 - 1.000 dans la fabrication de métaux
 - 500 dans la fabrication de mobilier

Les salariés les plus exposés ont été les salariés travaillant dans les ateliers de polymérisation du chlorure de vinyle, en particulier les dérouteurs d'autoclave.

Chez l'animal, des atteintes hépatiques ont été mises en évidence lors d'expositions aiguës et d'expositions chroniques, avec dégénérescence hépatocellulaire et prolifération de cellules bordant les sinusoides. Les premières

études rapportant les propriétés cancérigènes du chlorure de vinyle chez le rat datent des années 70. Depuis, d'autres études, chez le rat, la souris, le hamster, après ingestion ou inhalation de cette substance, ont montré que le chlorure de vinyle est génotoxique et cancérigène, et était à l'origine de différentes tumeurs, notamment des angiosarcomes et autres tumeurs hépatiques (85).

Cliniquement, les signes hépatiques sont peu spécifiques : hépatomégalie, voire splénomégalie. Au stade ultime, des signes d'hypertension portale liés au développement de la fibrose hépatique peuvent apparaître après plusieurs années d'évolution. Par contre, il existe des atteintes extrahépatiques caractéristiques de l'exposition au chlorure de vinyle comme les acrosyndromes avec phénomènes angioneurotiques et osseux. Des troubles angioneurotiques caractérisés par des atteintes vasculaires et des paresthésies allant jusqu'au syndrome de Raynaud ont été observés chez des décapeurs d'autoclave après quelques mois d'exposition. L'acroostéolyse des phalanges se retrouve plus tardivement. Plus rarement, un syndrome sclérodermiforme s'installe avec présence de complexes immuns circulants.

Le bilan biologique n'est pas spécifique avec possibilité d'augmentation des transaminases, des GGT et existence d'une cholestase. Les perturbations biologiques sont en général tardives. Une étude récente (29) retrouve cependant un risque plus important d'avoir une augmentation des transaminases avec un effet dose-réponse chez des salariés ayant été exposé de façon concomitante au chlorure de vinyle et au dichloroéthylène à des concentrations modérées.

L'échographie hépatique reste un examen de référence pour le dépistage des lésions secondaires à l'exposition au chlorure de vinyle. Elle nécessite un échographiste entraîné. Maroni et al. (103) ont réalisé une étude avec des échographies de 757 salariés ayant travaillé à la production de chlorure de vinyle monomère et de PVC. Une hépatomégalie et une stéatose ont été observées, mais n'ont pas été rapportées à l'exposition au chlorure de vinyle. Par contre, une association a été constatée entre une fibrose périportale et une exposition antérieure au chlorure de vinyle, quand l'exposition était d'au moins 200 ppm. Aucun effet n'était observé pour des expositions inférieures ou égales à 50 ppm. Un lien était également retrouvé avec l'augmentation des GGT. Cette fibrose périportale a été fréquemment observée chez

les sujets ayant un angiosarcome du foie et chez ceux ayant une exposition au chlorure de vinyle supérieure à 200 ppm en l'absence de tout cancer.

L'étude histologique montre initialement une hypertrophie focale des hépatocytes, puis apparaissent des foyers d'hyperplasie et d'hypertrophie mixte des hépatocytes et des cellules endothéliales sinusoidales. La fibrose hépatique est capsulaire et sous-capsulaire et s'associe à une fibrose portale et périlobulaire puis discrète fibrose intralobulaire. Il s'y associe une prolifération des cellules bordantes et de hépatocyte. Les signes précurseurs de l'angiosarcome sont une dilatation focale des sinusoides avec dilatation des cellules bordantes (81).

Des études de cohorte américaines et européennes n'ont pas montré d'augmentation des RRS des maladies chroniques du foie pour les salariés exposés au chlorure de vinyle (81).

L'angiosarcome hépatique est une tumeur extrêmement rare dans la population générale et de pronostic sévère, qui se développe à partir des cellules bordant les sinusoides. Cette tumeur due au chlorure de vinyle représenterait 10% de tous les angiosarcomes, qui eux-mêmes représenteraient 2% de toutes les tumeurs hépatiques primitives dans la population générale. Fin 1985, on comptait 118 angiosarcomes en rapport avec une exposition au chlorure de vinyle monomère à travers le monde. Fin 1993, on en comptait 173 et fin 1998, 197 cas étaient enregistrés (85).

Dans le Programme International sur la Sécurité Chimique (Organisation Mondiale de la Santé), en 1999, il a été estimé par des experts, au vue des publications, que le risque de développer un cancer du foie pour les personnes exposées au chlorure de vinyle était multiplié par 5, le risque principal étant celui de l'angiosarcome avec un risque multiplié par 45, loin devant celui d'hépatocarcinome (85).

Le nombre d'études concernant le rôle cancérigène du chlorure de vinyle pour le foie étant très important, nous ne rapporterons ici que les études les plus récentes.

Dans une étude de cohorte rétrospective sur 25 ans (173), couvrant la période de première exposition, au diagnostic jusqu'au décès des opérateurs, 21 cas de travailleurs

fortement exposés dans une usine de fabrication de PVC, la plupart en tant que dérouteurs d'autoclaves, ont été rapportés. Dix neuf décès étaient dus à une tumeur maligne du foie. Treize étaient atteints d'angiosarcome du foie dont un présentait aussi un carcinome hépatocellulaire. Six présentaient d'autres types de cancers : 1 carcinome hépatocellulaire, 2 hépatocholangiomes, 2 tumeurs hépatiques malignes non précisées, 1 prolifération sarcomateuse des cellules endothéliales hépatiques. Deux sont morts des conséquences d'une hypertension portale et d'une fibrose portale non cirrhotique. Il est à noter que la moyenne de latence entre exposition et manifestation cancéreuse était de 22 ans (12 à 34 ans), avec une latence d'autant plus courte que la première exposition avait eu lieu à un âge jeune (dans l'étude, moins de 27 ans).

Mundt et al. rapportent une mise à jour fin 1995 de la mortalité par cancer d'une cohorte de 10.109 salariés du nord des Etats-Unis ayant travaillé dans l'industrie du chlorure de vinyle entre 1942 et 1972. Les mises à jour précédentes de 1972 et 1982 montraient un excès de mortalité par cancers du foie et des voies biliaires, cet excès étant dû à l'angiosarcome hépatique. Fin 1995, après 23 ans d'arrêt d'exposition, l'excès de mortalité par cancer du foie persiste, alors que la mortalité par cancers toutes causes confondues a diminué de manière significative. Pour les cancers du foie, la mortalité diminue après un pic dans les années 1970 ; mais l'excès retrouvé en 1995 est encore trois fois supérieur au chiffre attendu (RRS : 359 ; IC : 284-446). Une association était retrouvée entre l'âge à la date de la première exposition, l'année de la première exposition et la durée de l'exposition (109).

Ward et al. (170) ont rapporté les résultats d'une étude de cohorte réalisée sur 8 ans et portant sur 12.700 salariés de 4 industries européennes fabriquant du chlorure de vinyle. La mortalité observée, toutes causes confondues, était plus faible que celle attendue. Par contre, la mortalité par cancer était proche de celle attendue. Cinquante trois morts par cancer du foie étaient trouvés antérieurement au démarrage de l'étude, et 18 cancers du foie sont survenus pendant l'étude. Parmi ces cancers, on retrouvait 37 angiosarcomes, 10 carcinomes hépatocellulaires, 24 cancers du foie avec d'autres étiologies ou d'étiologies non identifiées. Pour tous les cancers du foie, les auteurs ont observé un lien avec une exposition importante au chlorure de vinyle, alors qu'il n'a pas été observé de lien entre l'exposition cumulée à cette substance et les autres types

de cancers. Bien que la mortalité par cirrhose soit faible, un lien a été montré avec l'exposition cumulée au chlorure de vinyle.

Wong et al. (176) ont rapporté récemment les résultats d'une étude de cohorte rétrospective incluant 3.293 salariés ayant travaillé dans des sites de polymérisation du chlorure de vinyle pendant au moins un an, entre 1950 et 1992, à Taiwan. Seules les personnes encore en vie en 1985 ont été prises en compte.

Une diminution de la mortalité par maladies chroniques hépatiques et cirrhose est observée, ceci probablement en rapport avec l'effet «travailleur sain». L'étude retrouve un excès de mortalité par cancer du foie chez ces salariés par rapport à la population générale, la majorité de ces cancers étant des hépatocarcinomes. Il n'a été observé aucun cas d'angiosarcome du foie.

La durée de l'exposition n'apparaît pas être un déterminant significatif dans l'augmentation de mortalité par cancer du foie. Une des explications est qu'il peut exister un turn-over plus important chez les personnes les plus exposées. La mortalité par cancer du foie paraît être inversement associée à l'âge de la première exposition, le risque de cancer hépatique augmentant chez les personnes exposées pour la première fois avant 30 ans, en particulier pour les salariés ayant débuté leur emploi avant 1970.

Cette étude ne retrouve aucun décès par angiosarcome, probablement du fait du niveau d'exposition des salariés plus faible que celui des travailleurs occidentaux. Le travail du PVC a commencé à Taiwan 20 ou 30 ans après les pays occidentaux. Cependant, un facteur confondant persiste dans ce travail. En effet, l'hépatite virale B est la principale cause de cancer du foie dans cette région. Peut-être l'excès de mortalité par cancer hépatique observé est-il en rapport avec ce virus ? Des investigations supplémentaires sont nécessaires afin d'étudier l'interaction synergique éventuelle entre exposition au chlorure de vinyle et virus de l'hépatite B dans le développement de cancer du foie. De plus, l'étude histologique des cancers du foie n'est pas habituelle à Taiwan, ce qui peut expliquer l'absence de diagnostic d'angiosarcomes du foie.

Wong et al., en 2003 (177), ont étudié l'interaction entre exposition au chlorure de vinyle et infection par le virus de l'hépatite B, lors de la survenue de cancers du foie. Sur une cohorte de 4.096 salariés travaillant dans 6 usines de polymérisation du PVC, 18 personnes atteintes de cancer du foie et 68 personnes témoins ont été

sélectionnées et appariées en fonction de l'âge et de la zone géographique d'emploi.

Il a été observé que le risque d'avoir un cancer du foie était multiplié par 4 chez les sujets AgHBs négatif ayant un passé de nettoyage de cuve de chlorure de vinyle (IC : 0,2-69,1). Les porteurs d'AgHBs sans passé de travail au contact du chlorure de vinyle avaient un risque de développer un cancer du foie multiplié par 25.7 (IC : 2,9-229,4). Le risque le plus important de développer un cancer du foie était retrouvé dans la population porteuse d'AgHBs et ayant travaillé au nettoyage des cuves de chlorure de vinyle. Pour les auteurs, il existe une interaction significative ($p < 0,01$) entre l'exposition professionnelle au chlorure de vinyle et l'infection par l'hépatite B qui augmente le risque de cancers du foie.

La morbidité par cancer du foie et cirrhose a été étudiée chez 2.224 salariés exposés au chlorure de vinyle de 5 usines de fabrication de PVC (polychlorure de vinyle). Cette étude s'est faite par le recueil des cas admis à l'hôpital. Ainsi, 1.058 personnes de cette cohorte ont été hospitalisées pendant la période d'étude. Après ajustement sur l'âge au moment de la survenue de la maladie, les salariés exposés avaient un risque augmenté significativement d'hospitalisation pour cancer du foie (OR de morbidité : 4,5-5,6) et de cirrhose (OR de morbidité : 1,7-2,1) par rapport à la population de référence. Huit cancers ont été ainsi retrouvés et 4 autres étaient notifiés sur les registres du cancer. L'exposition de ces cas était importante, d'une durée de 5 à 30 ans et avec une latence d'environ 20 ans depuis le début de l'exposition. Par contre, il existait un nombre important de porteurs d'un marqueur du virus B et 4 étaient porteurs de l'Ag HBs. Le rôle synergique du virus B et de l'exposition chimique est envisagé par les auteurs (44).

Le gène suppresseur de tumeur p53 est le siège d'une mutation dans un grand nombre de tumeurs cancéreuses dont l'angiosarcome du foie. Trivers et al., en 1995, ont rapporté les résultats d'une étude dans laquelle ont été réalisés des dosages de l'anticorps anti-p53 dans le sérum de personnes exposées au chlorure de vinyle dont certaines étaient atteintes d'angiosarcomes du foie. Cent quarante huit prélèvements de sérum provenant de 92 personnes exposées, dont 15 porteuses d'angiosarcomes, ont été analysés. Le dosage d'anticorps anti-p53 dans le sérum était positif chez 9 sujets, dont 5 étaient porteurs d'un angiosarcome. Sur ces 5 sujets précités : un a présenté un test positif environ 10 ans avant l'apparition de son angiosarcome, un 4

mois avant et ensuite peu après le diagnostic et les 3 autres, au moment du diagnostic ou peu après. Les auteurs concluent que le dosage des anticorps anti-p53 dans le sérum peut être détecté avant le diagnostic clinique de certaines tumeurs comme l'angiosarcome et peut donc être utile pour identifier les individus à risque élevé de cancer (159).

