

Factsheet

Solvants organiques

Michael Koller

1. Définition et propriétés des solvants

Les solvants organiques sont des liquides qui peuvent dissoudre les substances lipophiles. Le processus de dissolution ne modifie ni le solvant ni les composés dissous. Les propriétés chimiques des solvants telles que la polarité, la tension de vapeur, le point d'ébullition et la volatilité, déterminent leur domaine d'application. Ils sont utilisés comme solvants à proprement parler, mais également en tant que matières de base dans l'industrie chimique, comme réfrigérants, antigels, propulseurs dans les aérosols, insecticides ou carburants. L'éthanol est par ailleurs connu comme produit d'agrément de certaines boissons.

Du point de vue de leur structure chimique, les solvants constituent un groupe très hétérogène. Comme le montre le tableau 3, ils appartiennent à différentes catégories. Quantitativement, les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, leurs dérivés halogénés, ester, glycol et les alcools occupent le premier rang. De nombreux produits à usage technique comme les diluants «nitro» sont des mélanges de différents solvants.

Groupes de substances chimiques	Principaux représentants
Hydrocarbures aliphatiques et cycliques (R-H)	n-hexane Cyclohexène Benzène Xylène Toluène Styrène Essences Pétrole } Paraffine¹ } Oléfine² } Aromatique
Hydrocarbures halogénés(R-halogène)	Dichlorométhane (chlorure de méthylène) Trichlorométhane (chloroforme) Trichloroéthane (méthylchloroforme) Trichloréthylène («trichlo») Tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone) Tétrachloréthylène (perchloréthylène) CFC (chlorofluorocarbones)
Alcools (R-OH)	Méthanol Ethanol Isopropanol Butanol, isobutanol Phénol
Glycols (HO-R-OH)	Ethanediol (éthylène glycol, glycol) Propanediol (propylène glycol) Diéthylène glycol Triéthylène glycol
Cétones (R-CO)	Acétone Méthyléthylcétone (MEC) Méthylisobutylcétone (MIBC)
Amines aromatiques (R-NH ₂)	Aniline
Amides (R-NCOH)	Diméthylformamide (DMF)
Thio-dérivés (R-S)	Disulfure de carbone (sulfure de carbone) Diméthylsulfoxyde (DMSO)
Ether (R-O-R)	Tétrahydrofurane (THF)

Tableau 1 Classification chimique de certains solvants (une autre classification figure dans la Fiche Solvants ED 4220 de l'INRS).

¹ Paraffine = nom désuet d'un mélange d'hydrocarbures saturés (principalement des alcanes)

² Oléfines = hydrocarbures non aromatiques comportant au moins une double liaison C-C, autrement dit alcènes (p. ex. éthylène), cycloalcènes (p. ex. cyclohexène) et polyènes (p. ex. pentadiènes)

2. Métabolisme et toxicologie

Même s'ils sont chimiquement très semblables, les solvants peuvent être métabolisés par des voies totalement différentes et développer ainsi des toxicités variées. Leurs effets toxiques ne sont parfois pas (seulement) imputables au solvant même, mais à ses métabolites ou à des impuretés.

2.1. Résorption

Les solvants peuvent pénétrer dans l'organisme par les voies respiratoires, digestives ou par la peau.

Voies respiratoires

Les voies respiratoires constituent la principale voie d'absorption (par inhalation) des solvants au poste de travail. La résorption dépend de la concentration dans l'air, du volume ventilatoire minute et de la solubilité dans le sang. Avec l'activité physique ou certaines affections respiratoires, l'augmentation du volume ventilatoire minute peut multiplier la résorption.

Peau

De nombreux solvants sont aussi résorbés dans une proportion significative par la peau, avant tout par diffusion passive selon la loi de Fick: $\text{flux de diffusion} = (\text{différence des pressions partielles dans les alvéoles et les capillaires}) \times \text{surface d'échange} / \text{épaisseur de la membrane alvéolaire} \times \text{coefficient de diffusion}$. Plus une substance est lipophile, fortement concentrée et sa molécule petite, plus elle sera rapidement résorbée. Plusieurs autres facteurs tels que volatilité, point d'ébullition, vasodilatation, action d'additifs dans des crèmes favorisant la perméabilité, localisation et étendue de la peau exposée, température et degré d'hydratation de cette dernière, nombre de follicules pileux, combinaison avec d'autres nuisances chimiques, durée du contact, effet-retard ainsi que prédispositions individuelles jouent un rôle dans la résorption cutanée. La résorption cutanée de vapeurs de solvants est très faible. Les phénols et les amines aromatiques sont particulièrement bien résorbables par voie cutanée.

La principale barrière protectrice de la peau est le stratum corneum (couche cornée), épais d'environ 20 µm. Une fois qu'elle a traversé cette couche supérieure de l'épiderme, la substance étrangère parvient assez facilement dans la circulation sanguine. Des lésions du stratum corneum, eczéma par exemple, favorisent de manière décisive la résorption, qui peut même être plus importante que la résorption par les poumons. D'infimes lésions cutanées peuvent déjà accroître de façon significative la charge de substances dangereuses. Dans une étude de Hino et al. (2008), la résorption percutanée du toluène et du xylène était cinq fois plus élevée chez des patients présentant un eczéma des mains par rapport à des patients sans eczéma. A l'inverse, des solvants peuvent entraîner une dermatite de contact toxique irritative qui leur permet, à eux ainsi qu'à d'autres substances, de mieux pénétrer la peau.

Les solvants organiques qui, en tant que tels, ne peuvent pas être résorbés par la peau, peuvent l'être en combinaison avec d'autres substances telles que le DMSO, le DMF ou les composés du glycol (effet dit «porteur»).

La substance peut donc être résorbée par contact direct avec la peau, mais également par des vêtements contaminés ou par la phase gazeuse ou la phase vapeur d'un solvant, ainsi que cela a été démontré pour le 2-méthoxyéthanol, le 2-éthoxyéthanol, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le DMF, le sulfure de carbone ou la N-méthylpyrrolidone.

Tractus gastro-intestinal

La résorption gastro-intestinale est très rapide, mais ce type de résorption des solvants organiques joue un rôle secondaire en médecine du travail.

2.2. Biotransformation et élimination

De par leur caractère lipophile, les solvants absorbés sont acheminés par le flux sanguin vers les tissus riches en graisse, c'est-à-dire avant tout dans le système nerveux, la moelle osseuse, les tissus adipeux et le foie. Au niveau du foie, les solvants sont métabolisés et éliminés par la voie urinaire, à l'exception du trichloroéthane (méthylchloroforme) et du tétrachloréthylène (perchloréthylène), qui sont en majeure partie exhalés tels quels. Selon la demi-vie de la biotransformation, le solvant peut rester plusieurs jours dans les tissus (charge corporelle) et être redistribué lentement dans le sang un certain temps après la résorption. En l'occurrence, des polymorphismes génétiques ainsi que l'inhibition ou l'induction d'enzymes métaboliques par le solvant ou d'autres substances telles que l'éthanol, jouent un rôle. Pour les solvants éliminés avant tout par expiration, c'est le volume ventilatoire minute qui influence la vitesse d'élimination.

