

Recueil de cours : Risques Professionnels Et Préventions

Domaine : Sciences et Technologie

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie pharmaceutique

Niveau : Master 1

Chargée du cours : Dr. Nadra Belhadj

Fiche de contact

Université: Abderrahmane Mira- Bejaia

Faculté: Technologie

Département: Génie des procédés

Module : **Risques Professionnels Et Prévention**

Niveau: Master 1

Spécialité : Génie pharmaceutique

Semestre: 01

Volume horaire: 22h.30min

Coefficient : 1

Unité d'enseignement: Découverte

Code : UED 1.1

Crédits : 1

Coeficient: 1

Horaire de cours : 1h-30min(cours)

Modalité d'évaluation : Examen : 100%

Enseignant chargé du cours: Dr Nadra Belhadj

Grade: MCB

Contact: nadra.belhadj@univ-bejaia.dz

Table de matière

➤ Chapitre I : Introduction aux Risques Professionnels

I.1.Quelques définitions

I.2.Classifications des risques professionnels

I.3.Evolution historique de la prise en compte du risque professionnel

I.4.Risques et exigences sociales

I.5. Le rejet du risque et le risque zéro

I.6. Evaluation et prévention des risques professionnels

I.7 Normes et réglementations

I.8 Méthodes d'évaluation des risques professionnels

I.9 Évolution future et défis à venir en matière de prévention des risques professionnels

➤ Chapitre II. Evaluation, Prévention et maitrise des risques professionnels dans les industries pharmaceutiques

II.1. Les principaux risques professionnels dans les industries pharmaceutiques

III.2. Les mesures préventives des risques dans les industries pharmaceutiques

➤ Chapitre III : Risques Liés à l'Exposition aux Molécules Pharmaceutiques

III.1. Types de Molécules et Leurs Effets

III. 2. Voies d'Exposition

III. 3. Évaluation des Risques d'Exposition

III. 4. Prévention des Risques d'Exposition

- **Chapitre IV:** Principales Etapes De La Fabrication D'un Médicaments Et Risques Encourus

IV.1. Effets sur la Santé

- 1.1. Effets Systémiques en Rapport avec l'Effet Pharmacologique des Médicaments**
- 1.2. Effets Cancérogènes**
- 1.3. Sensibilisation Cutanée**
- 1.4. Sensibilisation Respiratoire**

IV.2. Principales Étapes de la Fabrication d'un Médicament et Risques Encourus

- 2.1. Industrie Pharmaceutique Primaire**
- 2.2. Industrie Pharmaceutique Secondaire**

- **Références bibliographiques**

Préambule

Le préambule du cours sur les risques professionnels et les mesures préventives en Génie Pharmaceutique souligne l'importance cruciale de la sécurité dans un secteur où la manipulation de substances potentiellement dangereuses est une routine quotidienne. Les professionnels de l'industrie pharmaceutique sont exposés à divers risques liés aux produits chimiques, biologiques et physiques, qui peuvent avoir des conséquences graves sur la santé s'ils ne sont pas gérés correctement. Ce cours vise à doter les étudiants des connaissances et des compétences nécessaires pour identifier, évaluer et prévenir ces dangers, tout en respectant les réglementations en vigueur. La maîtrise de ces enjeux est essentielle pour assurer un environnement de travail sûr et conforme aux normes industrielles les plus élevées.

Objectif du cours

Le cours sur les risques professionnels et les mesures préventives pour les étudiants de Master1 en science et technologie, pour la filière génie des procédés, spécialité Génie Pharmaceutique vise à sensibiliser aux dangers spécifiques de l'industrie pharmaceutique, notamment les risques chimiques, biologiques et physiques. Il couvre l'identification et l'évaluation des risques, la compréhension des réglementations en matière de sécurité, ainsi que l'importance des équipements de protection. Les étudiants apprendront à mettre en œuvre des stratégies de prévention efficaces et à développer une culture de la sécurité, tout en étant préparés à gérer des situations d'urgence pour assurer la protection de la santé au travail.

Les pré requis pour le cours

Les pré requis pour le cours sur les risques professionnels et les mesures préventives en Génie Pharmaceutique incluent une connaissance de base des concepts suivants :

1. **Chimie et Toxicologie** : Compréhension des interactions chimiques et des effets toxiques des substances sur la santé humaine.

