

Sécurité et prévention

II - Risques liés à la manipulation des produits cancérogènes

C - Mesures de prévention liées à la manipulation des produits à activité génotoxique

André Picot *
Marcel Castegnaro **

Dans la première partie de ce mémoire sur *Risques liés à la manipulation des produits cancérogènes* [1] ont été successivement pris en considération les principaux mécanismes de la cancérogénèse, les manières de répertorier les produits cancérogènes et une classification des principaux produits génotoxiques rencontrés dans les laboratoires où se manipulent des produits chimiques.

Dans cette seconde partie seront développées les mesures de prévention à mettre en œuvre lors de la manipulation des produits cancérogènes.

IV. Mesures de prévention

Selon le Bureau International du Travail (BIT) :

"Pour qu'un travail impliquant l'utilisation d'un ou de plusieurs cancérogènes ne présente pas de risques pour la santé du personnel ou du voisinage il convient d'appliquer un certain nombre de mesures de sécurité et d'hygiène qui tiennent compte des diverses circonstances dans lesquelles cette contamination peut se produire" [2].

Les recommandations qui vont être développées sont applicables à tous les produits génotoxiques [3].

A. Modes de contamination

Comme pour les autres produits chimiques xénobiotiques, les substances génotoxiques peuvent pénétrer dans l'organisme par :

– *la voie respiratoire*

C'est la voie principale de pénétration des substances génotoxiques qui peuvent être facilement disséminées dans l'air sous forme de gaz (oxyde d'éthylène, diazométhane...), de vapeurs (solvants génotoxiques, iodure de méthyle...), d'aérosols, de poussières (acrylamide, aflatoxines...).

– *la voie cutanée*

Plusieurs produits génotoxiques (amines aromatiques...) pénètrent facilement à travers la peau saine. Divers solvants, comme le diméthylsulfoxyde (DMSO), favorisent la pénétration des produits génotoxiques dans lesquels ils sont solubilisés. La contamination directe par blessure est peu fréquente, mais fait pénétrer directement le produit dans le sang.

– *la voie orale*

La contamination par voie digestive devrait être exceptionnelle car tout pipetage à la bouche est strictement interdit.

B. Mesures techniques

L'utilisation de produits à potentialité génotoxique doit obéir à des consignes rigoureuses qui devront être respectées tout au long du processus de leur mise en œuvre.

C'est de la responsabilité des supérieurs hiérarchiques (encadrement scientifique ou technique) de faire connaître au personnel dont ils ont la charge quelles sont les bonnes pratiques de manipulation et leur fournir tous les moyens de protection adaptés aux manipulations programmées. En règle générale, leur engagement pour l'amélioration des conditions de travail est un atout majeur pour faire progresser la prévention qui, dans les limites des possibilités, doit toujours s'appuyer sur un accord entre tous les personnels impliqués.

* UPS 831, Prévention du risque chimique, ICSN, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex.

** Centre International de Recherche sur le Cancer, 150, Cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08.

1. Approvisionnement des substances génotoxiques

L'approvisionnement en substances génotoxiques par commande, acquisition auprès de collègues ou par préparation selon une voie de synthèse, doit se faire dans la mesure du possible par petites unités compatibles avec les expériences projetées.

Les conditionnements prépesés de poudre, du fait que la mise en solution peut être effectuée sans ouverture du flacon, dès l'arrivée au laboratoire, suppriment les risques de dispersion durant la pesée. Ils sont d'un coût généralement élevé.

2. Inventaire et stockage

Chaque laboratoire (ou s'il y en a un, le magasin de produits chimiques) doit tenir à jour un registre consignait les commandes de produits à potentialité génotoxique (nom du produit, provenance, qualité, quantité, date de réception, dates de prélèvement et nom de l'utilisateur...).

Les produits génotoxiques seront stockés dans des lieux spécifiques (placards, armoires à produits, réfrigérateurs, congélateurs, chambres froides...) convenablement balisés avec le sigle "Danger génotoxiques".

Les flacons de produits génotoxiques doivent être placés dans des récipients hermétiques ou à défaut dans des bacs de rétention soigneusement balisés. Dans tous les cas, le matériau constituant le récipient sera choisi pour n'être attaqué ni par les produits stockés, ni par le ou les solvants de dilution.

Régulièrement, le stock de produits cancérogènes sera recensé et l'état des flaconnages contrôlé.

3. Information et formation

Diverses sources bibliographiques (manuelles ou informatisées) [4] permettent d'accéder (plus ou moins facilement) aux informations sur les risques liés à l'utilisation des substances à potentialité génotoxique. Comme beaucoup de ces informations évoluent rapidement, il est nécessaire d'établir, pour un produit donné, une fiche technique qui sera remise à jour selon l'évolution des données.

Pour les familles de produits à potentialité cancérogène, comme les nitrosamines, les nitrosourées, les hydrocarbures polycycliques (HPA), il sera nécessaire de préparer un document de synthèse en s'appuyant, comme pour les produits eux-mêmes, sur les données disponibles de la littérature (monographies du CIRC, documents du National Toxicology Programme, de l'EPA... [5]. Tous ces documents, réactualisés régulièrement selon les données fiables disponibles, devront être mis à disposition pour être facilement consultables. *Pour les produits suspects d'être génotoxiques mais pour lesquels il n'y a pas d'information toxicologique disponible, on devra appliquer des consignes identiques à celles préconisées pour les produits cancérogènes.*

Il est primordial que les personnes amenées à manipuler des produits génotoxiques soient informées par leur responsable scientifique des risques encourus et des précautions à prendre.