Certains solvants se décomposent en métabolites plus toxiques que la substance mère. Tel est le cas du tétrachlorure de carbone, décomposé en radical trichlorométhyl, hépatotoxique, ou du diméthylformamide, qui présente également un métabolite hépatotoxique avec le monométhylformamide. Le n-hexane et le 2-hexanone possèdent par exemple des produits de décomposition neurotoxiques avec le métabolite 2,5-hexanedione; des produits de décomposition cancérogènes sont issus du trichloréthylène (di- et trichloracétate) et du benzène (métabolites phénoliques).

2.3 Interactions

Interactions pharmacocinétiques

En cas de mélange, les effets des solvants peuvent être respectivement renforcés ou diminués par l'action ou l'inaction des enzymes. En tant que produit d'agrément fréquemment utilisé, l'éthanol est ici d'une importance particulière. Il interagit avec les enzymes microsomaux du cytochrome P450 et renforce ainsi la toxicité d'autres solvants tels que le toluène, le xylène, la MEC ou le trichloréthylène, dont il inhibe la dégradation. A l'inverse, il peut également réduire l'effet toxique d'autres substances par induction enzymatique.

L'éthanol (qui est aussi un solvant) est décomposé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase, puis redécomposé par l'acétaldéhyde déshydrogénase en acide acétique. Des solvants comme le DMF, le disulfure de carbone ou le trichloréthylène inhibent l'acétaldéhyde déshydrogénase. La consommation d'alcool en présence des solvants organiques mentionnés plus haut entraîne une accumulation d'acétaldéhyde mal tolérée, avec des bouffées vasomotrices (comparables à celles qui surviennent lors du sevrage alcoolique avec le disulfirame = Antabus®).

En cas d'intoxication au méthanol, l'éthanol peut par ailleurs servir d'antidote. Le méthanol est comme l'éthanol décomposé par l'alcool déshydrogénase. Il se forme du formaldéhyde qui se dégrade rapidement par l'intermédiaire des aldéhydes déshydrogénases en acide formique. En cas de concentration suffisante d'éthanol, comme l'alcool déshydrogénase est utilisé en premier lieu pour la dégradation de l'éthanol et non plus pour celle du méthanol, il ne se produit plus de concentration toxique de formaldéhyde et acide formique. PS : L'éthanol peut également être utilisé en cas d'intoxication au glycol.

Résumé de différentes interactions chimiques:

- Inhibition du métabolisme
 - L'éthanol inhibe la dégradation du toluène, du xylène, de la MEC, du trichloréthylène et de la cyclohexanone.
 - Le DMF, le disulfure de carbone et le trichloréthylène inhibent la dégradation de l'éthanol (ou de l'acétaldéhyde).
 - Le toluène et la MEC inhibent la dégradation de l'hexane.
 - Le tétrachloréthylène inhibe la dégradation du trichloréthylène.
 - Le méthanol inhibe la dégradation du dichlorométhane.
- Inhibition mutuelle du métabolisme
 - Toluène et xylène
 - Toluène et styrène
 - Toluène et benzène
- Accélération du métabolisme
 - Le toluène accélère la dégradation de l'acétate d'éthyle.
 - Le xylène accélère la dégradation de l'acétate de butyle.
 - L'acétone accélère la dégradation du styrène.

Le monitoring biologique doit prendre en compte de telles interactions, en particulier lorsque de l'alcool a été consommé (cf. chapitre 4, «Bases d'évaluation du poste de travail»).

Interactions biologiques

Pour les substances neurotoxiques, on sait que la MEC potentialise l'effet nocif du n-hexane. L'hépatotoxicité et la néphrotoxicité du tétrachlorure de carbone sont renforcées par l'exposition simultanée à l'acétone ou à l'isopropanol. Il existe également des interactions dermiques dans le sens d'un effet porteur percutané: les solvants organiques qui, en tant que tels, ne peuvent pas pénétrer la peau, peuvent cependant la traverser s'ils sont dissous dans du DMSO, du DMF ou des composés du glycol.

Interactions renforcées en cas de bruit

Certaines substances renforcent l'effet dangereux pour l'ouïe du bruit lorsque celui-ci est de l'ordre de 85 dB(A) et que la concentration des substances avoisine la VME. Selon la liste suisse des valeurs limites d'exposition aux postes de travail, c'est le cas des cyanures, du cyanure d'hydrogène, de l'éthylbenzène, du monoxyde de carbone, du styrène et du toluène. Ces substances endommagent les cellules ciliées externes.

L'appréciation du risque doit intégrer l'interaction entre le bruit et ces substances ototoxiques. Des mesures techniques et/ou organisationnelles de réduction du bruit et/ou le port d'une protection auditive doivent être éventuellement envisagés même si l'exposition au bruit est inférieure à 85 dB(A).

3. Tableaux cliniques des atteintes par système d'organes

Presque tous les solvants organiques présentent une neurotoxicité centrale et/ou périphérique; certains sont également hépato-, néphro-, hémato- ou cardiotoxiques.

Des doses élevées absorbées en peu de temps entraînent les effets nocifs suivants: irritations de la peau et des muqueuses, troubles végétatifs (nausées et vomissements, sensation de chaleur, palpitations, symptômes orthostatiques), effets neurologiques (vertiges, fatigue, étourdissement, maux de tête, excitation, état ébrieux, narcose, arrêt respiratoire, parésies, paresthésies).

En revanche, de petites quantités incorporées au cours de périodes prolongées provoqueront des tableaux chroniques. La répétition d'intoxications aiguës peut aboutir au même résultat. Les lésions aiguës sont habituellement réversibles après la fin de l'exposition, alors que les effets chroniques peuvent persister au moins partiellement.

L'évolution des intoxications dépend avant tout de la dose et en second lieu de l'âge, du sexe et de la constitution de la personne concernée, des interactions avec d'autres substances ou des dysfonctionnements ou polymorphismes des enzymes assurant le métabolisme de celles-ci.

3.3. Système nerveux

Presque tous les solvants présentent des propriétés neurotoxiques, mais leur degré de toxicité et leur cible varient fortement d'un produit à l'autre. De nombreux symptômes sont aspécifiques et apparaissent également lors d'autres affections, telles que la dépendance à l'alcool ou la dépression. Il importe d'en tenir compte dans le diagnostic différentiel.