2. **Biologie** : Connaissances fondamentales sur les microorganismes et les agents pathogènes qui peuvent être rencontrés dans les environnements pharmaceutiques.
3. **Hygiène et Sécurité Industrielle** : Notions de base sur les bonnes pratiques en matière de sécurité et d'hygiène dans les environnements de production.
4. **Réglementations Pharmaceutiques** : Familiarité avec les normes et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) dans l'industrie pharmaceutique.
5. **Gestion des Risques** : Premières notions sur l'identification et l'évaluation des risques dans le cadre de projets ou de processus industriels

L'adéquation des pré requis avec les objectifs ciblés du cours

Cette adéquation est essentielle pour assurer une compréhension progressive et complète des enjeux liés aux risques professionnels dans l'industrie pharmaceutique. Les connaissances de base en chimie, toxicologie, biologie, hygiène, et réglementation fournissent le socle nécessaire pour comprendre les types de risques auxquels les professionnels sont exposés et les mesures de protection à adopter.

Ces pré requis garantissent ainsi que les étudiants disposent des bases théoriques et pratiques nécessaires pour atteindre les objectifs du cours, qui sont axés sur la prévention des risques professionnels et la protection de la santé dans le milieu pharmaceutique

Chapitre I : Introduction aux Risques Professionnels

D'importants progrès ont été réalisés depuis un demi-siècle en matière de prévention de la santé et de sécurité au travail mais ce n'est que depuis une dizaine d'années que l'attention des pouvoirs publics, des partenaires sociaux et des organismes de prévention et de santé au travail s'est particulièrement attachée à la notion de prévention des risques professionnels dans les entreprises privées et les établissements publics.

L'évolution de la nature des risques professionnels (corrélativement à l'évolution technologique), les progrès des connaissances sur les facteurs de risques et l'accroissement de la sensibilité aux risques sanitaires (sang contaminé, encéphalopathie spongiforme bovine, amiante,...), Industriels et écologiques ont contribué à la perception du fait que la santé et la sécurité au travail constitue un véritable problème de santé publique.

A notre époque, la garantie de la santé et de la sécurité des salariés apparaît ainsi comme un réel enjeu social.

Si de nombreux dangers sont maintenant connus, répertoriés, voire encadrés par des normes et soumis à une réglementation, les conditions dans lesquelles les salariés y sont exposés et les vivent dans la réalité quotidienne le sont beaucoup moins.

Il apparaissait ainsi nécessaire d'améliorer la prévention en appréhendant la connaissance de l'exposition aux risques par une nouvelle approche.

C'est dans ce sens qu'il faut comprendre la transposition de la directive européenne concernant la réalisation d'une *évaluation des risques professionnels* dans chaque unité de travail de l'entreprise ou de l'établissement.

1.1. Quelques définitions

✓ ***La notion de risque*** peut sembler évidente ; quotidiennement il est question de risques. Et pourtant, appliquée à la santé et à la sécurité au travail cette notion est moins simple à définir qu'il ne paraît. Le mot évoque en premier lieu un danger éventuel, plus ou moins prévisible. L'idée de probabilité domine le sens du mot. Cependant des extensions et dérivés multiples font que le risque est aujourd'hui employé dans trois sens très différents : Celui de danger, celui de probabilité, celui de dommage.

✓ ***Le danger*** est la situation susceptible de donner naissance à une situation qui peut être qualifiée de dommage. La situation dangereuse doit être envisagée en termes techniques, humains et organisationnels (T.H.O.). On parlera du processus du danger pour évoquer son cheminement.

Le mot « dommage » a aujourd'hui deux sens principaux :
- celui de préjudice, de lésion subie par quelqu'un et qui doit être réparée, celui de regrettable, défâcheux.

✓ ***Le dommage*** apparaît comme étant un phénomène regrettable qui cause préjudice. D'où la qualification de dommages intérêts pour l'indemnisation ou la réparation. Le mot dommage appartient essentiellement au vocabulaire de l'indemnisation. Peu utilisé par le vocabulaire de la prévention, il se cache derrière des termes plus spécifiques comme accident du travail, maladie professionnelle, catastrophe, pollution, incendie, etc

✓ **Le concept de risque professionnel**

- **Le danger** est la propriété ou capacité intrinsèque d'un équipement, d'une substance, d'une méthode de travail, de causer un dommage pour la santé des travailleurs. Le danger correspond à une situation, il se constate.

- **Le risque** est l'éventualité d'une rencontre entre l'homme et un danger auquel il peut être exposé ; il naît mathématiquement de la multiplication d'un danger par la probabilité de survenue de ce dernier. Il peut s'évaluer et être modulé par des mesures de protection adaptées. S'il n'y a pas de risque sans danger, il peut par contre exister des dangers sans risque.