Il est important que toute personne ayant à manipuler des produits génotoxiques puisse suivre un stage spécialisé sur le risque chimique.

Un personnel bien formé et informé sur la sécurité, mais surtout sachant reconnaître et maîtriser les risques constitue un des éléments primordiaux de toute prévention, surtout lorsqu'il s'agit de la manipulation des produits génotoxiques. En effet, pour beaucoup de génotoxiques, les effets toxiques ne sont pas détectables immédiatement, mais seulement après un délai plus ou moins long. Ceci peut entraîner un relâchement de la vigilance. La banalisation du risque peut être lourde de conséquence dans le cas de la manipulation des produits génotoxiques [3^h].

4. Lieux de manipulation

Dans les laboratoires utilisant de façon régulière des substances génotoxiques, *une pièce sera spécialement aménagée pour les pesées, les mises en solution et dilution, les manipulations proprement dites, les stockages et éventuellement les destructions de produits.* Dans la mesure du possible, la pièce sera mise en dépression par rapport au reste du bâtiment [3^g].

Si possible, cette pièce spéciale sera localisée dans la partie la moins fréquentée du bâtiment afin de mieux contrôler l'accès et éviter les déplacements superflus. Cette pièce, ainsi que les meubles servant au stockage des produits génotoxiques porteront bien en évidence la mention "Danger génotoxiques".

Comme pour tout local réservé aux manipulations dangereuses, une personne responsable sera désignée. Elle en détiendra la clé et s'assurera que cette pièce demeure fermée en dehors des manipulations. L'accès de cette pièce sera uniquement réservé aux personnes directement concernées.

A l'intérieur du local un tableau précis de consignes à respecter scrupuleusement sera affiché bien en évidence (protections individuelles, nettoyage après manipulation...).

5. Protection individuelle

Avant chaque expérience, le manipulateur devra s'équiper de vêtements et de matériels de protection individuelle bien adaptés au type de travail.

Il est important de connaître les limites du matériel de sécurité et être conscient que le choix de ce matériel est conditionné par le type de produit et la nature de la manipulation.

Comme dans tout local où sont manipulés des produits chimiques, il est interdit : de boire, manger, fumer, se maquiller. Il faut éviter de porter à la bouche l'extrémité des crayons, stylos...

a) Blouse

Le port d'une blouse en coton propre est obligatoire dans toutes les zones où des génotoxiques sont manipulés.

Cette blouse spécialement réservée à ce type de manipulation peut être d'une couleur différente de celle des autres laboratoires. Elle sera revêtue en entrant dans le lieu de manipulation et enlevée en sortant du local.

Cette blouse pourra être en coton ou en non-tissé jetable. On trouve actuellement sur le marché, pour un prix modique, des blouses à usage unique.

Après une contamination évidente, les blouses doivent être décontaminées ou jetées immédiatement pour incinération.

b) Lunettes de protection

Comme pour la manipulation de tout produit, le port des lunettes de protection est obligatoire.

Dans le cas des substances génotoxiques corrosives (moutardes, éthers α -halogénés...), l'utilisation d'un écran facial est recommandée.

c) Gants

Les gants n'assurent pas une protection totale et certaines substances génotoxiques, surtout lorsqu'elles sont en solution, peuvent les traverser facilement [6].

Parmi ces produits génotoxiques, on peut citer :

– les dérivés halogénés (dibromo-1,2 chloro-3 propane, dibromo-1,2 éthylène...) [6^f],

– les aflatoxines (surtout en solution dans le chloroforme ou dans le DMSO) [6^h],

– les amines aromatiques (surtout en solution dans le méthanol) [6^g],

- les nitrosamines [6^c],
- certains agents cytostatiques (Carmustine...) [6ⁱ, 6^j].

Le type de gants doit varier selon la nature du produit et du solvant utilisés [6^d, 6^e, 6^k, 6^l].

Certains gants en vinyle sont dissous par les solvants halogénés, et on préférera des gants en latex ou en polyvinyl-alcool.

L'utilisation de "gants liquides" est déconseillée car, si leur efficacité (de durée limitée) semble prouvée vis-à-vis des acides, aucune donnée n'est actuellement disponible sur leur utilisation pour des produits génotoxiques et une grande prudence est de rigueur en cas d'utilisation.

Les gants de coton seront utilisés pour manipuler les poudres électrostatiques (les aflatoxines et certains hydrocarbures polyaromatiques s'électrisent en présence de gants en polymères et peuvent, de ce fait, se disséminer dans l'atmosphère).

Certains produits comme la nitrosodiméthylamine (NDMA) et la nitrosodiéthylamine (NDEA) diffusent facilement à travers le caoutchouc des gants chirurgicaux.

Pour les nitrosamines, il est nécessaire d'utiliser deux paires de gants séparés par une couche de talc ou de crème de protection. Après chaque contamination, retirer immédiatement la paire supérieure qui sera remplacée par une paire de gants propres [6^a, 6^b].