Sont considérés comme des solvants neurotoxiques confirmés selon le Bulletin officiel du Ministère allemand du travail (BArbBl.) n° 3/2005:

- Hydrocarbures aliphatiques: n-hexane, n-heptane (moins toxique)
- Cétones: 2-butanone, 2-hexanone
- Alcools: méthanol, éthanol, 2-méthoxyéthanol
- Hydrocarbures aromatiques: benzène, toluène, xylène, styrène
- Hydrocarbures aliphatiques chlorés: dichlorométhane, 1,1,1-trichloroéthane, trichloréthylène, perchloréthylène

L'**exposition aiguë** provoque des symptômes comparables à la consommation d'éthanol. A un stade prénarcotique avec vertiges, obnubilation, paresthésies, excitation et ivresse succède la perte de connaissance ou même l'arrêt respiratoire. Certaines substances comme l'éther éthylique, le trichloréthylène et le trichlorométhane étaient autrefois utilisées comme anesthésiques en raison de ces propriétés narcotiques. L'effet sur le système nerveux central (SNC) dépend de la liposolubilité et donc de la concentration du solvant dans le cerveau. Pour apprécier le danger, il faut mesurer la concentration dans le sang. Si c'est le métabolite du solvant qui est neurotoxique, sa toxicité doit être déterminée dans les urines, mais pas sur la base de la concentration du solvant dans le sang. Tel est le cas pour le n-hexane et son produit de décomposition, la 2,5-hexanedione.

Les intoxications aiguës affectent aussi le système nerveux végétatif, ce qui se traduit par des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements) et des troubles vasomoteurs (sensation de chaleur, palpitations, symptômes orthostatiques).

En cas d'exposition prolongée, on voit se développer une polyneuropathie au niveau périphérique et une encéphalopathie au niveau central. La **polyneuropathie toxique** se manifeste par des déficits sensitivomoteurs symétriques, affectant surtout les bras et les jambes et progressant des extrémités vers la partie proximale des membres, avec une distribution en chaussette et en gant. Sur le plan anatomopathologique, on trouve une axonopathie distale et une démyélinisation. Au stade initial, les patients se plaignent de dysesthésies, d'hyperesthésie, de crampes dans les mollets et/ou les avant-bras et de faiblesse musculaire des membres. Apparaissent ensuite troubles de la sensibilité, parésie, dysrégulation orthostatique et perte de la puissance sexuelle et de la libido. Le n-hexane et la méthylbutylcétone ou son métabolite, la 2,5-hexanedione, représentent un risque particulièrement élevé pour le développement d'une polynévrite toxique; l'exposition simultanée à du méthyléthylcétone a un effet potentialisateur.

L'atteinte toxique du système nerveux central après une exposition prolongée aux solvants est appelée **encéphalopathie toxique**. Elle commence par un syndrome pseudoneurasthénique réversible avec tension, agitation, irritabilité, troubles du sommeil et de la concentration, et s'aggrave par la suite pour évoluer vers un syndrome psycho-organique. Les déficits cognitifs sont réversibles si l'exposition est modérée [Sabbath 2014] et parfois, quand la concentration dans l'air est élevée, s'il est mis fin rapidement à l'exposition [van Valen, 2009]. Selon l'évolution clinique, on distingue les stades suivants:

- Degré de gravité 1 («organic affective syndrome»)
Fatigabilité, troubles de l'attention et de la concentration, baisse de tonus. Pas de modifications dans les tests psychométriques. Réversible.

- Degré de gravité 2a («mild chronic toxic encephalopathy») Modification marquée de la personnalité avec fatigue, labilité de l'affect, manque de contrôle des impulsions et perte de motivation. Mise en évidence de légères pertes cognitives dans les tests psychométriques. Réversibilité variable.
- Degré de gravité 2b («mild chronic toxic encephalopathy») Egalement d'éventuelles atteintes neurologiques légères telles que tremblements et troubles de la coordination. Tests psychométriques pathologiques. Généralement irréversible.
- Degré de gravité 3 («severe chronic toxic encephalopathy»)

Démence associée à des modifications neurologiques. Mise en évidence de fortes restrictions dans les tests psychométriques. Symptômes généralement non réversibles même après la fin de l'exposition. Le degré de gravité 3 peut apparaître après des années d'exposition à de fortes concentrations de solvants.

Il n'existe pas de recommandations uniformes pour établir un diagnostic d'encéphalopathie causée par les solvants. L'assurance sociale allemande contre les accidents (DGUV) propose l'examen des points suivants pour diagnostiquer une encéphalopathie liée aux solvants:

- Anamnèse de travail plausible
- Symptômes clés ne pouvant être imputés à d'autres causes:
 - baisse de la capacité de concentration, faiblesse de l'attention
 - difficultés à saisir et à conserver des informations
 - troubles de l'affect et de la motivation avec perte d'initiative, irritabilité accrue, états dysthymiques et modifications de la personnalité primaire
 - fatigabilité inhabituelle, épuisement rapide
- Déficits cognitifs typiques
- Signes typiques de troubles affectifs organiques
- Mise en évidence de tremblements, d'ataxie et de troubles de la coordination

Les professions les plus touchées par une encéphalopathie sont les peintres, les sprayeurs et les utilisateurs de peinture au pistolet dans l'industrie automobile et métallurgique ainsi que dans le secteur de la construction et par ailleurs les imprimeurs, les poseurs de revêtements de sols ainsi que les travailleurs utilisant des laminats en plastique et des colles ou réalisant des traitements de finition de surfaces en bois et certains travaux de nettoyage d'automobiles [Keski-Säntti 2010]. Dans cette étude, les solvants organiques le plus souvent impliqués étaient les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, les hydrocarbures chlorés, le butanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle et le glycol. Les encéphalopathies toxiques ne sont généralement observées que lorsque, sur la base de l'appréciation de l'hygiène de travail, la dose de solvant cumulée a été nettement supérieure à dix années VME (concentration de solvant par rapport à la valeur limite multipliée par le nombre d'années avec exposition).

Grâce à des mesures de médecine et d'hygiène du travail régulatrices, les encéphalopathies toxiques ont fortement régressé au cours des dernières années. Ainsi, dans l'étude de Heidelberg sur des peintres, hormis quelques «troubles de l'humeur», il n'a été constaté aucune augmentation des affections liées à l'exposition chronique aux solvants.

On a pu craindre que les solvants provoquent aussi des **maladies neurodégénératives ou des tumeurs** du système nerveux central. Si une méta-analyse de Barragan-Martinez a livré des indices laissant à penser qu'une exposition aux solvants organiques était associée à un risque accru de sclérose en plaques (risque relatif de 1,5), il n'existe en revanche aucune preuve d'un lien avec la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale

amyotrophique ou les méningiomes, ou les études sont trop peu puissantes pour démontrer une association. Les études actuellement disponibles ne fournissent pas assez ou pas du tout de données probantes à l'appui d'une causalité.