- **Analyser les risques**, c'est étudier les conditions d'exposition des travailleurs à ces dangers (durée, fréquence).

✓ **Evaluer les risques professionnels**, c'est appréhender, mesurer les risques créés pour la santé et la sécurité des travailleurs par l'existence des conditions de réalisation du danger sur le lieu de travail, dans tous les aspects liés au travail (organisation, rythme et durée du travail compris).

✓ **Prévenir les risques professionnels**, c'est mettre en œuvre un ensemble de mesures techniques et organisationnelles (collectives et individuelles) susceptibles de supprimer (ou de limiter) le risque pour les travailleurs exposés à des dangers.

I.2.Classifications des risques professionnels

I.2.1.-Les risques physiques :

On entend généralement ainsi les risques induits par une exposition professionnelle à des sources d'énergie. Ce sont les risques dus aux *ambiances de travail* (ambiance thermique, ambiance sonore, les vibrations, ambiance lumineuse) et les risques dus aux *rayonnements* (rayonnements ionisants, rayonnements ultraviolets et infrarouges, ondes électromagnétiques. Les risques liés à la *manutention de charges* figurent souvent dans cette catégorie.

I.2.2. Les risques chimiques :

Ce sont les risques liés à une exposition professionnelle à des substances chimiques. L'identification des dangers induits par ces substances a permis de les distinguer en substances *explosives, comburantes, inflammables, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, sensibilisantes, cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, dangereuses pour l'environnement*.

I.2.3.Les risques biologiques :

Ils correspondent aux risques dus à une exposition à des agents biologiques. On entend par *agents biologiques* les micro-organismes, y compris les parasites et les cultures cellulaires susceptibles de provoquer une infection, une allergie ou une intoxication.

I.2.4 Les autres risques :

- D'autres types de risques, spécifiques ou non d'une situation de travail déterminée, existent bien évidemment, comme les *risques généraux* (incendie, explosion, électrocution, travail en hauteur, circulation,...) ou encore les *risques de stress* et de *situations de violence*.

A côté de ces différentes catégories de risques, aux conséquences graves pour la santé et la sécurité des travailleurs, des risques liés à l'organisation du travail, au temps de travail, à l'intensification du travail, au vieillissement des travailleurs paraissent de plus en plus fréquents ; les troubles musculo-squelettiques en sont des exemples caractéristiques.

I.3. Evolution historique de la prise en compte du risque professionnel

L'évolution historique de la prise en compte du risque professionnel est caractérisée par un progrès graduel dans la reconnaissance et la gestion de ces risques. Voici un aperçu des principales étapes de cette évolution :

✓ **Antiquité et Moyen Âge**

- **Antiquité** : Les premières références à la protection des travailleurs se retrouvent dans des textes anciens, notamment dans les lois édictées par les civilisations sumériennes et égyptiennes.
- **Moyen Âge** : Les guildes et corporations médiévales ont développé des règles et des codes de conduite pour assurer la sécurité des travailleurs, bien que ces mesures étaient souvent rudimentaires et axées sur les aspects pratiques.

✓ **Révolution Industrielle (XVIIIe et XIXe siècles)**

- **Révolution Industrielle** : L'avènement de la révolution industrielle a entraîné une industrialisation rapide et massive des processus de production. Cependant, cela a également conduit à des conditions de travail dangereuses et insalubres dans les usines et les mines.
- **Émergence de la conscience sociale** : Les mouvements ouvriers et les réformateurs sociaux ont commencé à plaider en faveur de meilleures conditions de travail et de la sécurité des travailleurs. Des lois limitant les heures de travail et interdisant le travail des enfants ont été adoptées dans certains pays.

✓ **Début du XXe siècle**

- **Législation sur la sécurité au travail** : Les premières lois sur la sécurité au travail ont été adoptées dans plusieurs pays, notamment le Royaume-Uni, les États-Unis et l'Allemagne. Ces lois ont établi des normes minimales en matière de sécurité et de santé pour les travailleurs, ainsi que des mécanismes d'inspection et d'application.
- **Développement de l'industrie de l'assurance** : L'émergence de l'industrie de l'assurance a également joué un rôle dans la prise en compte des risques

professionnels, en incitant les entreprises à réduire les accidents de travail pour minimiser les coûts des réclamations.