Afin de voir la place de l'exposition au chlorure de vinyle dans la survenue d'un carcinome hépatocellulaire, moins classique, Weihrauch et al. (172), ont étudié la mutation du gène p53 chez 18 personnes ayant un carcinome hépatocellulaire et ayant été exposés au chlorure de vinyle. Aucun n'avait d'autre facteur de risque de cancer du foie. Trois patients avaient de plus une cirrhose. Une mutation du gène p53 a été observée chez 11 patients. Des lésions histologiques péri-tumorales confirmaient l'atteinte liée au chlorure de vinyle.

Le temps de latence entre l'exposition au chlorure de vinyle monomère et l'apparition d'un angiosarcome est très long. Ceci justifie la surveillance post professionnelle des travailleurs ayant été exposés à cette substance.

Fontana et al. ont cherché à définir l'intérêt des différents examens complémentaires et ont retenu :

- le bilan hépatique avec le dosage des GGT, non spécifique mais d'élévation précoce ; le dosage des transaminases, ASAT/ALAT > 1 pouvant être un argument de diagnostic différentiel vis-à-vis de la consommation excessive d'alcool ; le dosage des phosphatases alcalines à la recherche d'une cholestase (l'angiosarcome pouvant entraîner cytolysse ou cholestase).

- l'échographie recherchant des anomalies d'échostructure évoquant une fibrose (aspect hyper-échogène diffus avec hyperéchogénicité des espaces portes), l'augmentation du diamètre de la veine porte (hypertension portale si diamètre > 15mm) et une atteinte focalisée hyper-échogène (si image unique et < à 3cm, il s'agit le plus souvent d'un hémangiome bénin). En pratique, la mesure du calibre de la veine porte n'est pas exploitable, car il y a trop de variations d'un examen à un autre. La stéatose est d'appréciation subjective et non spécifique. Une tomодensitométrie est conseillée par les auteurs lors de l'observation d'un aspect hétérogène. Dans ce type de surveillance, les auteurs préconisent de ne retenir que des anomalies focales (stéatose focale, angiome, zone hypo ou hyper-échogène...) et les nettes variations de mesures.

Les auteurs mettent l'accent sur la nécessité de mettre au point et d'évaluer de nouveaux biomarqueurs précoces de la cancérogenèse (54).

Un suivi post professionnel a été mis en place, relevant du décret du 26 mars 1993 sur la surveillance post professionnelle des sujets ayant été exposés à des agents cancérogènes. Ce suivi est pris en charge par un fond spécial (Fond d'action sanitaire et sociale). La surveillance, effectuée par le médecin traitant, consiste en un examen clinique, ainsi qu'un dosage des transaminases et une échographie de l'étage sus-mésocolique tous les 2 ans. Le suivi est organisé, dans certains cas, par les entreprises elles-mêmes.

Concernant la physiopathologie, le chlorure de vinyle agit comme un carcinogène génotoxique. Après son activation métabolique en oxyde de chloroéthylène (et chloracétaldéhyde) par le cytochrome P450 (CYP2E1), il exerce des effets génotoxiques (mutations génétiques et aberrations chromosomiques : les substitutions de paires de bases semblent être les plus fréquentes) (85).

Le tableau de maladie professionnelle n°52 du régime général (cf. annexes) est consacré aux affections provoquées par le chlorure de vinyle monomère. Y figurent l'angiosarcome et le syndrome d'hypertension portale (soit avec varices œsophagiennes, splénomégalie et thrombocytopénie, soit avec fibrose ou dysplasie des cellules endothéliales). Le délai de prise en charge est de 30 ans, étant donné la latence entre exposition et apparition des signes cliniques.

1.7-Métaux

Arsenic :**Numéro CAS : n° 033-001-00****Composés de l'arsenic :****Numéro CAS : n° 033-002-00**

Ce chapitre concerne l'arsenic et ses composés minéraux, trivalents (trichlorure d'arsenic, arsénite de sodium, arsénite de cuivre) et pentavalents (anhydride arsénique, arséniate de calcium). L'arsenic organique est non toxique.

L'arsenic a été utilisé dans le secteur agricole pendant longtemps. Depuis l'avènement des pesticides organochlorés et organophosphorés, l'emploi d'arsenic comme insecticide a diminué, mais l'utilisation de préparations arsenicales comme herbicides subsiste (92). L'arsénite de sodium destiné au traitement de la vigne n'est plus autorisé en France depuis novembre 2001, en raison de son classement comme cancérogène de catégorie 1 par le Centre International de Recherche sur le Cancer (cancers cutanés et broncho-pulmonaires surtout). Les arséniates de chaux et de plomb utilisés autrefois comme insecticides en viticulture et pour la culture de la pomme de terre sont interdits depuis 1971. Dans certains pays, l'anhydride arsénique est encore largement utilisé pour le traitement du bois, employé conjointement à des oxydes de cuivre et de chrome (149).

On le retrouve dans des applications industrielles comme l'industrie des colorants. Il sert de pigment pour des émaux, des peintures, des verres. Il est employé en alliage avec d'autres métaux. Il existe sous forme de dérivés dans l'industrie électronique (par exemple : arséniure de gallium) et aussi dans la fabrication de semi-conducteurs (9, 92).

L'exposition à l'arsenic a lieu lors du raffinage de minerais (cuivre, plomb, zinc, cobalt) où l'arsenic est présent comme impureté. On le retrouve aussi comme impureté de l'étain et de l'or (9). Les travailleurs les plus exposés sont ceux qui assurent l'extraction et le traitement de ces minerais. L'exposition est également possible lors de l'empaillage des animaux, en tannerie, en mégisserie et lors de certains travaux de l'industrie du verre (92).

La liqueur de Fowler, qui est de l'arsénite de potassium, a été utilisée en France jusqu'en 1970 dans le traitement du psoriasis et de la syphilis (92). Le trioxyde

d'arsenic est utilisé actuellement aux Etats-Unis pour le traitement de leucémies aiguës promyélocyaires (70). En Inde, l'arsenic est utilisé pour ses vertus aphrodisiaques.

Par la banque de données CAREX (a), nous pouvons donner une estimation du nombre de salariés exposés à l'arsenic et à ses composés minéraux.

1990-1993 : Europe : 148. 000 salariés

1990-1993 : France : 26.000 dont notamment :

6.000 dans l'industrie des métaux non ferreux

4.600 dans le secteur de l'agriculture

2.500 dans le secteur de la construction

1.700 dans les fabriques de verre et de produits en verre

1.400 dans le milieu médical, dentaire et vétérinaire

600 dans l'industrie du fer et de l'acier

L'arsenic en intoxication aiguë chez l'animal provoque des cytolyses hépatiques (23). Une fibrose hépatique entraînant une hypertension portale mais n'évoluant pas vers la cirrhose a été observée lors d'intoxication chronique chez des souris (138). En ce qui concerne la cancérogénèse, son étude est rendue difficile du fait de l'absence de modèle animal validé et reproductible (121).

Les intoxications aiguës par l'arsenic sont le fait d'ingestions, soit accidentelles, soit criminelles, de dérivés de l'arsenic. L'atteinte hépatique de type cytolytique y est le plus souvent modérée et survient dans le cadre d'une atteinte multiviscérale avec troubles digestifs sévères, insuffisance rénale, et encéphalopathie. Il s'agit d'une cytotoxicité directe sur les cellules hépatiques (9). Une augmentation de l'activité mitotique hépatique à la biopsie de foie pourrait être un élément de bonne valeur diagnostique (16). En cas de survie, ont été décrites une dermite exfoliatrice et une polynévrite sensitivomotrice douloureuse.

Les intoxications chroniques professionnelles par l'arsenic ne sont que très exceptionnellement observées du fait de la prévention mise en place. La plupart des données actuelles concernent les expositions d'origine environnementale, par

consommation d'eau contaminée par des dérivés de l'arsenic ou lors de traitement par la liqueur de Fowler.

L'apparition des lésions peut se faire jusqu'à 20 ou 30 ans après l'intoxication, avec en particulier une atteinte cutané-muqueuse, neurologique, hématologique, cardio-vasculaire et la possibilité de survenue de cancers cutanés ou pulmonaires (93). Des cas de fibroses avec hypertension portale ont été décrits lors d'arsenicisme hydrique, chez des patients traités par la liqueur de Fowler, et du point de vue professionnel, chez des viticulteurs de Moselle. Chez ces derniers, il n'a pas pu être déterminé la part qui revenait à la consommation d'alcool (149).

Nevens et al., en 1990 (114), ont décrit les cas de 8 patients ayant reçu de la solution de Fowler et qui ont développé une hypertension portale non cirrhotique. Viudez, en 2000, a également rapporté un cas d'hypertension portale de type présinusoidale chez un patient ayant reçu pendant 5 ans de la liqueur de Fowler (168).

Dans un cas d'intoxication arsenicale sévère non professionnelle chronique, Labadie et al. (89) ont rapporté une maladie veino-occlusive avec dilatation sinusoidale qui fut suivie d'une fibrose périnusoidale.

Guha Mazumder, en 2001 (67), a réalisé une étude en Inde portant sur 248 personnes exposées de manière chronique à l'arsenic, par le biais d'une consommation usuelle d'eau contaminée. Une hépatomégalie était retrouvée chez 190 personnes (soit 76,6% de l'effectif), une ascite chez 5 sujets et des varices oesophagiennes dans 5 cas. Une biopsie hépatique a pu être réalisée chez 69 personnes. La lésion prédominante était la fibrose portale chez 63 sujets (91,3%), le plus souvent modérée. Deux cas de cirrhose étaient observés, mais les patients étaient porteurs du virus de l'hépatite B. Dans 5,8% des cas, la biopsie hépatique était normale.

En ce qui concerne la physiopathologie, les phénomènes conduisant à la fibrose sont mal connus. Santra et al. (138) ont montré chez la souris, après 6 mois d'intoxication par l'arsenic, une diminution du glutathion, de la glucose-6-phosphatase deshydrogénase et de la glutathion peroxydase, ainsi qu'une augmentation de la peroxydation lipidique. D'autres défenses antioxydantes enzymatiques sont réduites à 9 mois (activité de la catalase hépatique), à 12 et à 15 mois (activités de la glutathion-

S-transferase et de la glutathion reductase). Quant à l'histologie, elle met en évidence une fibrose après 15 mois d'exposition. L'étude suggère qu'une perturbation initiale des enzymes impliquées dans le système de défense antioxydant résulte de la réduction du contenu hépatique en glutathion et de lésions de la membrane hépatocellulaire causées par la peroxydation lipidique. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour savoir si les lésions hépatocellulaires et la fibrose hépatique consécutive (ce qui a été observé dans cette étude) sont dues uniquement aux lésions membranaires ou si intervient également une dégradation additionnelle due à une protéine cellulaire induite par le stress oxydatif.

Les composés trivalents de l'arsenic sont à l'origine d'angiosarcomes du foie (70). Ceux-ci n'ont été observés qu'après traitement à la liqueur de Fowler. Le délai de survenue est de l'ordre de 20 à 30 ans. Un suivi post-professionnel est prévu par les textes tous les 2 ans avec réalisation d'une échographie hépatique.

Les mécanismes de cancérogenèse sont mal connus. Des processus de détoxication par le biais des méthylations de l'arsenic lors de son métabolisme pourraient jouer un rôle, de même qu'une induction du stress oxydatif et une déplétion en glutathion (58). D'autres facteurs semblent intervenir en cas d'arsenicisme hydrique (co-contaminants, malnutrition...).

Sont pris en charge comme maladie professionnelle indemnisable : l'intoxication aiguë avec syndrome de cytolysé hépatique et les angiosarcomes du foie (tableau n°20 pour le régime général et n°10 pour le régime agricole) (cf. annexes).

Plomb :

Le plomb était traditionnellement utilisé dans le secteur de l'imprimerie. De nouvelles applications existent comme pigments et stabilisants de certaines matières plastiques. On le trouve dans le secteur de la métallurgie, chez les récupérateurs d'accumulateurs au plomb ou de vieux métaux, lors du découpage au chalumeau de tôles (vieilles peintures au plomb) ainsi que chez les soudeurs à l'étain (fumées plombifères). Il sert à la fabrication d'émaux et de peinture anti-rouille. On le retrouve également dans l'industrie de la construction et dans la fabrication de munitions, d'insecticides, de barrières anti-bruit et anti-vibration et d'écrans anti-radiation ainsi que dans l'industrie automobile (polissage des soudures). (b, 92).

Par la banque de données CAREX (a), nous pouvons donner une estimation du nombre de salariés exposés au plomb et à ses composés.

1990-1993 : Europe : 1.450.000 salariés

1990-1993 : France : 136.000 dont notamment :

14.500 dans le secteur de la construction

11.600 dans le secteur de l'industrie chimique

7.000 dans l'industrie des produits plastiques

6.500 dans la fabrication de produits métalliques

5.000 dans le secteur des poteries et faïences

4.000 dans le secteur de l'imprimerie

Chez l'animal (cobaye), les hépatites aiguës sont le fait d'intoxications exclusivement aiguës (37).