Outre les altérations neurologiques diffuses mentionnées, certains solvants provoquent des **neuropathologies spécifiques**, par exemple:

- Méthanol: lésions du nerf optique
- Toluène: atrophie cérébelleuse
- Trichloréthène: névralgie du trijumeau

3.2. Peau

Les solvants provoquent des irritations de la peau ainsi que des muqueuses et des conjonctives. En cas d'exposition intensive de la peau, un eczéma de contact toxique aigu avec lésion des cellules épidermiques peut se développer. Le sulfure de carbone (disulfure de carbone) est particulièrement irritant pour la peau. Une irritation persistante, souvent sous-liminaire, peut également entraîner une dermatite d'usure (eczéma de contact irritatif chronique ou cumulatif subtoxique), où les lésions hyperkératosiques et raghadiformes sont au premier plan. Les atteintes se limitent à la localisation de l'exposition, le plus souvent les mains. L'effet irritatif des solvants trouve vraisemblablement sa principale origine dans leurs propriétés dégraissantes. Les eczémas causés par les solvants représentent environ 20 % des dermatoses observées en médecine du travail et concernent avant tout les peintres, les imprimeurs et les mécaniciens. En revanche, les réactions allergiques de la peau aux solvants sont rares.

Les solvants ne provoquent généralement pas de tableaux pathognomoniques. Toutefois, outre des irritations aspécifiques, il existe également des lésions typiques, telles que la **chlo-racné**, qui sont provoquées par certains types d'hydrocarbures chlorés (voyez aussi dioxines et de polychlorobiphényles).

L'exposition à des solvants organiques crée en outre un risque accru de **sclérodermie (sclérose systémique) ou de dermite sclérodermiforme**. La probabilité est deux fois plus élevée pour les personnes exposées au poste de travail que pour la population normale [Rubio-Rivas 2017].

3.3. Voies respiratoires

Les irritations des muqueuses de l'appareil respiratoire peuvent entraîner des troubles allant de la toux et dyspnée à une pneumonie chimique³ et un œdème pulmonaire. Butanol, styrène, toluène, xylène et méthyléthylcétone sont particulièrement irritants pour les voies res-

³ Pneumopathie = inflammation pulmonaire causée par des substances nocives chimiques ou physiques

Pneumonie = inflammation pulmonaire causée par des microorganismes

piratoires, alors que l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, le méthanol, l'acétone et l'éthanol ne le sont que dans une faible mesure. Une certaine accoutumance aux propriétés irritatives de nombreux solvants apparaît avec le temps.

3.4. Foie

Comme la plupart des substances absorbées sont métabolisées dans le foie, il arrive fréquemment que celui-ci soit l'organe cible des réactions toxiques. Le mécanisme pathogène de la toxicité hépatique peut prendre la forme d'une réaction inflammatoire, d'un stress oxydant, d'une dysfonction du système des cytochromes P450 ou des mitochondries [Malaguarnera 2012]. L'ampleur de l'atteinte dépend de l'âge, de l'espèce, de l'état nutritionnel, de facteurs génétiques ou d'interactions avec des médicaments ou de l'alcool.

Les atteintes organiques aiguës se manifestent d'abord sous l'aspect d'une hépatopathie toxique qui ne se traduit souvent que par une élévation enzymatique. On distingue trois types d'atteintes hépatiques: 1. atteinte hépatocellulaire avec élévation de l'ALAT, des gamma-GT, de la bilirubine et des acides biliaires; 2. atteinte cholestatique avec élévation de la phosphatase alcaline, forte élévation du taux de gamma-GT, parfois élévation de la bilirubine et des acides biliaires; 3. forme mixte. La répétition de poussées aiguës ou l'exposition chronique conduit finalement à la cirrhose en passant par le stade de la stéatose hépatique.

Le trichlorométhane (chloroforme), le tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone), le trichloréthylène, le tétrachloréthylène, mais aussi le DMF, le diméthylacétamide, le xylène ou le toluène sont particulièrement toxiques au niveau hépatique. L'exposition simultanée à de l'acétone ou à de l'isopropanol potentialise la toxicité hépatique du tétrachlorure de carbone.

3.5. Reins

Les expositions à de fortes concentrations de tétrachlorure de carbone, d'éthylène et de diéthylène glycol ou de toluène peuvent conduire à une nécrose tubulaire aiguë et à une insuffisance rénale. Les contacts de longue durée avec les solvants peuvent provoquer de légères atteintes tubulaires et glomérulaires. Certains éléments suggèrent également la possibilité de glomérulonéphrites. L'acétone et l'isopropanol potentialisent l'effet hépatotoxique et néphrotoxique du tétrachlorométhane. Un effet cancérogène du trichloréthylène avec effet de seuil sur le rein est suspecté; une méta-analyse de Karami et al. fait état d'un risque relatif de 1,3 (IC à 95 % de 1,2 à 1,5).

3.6. Appareil cardiovasculaire et sang

Certains solvants tels que le trichloréthylène (et éventuellement d'autres hydrocarbures halogénés) influencent le métabolisme des catécholamines et peuvent ainsi déclencher des troubles du rythme cardiaque et une fibrillation ventriculaire. Le toluène peut également provoquer des troubles du rythme cardiaque. Le dichlorométhane est métabolisé en monoxyde de carbone par l'organisme, ce qui réduit l'approvisionnement en oxygène du myocarde. Des

événements cardiovasculaires ont également été rapportés après exposition au disulfure de carbone, qui favorise l'athéromatose et les vasculites.

Le benzène provoque des syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques. Les composés nitrés et aminés sont à l'origine de méthémoglobinémies.

3.7. Cancérogénicité des solvants

Certains solvants sont cancérogènes. Dans la liste des valeurs limites de la Suva, ils sont rattachés aux catégories C1 et C3. La catégorie C1_A se réfère aux substances que l'on sait être cancérogènes pour l'homme (benzène). La catégorie C1_B renvoie à des substances devant être assimilées à des substances probablement cancérogènes pour l'homme sur la base d'études à long terme sur l'animal et d'autres informations (dichlorométhane, trichloréthylène et chloroforme). La catégorie C2 désigne des substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes potentiels, mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante (chloroforme, tétrachlorométhane, perchloréthylène). Le dichlorométhane et le trichloréthylène sont en outre marqués d'un «#» signifiant que le seuil de concentration de ces substances cancérogènes est supérieur à leur VME: ils ne sont donc pas concernés par le principe de minimisation. Les types de cancers spécifiquement causés par les différentes substances sont expliqués dans les chapitres qui suivent.

4. Toxicologie de quelques solvants organiques importants

4.1. Hydrocarbures aromatiques

Le benzène est un solvant notoirement hémotoxique (voir factsheet «Benzène» de la Suva). Son métabolite, l'époxyde de benzène, induit une suppression du tissu myéloïde entraînant anémie, granulocytopénie, thrombopénie, lymphopénie ou même anémie aplasique (panmyélopathie avec réduction de la formation de toutes les lignées cellulaires). Les symptômes peuvent être des infections répétées, une tendance aux hémorragies et de la fatigue.