✓ **Après la Seconde Guerre mondiale**

- **Création d'organismes de santé et sécurité au travail :** Après la Seconde Guerre mondiale, de nombreux pays ont créé des organismes gouvernementaux dédiés à la santé et à la sécurité au travail, chargés de réglementer et de superviser les pratiques en milieu de travail.
- **Développement de la recherche :** La recherche scientifique dans le domaine de la santé et de la sécurité au travail s'est développée, fournissant des données probantes pour informer les politiques et les pratiques de prévention des risques professionnels.

✓ **De la fin du XXe siècle à nos jours**

- **Mondialisation et harmonisation des normes :** Avec la mondialisation de l'économie, il y a eu une tendance croissante à l'harmonisation des normes de santé et de sécurité au travail à l'échelle internationale, facilitant l'échange d'informations et de bonnes pratiques entre les pays.
- **Focus sur la prévention :** La prévention des risques professionnels est devenue un objectif majeur pour les gouvernements, les entreprises et les organisations internationales. Il y a un accent accru sur la formation, la sensibilisation et l'adoption de pratiques de travail sûres.
- **Technologie et innovation :** Les avancées technologiques ont permis le développement de nouveaux outils et équipements de sécurité, ainsi que des méthodes de surveillance et d'analyse des risques plus sophistiquées.

I.4. Risques et exigences sociales

En matière de protection sociale, plusieurs évolutions marquent ces dernières années. A la logique d'indemnisation obligatoire et passive des risques subis s'est progressivement adjointe une logique contractuelle d'incitation à l'adoption de conduites actives de réduction des risques. Nous assistons à des changements dans la notion même de travail et donc des risques du travail, à des changements dans la perception que l'on a du travail et des risques au travail. Des modifications sont ainsi apparues dans la construction sociale des risques, aussi

bien dans les rapports que les individus entretiennent avec ce qu'ils considèrent comme des risques que dans la façon dont ceux-ci sont reconnus comme tels et traités collectivement.

I.5. Le rejet du risque et le risque zéro

La représentation d'un risque parfaitement contrôlé par la science et les techniques qui élimineraient dans le travail jusqu'à la possibilité même de prises de risques, c'est ce que l'on appelle le *risque zéro*. Dès que les causes de risques sont identifiées, mesurées et analysées, des progrès en matière de sécurité sont alors possibles et lorsque des mesures de prévention sont appliquées, on s'attend à en constater les effets bénéfiques ; on comprend alors que l'accident ou la maladie professionnelle n'en deviennent que plus insupportables, puisqu'ils viennent rompre la confiance que l'on a placé dans la démarche scientifique de la prévention du risque. La prévention a ses limites, techniques certes mais aussi économiques et humaines.

I.6. Evaluation et prévention des risques professionnels

L'évaluation des risques professionnels constitue un préalable à la définition des actions de prévention fondée sur la connaissance en amont des risques auxquels sont exposés les travailleurs. Elle vise à accroître la protection de la santé et de la sécurité des salariés, ainsi qu'à améliorer les conditions de travail au sein de l'entreprise. Dans la mesure où ces actions de prévention doivent être planifiées « *en y intégrant, dans un ensemble cohérent, la technique, l'organisation du travail, les conditions de travail, les relations sociales et l'influence des facteurs ambiants* », la démarche de prévention se fonde sur des connaissances complémentaires d'ordre médical, technique et organisationnel, tant au stade de l'évaluation des risques que de celui de l'élaboration d'une stratégie de prévention. C'est dire tout l'intérêt d'une approche pluridisciplinaire de cette démarche.

-L'association des acteurs internes à l'entreprise :

En s'appuyant sur les compétences internes à l'entreprise, l'employeur peut assurer la qualité de l'évaluation des risques et développer une culture de la prévention dans son entreprise.

- ***Les instances représentatives du personnel*** : tels que les instances représentatives du personnel des établissements publics, et délégués du personnel) sont associées au processus

de mise en œuvre de la démarche de prévention, tant au regard de l'évaluation des risques que de la préparation des actions de prévention. Ces instances procèdent elles mêmes à une analyse des risques (comme le prévoit *l'article L.236-2 du Code du Travail*) qui contribue à la réalisation par l'employeur du *programme annuel de prévention*, pour lequel les représentants du personnel sont consultés. Ces instances, pour l'exercice de leurs missions, peuvent obtenir de l'employeur toute information nécessaire, en application de *l'article L.236-3, alinéa 1, du Code du Travail*.