Chez l'homme, les observations d'atteinte hépatique liée à l'intoxication au plomb sont très rares, du fait des mesures de prévention prises. Elles sont pour la majorité anciennes.

Ainsi, en 1984, Carton et al. ont décrit 10 cas d'atteintes hépatiques parmi 134 personnes ayant eu une intoxication aiguë aux sels de plomb par ingestion de pain contaminé (37).

En 1995, a été rapporté un cas d'hépatite aiguë cytolytique au cours d'un saturnisme. Il s'agissait d'un homme de 27 ans, sans antécédents, ayant été exposé au

plomb pendant un mois, lors de la fabrication artisanale de soldats avec des opérations d'ébarbage, de limage, de moulage avec procédure de fonte du plomb dans des locaux dépourvus de ventilation. Il présentait des douleurs abdominales et une fièvre qui ont conduit à une appendicectomie. Le bilan hépatique était perturbé avec une augmentation des transaminases : ASAT à 6 fois la normale et ALAT à 14 fois la normale. Quinze jours après, devant la réapparition des symptômes, un bilan exhaustif sérologique a été réalisé (hépatites A, B, C, Epstein Barr, CMV, Herpes, leptospirose...) et s'est avéré négatif. L'imagerie (échographie et examen tomodensitométrique) et l'histologie hépatique étaient sans particularité. Un nouveau bilan hépatique a montré une diminution des ALAT à 3 fois la normale. Le dosage de la plombémie à 629 µg/L a permis de poser le diagnostic de saturnisme (37).

Généralement, le délai d'apparition des symptômes après exposition au plomb est de 2 jours à 2 mois. L'atteinte hépatique serait dose-dépendante. La normalisation du bilan hépatique survient le plus souvent avant le début du traitement, mais la chélation pourrait réduire la durée d'évolution de l'hépatite. L'atteinte histologique n'est pas spécifique (37).

La physiopathologie est incertaine : le plomb serait à l'origine de lésions mitochondriales, avec blocage de la phosphorylation oxydative et du cycle de Krebs, et de perturbations vasculaires hépatiques (37).

Cuivre – Béryllium :

L'exposition aux métaux peut donner un tableau clinique proche de la sarcoïdose avec une granulomatose dont la localisation peut être hépatique comme, par exemple, avec le cuivre ou le béryllium. Des granulomes hépatiques ont ainsi été observés dans le foie de vignerons ayant utilisé de la bouillie bordelaise (115).

1.8-Divers

Diphényle :**(Biphényle ; Phénylbenzène)****Numéro CAS : n°92-52-4**

Le diphényle est une substance utilisée en synthèse organique pour la fabrication de dérivés chlorés, nitrés et aminés. Il sert à la préparation de fluides échangeurs de chaleur. Comme antifongique, il est un conservateur des agrumes. C'est aussi un adjuvant de teinture pour les fibres polyester (b). Le diphényle est un produit considéré comme modérément toxique. Il est normalement interdit d'utilisation comme additif dans l'industrie alimentaire (25).

Concernant la toxicité aiguë chez l'animal, une congestion viscérale, des lésions du foie à type de dégénérescence cellulaire, ainsi que des lésions des reins, du cœur et des poumons ont été observées chez le rat et le lapin. Une atteinte hépatique dégénérative apparaît suite à une absorption chronique per os. Par inhalation, un effet toxique survient chez le rat (b).

En 1973, Hakkinen et al.(69) ont décrit quelques cas d'intoxications graves chez des travailleurs exposés au cours de la production de papier imprégné de cette substance. Chez 33 travailleurs, 10 présentaient une augmentation des transaminases avec des symptômes digestifs. Sur les 9 d'entre eux hospitalisés, 4 présentaient des anomalies histologiques de type « atrophie jaune aiguë du foie ». Concernant ces 4 cas, l'un est décédé, le second présentait une fibrose hépatique avec cirrhose et les 2 derniers présentaient une stéatose.

En 1993, Wu et al. (179) ont étudié les tests hépatiques de 80 travailleurs exposés à un mélange de diphényle et de diphényle éther dans une entreprise de fabrication de polyamide, et ils les ont comparés à ceux de 163 salariés non exposés. Les valeurs moyennes des ALAT, GGT et phosphatases alcalines étaient augmentées de façon significative dans le groupe exposé. En régression linéaire multiple, l'exposition au diphényle s'est avérée être un facteur important d'augmentation de ces marqueurs hépatiques.

Plus récemment, Carella et al., en 1994, ont décrit le cas d'une femme de 46 ans travaillant à l'emballage d'agrumes avec du papier imprégné de diphényle. Il s'agissait d'un cas d'hépatite persistante chronique réversible à l'arrêt de l'exposition. Après 25 ans de travail, sont apparues une asthénie ainsi qu'une élévation des transaminases à 2 fois la normale. On ne détectait chez elle aucun antécédent de consommation excessive d'alcool ou de drogue, ni de traitement hépatotoxique, et les marqueurs d'hépatites B et C étaient négatifs. La biopsie hépatique réalisée était évocatrice d'une hépatite persistante chronique montrant un infiltrat inflammatoire polymorphe avec des éosinophiles dans les régions portales et lobulaires. Un retour à l'état normal sur le plan clinique et biologique a été observé après l'arrêt du travail. Les voies d'exposition étaient vraisemblablement cutanée et digestive (25).

5-nitro-*o*-toluidine :

(2-amino-4-nitrotoluene ; 4-nitro-2-aminotoluene ; 6-méthyl-3-nitroaniline ; 2-méthyl-5-nitroaniline ; 5-nitro-2-méthylaniline ; *p*-nitro-*o*-toluidine)

Numéro CAS : n°99-55-8

Le 5-nitro-*o*-toluidine est une amine aromatique. Il est utilisé comme colorant de teintures rouges (140).

Un article récent de Shimizu et al. (140) traite de son hépatotoxicité chez l'homme, jusque là très peu étudiée. Trois salariés sur 15 travaillant dans le même secteur d'une usine utilisant le 5-nitro-*o*-toluidine pour la production de teintures pour cheveux ont été hospitalisés en 1998 pour une atteinte hépatique. Ils présentaient des symptômes hépatiques (douleur hépatique, asthénie, anorexie...) ainsi qu'une augmentation des transaminases. Une cholestase était également notée dans 2 cas. Les biopsies hépatiques réalisées ont montré une accumulation céroïde dans les cellules de Kupffer (résultat de la phagocytose de débris d'hépatocytes nécrosés) et une nécrose focale. Dans un cas, une stéatose et une fibrose modérée ont été retrouvées dont l'origine reste inconnue. Le bilan hépatique est revenu à la normale, après arrêt de l'exposition.

Suspectant un lien entre cette atteinte hépatique mixte et les conditions de travail, les auteurs ont étudié chez l'ensemble des 15 salariés le travail effectué, les substances manipulées et l'état clinique et biologique. La principale opération de travail consistait à mélanger 2 types de substances : du 5-nitro-*o*-toluidine en poudre avec de l'acide nitrosyle sulfurique. Les salariés étaient munis d'équipements de protection individuelle (masques, gants, lunettes...). Par contre, aucune protection collective à type de filtration de l'air des locaux n'était mise en place. Au cours des opérations de mélange, un nuage de poudre était bien visible dans l'atelier. Pendant de courtes pauses durant lesquelles l'accès à cette zone de travail n'était d'ailleurs pas interdit, et où la poudre aérienne était moins visible, les salariés desserraient fréquemment leur équipement de protection respiratoire peu confortable. Il semble que la contamination se soit faite par ce biais. Cependant, aucune mesure atmosphérique n'a été réalisée. Sur les 15 personnes étudiées, 7 présentaient une augmentation des

transaminases. Aucun autre facteur hépatotoxique n'a été retrouvé, en dehors du 5-nitro-o-toluidine. Le risque d'atteinte hépatique en cas de contact avec cette substance semble être dose-dépendant. En effet, sur les personnes présentant une atteinte hépatique, 6 avaient manipulé la substance 12 à 20 fois, la 7^{ème} 3 fois. Chez les 8 autres personnes sans atteinte hépatique, on ne trouvait qu'1 à 2 manipulations (les manipulations durant en moyenne 4 à 5 heures).

Cette observation s'ajoute aux cas précédemment décrits au Japon. En 1946, 6 personnes sont décédées d'une défaillance hépatique aiguë après ingestion de cette substance sous forme d'édulcorant (2 autres personnes ont survécu, probablement parce que les quantités ingérées étaient minimales). L'histologie montrait une nécrose centrolobulaire et une thrombose avec dommages des cellules endothéliales. En 1976, est survenu un cas d'intoxication professionnelle par absorption cutanée, avec une hépatite fulminante après 3 mois d'exposition.

Le mécanisme hépatotoxique n'est pas connu.

Hydroquinone :**(1,4-benzènediol ; p-dihydroxybenzène)****Numéro CAS : n°123-31-9**

L'hydroquinone est un constituant de révélateur pour photographie noir et blanc. L'hydroquinone est utilisée en tant qu'inhibiteur de polymérisation pour monomères acryliques et vinyliques et comme anti-oxydant pour les caoutchoucs, les huiles, les graisses et les peintures. C'est aussi un intermédiaire en synthèse organique pour la préparation de produits pharmaceutiques (bactériostatiques, antimétabolites...) et d'anti-oxydants à usage industriel ou alimentaire (b).

Cette substance, qui n'est pas connue pour être hépatotoxique, a fait l'objet d'une publication par Nowak et al., en 1995 (119), où est décrite une hépatite cytolytique survenue chez un jeune homme de 34 ans exposé à du glutaraldéhyde et de l'hydroquinone, dans la chambre noire du service de radiologie où il travaillait. Le glutaraldéhyde n'étant pas hépatotoxique et étant donné les résultats négatifs du reste du bilan étiologique, l'hépatite a été considérée comme étant due à l'exposition à l'hydroquinone. La biopsie hépatique était compatible avec le diagnostic d'hépatite toxique : des cellules de Kupffer prédominantes, des lymphocytes, des histiocytes et quelques éosinophiles, un polymorphisme nucléaire et quelques hépatocytes nécrotiques. Sur le plan biologique, un retour à la normale du bilan hépatique a été observé au bout de 7 mois.

Cette publication n'a pas été confirmée par d'autres observations venant étayer la possible hépatotoxicité de cette substance. Néanmoins, l'INRS recommande d'éviter les vapeurs et les poussières susceptibles d'être inhalées et préconise un suivi des transaminases des salariés exposés (b).

Tétrahydrofurane :**(THF)**

Numéro CAS : n°109-99-9

Le tétrahydrofurane est un solvant pour résines et matières plastiques, qui a fait l'objet d'une seule observation. Garnier et al., en 1989 (57), ont décrit le cas de deux plombiers, chez lesquels, après une intoxication aiguë à cette substance par l'intermédiaire d'une colle, était apparue une cytolysse hépatique modérée d'évolution favorable. Aucun nouveau cas n'a été publié à notre connaissance.

Nitrosamines :

Les nitrosamines et en particulier la diméthylnitrosamine est une substance hépatotoxique qui peut produire des tumeurs surtout hépatiques et rénales (92). Les observations humaines sont exceptionnelles (33).

En expérimentation animale, certaines nitrosamines sont utilisées pour induire des cirrhoses hépatiques.

Dans une étude de cohorte portant sur 2.875 femmes, ayant travaillé au moins un an dans le secteur du caoutchouc, notamment à la fabrication de pneus, entre les années 1976 et 1991, un excès de décès par cirrhose non alcoolique a été retrouvé chez ces salariées (146). Les 10 décès observés par cirrhose non alcoolique concernaient tous des personnes qui travaillaient à la production de gomme et les risques augmentaient avec la durée d'emploi dans ce secteur. Les auteurs considèrent que l'exposition aux nitrosamines est un facteur de risque plausible pour expliquer l'excès de mortalité observé.

Trinitrotoluène :

Parmi les manifestations toxicologiques rapportées dans le passé, suite à l'exposition excessive au trinitrotoluène, surtout dans l'industrie des munitions, on retrouve une hépatite toxique. Il est possible que le foie soit le premier organe lésé en cas d'exposition massive (92).

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'observation récente d'atteinte hépatique en lien avec une exposition au trinitrotoluène.

2- Produits utilisés en milieu agricole

Paraquat :**(1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridylium ; 1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridilium)**

Numéro CAS : N°4685-14-7

Le paraquat est un herbicide de contact largement utilisé en agriculture. Sa toxicité, en particulier respiratoire, a conduit à la mise en place de mesures de prévention en France : limitation de la concentration active dans les produits et addition d'un émétisant et d'un répulsif.