En règle générale, il faut éviter de toucher avec les mains gantées les poignées de porte, les robinets... Il ne faut pas quitter le local de manipulation sans avoir au préalable enlevé et jeté les gants dans les sacs à destruction prévus à cet usage et s'être lavé soigneusement les mains.

d) Masques

Pour la manipulation des poudres, un masque facial jetable en coton est recommandé. Par contre, pour les liquides très volatils (éthers halogénés, dialkylnitrosamines simples...), un masque à cartouche (adapté) est indispensable.

L'intervention sur des animaux de laboratoire nécessite de se protéger avec un masque facial en coton, un bonnet et des surchausses en coton qui seront retirés aux sorties des salles d'expérimentation.

6. Manipulation proprement dite

En règle générale, il faut éviter la surpopulation des laboratoires et il est nécessaire de pouvoir disposer d'une surface de travail convenable. Les surfaces de travail devront être faciles à nettoyer, bien dégagées et recouvertes de papier type "Bench-Coat".

Les locaux et surfaces de travail où s'effectuent des manipulations de substances génotoxiques devront être nettoyés par les utilisateurs après chaque usage.

Toute manipulation de produit pur ou de solution devra se faire sous une enceinte de sécurité qui sera variable selon la discipline concernée (chimie, biologie...) mais aussi selon la nature du produit manipulé et le type d'expérimentation.

Dans les laboratoires de chimie ce sont surtout des sorbonnes qui sont utilisées.

En règle générale, avec une vitesse frontale d'air de 0,5 m/s et avec une ouverture de 40 cm de hauteur, une sorbonne est suffisamment efficace pour la protection contre la majorité des substances toxiques. Ces chiffres tiennent compte des turbulences de l'air provoquées par les facteurs liés au travail [3^g].

Dans les laboratoires de biochimie, on n'utilisera en aucun cas les hottes à flux laminaire horizontal.

Les laboratoires de biologie et de biochimie sont plutôt équipés d'enceintes de sécurité biologique. Pour les produits génotoxiques, seules les enceintes de classe II comportant un système d'extraction de l'air passant avant rejet vers l'extérieur à travers un filtre absolu et (ou) un filtre à charbon actif seront suffisamment efficaces. Les

enceintes de classe III (boîtes à gants) sont totalement closes et sont réservées à la manipulation de produits génotoxiques particulièrement dangereux (dialkylnitrosamines volatiles...). En règle générale, dans une boîte à gants, les gants sont toujours contaminés [3^g, 3ⁱ].

a) Pesée

Si possible, utiliser une balance prévue exclusivement pour les produits génotoxiques et qui sera placée à l'abri de toute turbulence. Il ne faut pas procéder par pesée exacte prédéterminée, mais utiliser de préférence la double pesée : dans un flacon préalablement taré placer une quantité approximative de produit et effectuer la pesée. Ajouter la quantité de solvant nécessaire pour obtenir la concentration désirée. Refermer soigneusement le flacon [3^g].

b) Dilutions et prélèvements

Toutes les opérations de dilution et de prélèvement seront effectuées sous sorbonne ou sous enceinte ventilée.

Ne jamais pipeter à la bouche. Utiliser des propipettes ou mieux, une pipette automatique. La pipette automatique de type "Pipet aid" (système de pompe électrique muni d'un filtre de rétention de liquide de 0,8 µl), au contraire des propipettes, évite les pertes de gouttes de liquide et permet de distribuer avec précision les volumes désirés. Des systèmes de distribution automatique à réglage manuel et munis d'embouts plastiques à usage unique permettent de répartir des petits volumes de 1 µl à 5 000 µl.

c) Étiquetage

Tous les récipients contenant des produits génotoxiques (purs ou en solution) doivent porter, de façon claire et indélébile, la mention "Dangereux génotoxiques".

7. Décontamination du matériel

Le matériel ayant servi aux prélèvements est immédiatement décontaminé, soit par une technique spécifique, soit à l'aide de rinçages successifs ; dans ce dernier cas, les solutions de rinçage sont stockées pour évacuation et traitement ultérieurs.

Cinq rinçages successifs avec des quantités de solvant appropriées suffisantes pour mouiller tout le verre permettent de réduire les contaminations à des niveaux proches des limites de détection [3^g, 3ⁱ].

Après chaque manipulation, toute la verrerie est impérativement décontaminée par une technique adaptée avant d'être donnée au lavage.

En cas de contamination accidentelle du sol, d'un plan de travail ou d'un vêtement de protection, une décontamination par une méthode appropriée sera immédiatement entreprise.

8. Stockage des déchets

Aucun déchet contaminé par des génotoxiques, même les solutions diluées, ne doit être rejeté à l'évier.

a) Déchets solides

Au fur et à mesure de la manipulation, les déchets solides à éliminer : produits, boîtes de Pétri, sont mis dans un sac à destruction résistant, lui-même placé dans un récipient solide (fûts...) étiqueté "Déchets génotoxiques". Une fois plein, le sac à destruction est soudé à l'aide d'un soude-sac et stocké dans un fût à déchets génotoxiques qui est lui-même entreposé dans un local spécialement réservé à cet usage en attente d'être évacué.

Les pipettes à embouts à usage unique déjà utilisées sont stockées avant évacuation dans des containers de type "Médinette" qui sont incinérables tels quels.

b) Déchets liquides

Les déchets liquides sont versés dans un récipient en plastique

réservé à cet usage et étiqueté "Déchets liquides génotoxiques". Ce flacon à goulot large est muni d'un bouchon à vis hermétique. Une fois plein, ce flacon est transvasé sous une sorbonne bien ventilée, dans un bidon réservé à cet usage et étiqueté "Déchets liquides génotoxiques".