- **Le médecin du travail** : Le médecin du travail, en tant que conseiller pour l'employeur et les salariés, utilise son expertise médicale pour évaluer les risques professionnels et proposer des mesures de prévention. Il établit et met à jour la fiche d'entreprise, document essentiel répertoriant les risques, les effectifs exposés et les moyens de prévention. En surveillant médicalement les salariés affectés à des travaux à risques spéciaux, il identifie les besoins spécifiques en matière de santé au travail. De plus, il élabore un plan d'activité en milieu de travail annuellement, ciblant les risques et les conditions de travail. Il est informé des accidents du travail et des maladies professionnelles, et utilise les fiches de données de sécurité des produits chimiques pour évaluer les risques et proposer des mesures de prévention appropriées. En somme, le médecin du travail est un acteur central dans la promotion de la santé et de la sécurité au travail, agissant de manière proactive pour prévenir les risques et protéger la santé des travailleurs.

- **Les travailleurs eux-mêmes** apportent une contribution indispensable, sachant qu'ils disposent des connaissances et de l'expérience de leur propre situation de travail et des risques qu'elle engendre.

- Les acteurs externes à l'entreprise :

Outre les ressources internes, l'employeur peut solliciter et mobiliser des ressources externes à l'entreprise tout au long du processus de prévention. Il peut faire appel à des organismes publics de prévention dotés de compétences techniques ou organisationnelles :

- **Les Caisse Régionale d'Assurance Maladie (CRAM)** : Le régime général de la Sécurité Sociale gère financièrement les risques d'accidents du travail et de maladies professionnelles, tout en promouvant la prévention dans les entreprises. Les Caisses Régionales d'Assurance

Maladie (CRAM) assurent des fonctions de conseil et de contrôle, ainsi que la gestion des mesures incitatives financières. Leurs ingénieurs conseil et contrôleurs fournissent un soutien technique important aux entreprises et peuvent recommander des mesures préventives. Dans le secteur agricole, la Mutualité Sociale Agricole (MSA) assume ce rôle en matière de prévention et de gestion des risques professionnels.

- ***L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)*** : apporte son concours scientifique et technique aux pouvoirs publics(Sécurité Sociale, Ministère...) et aux entreprises, pour la prévention des risques professionnels. L'institut dispose de moyens de recherche et de laboratoires lui permettant d'étudier les différents aspects de la prévention (risques physiques, chimiques, sécurité des équipements, ergonomie. Il organise également à l'attention des entreprises des stages de formation et édite des supports d'information spécialisés. Il assure un service d'assistance et d'orientation pour les entreprises sur les problèmes techniques, médicaux et juridiques.

- ***L'Agence Nationale pour l'Amélioration des Conditions de travail (ANACT)*** : placée sous tutelle du ministère chargé du travail, a pour mission d'aider les entreprises et les partenaires sociaux à analyser les conditions de travail et à élaborer des projets en vue de les améliorer, autour de l'axe majeur de l'organisation du Travail.

- ***L'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN)*** : soulignons parmi ses missions, l'appui technique à l'inspection et à la médecine du travail, le contrôle des sources de rayonnements ionisants, des appareils et des ambiances de travail et la fourniture d'informations, notamment sur l'exposition des travailleurs.

I.7 Normes et réglementations

➤ **Normes ISO (Organisation internationale de normalisation)** : Les normes ISO sont des normes internationales élaborées par l'ISO couvrant divers aspects de la santé et de la sécurité au travail, tels que la gestion de la santé et de la sécurité au travail (ISO 45001), la gestion des risques, les exigences ergonomiques, etc.

- **Normes de l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) :** L'OSHA est une agence fédérale des États-Unis chargée de fixer et d'appliquer les normes de santé et de sécurité au travail. Les normes de l'OSHA couvrent un large éventail de secteurs et de risques professionnels, allant de l'exposition aux produits chimiques à la sécurité des équipements de travail.
 - **Directive européenne sur la santé et la sécurité au travail :** La directive-cadre de l'Union européenne sur la santé et la sécurité au travail (Directive 89/391/CEE) établit les principes généraux de prévention des risques professionnels dans les États membres de l'UE. Elle est complétée par des directives spécifiques couvrant différents aspects de la sécurité et de la santé au travail, tels que l'exposition aux agents chimiques, le travail sur écran, etc.
1. **Normes nationales :** Chaque pays a ses propres normes et réglementations en matière de santé et de sécurité au travail. Par exemple, aux États-Unis, outre les normes de l'OSHA, il existe des normes de l'ANSI (American National Standards Institute) et d'autres organismes nationaux. En France, le Code du travail et d'autres textes réglementaires fixent les normes de santé et de sécurité au travail.
 2. **Normes sectorielles :** Certains secteurs industriels peuvent avoir leurs propres normes et réglementations spécifiques en matière de santé et de sécurité au travail. Par exemple, dans le secteur de la construction, il existe des normes de l'OSHA spécifiques aux travaux en hauteur, à l'utilisation d'échafaudages, etc