Ce sont les métabolites phénoliques du benzène qui sont responsables de son effet cancérogène. En cas d'exposition chronique sur plusieurs années, le benzène accroît le risque de leucémie (LMA en particulier, mais pas LMC!), d'anémie aplasique et de syndromes myélodysplasiques [BK 1303]. Selon un avis de la DGUV [IPA 2012], la probabilité de causalité dépasse 50 % quand l'exposition cumulée représente au moins 8 à 10 années-benzène (en ppm).

En ce qui concerne les autres pathologies malignes de la moelle osseuse, les données sont insuffisantes et ne permettent pas de démontrer une relation dose-effet dans le cas des LNH (sauf la LLC!), des maladies myéloprolifératives et de la LMC. Dans certains cas, selon la DGUV, la maladie professionnelle peut être reconnue s'il y a eu une exposition extrême, de l'ordre d'au moins 16 à 20 années-benzène (en ppm).

Certains composés aminés du benzène (**amines aromatiques**) peuvent en outre causer des cancers de la vessie. Le cancer de la vessie est d'ailleurs la deuxième forme de cancer la plus souvent reconnue comme maladie professionnelle en Suisse (voir factsheet «Amines aromatiques et cancer de la vessie» de la Suva). La gravité de l'intoxication dépend, d'une part, de la quantité de la substance absorbée, d'autre part du polymorphisme de la N-acétyltransférase et de la G-6-P-déshydrogénase, ainsi que de l'interaction avec d'autres substances telles que l'alcool.

Les **dérivés nitro, nitroso et amino du benzène** sont des agents méthémoglobinisants indirects. Dans la formation indirecte de la méthémoglobine, une oxydation du Fe^{2+} hémique en Fe^{3+} se produit par oxydation couplée (dans la formation directe de la metHb, l'oxydation est directement effectuée par les agents méthémoglobinisants). Les agents méthémoglobinisants indirects comprennent les hydrocarbures aromatiques nitrés tels que le trinitrotoluène (TNT) ou le trinitrophénol (TNP, acide picrique), des amines aromatiques comme l'aniline, différents médicaments (lidocaïne, primaquine, sulfamides, etc.). Les méthémoglobinisants directs sont des oxydants tels que les nitrites et les nitrates, les chromates, les chlorates ou les peroxydes.

En Suisse, l'emploi du benzène est interdit depuis de nombreuses années, excepté dans les carburants automobiles en tant qu'agent antidétonant et dans le cadre d'une utilisation en tant que produit chimique de laboratoire et intermédiaire de synthèse chimique.

Le toluène est employé comme substitut du benzène. En cas d'intoxication, on voit apparaître les troubles suivants: atrophie cérébrale et cérébelleuse, ataxie, tremblements, troubles de l'audition (notamment dans un environnement bruyant) et de l'odorat, atrophie du nerf optique, troubles de l'apprentissage et de la mémoire. Outre les effets neurotoxiques, des toxicités affectant le foie et les tubules rénaux, des arythmies cardiaques et des avortements spontanés ont été décrits. La consommation simultanée d'alcool potentialise l'effet toxique du toluène, dont la dégradation est inhibée par l'éthanol.

Styrène: Un possible effet cancérigène fait l'objet de discussions. Il existe en outre une interaction entre le bruit et le styrène allant dans le sens d'un effet ototoxique.

Les phénols à terminaison para (en particulier le para-tert-butylphénol) causent, au bout de plusieurs mois de contact, une dépigmentation irréversible de la peau car ils sont proches par leur structure de la tyrosine et de la DOPA et inhibent par compétition les enzymes responsables de la synthèse de la mélanine. Outre ce vitiligo, le para-tert-butylphénol provoque aussi une hépatose et un goître (triade).

4.2. Hydrocarbures chlorés

Les hydrocarbures chlorés sont très lipophiles et particulièrement stables chimiquement. Beaucoup d'entre eux sont aujourd'hui interdits en Suisse. Ils sont dégradés dans le foie par différents systèmes d'enzymes (CYP450, N-acétyltransférase, glutathion-S-transférase, etc.)

qui présentent des polymorphismes individuels et créent ainsi différents risques individuels. Les hydrocarbures chlorés sont souvent très fortement hépatotoxiques.

Le trichlorométhane (chloroforme) était utilisé autrefois comme stupéfiant et comme anesthésique. Il est fortement hépatotoxique, provoque des troubles du rythme cardiaque et est peut-être cancérogène et tératogène (C2 et R2). Il est aujourd'hui interdit en Suisse (voir ORRChim).

Le tétrachlorométhane (tétrachlorure de carbone) est hépatotoxique et peut provoquer une nécrose tubulaire aiguë entraînant une insuffisance rénale. L'exposition simultanée à de l'acétone ou à de l'isopropanol potentialise son effet toxique. Il est potentiellement cancérigène (C2). Le tétrachlorométhane est interdit en Suisse.

Le tétrachloréthylène (perchloréthylène) est hépato- et neurotoxique. Il ne forme pas de produits de décomposition toxiques dans le foie mais est en majeure partie exhalé par voie pulmonaire sans subir de modification. L'exposition intensive au tétrachloréthylène a été associée à une augmentation de la fréquence des cancers du foie et du poumon [Mattei 2014], des lymphomes hodgkiniens, des cancers de la vessie parmi le personnel des entreprises de nettoyage à sec [Vlaanderen 2014], des cancers de l'œsophage et du col de l'utérus. Les données sont toutefois insuffisantes, de sorte qu'il est seulement classé dans la catégorie C2 de la liste des valeurs limites d'exposition.

Le trichloréthylène («trichlo») était utilisé autrefois comme anesthésique et stupéfiant en raison de sa forte action narcotique. Ses effets neurotoxiques typiques à long terme sont des déficiences intellectuelles avec troubles de la mémoire et des altérations de l'affectivité («syndrome psycho-organique»), ainsi que des neuropathies trigéminales et des troubles du rythme cardiaque. On sait aussi qu'il cause une intolérance à l'alcool avec bouffées vasomotrices, parce que le trichloréthylène inhibe la dégradation de l'éthanol et entraîne une accumulation d'acétaldéhyde. A l'inverse, l'éthanol inhibe la dégradation du trichloréthylène. Le trichloréthylène provoque des lésions hépatiques et il est associé au cancer du foie, peut-être aussi au cancer du rein et aux LNH [Karami 2013, Cocco 2013] (C1_B); son effet cancérigène ne se manifeste qu'au-dessus de la VME. Ce n'est pas le trichloréthylène lui-même qui est cancérigène mais ses métabolites les di- et tri-chloroacétates, qui résultent de son métabolisme par la GSH-transférase. Le trichloréthylène sera interdit en Suisse à partir du 1^{er} août 2019 (voir ORRChim). Dans l'ensemble, le perchloréthylène est moins toxique que le trichloréthylène et il est par conséquent utilisé comme substitut de celui-ci depuis son interdiction.