Ce bidon, comme les fûts de déchets solides, est entreposé dans le local réservé à cet usage en attente d'être évacué.

9. Destruction des substances cancérogènes

Les substances douées de propriétés cancérogènes appartiennent à de nombreuses familles chimiques (hydrocarbures polycycliques aromatiques, dérivés halogénés, oxygénés, azotés, soufrés, phosphorés, amiante, métaux lourds...) et leur destruction ne peut faire l'objet d'une méthode générale [3^d]. Pour des quantités importantes de produits organiques, sous forme de déchets, l'incinération industrielle à haute température entre 1 000 et 1 500 °C constitue la méthode la plus commode. Néanmoins, il faut cependant noter que, à notre connaissance, aucune étude n'a été entreprise concernant la toxicité potentielle des émissions et déchets. Dans les centres de recherche, si l'on dispose de fours spéciaux, l'incinération à des températures supérieures à 1 200 °C est aussi la méthode de choix, et peut être appliquée à des matériaux comme les boîtes de Pétri contenant des produits génotoxiques. Pour la destruction de petites quantités de produits génotoxiques, les techniques retenues s'appuient en général sur leur réactivité [3^d].

Pour les principales familles de produits cancérogènes, plusieurs techniques sélectionnées et validées sont régulièrement publiées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [7, 3ⁱ]. L'oxydation par le permanganate de potassium en milieu acide peut être appliquée à de nombreux produits organiques. Il faut cependant noter que certains produits, tel le melphalan ou d'autres cytostatiques, produisent des dérivés fortement mutagènes en utilisant cette technique [7].

Les agents alkylants, en particulier les composés halogénés, peuvent être transformés en dérivés non génotoxiques par des réactions de substitution nucléophile en présence de bases minérales (NaOH, KOH, HONH₄...) de dérivés soufrés... [3^h].

10. Transport des substances génotoxiques

A l'intérieur du laboratoire, le transport des solutions de produits génotoxiques se fera dans des récipients étanches constitués de matériaux non attaquables par les produits eux-mêmes et les solvants. Ces récipients seront placés dans un container solide contenant un produit absorbant en quantité suffisante pour récupérer complètement le volume du liquide [3^g].

Si le produit doit être transporté hors du local d'utilisation, l'emballage devra être constitué d'un tube étanche contenant le produit génotoxique ou sa solution. Ce tube sera placé dans un emballage étanche contenant suffisamment de produits absorbants (vermiculite...) qui sera lui-même conditionné dans un emballage anti-choc [3ⁱ].

Flacons, tubes et containers seront soigneusement étiquetés.

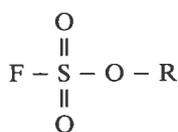
C. Produits de remplacement des produits cancérogènes

C'est la conférence générale du 24 juin 1974 de l'Organisation Internationale du Travail [2] qui a, pour la première fois, souhaité :

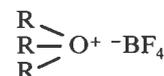
"Tous les efforts devraient être faits pour remplacer les substances ou agents cancérogènes auxquels les travailleurs peuvent être exposés au cours de leur travail par des substances ou agents moins nocifs".

Il importe dans le choix des produits de remplacement de tenir compte de tous les paramètres : domaines et conditionnement d'utilisation, instabilité, inflammabilité, explosivité, toxicité aiguë, toxicité à long terme... [3^e, 3^h, 8].

A titre d'exemples, les agents alkylants très puissants comme le fluorosulfonate de méthyle (méthyle magique) ou d'éthyle (éthyle magique) [9] peuvent être remplacés par des réactifs moins dangereux comme les réactifs de Meerwein qui sont des fluoroborates de trialkyloxonium. Ces produits alkylants présentent l'avantage d'être solides [10].



Fluorosulfonate d'alkyle

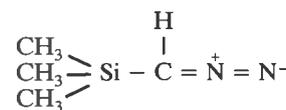


Fluoroborate de trialkyloxonium

Dans certaines de ses utilisations, le diazométhane peut être substitué par le triméthylsilyldiazométhane qui semble moins dangereux [11].

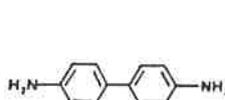


Diazométhane

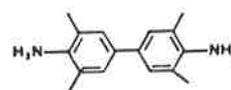


Triméthylsilyldiazométhane

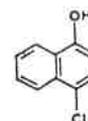
Dans la famille des amines aromatiques, la benzidine, puissant cancérogène vésical chez l'Homme, est encore utilisée comme révélateur des peroxydases (recherche des traces de sang...). Son remplacement par la tétraméthyl-3,3',5,5' benzidine, amine aromatique non cancérogène, permet une détection très sensible des peroxydases [12]. Dans d'autres usages de la benzidine et de ses dérivés 3,3' disubstitués doués de propriétés génotoxiques (o-tolidine, o-dianisidine, diamino-3,3' benzidine...), divers produits de remplacement moins toxiques sont aussi proposés, comme par exemple le chloro-4 naphthol-1 [13].