L'intoxication aiguë, qui est le plus souvent due à l'ingestion volontaire ou accidentelle de cette substance, est souvent mortelle. Elle entraîne une atteinte du tube digestif, une nécrose tubulaire rénale et surtout une fibrose pulmonaire extensive, souvent à l'origine du décès dans les semaines qui suivent l'ingestion (55). Une intoxication aiguë peut également survenir lors d'inhalation ou par absorption cutanée du produit. L'atteinte hépatique apparaît modérée à type généralement de cytolyse, comme cela est décrit par Erickson et al. (48). En 1997, un homme de 71 ans, a ingéré du paraquat dans un but suicidaire. L'atteinte initiale était respiratoire et rénale et il existait une atteinte hépatique avec augmentation modérée des transaminases (ASAT à 105 UI/L, ALAT à 190 UI/L) et phosphatases alcalines à 225 UI/L. Il est décédé une semaine après.

En 1993, Vilaplana et al.(167) rapportent le cas d'une hépatite toxique associée à une atteinte cutanée, survenue chez un agriculteur de 65 ans. Après avoir utilisé un herbicide contenant 20% de paraquat pendant 5 mois, il a présenté un prurit sur les surfaces du corps exposées au soleil, suivi de lésions papuleuses. Après disparition des lésions, le patient a pu reprendre son travail avec l'interdiction d'utiliser le produit mis en cause. Après avoir utilisé un autre herbicide (mais qui contenait également 20% de paraquat), il a présenté une hépatite aiguë toxique, cytolytique, associée à un érythème majeur des zones photo-exposées et à une éosinophilie. La guérison a été obtenue au bout de 15 jours. Il n'a pas été réalisé de biopsie hépatique. Deux mois plus tard, des tests cutanés réalisés avec plusieurs échantillons de pesticides ont conclu à une réaction photo-toxique au paraquat plutôt qu'à une réaction photo-allergique.

Bataller et al., en 2000 (6), rapportent le cas d'une cholestase prolongée survenue après une intoxication aiguë au paraquat par voie cutanée. Il s'agissait d'un ouvrier agricole de 23 ans ayant utilisé du paraquat pendant 3 semaines sans précaution particulière. Deux semaines après l'exposition, il a présenté une dermatose sévère avec des ulcérations. Malgré celle-ci, il a continué à utiliser le produit à base de paraquat pendant encore une semaine. Une semaine plus tard, il a été hospitalisé pour des troubles respiratoires, une fièvre élevée et un ictère. Les transaminases étaient modérément augmentées, avec une cholestase. Le bilan viral (hépatites A, B, C et E ; Epstein-Barr ; CMV ; herpes) était négatif. Sorti sans traitement, il présentait toujours, 1 mois après, une cholestase pure modérée (GGT à 124 UI/L ; bilirubine totale à 11,3 g/dl). L'échographie hépatique était normale. La biopsie hépatique montrait des signes de cholestase centrolobulaire, une nécrose hépatocellulaire et une infiltration macrophagique des espaces portes. Un traitement par corticoïdes a été inefficace. Deux ans après, le patient a été revu pour cholestase persistante isolée (phosphatases alcalines à 488 UI/L). Un bilan exhaustif a été réalisé et s'est révélé négatif. Une nouvelle biopsie hépatique montrait une infiltration lymphocytaire et leucocytaire, des espaces portes légèrement augmentés, des modifications dysplasiques des canaux biliaires. Des bouchons, *plugs* en anglais, des canalicules biliaires étaient présents dans la région centrolobulaire, associés à des foyers de nécrose hépatocytaire. Les auteurs rapportent la cholestase chronique à une atteinte des canaux biliaires, sans précision au sujet du mécanisme. Après 2 ans de traitement par de l'acide ursodésoxycholique, la cholestase avait disparu. Cependant, pour Garnier et al (55), cette atteinte hépatique ne

paraît pas être en rapport avec l'intoxication au paraquat du fait de la chronologie de l'atteinte.

Concernant la physiopathologie, le mécanisme de la toxicité n'est pas certain. Il semble que la mort cellulaire soit la conséquence de la formation de radicaux libres et de la peroxydation lipidique (48).

Dichloropropène :**(3-chloroallylchloride ;DCP ;1,3-dichloro-1-propène ;1,3-dichloropropylène)**

Numéro CAS : n°542-75-6

Il s'agit d'un fumigant introduit depuis les années 50, utilisé comme traitement nématocide des sols. Sa structure chimique est proche de celle du chlorure de vinyle monomère.

Une atteinte hépatique aiguë est observée chez l'animal, que ce soit per os ou par inhalation (d).

En cas d'intoxication aiguë par ingestion, une hépatite est observée dans le cadre d'une atteinte multiviscérale, comme cela a été décrit en 1994 par Hernandez et al. (149). Dans cette observation, un homme de 27 ans est mort 40 heures après l'ingestion accidentelle de cette substance.

En cas d'intoxication professionnelle avec exposition chronique, a été constatée une induction enzymatique hépatique (149).

En 1991, Brouwer et al. (19) ont rapporté les résultats d'une étude prospective concernant 14 sujets utilisant du dichloropropène pour la culture de tulipes. Chaque sujet était son propre témoin (les dosages sanguins et urinaires étant réalisés en début de saison en juillet et après la saison en octobre). Ont été observées une diminution significative de la bilirubine totale ($p=0,025$) et une augmentation des GGT. Les auteurs évoquent un mécanisme d'induction enzymatique. Cependant, la méthodologie de cette étude a été discutée par Van Sittert et al. (164). Ces auteurs regrettent l'absence d'un groupe témoin adéquat (en raison des variations intra individuelles de la bilirubine et des GGT). Ils estiment également que les données sont insuffisantes concernant les quantités de dichloropropène utilisées.

En 1993, Boogaard et al. (13) ont réalisé une étude exposés-non exposés (73 exposés, 35 non exposés) chez des salariés ayant travaillé pendant 8 ans en moyenne dans une usine chimique fabricant des hydrocarbures chlorés : du dichloropropène et de l'épichlorhydrine (à des niveaux inférieurs aux valeurs limites d'exposition), mais aussi du chlorure d'allyle et de l'hexachlorocyclopentadiène (à des valeurs dépassant

occasionnellement les valeurs limites d'exposition). Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes en ce qui concerne les marqueurs hépatiques, y compris les acides biliaires sériques.

En 2000, l'étude de Verplanke et al.(165) a concerné 13 salariés du secteur agricole, exposés par inhalation à du dichloropropène pendant 4 mois, 8 heures par jour à une concentration inférieure à 2 ppm, et 22 témoins. Des prélèvements sanguins et urinaires ont été réalisés avant, pendant et après l'exposition. Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été observée concernant les ALAT, les ASAT, les GGT, les phosphatases alcalines et la bilirubine totale. Aucune relation dose-effet entre le degré d'exposition et les dosages sanguins n'a été mise en évidence.

L'atteinte hépato-rénale observée à forte dose est probablement en rapport avec la formation de métabolites réactifs en quantité dépassant les capacités de conjugaison (149).

Hexachlorocyclohexane : **(Lindane ; g-HCH ; g-BHC)**

Numéro CAS : n°58-89-9

L'hexachlorocyclohexane est un insecticide à très large spectre, utilisé en agriculture, en médecine vétérinaire et en santé publique (b). Cette substance a été très utilisée, mais est actuellement interdite en France pour son usage agricole depuis le 1^{er} juillet 1998.

En expérimentation animale, des anomalies morphologiques du foie ont été observées chez de nombreuses espèces, exposées de manière aiguë, à type d'hypertrophie cellulaire et de dégénérescence grasseuse. En toxicité chronique, chez le lapin et le rat, après administration orale, une hypertrophie et une congestion du foie avec dégénérescence grasseuse et nécrose focale ont été observées (b).

Chez l'homme, une étude exposés-non exposés (356 exposés, 146 non exposés) a concerné des travailleurs de 4 usines de fabrication d'hexachlorocyclohexane en Inde, ayant été exposés, par voie cutanée, de une à plusieurs années à cette substance. La difficulté rencontrée dans cette étude est liée à l'exposition environnementale aux pesticides en Inde, rendant complexe l'obtention d'un groupe non exposés. Une corrélation significative entre les taux des GGT ($p < 0,01$) et des phosphatases alcalines ($p < 0,05$) et les taux sériques d'hydrochlorocyclohexane avec un effet dose-réponse a été observée dans le groupe considéré le plus exposé sur les valeurs sanguines de l'hexachlorocyclohexane. Les auteurs évoquent une action possible sur le système biliaire qui, pour eux, est confortée par l'étude de Schuttman en 1968 dans laquelle 8 ouvriers exposés au DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane) et/ou à l'hydrochlorocyclohexane avaient présenté des cirrhoses ou des hépatites chroniques, avec des augmentations des marqueurs biologiques de cholestase (116).

3- Produits utilisés dans le secteur de la santé

Halothane :

(2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroéthane ; 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-chloroéthane)

Numéro CAS : n°151-67-7

L'halothane est un anesthésique volatil halogéné, utilisé sous forme gazeuse par inhalation, dont la toxicité hépatique est bien connue. Il a, de ce fait, été remplacé dans bon nombre de ses utilisations par d'autres substances moins toxiques (9). Il sert encore parfois à l'induction anesthésique chez l'enfant, à l'entretien d'anesthésies chez l'adulte, à l'anesthésie de patients asthmatiques, à des anesthésies en ambulatoire et au traitement du bronchospasme peropératoire. Il est également utilisé chez l'animal, que ce soit dans le cadre des animaux de laboratoire ou dans les cliniques vétérinaires.

Des intoxications mortelles sont survenues lors de tentatives de suicide, spécialement chez les anesthésistes et le personnel de salles d'opération, ou sont la conséquence d'accidents d'anesthésie (166). Des cas de toxicomanies aux anesthésiques ont été observés chez le personnel des blocs opératoires, avec dans ces cas là des expositions très courtes mais importantes. Le personnel des blocs opératoires est exposé habituellement à des concentrations minimales du fait des mesures de prévention mises en place.

Des atteintes hépatiques ont été observées chez l'animal lors d'expositions à 20 ppm d'halothane pendant 30 semaines avec augmentation du poids du foie, augmentation de la teneur des microsomes en cytochrome P450, stéatose et discrète augmentation des ALAT (126).

Les données de la littérature actuelle, abondante, concernent essentiellement les effets iatrogènes de l'halothane.

Deux types d'atteintes hépatiques ont été décrits : une augmentation des transaminases d'évolution rapidement favorable et une hépatite cytolytique sévère le plus souvent fulminante. Des cytolyses modérées sont observées chez environ 25 % des patients ayant subi une anesthésie à l'halothane. Les formes les plus sévères surviennent chez des femmes obèses, d'âge moyen et ayant été exposées plusieurs fois

à l'halothane (113). Une hépatite fulminante est observée chez 1 malade sur 10.000 lors de la première exposition et chez environ 7 malades sur 10.000 lors d'expositions répétées (166). L'hépatite aiguë se manifeste par la présence de fièvre et d'un ictère retardé de quelques jours. L'étude histologique montre une nécrose centrolobulaire massive. L'évolution a été défavorable dans un certain nombre de cas, et peut nécessiter une transplantation hépatique. La recherche des antécédents anesthésiques doit être minutieuse pour déterminer des expositions à l'halothane antérieures avec des réactions éventuelles au produit. Il en est de même pour les situations d'expositions répétées à cette substance anesthésique. De plus, il semble exister, *in vitro* comme *in vivo*, un phénomène de sensibilisation croisée entre l'halothane et d'autres anesthésiques halogénés.

Une dizaine de cas d'atteinte hépatique d'origine professionnelle, essentiellement à type de cytolysé, a été rapportée dans la littérature (46) chez le personnel de santé ; un cas a été rapporté chez un biochimiste travaillant dans un laboratoire de recherche (147). Il n'y a pas eu, à notre connaissance, de nouveaux cas depuis les années 90. Une revue de la littérature récente (106) concernant les gaz anesthésiques ne retrouve pas d'étude mettant en évidence des effets des gaz anesthésiques sur la santé des personnels de salles d'opérations ou des unités post-opératoires quand les moyens de prévention technique adaptés sont mis en place.

Plusieurs éléments cliniques et paracliniques sont en faveur de ce mécanisme à médiation immunitaire : l'augmentation de fréquence des atteintes hépatiques après des expositions multiples à l'halothane, l'association d'un rash cutané, d'arthralgies, de fièvre, d'éosinophilie hépatique et périphérique et la présence d'anticorps circulants. En effet, des anticorps circulants, dirigés contre des antigènes membranaires des hépatocytes modifiés, ont été mis en évidence dans le sérum de patients ayant eu une hépatite aiguë liée à l'halothane, alors qu'ils n'étaient pas observés chez des sujets sans atteinte hépatique (113).

Une étude récente (117) a étudié la présence d'anticorps circulants dirigés contre le cytochrome P450 2E1 et une protéine du réticulum endoplasmique l'ERp58 chez 105 anesthésistes pédiatriques exposés de ce fait régulièrement à l'halothane, 53 anesthésistes généralistes, 20 patients ayant un diagnostic d'hépatite à l'halothane et

20 sujets témoins jamais exposés à cette substance. Les taux les plus élevés d'anticorps étaient retrouvés chez les patients et les anesthésistes pédiatriques, surtout chez les femmes anesthésistes en pédiatrie. L'une d'entre elles avait une atteinte hépatique. Le fait qu'il n'y ait pas d'atteinte hépatique chez la majorité des anesthésistes fait discuter par les auteurs le rôle pathogène de ces anticorps. Cependant, l'étude ne permet pas d'éliminer une anomalie du bilan hépatique chez ces anesthésistes (47).