Le chlorure de méthylène (dichlorométhane) se métabolise en monoxyde de carbone qui se fixe sur les globules rouges en formant de la carboxyhémoglobine et peut ainsi réduire l'approvisionnement du myocarde en oxygène. Il a par ailleurs provoqué plusieurs types de tumeurs lors d'expérimentations sur l'animal, à des concentrations supérieures à la VME (catégorie C1_B[#]). Une intoxication par le monoxyde de carbone constitue en outre un facteur de risque de syndrome parkinsonien.

4.3. Diméthylformamide (DMF)

Le diméthylformamide est hépatotoxique (par son métabolite le monométhylformamide) et probablement reprotoxique (R1_B). Il est facilement résorbé par voie pulmonaire et cutanée, y compris sous forme de vapeur. Comme il est particulièrement bien absorbé par la peau, un monitoring biologique du DMF devrait être envisagé pour les travailleurs exposés. Le DMF favorise la pénétration d'autres substances moins facilement résorbées à travers la peau (effet porteur). La consommation concomitante d'éthanol peut provoquer des bouffées vasomotrices car le DMF inhibe l'acétaldéhyde-déshydrogénase.

4.4. Ethylène glycol (éthanediol, glycol) et diéthylène glycol (éther de glycol)

Les deux substances sont néphrotoxiques (nécrose tubulaire aiguë), mais cette atteinte n'apparaît plus avec les conditions d'hygiène du travail actuelles. Les composés de glycol font office de porteurs favorisant la pénétration d'autres substances à travers la peau.

4.5. Hexane

Le n-hexane est le plus toxique des solvants à base d'hydrocarbures aliphatiques. En raison de son odeur agréable et de son effet euphorisant, l'hexane est utilisé comme drogue. Des lésions neurologiques durables induites par ses métabolites, tels que la 2,5-hexanedione, ont été très souvent décrites. La neurotoxicité du n-hexane peut être potentialisée par d'autres solvants tels que la MEC. Par le passé, cette combinaison provoquait des polyneuropathies graves chez les toxicomanes qui inhalaient de l'hexane mélangé à de la MEC pour son effet potentialisateur.

4.6. Disulfure de carbone (sulfure de carbone)

Le CS₂ est très irritant. Il est facilement absorbé par voie pulmonaire et cutanée, même sous forme de vapeur. L'exposition au disulfure de carbone provoque encéphalopathies, psychoses, athéromatose et événements cardiovasculaires. Une fréquence accrue du parkinsonisme a également été évoquée, mais le lien entre l'exposition aux solvants organiques et un syndrome parkinsonien toxique n'est toujours pas démontré à ce jour [Lock 2013]. Le CS₂ inhibe l'acétaldéhyde-déshydrogénase, de sorte que la consommation d'alcool au moment de l'exposition peut provoquer une réaction d'intolérance.

4.7. Méthanol

L'inhalation des vapeurs de méthanol peut provoquer des effets neurotoxiques aspécifiques. Les intoxications graves, par exemple à la suite de la consommation de boissons alcooliques contaminées par du méthanol, peuvent causer une atrophie irréversible du nerf optique. La

toxicité du méthanol est principalement due à l'acide formique produit par son métabolisme. Dans les conditions de travail actuelles, on n'observe plus de lésions oculaires induites par le méthanol.

4.8. Tétrahydrofurane (THF)

A des concentrations élevées, des lésions du foie et des reins sont possibles.

5. Bases d'évaluation du poste de travail: VME et VBT

Pour évaluer l'exposition au poste de travail, l'air ambiant (charge externe) et/ou la charge de l'organisme lui-même (charge interne) sont comparés aux VME et aux VBT figurant sur la liste suisse des valeurs limites (www.suva.ch/valeurs-limites).

5.1. VME

La charge externe est déterminée par des mesures de la concentration de la substance de travail dans l'air ambiant (monitoring ambiant). Le résultat est comparé à la VME (valeur limite moyenne d'exposition).

La VME indique la concentration moyenne dans l'air des postes de travail en un polluant donné qui, en l'état actuel des connaissances, ne met pas en danger la santé de la très grande majorité des travailleurs sains qui y sont exposés, et ce, pour une durée de 42 heures hebdomadaires, à raison de 8 heures par jour, pendant de longues périodes. Le polluant en question peut être sous forme de gaz, de vapeur ou de poussière.

5.2. VBT

La charge interne est déterminée en mesurant la surface de travail ou un métabolite de la surface de travail dans un substrat biologique comme le sang, l'urine ou l'air expiré. Dans certains cas, on peut se servir d'indicateurs biologiques (par exemple de l'élévation des enzymes hépatiques) traduisant une mise à l'épreuve de l'organisme sans qu'il s'agisse encore d'une lésion proprement dite. Ces mesures sont comparées aux VBT (valeurs biologiques tolérables). La VBT décrit, sur le plan de la toxicologie professionnelle, la concentration d'une substance, de ses métabolites ou d'un paramètre indicateur d'effet dans un liquide biologique correspondant, pour laquelle la santé d'un travailleur n'est, dans la vaste majorité des cas, pas mise en danger, même lors d'exposition répétée ou à long terme. Les valeurs VBT reposent sur une relation entre l'exposition externe et interne ou entre l'exposition interne et l'effet causé par la substance (relation de dose à effet). La détermination de la valeur VBT prend comme base de référence les expositions internes moyennes. La valeur VBT est considérée comme dépassée lorsque la concentration moyenne du paramètre est au-dessus de la

VBT lors d'examens répétés du travailleur; les valeurs mesurées au-dessus de la VBT doivent être évaluées sur le plan de la toxicologie professionnelle. On ne peut pas nécessairement conclure à une atteinte à la santé sur la base d'un dépassement unique de la VBT. Ce principe s'applique uniquement aux substances pour lesquelles la VBT ne doit pas être dépassée en tant que valeur maximale pour un cas donné, dichlorométhane par exemple. Ces substances sont désignées par la lettre «T» dans la liste des valeurs limites.

Les VBT sont importantes pour le monitoring biologique (voir chapitre «Prévention en médecine du travail»).

6. Mesures de prévention techniques contre les maladies professionnelles

Les mesures de prévention techniques contre les maladies professionnelles comprennent des mesures d'hygiène du travail visant à réduire les contraintes professionnelles excessives dues à des substances dangereuses selon le **principe STOP**:

Substitution (remplacement) des substances et procédures dangereuses

Mesures **t**echniques

Mesures **o**rganisationnelles

Mesures **p**ersonnelles

L'efficacité des mesures STOP est contrôlée par des mesures de l'air ambiant ou avec le monitoring biologique.