Benzidine



Tétraméthyl-3,3',5,5' benzidine



Chloro-4 naphthol-1

Des produits minéraux fibreux, comme l'amiante, peuvent être remplacés avantageusement par des fibres céramiques réfractaires non cancérogènes qui sont commercialisées comme matériau de substitution [14].

C'est surtout dans le domaine des solvants [15] que les solutions de remplacement semblent moins difficiles à mettre en œuvre, comme l'indique le tableau 5.

Lorsque cela est techniquement possible, le remplacement d'un produit cancérogène par un produit non cancérogène sera un élément important de la prévention et ceci devra être recherché systématiquement.

D. Surveillance médicale

Actuellement, il n'existe pas de méthodes simples et efficaces pour mesurer l'exposition éventuelle à un produit génotoxique [18, 20].

Récemment, afin de mieux protéger les travailleurs, des indices biologiques d'exposition (BÉI) ont été définis [19]. Ce sont des

TABLEAU 5. - Principaux solvants de remplacement des solvants génotoxiques.

Solvants génotoxiques (cancérogènes en expérimentation animale)	Solvants de remplacement proposés
Benzène *	Cyclohexane Toluène (neurotoxique)
Chlorure de méthylène	Trichloro-1,1,1 éthane (neurotoxique)
Chloroforme	Fluorocarbones de type
Tétrachlorure de carbone	trifluoro-1,1,1
Dichloro-1,2 éthane	trichloro-2,2,2, éthane (fluorocarbone 113)
Trichloroéthylène	
Perchloroéthylène	
Dioxanne-1,4	Tétrahydrofuranne
Diméthylformamide (DMF) **	N-Méthyl-2 pyrrolidone (NMP)
Hexaméthylphosphotriamide (HMPT)	N,N-Diméthylpropylène-urée (DMPU)

* Le benzène est cancérogène chez l'Homme [16].
 ** Le diméthylformamide lors de deux études épidémiologiques distinctes, a été suspecté dans l'apparition de cancer du testicule chez l'Homme [17].

seuils d'alerte correspondant soit à une réaction biologique à un produit chimique, soit aux concentrations d'un produit chimique ou de ses métabolites dans les tissus, les liquides biologiques ou l'air expiré. Le *contrôle d'ambiance* consiste à évaluer, par la mesure des concentrations des substances dans l'air, l'exposition professionnelle à ces substances par inhalation. En France, les valeurs de référence sont les VLE et VME [21]. Plusieurs circulaires relatives à la prévention des cancers d'origine professionnelle donnent, en annexe, une liste des produits qui doivent faire l'objet de mesures appropriées [22]. Des arrêtés spécifiques précisent la liste des cancérogènes vésicaux [23].

La *surveillance biologique* fournit, elle, une évaluation de l'exposition à l'ensemble des substances chimiques présentes au poste de travail, quantifiée par les indices biologiques d'exposition [19].

Dans le cas des agents alkylants, des recherches sont en cours pour déterminer des paramètres fiables de surveillance biologique des travailleurs exposés à ces produits (dosages urinaires des acides mercapturiques...). En particulier, le taux d'alkylation de l'hémoglobine et de l'ADN peut être corrélé pour certains agents alkylants (oxyde d'éthylène...) avec le degré d'exposition à ces produits dans le milieu professionnel [24].

Des techniques immunochimiques utilisant des anticorps monoclonaux permettent de détecter et de doser les lésions sur l'ADN mais leur validation pose encore des problèmes difficiles.

En attendant que ce type de technique de biomonitoring soit facilement accessible, il faut, en plus d'un *contrôle des atmosphères de travail* [21], *procéder aux examens médicaux systématiques (visite périodique, analyse de sang...)* de tout le personnel (personnel permanent, stagiaires...) en contact avec des produits génotoxiques [19].

En cas d'incident ou d'accident avec ce type de produit, il est indispensable de le signaler au service médical et de procéder, si nécessaire, rapidement à une décontamination appropriée [3].

Pour les femmes en âge de procréer, il est conseillé de se protéger efficacement contre les produits génotoxiques. En ce qui concerne les femmes enceintes, il est recommandé de les soustraire à des postes de travail avec des génotoxiques [3].

Il faut savoir que plusieurs agents alkylants, comme par exemple les nitrosourées, sont des cancérogènes transplacentaires [3a].

V. Conclusion

La manipulation des composés chimiques présente un certain nombre de risques qu'il convient de bien connaître : risques d'inflammation (principale source de dangers dans les laboratoires) ou d'explosion, effets toxiques aigus ou à plus ou moins long terme. Parmi ces derniers risques, l'action mutagène et (ou) cancérogène doit faire l'objet d'une attention particulière [20].

Ainsi certains produits, comme par exemple les agents alkylants, renferment dans leur structure une ou plusieurs fonctions capables, telles quelles ou après activation enzymatique, de réagir avec les constituants cellulaires vitaux (protéines, acides nucléiques). Ces produits génotoxiques peuvent déclencher, après des temps de latence variables (de 5 à 30 ans, chez l'Homme), l'apparition de processus tumoraux, tant en expérimentation animale qu'éventuellement chez l'Homme.

Par simple analogie structurale, on pourrait considérer tous les agents alkylants comme des substances potentiellement génotoxiques pour l'Homme. Il n'en est pas ainsi, mais néanmoins les produits doués de propriétés alkylantes, soit directement (alkylants directs), soit après activation métabolique (proalkylants), sont mutagènes et peuvent provoquer en expérimentation animale l'apparition de cancers [9].