Il n'a pas été décrit d'atteinte chronique secondaire à l'exposition professionnelle à l'halothane.

En ce qui concerne la physiopathologie, le mécanisme hépatotoxique apparaît dû en grande partie à la métabolisation hépatique de l'halothane par le cytochrome P450 2E1 en acide trifluoroacétique avec formation de bromine. L'acide trifluoroacétique se lierait à certaines protéines du foie ayant subi une acétylation avec formation d'anticorps antiprotéines du foie (145). Ces anticorps sont pour la majorité des auteurs responsables des hépatites graves à l'halothane. Les formes modérées seraient quant à elles dues à une production de radicaux libres avec peroxydation lipidique.

Les hépatites à l'halothane font l'objet d'un tableau de maladie professionnelle : le tableau n°89 dans le Régime Général (cf. annexes).

Cytotoxiques : (Cytostatiques)

Ce terme regroupe un ensemble de médicaments perturbant le cycle de multiplication cellulaire : les alkylants, les anti-métabolites, les inhibiteurs mitotiques, les antibiotiques anti-tumoraux, des agents hormonaux et les interférons.

Les expositions du personnel soignant sont en général de faible dose mais répétées sur de longues périodes. La mise en place de centrales de préparation réduit l'exposition du personnel soignant. Des signes digestifs à type de vomissements, diarrhée et épigastralgies prédominent et sont à rechercher chez le personnel exposé.

A notre connaissance, il n'y a pas de nouveau cas d'atteinte hépatique décrit depuis ceux des 3 infirmières rapportés par Sotaniemi en 1983, pour lesquels se posait clairement la possibilité d'une étiologie virale.

Il n'a pas été observé d'hépatotoxicité des cytotoxiques lors de leur production industrielle, mais des précautions très importantes sont prises dans ce type d'activité (41).

Les dosages biologiques les plus fréquemment prescrits tels que la numération formule sanguine, le dosage des plaquettes et les bilans hépatique et rénal ne sont ni sensibles, ni spécifiques (39).

Il n'existe pas de nouvel élément permettant d'évoquer l'hépatotoxicité des cytotoxiques pour les salariés les utilisant ou les produisant.

4- Les métiers

Les métiers :

Des études épidémiologiques ont été réalisées dans des populations de salariés où les expositions étaient multiples.

Dans les études sur des salariés en activité, l'étude est basée sur l'analyse des bilans hépatiques comparés ou non à ceux de témoins. Le facteur confondant est pris en compte, mais avec des approximations en ce qui concerne la quantité exacte. Par ailleurs, le surpoids n'est pas toujours étudié.

En dehors d'études déjà décrites précédemment, des études isolées ont montré des modifications du bilan hépatique dans certains professions. Leur caractère isolé nécessite que d'autres études soient réalisées pour apporter des éléments quant à la réalité de ce lien. On peut ainsi citer l'étude de Wu et al. (178), où les bilans hépatiques de 88 salariés de cokerie exposés à des composés organiques volatiles et à des hydrocarbures aromatiques polycycliques (avec 3 groupes d'exposition) ont été comparés à ceux de 59 administratifs. Il n'a pas été retrouvé de différence entre les salariés exposés dans leur ensemble et les témoins. Par contre, les salariés exposés le plus fortement, après ajustement sur les facteurs de confusion, avaient une moyenne significativement plus élevée des ASAT (31 %) et des ALAT (46 %).

De même, dans l'étude réalisée chez 118 policiers asymptomatiques de la police municipale de Rome qui ont été comparés à 118 donneurs de sang, les valeurs moyennes des ASAT et des ALAT sont significativement supérieures chez les exposés par rapport aux non exposés avec un pourcentage plus important de tests anormaux. Les auteurs disent avoir exclu l'alcool et évoquent le rôle d'expositions à des mélanges de solvants (155).

Dans les études de mortalité, la mortalité par cirrhose est étudiée. Un certain nombre d'entre elles rapporte l'excès de mortalité par cirrhose à un alcoolisme chronique, sur des critères de co-morbidité et d'absence d'augmentation du risque relatif en fonction des niveaux d'exposition tels qu'ils peuvent être étudiés rétrospectivement. Pour Park (123), l'effet de l'alcool est possiblement moins marqué

lorsque l'on étudie les salariés exposés le plus longtemps dans le cadre de l'effet travailleur sain.

Des études anciennes ont montré une augmentation du décès par cirrhose par rapport à la population générale dans la plomberie, l'imprimerie, la peinture au pistolet, la métallurgie et dans les raffineries de pétrole. Dans l'industrie électronique et les tanneries, l'alcool (utilisé professionnellement) semble être en cause (41).

Nous rapportons ici des études faites ces 10 dernières années, études où les facteurs confondants sont plus pris en compte. Guberan et al. (65) ont effectué une étude de mortalité et d'incidence des cancers chez des bouchers (n=552) en Suisse et leurs femmes (n=887). Une augmentation de la mortalité par cirrhose a été observée (RRS : 1,64 ; IC : 1,10-2,26) et a été attribuée à une consommation excessive d'alcool.

De même, chez 4.320 mineurs d'uranium exposés au radon et à l'arsenic, l'excès de mortalité par cirrhose (RRS : 1,52 ; IC : 1,16-1,94) était considéré comme dû aux conditions de vie (156).

Dans la Royal Navy, 6 des 12 décès observés par cirrhose sur 15.138 sous-mariniens étaient directement liés à l'alcool (80).

Les raffineries de pétrole ont fait l'objet de nombreuses études de mortalité, du fait des expositions multiples aux produits pétroliers. Dans l'étude de Wong et al. (175), un excès de mortalité sur cirrhose a été observé chez les salariés de maintenance inclus dans une population de 3.328 salariés ayant travaillé au moins 1 an dans des raffineries de pétrole aux USA (RRS : 1,9 ; IC : 1,01-3,25) alors qu'il y avait une sous-mortalité globale. L'augmentation des décès par suicide et l'absence de lien avec la durée d'exposition n'orientaient pas vers le rôle des expositions professionnelles. D'autres études sur ce même type de population ne retrouvent pas cette augmentation de décès par cirrhose.

Dans le secteur du bâtiment, 1.768 ouvriers de la construction au Japon ont participé à une étude de cohorte rétrospective historique avec un suivi de 1973 à 1998. Un excès significatif de maladies chroniques du foie a été observé chez les peintres

(RRS : 3,29 ; IC : 1,07-7,68) et les monteurs d'échafaudage (RRS : 10,9 ; IC : 2,25-31,85), mais ne concerne qu'un faible nombre de cas. Une étude précédemment réalisée chez des ouvriers du bâtiment de Caroline du Nord a également montré une augmentation des décès par cirrhose, mais qui a été rapportée à l'alcool (169). Enfin, la méta analyse menée par Chen et al (27) sur les études réalisées chez les peintres montre une augmentation du décès par cirrhose. Si, pour les auteurs, l'alcool semble être là aussi en cause, ils n'excluent pas une interaction entre solvants organiques et alcool.

IV- FONCTION HEPATIQUE ET SANTÉ AU TRAVAIL

1- Aptitude

Le médecin du travail doit se prononcer sur l'aptitude des salariés à leur poste de travail, dans le but de prévenir les risques professionnels.

Le problème de l'aptitude au poste de travail peut se poser dans deux circonstances :

- chez un sujet ayant une atteinte pré-existante et devant travailler à un poste l'exposant à des substances hépatotoxiques.
- chez un sujet ayant une atteinte hépatique possiblement liée à une substance chimique présente sur les lieux de travail.

D'une manière générale, une évaluation précise des risques en vue d'une amélioration des conditions de travail doit toujours être envisagée avant un éventuel changement de poste voire une inaptitude médicale.

1.1-Chez un sujet ayant une atteinte pré-existante et devant travailler à un poste l'exposant à des substances hépatotoxiques

Il est recommandé de ne pas affecter à des postes les exposant à des toxiques hépatiques pour l'homme les sujets présentant une pathologie hépatique active (3,75). Dans la pratique, cette démarche est plus ou moins aisée en fonction des entreprises où travaillent les salariés et surtout de la qualité de l'évaluation des expositions

chimiques. Les orientations par rapport aux postes de travail seront plus faciles dans une entreprise comportant un effectif important et des postes diversifiés que dans une petite entreprise à l'activité uniformisée.

Si le salarié est néanmoins affecté à un poste susceptible de l'exposer à des substances hépatotoxiques, il faut s'assurer avant tout des mesures de prévention dont bénéficie l'ensemble des salariés.

La prévention collective doit être la priorité, avec notamment des locaux correctement ventilés, un travail en vase clos (lorsque celui-ci est possible) lorsque des substances dangereuses sont utilisées... Une réflexion par rapport aux substances utilisées doit être menée par les fabricants, les industriels utilisateurs, les médecins du travail et les autres préventeurs, avec une orientation vers l'utilisation de produits moins toxiques pour l'homme.

Une vigilance est nécessaire lors de la substitution de produits chimiques dans les entreprises, par rapport aux risques d'une part et à l'évolution de la réglementation d'autre part. Mimieux et al., en 1999, rapportent le cas d'une entreprise qui, après l'interdiction d'utilisation des cryo-fluorocarbones par la convention de Montréal, a remplacé le 1,1,1-trichloréthane par du trichloréthylène. Les auteurs rappellent donc la démarche nécessaire à tout changement de substance : la nécessité d'une évaluation de la toxicité du produit de remplacement, la communication primordiale au sein de l'entreprise pour informer les salariés du changement et des précautions à prendre, et l'intervention du médecin du travail pour conseiller le chef d'entreprise et établir la surveillance appropriée des salariés (108).

La prévention individuelle avec port de protection individuelle doit être ensuite envisagée (port de gants, masques adaptés...)

En plus de l'information collective, l'information individuelle des salariés par rapport aux substances manipulées est elle aussi primordiale : nature des substances, précautions d'emploi, protection individuelle nécessaire, conduite à tenir en cas d'accident...

Concernant les sujets exposés à des substances hépatotoxiques chez l'animal ou potentiellement hépatotoxiques chez l'homme, une alternative est de faire un suivi spécifique des personnes concernées (3).

1.2-Chez un sujet ayant une atteinte hépatique possiblement liée à une substance chimique présente sur les lieux de travail

Tout va dépendre du degré d'imputabilité rapporté à l'exposition professionnelle. Celui-ci est lié à la qualité de l'enquête étiologique, de l'évaluation des expositions professionnelles, et des données bibliographiques disponibles. Va entrer également en compte les possibilités d'amélioration des conditions de travail au poste de travail concerné.

Si la relation de cause à effet est certaine, il faut d'abord agir sur le poste de travail et si l'exposition en cause ne peut être supprimée, le salarié devra être mis inapte à son poste de travail. En l'absence de possibilité de mutation au sein de l'entreprise, celle-ci pourra conduire à un licenciement.

Une attention toute particulière doit être portée lorsque des mécanismes immuno-allergiques sont possibles comme avec les hydrochlorofluorocarbones, l'halothane ou certains solvants chlorés, car une réexposition pourrait avoir des conséquences majeures sur le foie.

2- Suivi des salariés

Le suivi des salariés est fait de manière irrégulière dans certains secteurs d'activité comme l'industrie chimique ou chez les peintres par exemple. Il faut certainement plus se méfier de l'utilisation des produits chez les artisans et dans les PME, du fait de mesures préventives plus difficiles à mettre en place que dans les grandes entreprises (dans lesquelles existent des services d'hygiène et de sécurité, où un médecin du travail se trouve sur place...).

Ce suivi du bilan hépatique en milieu de travail a fait l'objet, comme nous l'avons vu, de nombreuses publications afin de déterminer quels étaient les tests les plus pertinents en milieu de travail. Idéalement, un bon test en milieu de travail doit être sensible (pour dépister le plus précocement des lésions afin de mettre en place une prévention adéquate), spécifique, non invasif et pas trop coûteux pour l'employeur. Actuellement, aucun test ne remplit ces conditions.

En règle générale, plusieurs examens sont utilisés : les transaminases avec étude du rapport ASAT/ALAT, les GGT, les phosphatases alcalines. Les acides biliaires sériques n'ont pas fait la preuve de leur intérêt pour ce dépistage précoce. Les examens doivent être répétés en cas d'anomalie. Il faut également prendre en compte des variations individuelles et, peut être, dans l'avenir, un éventuel polymorphisme génétique.

Dans tous les cas, la priorité nous semble devoir être axée sur la démarche préventive plutôt que sur le suivi biologique des salariés, dont on a vu la difficulté d'interprétation en pratique. Par contre, des protocoles de recherche devraient être menés pour évaluer au mieux les secteurs d'activité à risque et pour mettre au point des stratégies adaptées en terme de suivi.