6.1. Mesures de substitution

La substitution d'un danger correspond généralement au remplacement de la substance de travail par des substances moins dangereuses. Ainsi, le benzène a été remplacé par le toluène ou le xylène, le trichloréthylène et le tétrachlorure de carbone par d'autres hydrocarbures halogénés moins toxiques. De plus en plus de produits sans solvants s'imposent progressivement. Outre les risques pour la santé, il faut prendre en compte les risques d'incendie et d'explosion lors du choix d'un produit de remplacement.

6.2. Mesures techniques

Lorsqu'il est impossible de renoncer à l'utilisation d'un solvant, l'exposition est ramenée à un niveau tolérable avec des mesures techniques. Ces mesures sont entre autres l'utilisation de systèmes fermés avec conduits pendulaires et de techniques d'aération, telles que des dispositifs de ventilation et d'aspiration à la source.

6.3. Mesures organisationnelles

Les mesures organisationnelles consistent à définir des instructions de travail et des avertissements, à dispenser des formations et informations aux travailleurs, à modifier les postes de travail, à réduire les temps de travail et à fixer des règles d'hygiène.

6.4. Mesures personnelles

Si les dangers pour la santé ne peuvent pas être contrôlés ou supprimés avec des mesures techniques ou le remplacement des substances problématiques, le port d'un équipement de protection individuelle (EPI) est obligatoire.

Pour se protéger contre les inhalations, un **appareil de protection des voies respiratoires** doit être utilisé. Le choix de l'appareil dépend du type et de la concentration des substances dangereuses ainsi que de la durée et des contraintes physiques du travail à exécuter. Si les émissions de solvants sont faibles, on emploie normalement des masques équipés d'un filtre à charbon actif du type A ou AX. Il faut alors tenir compte de la capacité limitée du filtre qui ne peut être utilisé que si la teneur en oxygène de l'air ambiant est suffisamment importante. Lorsque la concentration des vapeurs de solvants est élevée, que des gaz très toxiques sont présents ou que la teneur en oxygène de l'air ambiant est inférieure à 17 %, seuls les appareils respiratoires autonomes sont autorisés. L'air est alors amené par des tuyaux ou des bouteilles d'air comprimé.

Pour la protection de la peau, il convient d'utiliser des **gants de protection** appropriés. Les crèmes sont déconseillées lors du travail avec des solvants car elles peuvent favoriser la pénétration de substances dangereuses. Ce phénomène s'explique par l'addition d'émulsifiants qui facilitent l'application de la crème, mais augmentent dans le même temps la résorption d'autres substances. Cela a été démontré par différentes études réalisées in vitro et sur l'homme. Il faut bien choisir et utiliser les gants de protection. En cas de petites lésions et de dégradation du gant (usure, températures trop élevées, forte sollicitation mécanique) ou de gants inadaptés avec une durée de perméation trop courte, les solvants peuvent entrer en contact avec la peau. Dans de tels cas, la peau est exposée de façon accrue à la substance dangereuse, et le risque de lésion cutanée s'en trouve augmenté, car l'espace entre la peau et l'intérieur du gant est largement isolé de l'environnement. Alors que ce phénomène d'occlusion est mis à profit pour le traitement des dermatoses, il doit être impérativement évité lors de travaux avec des solvants. Il a été démontré que la résorption percutanée de solvants est encore plus élevée lorsque la personne porte des gants défectueux. Des informations et des liens pour commander sont disponibles sous www.2mains.ch et www.sapros.ch. Pour choisir des gants adaptés à la protection contre la résorption percutanée de certains solvants, veuillez consulter la publication de Packham et al. (cf. bibliographie).

7. Prévention en médecine du travail, en tenant particulièrement compte du monitoring biologique

Conformément à l'ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles, les examens de prévention en médecine du travail ont les objectifs suivants:

- Identifier les travailleurs présentant des facteurs de risque individuels et donc un risque accru de maladie professionnelle
- Diagnostiquer les maladies professionnelles à leur stade précoce
- Mettre en évidence des expositions dangereuses avant l'apparition de maladies professionnelles
- Diagnostiquer à temps des maladies professionnelles à latence longue, tels certains cancers professionnels, par des examens ultérieurs même après cessation de l'exposition
- Identifier des maladies professionnelles inconnues ou méconnues par la surveillance collective de groupes de travailleurs
- Dépister des problèmes médicaux généraux et mettre en œuvre les mesures appropriées

Les travailleurs qui courent des risques particuliers sont soumis aux examens médicaux préventifs. Cette démarche fait l'objet d'une décision. Les examens des travailleurs exposés sont réalisés à intervalles réguliers d'après certains programmes par des médecins d'entreprises ou des médecins praticiens.

Comme il est difficile de poser un diagnostic précoce à partir de données cliniques et anamnestiques, il est fait appel dès que possible au monitoring biologique dans le cadre de la prévention en médecine du travail (voir factsheet de la Suva sur le monitoring biologique). Par monitoring biologique, on entend la quantification de l'exposition d'un travailleur à une substance chimique par la mesure de cette substance dans un substrat biologique comme le sang, l'urine ou l'air expiré ou par la mesure de métabolites, c'est-à-dire de produits du métabolisme de cette substance ou encore par la mesure d'un paramètre propre à l'organisme qui soit modifié par cette substance (par exemple les enzymes hépatiques). Les valeurs mesurées sont comparées aux VBT indiquées dans la liste des valeurs limites. Le monitoring biologique permet par conséquent d'apprécier la charge interne due à une substance ou une mise à l'épreuve correspondant à la réaction de l'organisme à la substance en cause sur la base d'une relation dose-effet entre la concentration de la substance dans l'air ambiant et son effet au niveau de l'organe cible. Le monitoring biologique prend en compte toutes les voies d'absorption d'une substance, c'est-à-dire par seulement l'inhalation, mais également la résorption par voie digestive et transcutanée.