Les plus redoutables sont les composés reconnus cancérogènes pour l'Homme parmi lesquels on trouve des produits utilisés en laboratoire [1] :

- aflatoxines,
- amino-4 biphényle,
- benzidine,
- bis-chlorométhyléther,
- chlorure de vinyle,
- cyclophosphamide,
- moutarde au soufre,
- 2-naphtylamine.

Chaque fois que cela sera techniquement possible, il faudra substituer une substance cancérogène par un produit ne présentant pas cet effet [2, 3].

En cas d'impossibilité, il faudra appliquer toutes les mesures de prévention adaptées à la nature particulière du risque génotoxique.

Souvent les mesures de prévention vont varier en fonction du produit mis en œuvre (son état, ses propriétés physiques, etc...) et aussi selon la nature des opérations à effectuer.

Dans la mesure du possible, il est souhaitable de regrouper les lieux de manipulation des produits génotoxiques. Cette pièce à manipulation des génotoxiques doit être correctement balisée et ne peut être utilisée que par un personnel ayant reçu une formation adaptée et qui est bien informé sur les risques encourus.

Il est de la responsabilité du directeur de laboratoire de sensibiliser le personnel dont il a la charge, et il doit s'assurer du respect des règles de sécurité à appliquer pour la manipulation des produits génotoxiques.

Partout où se manipulent de façon régulière des produits génotoxiques, des plans de formation doivent être mis en place et ces formations spécifiques doivent être proposées à tout le personnel en contact avec des produits génotoxiques. Aucun test de surveillance biologique des personnes exposées aux génotoxiques n'est actuellement facilement mis en œuvre dans le milieu du travail et des recherches devraient être développées dans ce domaine du biomonitoring. Comme pour toute manipulation régulière de produits toxiques, une surveillance médicale régulière est indispensable.

Par ailleurs, afin de mieux évaluer les risques génotoxiques asso-

ciés à la manipulation des substances mutagènes, cancérigènes et tératogènes, des enquêtes épidémiologiques devraient être développées auprès de personnels en contact avec ce type de produits chimiques [25].

Pour diminuer le risque d'apparition de cancers ou de malformations au niveau de la descendance, il est essentiel que soient appliquées des mesures de prévention très strictes tant individuelles que collectives.