V- REPARATION

La réparation des hépatopathies toxiques d'origine professionnelle se fait dans le cadre des accidents du travail en cas d'intoxication aiguë, ou dans le cadre des maladies professionnelles sous certaines conditions dans le régime général (RG) ou dans le régime agricole (RA) de sécurité sociale.

Dans le cadre des tableaux de maladies professionnelles, cette reconnaissance ne peut avoir lieu que si la symptomatologie clinique correspond à celle décrite dans ces tableaux (T), si le délai de prise en charge (délai entre la fin de l'exposition au risque et la date de la première constatation médicale) et la durée d'exposition (cette dernière n'étant précisée que pour le chlorure de vinyle) sont respectés.

Il existe une présomption d'origine professionnelle pour les maladies limitativement définies par les tableaux. Le principe de base est que toute affection qui répond aux conditions médicales, professionnelles et administratives spécifiées dans un tableau est systématiquement «présumée» d'origine professionnelle. Dès l'instant où ces conditions sont remplies, l'assuré n'a pas à apporter la preuve que l'affection qu'il présente est imputable à son activité professionnelle.

Les tableaux concernant les hépatopathies toxiques professionnelles sont (cf. annexes):

- le TRG3 pour le tétrachloroéthane
- le TRG11, TRA9 pour le tétrachlorure de carbone
- le TRG12, TRA21 pour les dérivés halogénés des hydrocarbures aliphatiques
- le TRG20,TRA10 pour l'arsenic
- le TRG52 pour le chlorure de vinyle
- le TRG89 pour l'halothane

Certains tableaux sont anciens.

Si toutes les conditions des tableaux ne sont pas présentes (délai de prise en charge ou durée minimale d'exposition non respectés, travail ne rentrant pas dans une liste limitative), le dossier sera transmis au Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP). La maladie ne pourra être reconnue que s'il est établi qu'elle est essentiellement et directement causée par le travail habituel, la présomption d'origine étant perdue dans ce cas. De même, s'il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle et si l'affection a entraîné le décès de la victime ou une incapacité permanente partielle (IPP) supérieure à 25%, le CRRMP devra également statuer sur la reconnaissance ou non en maladie professionnelle.

Une déclaration comme maladie à caractère professionnel peut également être faite, permettant la révision ou l'extension ultérieure des tableaux.

Dans la Fonction Publique, la reconnaissance d'une atteinte aiguë se fera dans le cadre d'un accident de service. En cas de maladie, la reconnaissance se fera soit en maladie professionnelle s'il existe un tableau de maladie professionnelle, soit en maladie contractée en service, le plus souvent après une expertise médicale. L'agent doit apporter la preuve de la relation entre le travail et la maladie. La décision concernant l'imputabilité au service de l'affection sera prise par la Commission de réforme départementale, qui siège au niveau des DDASS de chaque département.

En ce qui concerne les artisans et les professions libérales, en dehors des cas où des assurances volontaires ont été souscrites, il n'y a pas de reconnaissance en accident du travail ou en maladie professionnelle.

VI- CONCLUSION

La liste des substances chimiques susceptibles d'être toxiques pour le foie, soit chez l'animal, soit chez l'homme, est longue. Cependant, seuls quelques produits ont fait la preuve de leur réelle toxicité hépatique. Des substances et des procédés industriels nouveaux sont introduits régulièrement dans le milieu du travail. La liste des substances hépatotoxiques évolue donc en permanence, ce qui implique la nécessité d'actualiser périodiquement les données sur le sujet.

Face à une atteinte hépatique, la recherche d'une étiologie professionnelle doit être systématique. Dans la survenue d'un effet toxique d'un agent chimique interviennent, d'une part, la toxicité directe et, d'autre part, les conditions d'utilisation. Le médecin du travail connaît les expositions professionnelles (de par son étude du milieu de travail et des postes de travail et de par sa participation à l'évaluation des risques). Une communication accrue entre médecins généralistes, hépatogastroentérologues et médecins du travail doit permettre de mieux appréhender certains cas d'atteintes hépatiques.

La responsabilité d'une exposition professionnelle est à envisager en passant en revue des arguments positifs, tels que : les produits manipulés, les conditions de travail, le délai de survenue des anomalies hépatiques après l'exposition, l'évolution après l'arrêt de celle-ci et l'existence d'éventuels signes extra-hépatiques évocateurs d'un produit précis. Les causes les plus fréquentes d'hépatopathies rendent difficile l'imputabilité d'une substance chimique. L'intoxication alcoolique, les atteintes virales et les hépatopathies médicamenteuses doivent être éliminées. Cependant, l'existence d'une telle étiologie n'exclue pas la possibilité d'une hépatopathie toxique professionnelle associée, d'autant plus que des phénomènes de potentialisation ne sont pas exclus. Un polymorphisme génétique dans le métabolisme du toxique pourrait également intervenir.

La recherche doit être poursuivie afin de mieux évaluer ces risques et de mettre au point des marqueurs fiables de détection précoce des lésions hépatiques. Ceci permettra une meilleure prévention des risques professionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1- Amato G, Grasso E, Longo V, Gervasi PG.

Oxidation of N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylformamide by human recombinant P450s.

Toxicol Lett 2001;15;124(1-3):11-9.

2- Andreani T, Serfaty L.

Elevation isolée des transaminases : conduite à tenir.

Le concours médical 2001;123(19):1306-10.

3- Anonymous.

What restrictions regarding work duties or exposures are appropriate when liver function abnormalities (especially elevated enzymes) are noted ?

J Occup Med 1993;35(11):1082-3.

4- Babany G, Bernuau J, Cailleux A, Cadranel JF, Degott C, Erlinger S et al.

Severe monochlorobenzene-induced liver cell necrosis.

Gastroenterology 1991;101(6):1734-6.

5- Bastian PG.

Occupational hepatitis caused by methylenedialinide.

Med J Aust 1984;141(8):533-5.

6- Bataller R, Bragulat E, Nogue S, Gorbign MN, Bruguera M, Rodes J.

Prolonged cholestasis after acute paraquat poisoning through skin absorption.

Am J Gastroenterol 2000;95(5):1340-3.

7- Baum SL, Suruda AJ.

Toxic hepatitis from dimethylacetamide.

Int J Occup Environ Health 1997;3(1):1-4.

8- Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J.

Hépatologie clinique.

2^e ed. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 2002.

9- Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R et al.

Toxicologie clinique.

5^e ed. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 2000.

10- Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J.

Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals : extended follow up.

Occup Environ Med 1998;55:161-71.

11- Boice JD, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK.

Mortality among aircraft manufacturing workers.

Occup Environ Med 1999;56(9):581-97.

12- Bond GR.

Hepatitis, rash and eosinophilia following trichloroethylene exposure : a case report and speculation on mechanistic similarity to halothane induced hepatitis.

J Toxicol Clin Toxicol 1996;34(4):461-6.

13- Boogaard PJ, Rocchi PS, Van Sittert NJ.

Effects of exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons on the kidney and liver of industrial workers.
Br J Ind Med 1993;50(4):331-9.

14- Bourguignon-Ricolfi C, Garnier R, Efthymiou ML, Fournier E.

Intoxication aiguë par le tétrachlorure de carbone. Nouvelles propositions thérapeutiques.
Arch Mal Prof 1987;48 :131-3.

15- Brautbar N, Williams J 2nd.

Industrial solvents and liver toxicity : risk assessment, risk factors and mechanisms.
Int J Hyg Environ Health 2002;205(6):479-91.

16- Brenard R, Laterre PF, Reynaert M, Hantson P, Mahieu P, Buchet JP et al.

Increased hepatocytic mitotic activity as a diagnostic marker of acute arsenic intoxication. A report of two cases.
J Hepatol 1996;25(2):218-20.

17- Brodtkin CA, Daniell W, Checkoway H, Echeverria D, Johnson J, Wang K et al.

Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene.
Occup Environ Med 1995;52(10):679-85.

18- Brodtkin CA, Moon J-D, Camp J, Echeverria D, Redlich CA, Willson RA et al.

Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene.
Occup Environ Med 2001;58:95-102.

19- Brouwer EJ, Evelo CTA, Verplanke AJW, van Welie RTH, de Wolff FA.

Biological effect monitoring of occupational exposure to 1,3-dichloropropene : effects on liver and renal function and on glutathione conjugation.
Br J Ind Med 1991;48(3):167-72.

20- Brunt EM.

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) : further expansion of this clinical entity ?
Liver 1999;19:263-4.

21- Buffet C.

Gamma GT : comment s'orienter en cas d'élévation.
La revue du praticien-Médecine générale 2000 ;14(517):2093-6.

22- Cai SX, Huang MY, Xi LQ, Li YL, Qu JB, Kawai T et al.

Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations.
Int Arch Occup Environ Health 1992;63(7):461-8.

23- Calmus Y, Poupon R.

Foie et arsenic.
Gastroenterol Clin Biol 1982;6:933-41.

- 24- Calvert GM, Hornung RW, Sweeney MH, Fingerhut MA, Halperin WE.**
Hepatic and gastrointestinal effects in an occupational cohort exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin.
JAMA 1992;267(16):2209-14.
- 25- Carella G, Bettolo PM.**
Reversible hepatotoxic effects of diphenyl : report of a case and a review of the literature.
J Occup Med 1994;36(5):575-6.
- 26- Chazouillères O, Wendum D.**
Maladies des voies biliaires intrahépatiques. Diagnostic et principes du traitement.
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:307-18.
- 27- Chen JD, Wang JD, Jang JP, Chen YY.**
Exposure to mixtures of solvents among paint workers and biochemical alterations of liver function.
Br J Ind Med 1991;48(10):696-701.
- 28- Chen JD, Wang JD, Tsai SY, Chao WL.**
Effects of occupational and nonoccupational factors on liver function tests in workers exposed to solvent mixtures.
Arch Environ Health 1997;52:270-4.
- 29- Cheng TJ, Huang ML, You NC, Du CL, Chau TT.**
Abnormal liver function in workers exposed to low levels of ethylene dichloride and vinyl chloride monomer.
J Occup Environ Med 1999 ;41(12):1128-33.
- 30- Chittasobhaktra T, Wannanukul W, Wattanakrai P, Pramoolsinsap C, Sohonslitsuk A, Nitiyanant P.**
Fever, skin rash, jaundice and lymphadenopathy after trichloroethylene exposure : a case report.
J Med Assoc Thai 1997;80 Suppl 1:S144-8.
- 31- Cohen C, Frank AL.**
Liver disease following occupational exposure to 1,1,1-trichloroethane : a case report.
Am J Ind Med 1994;26(2):237-41.
- 32- Conso F.**
Evaluation du risque pour l'homme des polychlorobiphényles (PCB), des polychlorodibenzodioxines et des polychlorodibenzofuranes.
Arch Mal Prof 1986;47(1):27-34.
- 33- Conso F, Hermouet C.**
Maladies hépatiques toxiques d'origine professionnelle.
Editions Techniques.
Encycl Med Chir, Hépatologie, 1994 ;7-042-A-40, 6p.
- 34- Cordier S, Frery N.**

Accident au pyralène, suivi médical 10 ans après.
BEH, n°40, 1996.

35- Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA.
Nonalcoholic steatohepatitis : a toxic liver disease in industria workers.
Liver 1999;19(4):299-304.

36- Croquet V, Fort J, Oberti F, Roquelaure Y, Ben Bouali AK, Pilette C et al.
Hépatite chronique active probablement induite par le 1,1,1-trichloroéthane.
Gastroenterol Clin Biol 2003;27:120-2.

37- D'Alteroche L, Picon L, Dorval ED, Fimbel B, Raabe JJ, Metman EH.
Hépatite aiguë par exposition au plomb.
Gastroenterol Clin Biol 1995;19:962-3.

38- Denk B, Baumann M, Filser JG.
Pharmacokinetics and hepatotoxicity of 2-nitropropane in rats.
Arch Toxicol 1989 suppl.13:330-2.

39- Deschamps FJ, Marinutti-Liberge V.
Risques liés à l'exposition aux cytostatiques pour le personnel soignant.
Presse Med 2001;30:1596-600.

40- Dossing M, Arlien-Soborg, Petersen LM, Ranek L.
Liver damage associated with occupational exposure to organic solvents in house painters.
Eur J Clin Invest 1983;13:151-7.

41- Doutrelot-Philippon C, Haguenoer JM, Capron JP.
Affections hépatiques professionnelles dues à des agents chimiques.
Gastroenterol Clin Biol 1993;17:66-78.

42- Driscoll TR, Hamdan HH, Wang G, Wright PF, Stacey NH.
Concentrations of individual serum or plasma bile acids in workers exposed to chlorinated aliphatic hydrocarbons.
Br J Ind Med 1992;49(10):700-5.

43- Drouet D'Aubigny F, Roquelaure Y, Bertrand L, Caillon M, Cales P.
Hépatite imputable au diméthylformamide avec réintroduction.
Gastroenterol Clin Biol 1998;22(8-9):745-6.

44- Du CL, Wang JD.
Increased morbidity odds ratio of primary liver cancer and cirrhosis of the liver among vinyl chloride monomer workers.
Occup Environ Med 1998;55(8):528-32.