I.8 Méthodes d'évaluation des risques professionnels

Il existe plusieurs outils et méthodes d'évaluation des risques professionnels utilisés par les entreprises pour identifier, évaluer et gérer les dangers potentiels sur le lieu de travail. Voici quelques-uns des principaux :

1. **Analyse des risques :** L'analyse des risques est une méthode systématique pour identifier et évaluer les dangers potentiels associés à des tâches, des processus ou des équipements spécifiques. Elle implique généralement l'identification des dangers, l'estimation des probabilités d'occurrence et des conséquences, et la prise de mesures pour réduire les risques.

2. Checklists de sécurité : Les checklists de sécurité sont des listes de contrôle utilisées pour identifier les risques potentiels sur le lieu de travail. Elles peuvent couvrir divers domaines, tels que les conditions de travail, l'utilisation d'équipements, les procédures de travail, etc. Les checklists sont souvent utilisées lors d'inspections régulières de sécurité.

3. Cartographie des risques : La cartographie des risques consiste à représenter graphiquement les différents risques sur un site ou dans un processus spécifique. Cela permet de visualiser les zones à risque et d'identifier les mesures de prévention nécessaires pour les atténuer.

4. Matrices de risques : Les matrices de risques sont des outils qui permettent de classer les risques en fonction de leur gravité et de leur probabilité. Elles sont souvent utilisées pour prioriser les risques et allouer les ressources de manière efficace pour leur gestion.

5. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) : L'AMDEC est une méthode d'analyse systématique des risques utilisée principalement dans l'industrie pour identifier les modes de défaillance potentiels, évaluer leurs effets et déterminer leur criticité. Cela permet de mettre en place des mesures de prévention et de réduction des risques.

6. Analyse des arbres de défaillance (FTA) : La FTA est une méthode d'analyse qui utilise des diagrammes d'arbres pour modéliser les différentes causes de défaillance d'un système et évaluer leur probabilité d'occurrence. Cela permet d'identifier les scénarios de défaillance critiques et de concevoir des mesures de prévention appropriées.

7. Évaluation qualitative et quantitative des risques : Les risques peuvent être évalués qualitativement (en se basant sur des jugements d'experts) ou quantitativement (en utilisant

des données statistiques et des modèles mathématiques pour estimer les probabilités et les conséquences des risques).

I.9. Évolution future et défis à venir en matière de prévention des risques professionnels

L'avenir de la prévention des risques professionnels est influencé par une série de tendances émergentes et de défis à relever. Voici quelques considérations sur les développements potentiels et les obstacles futurs :

1. **Impact de l'automatisation et de la numérisation** : L'automatisation croissante des processus industriels et la numérisation des lieux de travail représentent à la fois des avantages et des défis pour la santé et la sécurité au travail. Alors que ces avancées technologiques peuvent améliorer l'efficacité et réduire certains risques, telles que les tâches répétitives et dangereuses pour les travailleurs, elles peuvent également introduire de nouveaux risques, tels que les risques liés à l'interaction homme-machine, la cybersécurité, et la dépendance accrue aux systèmes automatisés.
2. **Adaptation aux nouveaux modèles de travail** : Les évolutions des modes de travail, tels que le télétravail, le travail à distance, et les horaires flexibles, posent des défis uniques en matière de santé et de sécurité au travail. Il est essentiel d'adapter les politiques et les pratiques de prévention des risques pour tenir compte de ces nouvelles réalités et garantir que les travailleurs bénéficient d'un environnement de travail sûr, quel que soit leur lieu ou leur mode de travail.
3. **Gestion des risques émergents** : Les progrès technologiques, les changements sociaux et environnementaux, et l'évolution des pratiques industrielles peuvent conduire à l'émergence de nouveaux risques professionnels. Il est crucial de rester vigilant et de développer des capacités de détection précoce pour identifier et évaluer ces risques émergents, afin de mettre en œuvre des mesures de prévention efficaces.
4. **Promotion d'une culture de la prévention** : Face à ces défis évolutifs, il est essentiel de promouvoir une culture de la prévention au sein des organisations. Cela implique d'encourager la sensibilisation aux risques, l'engagement des travailleurs, la formation en matière de sécurité, et la collaboration entre les différents acteurs de la santé et de la sécurité au travail.