Bibliographie

- [1]. - Picot (A.), Castegnaro (M.), Risques liés à la manipulation des produits cancérigènes, part B : Listes réactualisées des produits génotoxiques utilisés dans les laboratoires, 1^{re} partie. *L'Actualité Chimique*, janvier-février 1989, p. 12-27.
- [2]. - La prévention du cancer professionnel, série n° 39, Bureau International du Travail, 1978, Genève ; édition anglaise, 1987.
- [3]. - a. Walters (D.B.), Safe handling of chemical carcinogens, mutagens, teratogens and highly toxic substances, Vol. I and II, Ann Arbor Science, Ann Arbor, 1980.
- b. Snow (J.T.), Handling of carcinogens and hazardous compounds, Cat biochem-Behring, San Diego, 1982.
- c. Searle (C.E.), Chemical Carcinogens as Laboratory Hazards, p. 303-323, in C.E. Searle, Chemical Carcinogens, Second Edition, ACS Monograph n° 182. American Chemical Society Washington, 1984.
- d. Conso (F.), Falcy (M.), Picot (A.), Plevén (C.), Zajdela (M.), Sécurité dans l'utilisation de produits hautement mutagènes et cancérigènes dans les laboratoires de biologie.
- e. Fiche médico-technique n° 16, documents pour la médecine du travail, 1986, 25, 17-19, INRS, Paris.
- f. Bichet (N.), Boutibonnes (P.), Courtois (Y.), Dayan (J.), Marzin (D.), Mazaleyra (N.), Weill (N.), Manipulation des mutagènes et des cancérigènes. Guide de bonnes pratiques de sécurité, Société Française de Toxicologie Génétique, 1988, Paris.
- g. Dayan (J.), Plevén (C.), Castegnaro (M.), Picot (A.), Zajdela (F.), Sascio (A.), Manuel sur la prévention et la sécurité lors de la manipulation des substances génotoxiques utilisées au laboratoire, INRS, 1989, à paraître.
- h. Picot (A.), Grenouillet (P.), La sécurité en laboratoire de chimie et de biochimie, Technique et Documentation Lavoisier, Paris, 1989.
- i. Castegnaro (M.), Sansone (E.B.), Chemical Carcinogens. Some guidelines for handling and disposal in the laboratory, Springer Verlag, Berlin, 1986.
- [4]. - a. Archieri (M.J.), Magdeleine (M.J.), Picot (A.), Les bases et banques de données accessibles en toxicologie et en hygiène et sécurité, *L'Actualité Chimique*, septembre 1985, p. 69-72.
- b. National Toxicology Program, Annual Report on Carcinogens, Washington, D.C. US Department of Health and Human Services, Fourth Annual Report, 1985.
- c. Wexler (Ph.), Information Resources in Toxicology, Elsevier, New York, 1988.
- [5]. - a. Montesano (R.), Bartsch (H.), Boyland (E.), Della Porta (G.), Fishbein (L.), Griesemer (R.A.), Swan (A.B.), Tomatis (L.), Handling Chemical Carcinogens in the Laboratory. Problems of Safety. IARC Scientific Publications n° 33, 1979, International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- b. Nesnow (R.), Argus (M.), Bergman (H.), Chu (K.), Frith (C.), Helmes (T.), McGaughey (R.), Ray (V.), Slaga (T.J.), Tennant (R.), Weisburger (E.), Chemical Carcinogens, A review and analysis of the literature of selected chemicals and the establishment of Gene-Tox Carcinogen data base, *Mutation for Research*, 1986, 185, 1-195.
- [6]. - a. Gough (T.A.), Webb (K.S.), MacPhail (M.F.), Diffusion of nitrosamines through protective gloves, in Environmental aspects of N-nitroso compounds, IARC Scientific publications n° 19 (E.A. Walker, M. Castegnaro, L. Griciute, L.E. Lyle, eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1978, p. 531.
- b. Sansone (E.B.), Tiwari (Y.B.), The permeability of laboratory gloves to selected nitrosamines, in *idem*, p. 517.
- c. Walker (E.A.), Castegnaro (M.), Garren (L.), Pignatelli (B.), Limitation of the protective effect of rubber gloves for handling nitrosamines, in *idem*, p. 535.
- d. Sansone (E.B.), Tiwari (Y.B.), Difference in the extent of solvent penetration through natural rubber and nitrile gloves from various manufacturers, *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 1980, 41, 527-528.
- e. Sansone (E.B.), Tiwari (Y.B.), The permeability of laboratory gloves to selected solvents, *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 1978, 39, 169-174.
- f. Sansone (E.B.), Tiwari (Y.B.), Permeation of protective clothing materials by 1,2-dibromo-3-chloropropane, ethylene dibromide and acrylonitrile, *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 1978, 39, 921-922.
- g. Weeks (R.W.), Dean (B.J.), Permeation of methanolic aromatic amine solutions through commercially available glove materials, *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 1977, 38, 721-725.
- h. Castegnaro (M.), van Egmond (H.P.), Paulsch (W.E.), Michelon (J.), Limitation in protection afforded by gloves in laboratory handling of aflatoxins, *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 1982, 65, 152-153.
- i. Laidlow (J.L.), Connor (T.H.), Theiss (J.C.), Anderson (R.W.), Matney (T.S.), Permeability of latex and polyvinyl gloves to 20 antineoplastic drugs, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1984, 41, 2613-2623.
- j. Connor (T.H.), Laidlow (J.L.), Theiss (J.C.), Anderson (R.W.), Matney (T.S.), Permeability of latex gloves and polyvinyl gloves to carmustine, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1984, 41, 676-679.
- k. Vahdat (U.), Permeation of protective clothing materials by methylenechloride and perchlorethylene, *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 1987, 48, 646-651.
- l. Huggins (R.), Levy (N.), Pruitt (P.M.), testing of gloves for permeability to UV - curable acrylate coatings, *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 1987, 48, 656-659.
- [7]. - a. Castegnaro (M.), Hunt (D.C.), Sansone (E.B.), Schuller (P.L.), Siriwardana (M.G.), Telling (G.M.), van Egmond (H.P.), Walker (E.A.), Laboratory decontamination and destruction of Aflatoxins B₁, B₂, G₁, G₂ in Laboratory Wastes, 1980, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, n° 37).
- b. Castegnaro (M.), Eisenbrand (G.), Ellen (G.), Keefer (L.), Klein (D.), Sansone (E.B.), Spincer (D.), Telling (G.), Webb (K.), eds., Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in Laboratory Wastes : Some N-nitrosamines, 1982, Lyon International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, n° 43).
- c. Castegnaro (M.), Grimmer (G.), Hutzinger (O.), Karcher (W.), Kunte (H.), Lafontaine (M.), Sansone (E.B.), Telling (G.), Tucker (S.P.), Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in Laboratory Wastes : Some polycyclic aromatic hydrocarbons. 1983, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, n° 49).
- d. Castegnaro (M.), Ellen (G.), Lafontaine (M.), van der Plas (H.C.), Sansone (E.B.), Tucker (S.P.), Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in Laboratory Wastes : Some hydrazines, 1983, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, n° 54).
- e. Castegnaro (M.), Benard (M.), van Broekhoven (L.W.), Fine (D.), Massey (R.), Sansone (E.B.), Smith