45- Dugas TR, Santa Cruz V, Liu H, Kanz MF.
Evaluation of the gender differences in 4,4'-methylenedianiline toxicity, distribution, and effects on biliary parameters.
J Toxicol Environ Health A 2001;62(6):467-83.

46- Efthymiou ML.

Les gaz anesthésiques dans les blocs opératoires.
Arch Mal Prof 1988;49:225-53.

47- Eger EI.

Good news, bad news.
Anesth Analg 2002;94:239-40.

48- Erickson T, Brown KM, Wigder H, Gillespie M.

A case of paraquat poisoning and subsequent fatality presenting to an emergency department.
J Emerg Med 1997;15(5):649-52.

49- Fawell J.

Risk assessment case study-chloroform and related substances.
Food Chem Toxicol 2000;38:S91-5.

50- Fechner G, Ortmann C, Du Chesne A, Kohler H.

Fatal intoxication due to excessive dichloromethane inhalation.
Forensic Sci Int 2001;122(1):69-72.

51- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Ardissino D, De Palma G et al.

Acute renal and hepatic failure due to accidental percutaneous absorption of 1,2-dichloropropane contained in a commercial paint fixative.
Nephrol Dial Transplant 2003;18:219-20.

52- Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T.

Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide.
Am J Ind Med 1997;32(3):255-60.

53- Fleming LE, Shalat SL, Redlich CA.

Liver injury in workers exposed to dimethylformamide.
Scand J Work Environ Health 1990;16(4):289-92.

54- Fontana L, Fleury-Duhamel N, Dubois L, Verdier MF, Catilina MJ, Chamoux A et al.

Surveillance post-professionnelle de sujets ayant été exposés au chlorure de vinyle monomère. Bilan et commentaires.
Arch Mal Prof 1997;58(7):595-603.

55- Garnier R, Bazire A, Chataigner D.

Effets sur la santé de l'utilisation professionnelle du paraquat.
Arch Mal Prof 2003;64(5):310-24.

56- Garnier R, Chataigner D, Perez-Trigalou B, Efthymiou ML.

Intoxications professionnelles par le diméthylformamide.
Arch Mal Prof 1992;53:111-20.

57- Garnier R, Rosemberg N, Puissant JM, Chauvet JP, Efthymiou ML.

Tetrahydrofuran poisoning after occupational exposure.
Br J Ind Med 1989;46(9):677-8.

58- Gebel TW.

Unanswered questions in arsenic toxicology.
J Environ Pathol Toxicol Oncol 2001;20(4):299-309.

59- Gennari P, Naldi M, Motta R, Nucci MC, Giacomini C, Violante FS et al.

γ -Glutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene.
Am J Ind Med 1992;21:661-71.

60- Gerin M.

Solvants industriels.
Paris : Masson, 2002.

61- Geubel AP, Mahieu P, Dive A, Hantson P, Sempoux C, Rahier J.

Acute hepatitis due to poisoning.
Acta gastroenterol Belg 1998;61(4):468-9.

62- Gibbs G, Amsel J, Soden K.

A cohort mortality study of cellulose tri acetate-fiber workers exposed to methylene chloride.
J Occup Environ Med 1996;38:693.

63- Green T.

Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours : an overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment.
Hum Exp Toxicol 1997;16(1):3-13.

64- Gouille JP, Lacroix C, Vaz E, Rouvier P, Proust B.

Fatal case of dichloromethane poisoning.
J Anal Toxicol 1999;23(5):380-3.

65- Guberan E, Usel M, Raymond L, Fioretta G.

Mortality and incidence of cancer among a cohort of self employed butchers from Geneva and their wives.
Br J Ind Med 1993;50(11):1008-16.

66- Guérault E, Garnier R, Gazuy N, Riboulet-Delmas G, Rosenberg N, Chauvet JP et al.

Intoxication aiguë mortelle par le 1,2-dibromoéthane sur le lieu de travail.
Arch Mal Prof 1989;50:477-80.

67- Guha Mazumder DN.

Arsenic and liver disease.
J Indian Med Assoc 2001;99(6):311,314-5,318-20.

68- Guzelian P, Mills S, Fallon HJ.

Liver structure and function in print workers exposed to toluene.
J Occup Med 1988;30(10):791-6.

69- Häkkinen I, Siltanen E, Hernberg S, Seppalainen AM, Karli P, Vikkula E.

Diphenyl poisoning in fruit paper production : a new health hazard.
Arch Environ Health 1973;26(2):70-4.

70- Hall AH.

Chronic arsenic poisoning.
Toxicol Lett 2002;128(1-3):69-72.

71- Haratake J, Furuta A, Iwasa T, Wakasugi C, Imazu K.

Submassive hepatic necrosis induced by dichloropropanol.
Liver 1993;13:123-9.

72- Harrison R, Letz G, Pasternak G, Blanc P.

Fulminant hepatic failure after occupational exposure to 2-nitropropane.
Ann Intern Med 1987;107:466-8.

73- Havelly J, Pitlik S, Rosenfeld J, Eitan BD.

1,1,1-trichloroethane intoxication : a case report with transient liver and renal damage : review of the literature.
Clin Toxicol 1980;16(4):467-72.

74- Hernandez AF, Martin-Ruby JC, Ballesteros JL, Oliver M, Pla A, Villanueva E.

Clinical and pathological findings in fatal 1,3-dichloropropene intoxication.
Hum Exp Toxicol 1994;13(5):303-6.

75- Hodgson MJ, Goodman-Klein BM, Van Thiel DH.

Evaluating the liver in hazardous waste workers.
Occup Med 1990;5(1):67-78.

76- Hodgson MJ, Heyl AE, Van Thiel DH.

Liver disease associated with exposure to 1,1,1-trichloroethane.
Arch Intern Med 1989;149(8):1793-8.

77- Hoet P, Graf ML, Bourdi M, Pohl LR, Duray PH, Chen W et al.

Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone-sparing substitutes of chlorofluorocarbons.
Lancet 1997;350(9077):556-9.

78- Hu SW, Cheng TJ, ChangChien GP, Chan CC.

Association between dioxins/furans
Exposures and incinerator workers' hepatic
Function and blood lipids.
J Occup Environ Med 2003;45:601-8.

79- Humphreys SDM, Rees HG, Routledge PA.

1,2-Dibromoethane-a toxicological review.
Adverse Drug React Toxicol Rev 1999;18(3):125-48.

80- Inskip H, Snee M, Styles L.

The mortality of Royal Naval submariners 1960-89.

Occup Environ Med 1997;54(3):209-15.

81- International Programme on Chemical Safety. Environmental health criteria 215.

Vinyl chloride.

Genève, OMS, 1999.

82- James RC, Busch H, Tamburro CH, Roberts SM, Schell JD, Harbison RD.

Polychlorinated biphenyl exposure and human disease.

J Occup Med 1993;35(2):136-48.

83- Kanz MF, Gunasena GH, Kaphalia L, Hammond DK, Syed YA.

A minimally toxic dose of methylene dianiline injures biliary epithelial cells in rats.

Toxicol Appl Pharmacol 1998;150:414-26.

84- Katoh T, Haratake J, Nakano S, Kikushi M, Yoshikawa M, Arashidani K.

Dose-dependent effects of dichloropropanol on liver histology and lipid peroxydation in rats.

Ind Health 1998;36(4):318-23.

85- Kielhorn J, Melber C, Wahnschaffe U, Aitio A, Mangelsdorf I.

Vinyl chloride : still a cause of concern.

Environ Health Perspect 2000;108(7):579-88.

86- Kopelman H, Scheuer PJ, Williams R.

The liver lesion of the Epping jaundice.

Q J Med 1966;35:553-64.

87- Kramer CG, Ott GM, Fulkerson JE, Hicks N, Imbus HR.

Health of workers exposed to 1,1,1-trichloroethane : a matched-pair study.

Arch Environ Health 1978;12:331-42.

88- Kumar P, Prasad AK, Maji BK, Mani U, Dutta KK.

Hepatotoxic alterations induced by inhalation of trichloroethylene (TCE) in rats.

Biomed Environ Sci 2001;14(4):325-32.

89- Labadie H, Stoessel P, Callard P, Beaugrand M.

Hepatic venoocclusive disease and perisinusoidal fibrosis secondary to arsenic poisoning.

Gastroenterology 1990;99(4):1140-3.

90- Larrey D.

Stéato-hépatite non alcoolique : histoire naturelle et diagnostic.

Gastroenterol Clin Biol 2003;27:793-5.

91- Lash LH, Parker JC.

Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene.

Pharmacol Rev 2001;53:177-208.

92- Lauwerys RR.

Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.

4^e ed. Paris : Masson, 1999.

93- Le Cam MT, Paireon JC.

L'arsenicisme chronique.

Ann Dermatol Venereol 2001;128:493-5.

94- Letz GA, Pond SM, Osterloh JD, Wade RL, Becker CE.

Two fatalities after acute occupational exposure to ethylene dibromide.

JAMA 1984;252(17):2428-31.

95- Lévy S.

Augmentation de l'activité sérique des transaminases de cause non élucidée par les tests biologiques habituels.

Hépatogastro 1998;5(2):133-41.

96- Liss GM.

Re: Liver damage among shoe repairers.

Am J Ind Med 2000;37:669.

97- Liu JJ, Bai CL, Williamson AM, Qu SX, Hamdan H, Stacey NH.

Individual serum bile acids in apprentice spray painters in association with solvent exposure.

Int Arch Occup Environ Health 1996;69(1):21-6.

98- Lundberg I, Nise G, Hedenborg G, Högberg M, Vesterberg O.

Liver function tests and urinary albumin in house painters with previous heavy exposure to organics solvents.

Occup Environ Med 1994;51:347-53.

99- Lundqvist G, Flodin U, Axelson O.

A case-control study of fatty liver disease and organic solvent exposure.

Am J Ind Med 1999;35(2):132-6.

Erratum in:

Am J Ind Med 1999;35(4):436.

100- Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJW.

Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis B virus.

J Occup Environ Med 2001;43(5):474-82.

101- Manno M, Rezzadore M, Grossi M, Sbrana C.

Potential of occupational carbon tetrachloride toxicity by ethanol abuse.

Hum Exp Toxicol 1996;15(4):294-300.

102- Marino G, Anastopoulos H, Woolf AD.

Toxicity associated with severe inhalation and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine.

J Occup Med 1994;36(6):637-41.

103- Maroni M, Mocci F, Visentin S, Preti G, Fanetti AC.

Periportal fibrosis and other liver ultrasonography findings in vinyl chloride workers.

Occup Environ Med 2003;60(1):60-5.

104- Mason HJ, Wheeler JP, Purba JS, Wright MD, Wright A.

Hepatic effects of chronic exposure to mixed solvents.

Clin Chem 1994;40(7):1464-6.

105- McGill DB, Motto JD.

An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline.

N Engl J Med 1974;291(6):278-82.

106- McGregor D.

Occupational exposure to trace concentrations of waste anesthetic gases.

Mayo Clin Proc 2000;75:273-7.

107- Michalek JE, Ketchum NS, Longnecker MP.

Serum dioxine and hepatic abnormalities in Veterans of operation Ranch Hand.

Ann Epidemiol 2001;11:304-11.

108- Mimieux I, Martin JC, Huet MN, Laureillard J, Conso F.

Substitution du 1,1,1-trichloroéthane par le trichloréthylène : résurgence d'un risque toxique.

Arch Mal Prof 1999;60:484.

109- Mundt KA, Dell LD, Austin RP, Luippold RS, Noess R, Bigelow C.

Historical cohort study of 10109 men in the North America vinyl chloride industry, 1942-72 : update of cancer mortality to 31 December 1995.

Occup Environ Med 2000;57(11):774-81.

110- Nagaya T, Ishikawa N, Hata H, Otobe T.

Subclinical and reversible hepatic effects of occupational exposure to trichloroethylene.

Int Arch Occup Environ Health 1993;64:561-3.

111- Nasterlack M, Triebig G, Stelzer O.

Hepatotoxic effects of solvent exposure around permissible limits and alcohol consumption in printers over a 4-year period.

Int Arch Occup Environ Health 1994;66:161-5.

112- Neghab M, Qu S, Bai CL, Caples J, Stacey NH.

Raised concentration of serum bile acids following occupational exposure to halogenated solvents, 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroethane and trichloroethylene.

Int Arch Occup Environ Health 1997;70(3):187-94.

113- Neuberger J.

Halothane hepatitis.

Eur J Gastroenterol Hepatol 1998 ;10:631-3.

114- Nevens F, Fevery J, Van Steenberghe W, Sciot R, Desmet V, De Groote J.

Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension. A report of eight cases.

J Hepatol 1991;13(3):376.

115- Newman LS.

Metals that cause sarcoidis.
Semin Respir Infect 1998;13(3):212-20.

116- Nigam SK, Karnik AB, Chattopadhyay P, Lakkad BC, Venkaiah K, Kashyap SK.