Chapitre II. Evaluation, Prévention et maitrise des risques professionnels dans les industries pharmaceutiques

Les opérations de recherche dans les laboratoires ou de production dans les usines pharmaceutiques, impliquent la manipulation de produits actifs chimiques ou biologiques, un procédé avec des machines en mouvement, de la vapeur sous haute pression, ... des tâches de conditionnement et d'emballage, sources de multiples risques d'intoxication, avec des atteintes cutanées, respiratoires, digestives, et de blessures diverses (coupures, brûlures, contusions...). La prévention des risques dans les industries pharmaceutiques repose sur des mesures collectives, comme des infrastructures adaptées (locaux, plans de travail, ventilation et dispositifs de captage des polluants), une automatisation par des opérations télécommandées et contrôlées à distance, des équipements et des règles d'hygiène (douches de sécurité, postes de rinçage oculaire, lavage des mains...). De plus, les opérateurs doivent impérativement se protéger contre les risques chimiques des produits pharmaceutiques et des excipients, solvants et désinfectants par des équipements de protection individuelle (masques, gants, lunettes de sécurité...) et recevoir une formation et une information sur les risques encourus liés aux produits et aux matériels utilisés. Les processus de fabrication, le matériel et les équipements employés dans la chimie fine et dans l'industrie cosmétique sont comparables à ceux de l'industrie pharmaceutique et les risques professionnels y sont en grande partie analogues, si bien que les mesures de prévention afférentes y sont semblables.

II.1. Les principaux risques professionnels dans les industries pharmaceutiques

- Les risques chimiques

Les usines de production pharmaceutique sont amenées à manipuler et stocker de grosses quantités de produits chimiques, ce qui accroît les risques liés aux dangers intrinsèques des produits mais qui sont connus ; à l'opposé, le travail dans un laboratoire de recherche se caractérise par la manipulation et le stockage de petites quantités de produits très divers, dont des molécules nouvelles synthétisées, pour lesquelles les dangers sont peu documentés, aussi

bien sur le plan physico-chimique que toxicologique.

La fabrication de produits pharmaceutiques implique l'utilisation de nombreuses substances chimiques, obtenues par fermentation, synthèse organique ou biologique, qui peuvent parfois être utilisées à de très fortes concentrations et qui sont de nature à mettre en danger la santé ou la sécurité des opérateurs.

La manipulation d'un ensemble de substances chimiques ou biologiques qui entrent dans la composition des médicaments et des réactifs, induit soit des risques aigus et immédiats dus à de fortes expositions, soit des risques chroniques et tardifs dus à de faibles expositions, mais répétées, par voie respiratoire, cutanée ou digestive. Si pour les effets aigus, le rapport de causalité est clairement identifié et assez facilement mesurable, il n'en est pas de même pour les effets chroniques qu'il est beaucoup plus malaisé de cerner avec précision, et ils sont plus fréquents.

➤ **Les effets peuvent être réversibles ou irréversibles :** dans le premier cas, il y a totale récupération qui dépend évidemment du paramètre temps, dans le second cas, il y a des dommages définitifs. Les effets toxiques engendrés par la mutagenèse, la cancérogenèse, la tératogenèse, la sensibilisation allergique, la neurotoxicité sont généralement irréversibles et le dommage persiste même après la disparition du toxique et l'accumulation des effets aggrave la pathologie au cours du temps.

➤ **Les produits utilisés** se présentent sous forme de granulats, liquide, poudre et comportent non seulement des principes de base actifs, mais aussi des solvants, excipients, adjuvants, et des désinfectants divers pour assurer l'hygiène des locaux et matériels : acides corrosifs (nitrique, sulfurique, chlorhydrique, fluorhydrique), bases caustiques (soude, ammoniac), produits inflammables (solvants, alcools), peroxydes, solvants très toxiques (hydrocarbures aromatiques et chlorés, cétones). Les opérations de granulation par voie humide, de mélangeage et d'enrobage peuvent exposer les opérateurs à de fortes concentrations de vapeurs de solvants.

➤ **La manipulation, à l'utilisation ou au stockage de ces produits,** entraîne des expositions par projection, inhalation ou ingestion, lors des défaillances d'une installation: une rupture de canalisation, l'ouverture inopinée d'un contenant, le non-confinement de

matériels de filtration au niveau des pompes, des vannes ou des collecteurs lors des étapes d'extraction et de purification, provoquent fuites et déversements accidentels.