- (P.L.R.), Spiegelhalter (B.), Stacchini (A.), Telling (G.), Valon (J.J.), Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in Laboratory Wastes : Some N-nitrosamides, 1984, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, n° 55).
- f. Castegnaro (M.), Alvarez (M.), Iovu (M.), Sansone (E.B.), Telling (G.M.), Williams (D.T.), Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in Laboratory Wastes : Some haloethers, 1984, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, n° 61).
- g. Castegnaro (M.), Berek (J.), Dennis (J.), Ellen (G.), Klibanov (M.), Lafontaine (M.), Mitchum (R.), van Roosmalen (P.), Sansone (E.B.), Sternson (L.A.), Vahl (M.), Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in laboratory wastes : Some aromatic amines and 4-nitrobiphenyl, 1985, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, n° 64).
- h. Castegnaro (M.), Adams (J.), Armour (M.A.), Berek (J.), Benvenuto (J.), Confalonieri (C.), Goff (U.), Ludeman (S.), Reed (D.), Sansone (E.B.), Telling (G.), Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in laboratory wastes : Some antineoplastic agents, 1985, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, n° 73).
- [8]. - a. Picot (A.), Les agents alkylants : Cancérogènes potentiels pour l'homme, *Bulletin d'Information Toxicologique*, n° 5, mai 1988, CNRS Gif-sur-Yvette.
- b. Picot (A.), Prévention du risque toxique et toxicochimie, *Bulletin d'Information Toxicologique*, n° 6, janvier 1989, CNRS, Gif-sur-Yvette.
- [9]. - a. Alder (R.W.), Methylfluorosulphate as methylating agent, *Chemistry and Industry*, 1973, 983-986.
- b. Hite (M.), Rinehart (W.), Braun (W.), Peck (H.), Acute toxicity of methylfluorosulphonate (Magic methyl), *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, 1979, 40-60.
- c. Ashby (J.), Anderson (D.), Styles (J.A.), The potential carcinogenicity of methylfluorosulphonate, *Mutation Res.*, 1978, 51, 285-287.
- [10]. - a. Curphey (T.J.), Trimethyloxonium fluoroborate, *Org. Synth.*, 1971, 51, 142.
- b. Kevill (D.N.), Lin (G.M.L.). A comparison of leaving-group abilities in reactions of powerful methylating agents. *Tetrahedron Lett.*, 1978, 949.
- [11]. - Aoyama (T.), Terasawa (S.), Sudo (K.), Shioiri (T.), Trimethylsilyldiazomethane : a convenient reagent for the O-methylation of phenols and enols, *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, 32, 3759-3760.
- [12]. - Holland (V.R.), Saunders (B.C.), Rose (F.L.), Walpole (A.L.), Safer substitute for benzidine in the detection of blood, *Tetrahedron*, 1974, 30, 3299-3302.
- [13]. - Sternberger (L.), Immunocytochemistry, 3rd Ed., John Wiley, New York, 1986.
- [14]. - Pezerat (H.), Grenouillet (Ph.), Isolants thermiques en laboratoire : amiante et produits de remplacement, Note n° 6. *L'Actualité Chimique*, octobre 1984, p. 75-78.
- [15]. - Picot (A.), Le bon usage des solvants. *Bulletin d'Information toxicologique*, n° 3; mai 1988, CNRS Gif-sur-Yvette.
- [16]. - Picot (A.), Le Benzène, *L'Actualité Chimique*, novembre 1985, p. 41-46.
- [17]. - a. Du Catman (A.M.), Conwill (D.E.), Crawl (J.), Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen, *J. Urol.*, 1986, 136, 834-836.
- b. Levin (S.M.), Baker (D.B.), Landaig (P.), Monagan (S.V.), Frumin (E.), Braithwaite (M.), Towne (W.), Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide, *Lancet*, novembre 14, 1987, p. 1153.
- c. Chen (J.L.), Kennedy (G.L.), Dimethylformamide and testicular cancer, *Lancet*, January 29, 1988, p. 55.
- [18]. - a. Lauwerys (R.R.), Industrial Chemical Exposure. Guidelines for biological monitoring, 1983, Davis Calif. Biomedical Publications.
- b. Aldridge (W.N.), The biological basis and measurement of threshold. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1986, 26, 39-58.
- c. Farmer (P.B.), Neumann (H.G.), Henschler (D.), Estimation of exposure of man to substances reacting covalently with macromolecules. *Arch. toxicol.*, 1987, 60, 251-260.
- [19]. - T.L.V.S. Threshold limit values and biological exposure indices for 1987-1988. ACGIH. Traduction INRS ND 1654-129-87. Cahiers des notes documentaires n° 129, p. 635-637, 4^e trimestre 1987.
- [20]. - a. Deisler (P.F.), Reducing the carcinogenic risks in Industry, M. Dekker, New York, 1984.
- b. Clayson (D.B.), Krewski (Ph. D.), Monro (I.), Toxicological Risk Assessment, CRC Press, Boca Raton, 1985.
- [21]. - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux substances dangereuses en France. Cahiers de notes documentaires n° 133, 4^e trimestre 1988, p. 691-706.
- [22]. - Circulaires des 14 mai 1985, 12 mai, 20 novembre 1986 et 14 mars 1988 (non parues au J.O.).
- [23]. - Arrêté du 5 avril 1985 paru au JO du 11 mai 1985.
- [24]. - a. Ehrenberg (L.), Hiesche (K.D.), Osterman-Golkar (S.), Wennberg I., Evaluation of genetic risks of alkylating agents : tissue dose in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutation Res.*, 1974, 24, 83-103.
- b. Ehrenberg (L.), Moustacchi (E.), Osterman-Golkar (S.), Dosimetry of genotoxic agents and dose-response relationships of their effects, *Mutation Res.*, 1983, 123, 121-182.
- c. Neumann (H.G.), Biomonitoring of aromatic amines and alkylating agents by measuring hemoglobin adducts, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1988, 60, 151-155.
- d. Norpoth (K.), Stücker (W.), Krewet (E.), Müller (G.), Biomonitoring of benzene exposure by trace analyses of phenylguanines, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1988, 60, 163-167.
- [25]. - Oudiz (A.), Le Gales (C.), Prévention des Cancers Professionnels : Problèmes et Perspectives, INSERM-Doin, Paris, 1988.