Clinical and biochemical investigations to evolve early diagnosis in workers involved in the manufacture of hexachlorocyclohexane.
Int Arch Occup Environ Health 1993;65:S193-6.

117- Njoku DB, Greenberg RS, Bourdi M, Borkowf CB, Dake EM, Martin JL et al.

Autobodies associated with volatile anesthetic hepatitis found in the sera of a large cohort of pediatric anesthesiologists.
Anesth analg 2002;94:243-9.

118- Nouchi T, Miura H, Kanayama M, Mizuguchi O, Takano T.

Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane. A case report.
Int Arch Occup Environ Health 1984;54:111-3.

119- Nowak AK, Shilken KB, Jelfrey GP.

Darkroom hepatitis after exposure to hydroquinone.
Lancet 1995;345:1187.

120- O'Donaghue JL, Richardson DP, Mills Dyer W.

Hydroquinone and hepatitis.
Lancet 1995;346:1427-8.

121- Paireon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P (coordinateurs).**Les cancers professionnels-Tome 1**

Paris : Margaux Orange, 2000.

122- Paolini M, Sapigni E, Mesirca R, Pedulli GF, Corongiu FP, Dessi MA et al.

On the hepatotoxicity of 1,1,2,2-tetrachloroethane.
Toxicol 1992;73(1):101-15.

123- Park RM.

The healthy worker survivor effect and mortality at two automotive engine manufacturing plants.
Am J Ind Med 1996;30(6):655-63.

124- Pelissier N, Perdrix A, Bayle G, Maitre A.

Démarche diagnostique en médecine du travail face à une cytolysé hépatotoxique.
Arch Mal Prof 2000 ;61(3) :177-86.

125- Plaa GL.

Chlorinated methanes and liver injury : highlights of the past 50 years.
Annu Rev Pharmacol Toxicol 2000;40:42-65.

126- Plummer JL, Hall PM, Jenner MA, Ilesley AH, Cousins MJ.

Effects of chronic inhalation of halothane, enflurane or isoflurane in rats.
Br J Anaest 1986;58:512-23.

127- Popp W, Norpoth K, Vahrenholz C, Hamm S, Balfanz E, Theisen J.
Polychlorinated naphthalene exposures and liver function changes.
Am J Ind Med 1997;32:413-6.

128- Pozzi C, Marai P, Ponti R, Dell'Oro C, Sala C, Zedda S et al.
Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane.
Br J Ind Med 1985;42(11):770-2.

129- Pratt DS, Kaplan MM.
Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients.
N Engl J Med 2000;342(17):1266-71.

130- Rasmussen K, Brogren CH, Sabroe S.
Subclinical affection of liver and kidney function and solvent exposure.
Int Arch Occup Environ Health 1993;64:445-8.

131- Redlich CA, West AB, Fleming L, True LD, Cullen MR, Riely CA.
Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide.
Gastroenterology 1990;99(3):748-57.

132- Rees D, Soderlund N, Cronje R, Song E, Kielkowski D, Myers J.
Solvent exposure, alcohol consumption and liver injury in workers manufacturing paint.
Scand J Work Environ Health 1993;19:236-44.

133- Reygagne A, Garnier R, Babany G, Cailleux A, Allain P, Benhamou JP et al.
Cytolytic hepatitis following ingestion of monochlorobenzène. Two cases.
J Toxicol Clin Exp 1992;12(4-5):213-6.

134- Riachi G, Michel P, Francois A, Ducrotte P, Laffineur G, Lerebours E et al.
Atteinte hépatique aiguë au décours d'une exposition au diméthylformamide. Aspects cliniques et histologiques.
Gastroenterol Clin Biol 1993;17:611-2.

135- Ribe M, Erdmann F, Schütz H, Weiler G.
Multiple homicides as a result of chloroform poisoning : case report and experimental study.
Forensic Sci Int 2001;124:209-13.

136- Robert A, Ducos P, Francin JM.
Evaluation de l'exposition professionnelle à la 4,4'-méthylènedianiline (MDA) en France.
INRS Cahier de notes documentaires 1996 ;165:467-74.

137- Rusch GM.
Liver abnormalities and hydrochlorofluorocarbons.
Lancet 1997;350:1248;discussion 1249-50.

138- Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Charkaborty SK, Mazumder DN.

Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals.
J Toxicol Clin Toxicol 2000;38(4):395-405.

139- Schattner A, Malnick SD.

Anicteric hepatitis and uveitis in a worker exposed to trichloroethylene.
Postgrad Med J 1990;66(779):730-1.

140- Shimisu H, Kumada T, Nakano S, Kiriyaama S, Sone Y, Honda T et al.

Liver dysfunction among workers handling 5-nitro-o-toluidine.
Gut 2002;50:266-70.

141- Shiozaki T, Mizobata Y, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T.

Fulminant hepatitis following exposure to dichlorohydrin - report of two cases.
Hum Exp Toxicol 1994;13(4):267-70.

142- Soden KJ.

An evaluation of chronic methylene chloride exposure.
J Occup Med 1993;35(3):282-6.

143- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD.

The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase : potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease.
Am J Gastroenterol 1999;94(4):1018-22.

144- Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, Pelkonen RO.

Liver injury in subjects occupationally exposed to chemicals in low doses.
Acta Med Scand 1982;212(4):207-15.

145- Spracklin DK, Hankins DC, Fisher JM, Thummel KE, Kharasch ED.

Cytochrome P450 2E1 is the principal catalyst of human oxidative halothane metabolism *in vitro*.
J Pharmacol Exp Therap 1997;281:400-11.

146- Straif K, Weiland S, Werner B, Wienke A, Keil U.

Elevated mortality from nonalcohol-related chronic liver disease among female rubber workers : is it associated with exposure to nitrosamines ?
Am J Ind Med. 1999;35(3):264-71.

147- Sutherland DE, Smith WA.

Chemical hepatitis associated with occupational exposure to halothane in research laboratory.
Vet Hum Toxicol 1992;34(5):423-4.

148- Takebayashi T, Kabe I, Endo Y, Tanaka S, Miyauchi H, Nozi K et al.

Acute liver dysfunction among workers exposed to 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123) : a case report.
Appl Occup Environ Hyg 1999;14(2):72-4.

149- Testud F, Garnier R, Delemotte B.

Toxicologie humaine des produits phyto-sanitaires. Tome 1.
Paris : Eska, 2001.

150- Testud F, Martin JC, Descotes J, Conso F.

Intoxications liées à la substitution des hydrocarbures halogénés. Revue de la littérature.

Arch mal prof 2000;61:278-81.

151- Thorel JM, Bercoff E, Massari P, Droy JM, Chassagne P, Proust B et al.

Toxicité du 1,2-dichloropropane. A propos d'un cas avec hypertension portale.

J Toxicol Clin Exp 1986;6:247-52.

152- Thorpe CM, Spence AA.

Clinical evidence for delayed chloroform poisoning.

Br J Anaesth 1997;79(3):402-9.

153- Tillman HL, Van Pelt FN, Martz W, Luecke T, Welp H, Dorries F et al.

Accidental intoxication with methylenedianiline p,p'-diaminodiphenylmethane: acute liver damage after presumed ecstasy consumption.

J Toxicol Clin Toxicol 1997;35(1):35-40.

154- Tolando R, Zanovello A, Ferrara R, Iley JN, Manno M.

Inactivation of rat liver cytochrome P450 (P450) by N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylacetamide.

Toxicol Lett 2001;15;124(1-3):101-11.

155- Tomao E, Baccolo TP, Sacchi L, De Sio S, Tomei F.

Harm to the liver among employees of the Municipal Police Force.

Int J Environ Health Res 2002;12:145-51.

156- Tomasek L, Swerdlow AJ, Darby SC, Placek V, Kunz E.

Mortality in uranium miners in west Bohemia : a long-term cohort study.

Occup Environ Med 1994;51(5):308-15.

157- Tomei F, Giuntoli P, Biagi M, Baccolo TP, Tomao E, Rosati MV.

Liver damage among shoe repairers.

Am J Ind Med 1999;36:541-7.

158- Tomenson JA, Baron CE, O'Sullivan JJ, Edwards JC, Stonard MD, Walker RJ et al.

Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon tetrachloride.

Occup Environ Med 1995;52:508-14.

159- Trivers GE, Cawley HL, DeBenedetti VMG, Hollstein M, Marion MJ, Bennet WP et al.

Anti-p53 antibodies in sera of workers occupationally exposed to vinyl chloride.

J Natl Cancer Inst 1995;87(18):1400-07.

160- Truhaut R.

La toxicologie des polychlorobiphényles (PCB) : un problème d'hygiène industrielle d'actualité.

Arch Mal Prof 1989;50(1):63-77.

161- Uchida Y, Natatsuka H, Ukai H, Watanabe T, Liu YT, Huang MY et al.

Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes.

Int Arch Occup Environ Health 1993;64(8):597-605.

162- Ukai H, Takada S, Inui S, Imai Y, Kawai T, Shimbo S et al.

Occupational exposure to solvent mixtures : effects on health and metabolism.

Occup Environ Med 1994;51:523-9.

163- Upfal M.

Liver enzymes among microelectronics equipment maintenance technicians.

J Occup Med 1992;34:384-90.

164- Van Sittert NJ, Veenstra GE, Dumas EP, Tordoir WF.

Biological effect monitoring of occupational exposure to 1,3-dichloropropene : effects on liver and renal function and on glutathione conjugation.

Br J Ind Med 1991;48(9):646-8.

165- Verplanke AJ, Bloemen LJ, Brouwer EJ, Van Sittert NJ, Boogaard PJ, Herber RF et al.

Occupational exposure to cis-1,3-dichloropropene: biological effect monitoring of kidney and liver function.

Occup Environ Med 2000;57(11):745-51.

166- Verstraete A, Charlier C, Plomteux G.

Anesthésiques, toxicologie et pharmacologie médico-légales.

Kintz P, Paris : collection option bio, Elsevier, 1998.

167- Vilaplana J, Azon A, Romaguera C, Lecha M.

Phototoxic contact dermatitis with toxic hepatitis due to the percutaneous absorption of paraquat.

Contact Dermatitis 1993;29(3):163-4.

168- Viudez P, Castaño G, Sookoian S, Frider B, Alvarez E.

Arsenic and portal hypertension.

Am J Gastroenterol 2000;95(6):1602-04.

169- Wang E, Dement JM, Lipscomb H.

Mortality among North Carolina construction workers, 1988-1994.

Appl Occup Environ Hyg 1999;14(1):45-58.

170- Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Deddens JA et al.

Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry.

Epidemiology 2001;12(6):710-8.

171- Ward EM, Ruder AM, Suruda A, Smith AB, Feesler-Flesh CA, Zahm SH.

Acute and chronic liver toxicity resulting from exposure to chlorinated naphthalenes at a cable manufacturing plant during World War II.

Am J Ind Med 1996;30:225-33.

172- Weihrauch M, Lehnert G, Köckerling F, Wittekind C, Tannapfel A.

p53 mutation pattern in hepatocellular carcinoma in workers exposed to vinyl chloride. Cancer 2000;88:1030-36.

173- Werner K, Lelbach MD.

A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany.

Am J Ind Med 1996;29:446-58.

174- Wrbitzky R.

Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles.

Int Arch Occup Environ Health 1999;72(1):19-25.

175- Wong O, Harris F, Rosamilia K, Raabe GK.

Update mortality study of workers at a petroleum refinery in Torrance, California, 1959 to 1997.

J Occup Environ Med 2001;43(12):1089-102.

176- Wong RH, Chen PC, Du CL, Wang JD, Cheng TJ.

An increased standardised mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan.

Occup Environ Med 2002;59(6):405-9.

177- Wong RH, Chen PC, Wang JD, Du CL, Cheng TJ.

Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer.

J Occup Environ Med 2003;45(4):379-83.

178- Wu MT, Mao IF, Wypij D, Ho CK, Chen JR, Christiani DC.

Serum liver function profiles in coking workers.

Am J Ind Med 1997;32(5):478-86.

179- Wu YQ, Wang FS, Lin KS.

Biochemical alteration of liver function resulting from diphenyl exposure among polyamide and polyester workers.

Abstract p 280. International Congress on Occupational Health. Nice 1993.

180- Xiao JQ, Levin SM.

The diagnosis and management of solvent-related disorders.

Am J Ind Med 2000;37:44-61.

181- Yu ML, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ.

Increased mortality from chronic liver disease and cirrhosis 13 years after the Taiwan « yucheng » (« oil disease ») incident.

Am J Ind Med 1997;31(2):172-5.

182- Zober A, Ott MG, Messerer P.

Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med* 1994;51:479-86.

Sites internet

- a-** Banque de données CAREX : <http://www.occuphealth.fi/>
- b-** <http://www.inrs.fr>
- c-** <http://www.ineris.fr>
- d-** NIOSH : <http://www.cdc.gov/niosh/>
- e-** Expertises collectives INSERM : <http://www.inserm.fr>
- f-** Société National Française de Gastro-Entérologie : <http://www.snfge.org>
- g-** <http://www.hepatoweb.com>

ANNEXES

Cf. fichiers informatiques joints