Comme les concentrations dans les substrats biologiques susmentionnés sont influencées par différents facteurs, il n'existe pas toujours une bonne corrélation entre les mesures dans l'air ambiant et les valeurs biologiques. Ainsi, la résorption par inhalation peut varier selon le volume ventilatoire minute, celle par la peau selon la qualité de la protection, le métabolisme est différent en fonction de la situation, et en cas de longue demi-vie d'élimination, une subs-

tance peut s'accumuler dans l'organisme (charge corporelle) et être redistribuée par les tissus encore un certain temps après l'exposition. Des interactions avec d'autres solvants ou substances influencent par ailleurs la toxicodynamique et la toxicocinétique. L'éthanol joue ici un rôle important car il n'est pas seulement utilisé comme solvant, mais avant tout comme produit d'agrément, et car il influence le métabolisme de différents solvants via le système des cytochromes P450. Les concentrations de xylène, toluène, trichloréthylène ou MEC peuvent être augmentées dans le sang après la consommation d'alcool; les pics de concentration sont ralentis; les concentrations de métabolites de ces solvants dans l'urine sont en revanche abaissées. La baisse du taux d'alcool peut entraîner une élimination surproportionnelle des métabolites. On trouve d'autres interactions connues de l'éthanol avec la cyclohexanone et la MEC, dont les métabolites cyclohexanol et 2-butanol se retrouvent en concentrations accrues en cas de prise simultanée d'alcool. Lors du monitoring biologique, les facteurs d'influence doivent impérativement être identifiés grâce à une anamnèse détaillée et pris en compte dans l'appréciation.

Le monitoring biologique de différentes substances de travail détermine certains métabolites ou paramètres biologiques. Ainsi, l'acide trichloracétique est un métabolite du tétrachloréthylène et du trichloréthylène; l'acide mandélique et l'acide phénylglyoxylique sont des métabolites du styrène et de l'éthylbenzène; l'acétone est déterminée par le monitoring lors d'expositions à l'acétone et au 2-propanol. Ces liens doivent être pris en compte lors de l'interprétation des mesures des paramètres biologiques.

8. Bases légales

L'assurance des travailleurs contre les suites des accidents professionnels et des maladies professionnelles est régie par la loi fédérale sur la partie générale du droit des assurances sociales (LPGA), la loi fédérale sur l'assurance-accidents (LAA) et l'ordonnance sur l'assurance-accidents (OLAA). Les affections contractées lors de l'usage professionnel de solvants sont appréciées selon les dispositions légales de l'art. 9 LAA. Quand le solvant en question figure dans la liste des substances nocives de l'annexe 1 OLAA, une maladie est acceptée comme maladie professionnelle lorsqu'elle est due de manière prépondérante, c'est-à-dire à plus de 50 %, à l'exposition à ce solvant dans le cadre de l'activité professionnelle (art. 9, al. 1 LAA). Pour les solvants qui ne figurent pas dans la liste, la maladie doit être due de manière nettement prépondérante, c'est-à-dire à plus de 75 %, à l'activité professionnelle avec cette substance de travail pour pouvoir être acceptée comme maladie professionnelle (art. 9, al. 2 LAA).

9. Bibliographie

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices

Barragan-Martinez C. et al.: Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases : A Systematic Review and Meta-Analysis (2012) PLoS One;7(12):e51506

BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin): Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1317 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV), Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische; BArbBl. 3/2005

BMAS (Bundesministerium für Arbeit und Soziales): Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. Bek. Des BMAS vom 30.12.2009

Capozzella A. et al.: Work related etiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis (2014) Ann Ig 26;5:456-72

Cocco P. et al.: Occupational exposure to trichloroethylene and risk of non-Hodgkin lymphoma and its major subtypes: a pooled InterLymph analysis (2013) Occup Environ Med 70;11:795-802

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste, Wiley-VCH

DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.): Arbeitsmedizinische Leitlinie: Toxische Gefährdung durch Hautresorption; S1-Leitlinie 002/037 (04/2014)

DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung): BK 1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische; BK-Report 2/2007

Dick F.D.: Solvent Neurotoxicity; Occup Environ Med 2006; 63:221-226

Graves A.B. et al.: Occupational exposures to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODERM Risk Factors Research Group (1991) 20; Suppl 2: p. 58-61

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften: Berufskrankheiten - notices d'information sur les maladies professionnelles 1302, 1303, 1306, 1314, 1316, 1317

Hino R. et al.: Percutaneous Penetration via hand eczema is the major accelerating factor for systemic absorption of toluene and xylene during car spray painting, Contact Dermatitis 2008; 58: 76-79

INRS: Fiche Solvants ED 4220, Les solvants organiques. 2^e édition. Avril 2009

IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV): Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen. IPA-Journal 03/2012

Karami S. et al.: Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. Occup Environ Med 2012; 69: 858 - 867.

Keski-Säntti P. et al.: Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995-2007: incidence and exposure; Int Arch Occup Environ Health 2010; 83: 703-712

Kezic S. et al.: Skin Absorption of some vaporous solvents in volunteers; Int Arch Occup Environ Health 2000; 73: 415-422

Kezic S. et al.: Absorption of chemicals through compromised skin; Int Arch Occup Environ Health 2009; 82: 677-688

Kilo S. et al.: Effect of skin protection and skin irritation on the internal exposure to carbon disulfide in employees of the viscose industry (2015) 59;8:972-81

Korinth G. et al.: Neuere Erkenntnisse zur perkutanen Aufnahme von Gefahrstoffen - Einfluss von Hautläsionen und Hautschutzcrèmes; Dermatologie in Beruf und Umwelt 2007; 1: 2-9

LaDou J.: Current occupational and environmental medicine, 4th Edition 2007

Lauwerys R.R. und Hoet P.: Industrial Chemical Exposure, Guideline for Biological monitoring.

Lock E.A. et al. : Solvents and Parkinson disease: a systematic review of toxicological and epidemiological evidence (2013) Toxicol Appl Pharmacol 266;3:345-55.

Malaguarnera G. et al.: Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents; World J Gastroenterol 2012; 18 (22): 2756 – 2766

Mattei F. et al.: Exposure to chlorinated solvents and lung cancer: results of the ICARE study (2014) Occup Environ Med; 71(10):681-9.

Nasterlack M. et al.: Die Heidelberger Malerstudie der ARGE Bau, Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 1997; Sonderheft 23

Packham C.: Gloves as chemical protection - can they really work? Ann Occup Hyg 2006; 50 (6): 545-548

Rawson B.V. et al.; Internal contamination of gloves: routes and consequences; Acc Occup Hyg 2005; 49 (6): 535-541

Rosenstock L.: Textbook of clinical occupational and environmental medicine, 2nd Edition 2005

Rubio-Rivas M. et al.: Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis (2017) Clin Rheumatol

Suva: Benzène; factsheet médecine du travail Suva, 2018

Suva: Monitoring biologique et valeurs biologiques tolérables, factsheet médecine du travail Suva, 2018

Suva: Valeurs limites d'exposition aux postes de travail 2012, Suva, Lucerne, 2012

Triebig G. et al.: Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters; Int Arch Occup Environ Health 1992; 64: 353-372

Triebig G.: Arbeitsmedizin, Handbuch für Theorie und Praxis; 3. Auflage 2011

Van Valen E. et al.: The course of chronic solvent induced encephalopathy: a systematic review; Neurotoxicol 2009; 30: 1172-1186

Vlaanderen J. et al.: Tetrachloroethylene Exposure and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of Dry-Cleaning-Worker Studies (2014) Env Health Persp