➤ **Le stockage des produits chimiques** présente des risques tels que l'incendie, l'explosion, le risque de chute ou de renversement ou de détérioration d'emballage. Des procédures de stockage non adaptées, par exemple des empilements instables et l'absence ou l'insuffisance de capacités de rétention, peuvent entraîner une fragilisation des emballages à l'origine de fuites ou de ruptures accidentelles, de pollution, de réactions dangereuses ou d'accidents ou induire une modification ou une dégradation des produits qui le rendent plus dangereux car ils peuvent libérer des vapeurs inflammables ou nocives.

➤ **Les opérations de maintenance et d'entretien des équipements** (nettoyage, réparation ou inspection des mélangeurs, trémies, broyeurs, canalisations et systèmes de ventilation, changement des filtres) apportent des risques supplémentaires à ceux de la production normale par projections, ou inhalation de substances toxiques (vanne mal purgée, rupture de confinement, ...), de même lors des contrôles de qualité avec des erreurs dans les prélèvements d'échantillons.

➤ **Les risques de toxicité proviennent** d'abord des propriétés physico-chimiques des produits (molécule et/ou forme physique) et des voies de pénétration dans l'organisme. La composition chimique de la substance est souvent déterminante, mais les atteintes néfastes sur une ou plusieurs fonctions physiologiques ne dépendent pas que de la structure moléculaire du produit mais aussi de sa forme physique (liquides, aérosols, gouttelettes, poussières solides, gaz ou vapeurs...) et de sa façon de pénétrer dans le corps qui détermine la toxicité.

Selon la nature des activités professionnelles et des comportements d'hygiène au travail, les travailleurs des industries pharmaceutiques peuvent être exposés aux produits chimiques par plusieurs voies d'accès:

- inhalation par voie respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires (rhinites, asthme...),
- contact cutané et pénétration plus ou moins profonde à travers l'épiderme et le derme (dermites, lésions, eczématiformes...)
- ingestion par voie orale et déglutition

- atteintes oculaires par projection de liquide (conjonctivites)...

- **Les produits comportant un risque d'intoxication chronique** peuvent être à l'origine de cancers ou de lésions hépatiques, rénales ou pulmonaires, ou agir sur le système nerveux ou le système endocrinien. Par ailleurs, l'exposition à des poussières et composés gazeux irritants et/ou sensibilisants (aldéhyde formique ...), à des vapeurs de solvants organiques, génère des risques de réactions allergiques, de troubles respiratoires par inflammation de la muqueuse nasale et bronchique, d'irritation des muqueuses oculaires, de troubles neurologiques pour certains d'entre eux.
- Enfin, les agressions chimiques par contact avec des produits de nettoyage et de désinfection des locaux de travail peuvent être occasionnées par toutes les opérations d'entretien et de nettoyage qui font appel, pour débarrasser des surfaces inertes (sols, murs, plans de travail, matériels ...) de toutes souillures visibles et inactiver ou tuer les micro-organismes présents, à des agents détergents et désinfectants qui utilisent souvent des produits chimiques très agressifs susceptibles de provoquer des intoxications par inhalation ou absorption et des brûlures cutanées ou oculaires, ou des sensibilisations allergiques (eczéma, asthme...). Ces pathologies irritatives et/ou allergiques atteignent la peau (dermites, eczéma) et les muqueuses bronchiques (asthme).

• Les risques physiques

Ils sont présents tout au long de la chaîne de production, et dans les opérations de conditionnement et d'emballage sous blisters, en boîtes, sprays, tubes, des différentes formes galéniques : comprimés, gélules, ovules, suppositoires, granulés, poudres, pommades, sirops, Les produits pharmaceutiques sont élaborés dans l'atelier de fabrication dans des réacteurs, des broyeurs, mélangeurs de tailles diverses, puis sont dirigés dans des chaînes de conditionnement et d'emballage. Les machines utilisées pour le pesage, malaxage, broyage, mélange et appareils similaires, peuvent entraîner des blessures, notamment des coupures aux mains, ou écrasements, pincements, lors du nettoyage de lame de broyeur par exemple, projections de corps étranger dans les yeux, électrisation/électrocution par utilisation

d'outillage défectueux.

Un réacteur peut fonctionner sous pression élevée ou sous vide, et sa cuve chauffée, des risques de brûlure et d'ébouillantage sont causés par des fuites de vapeur sous haute pression, les surfaces brûlantes des échangeurs de chaleur.

Le travail en laboratoire pharmaceutique présente d'autres dangers physiques potentiels liés au matériel utilisé, dont ceux entraînés par la manipulation de verrerie ou d'instruments coupants ou piquants (bris de verre des éprouvettes, pipettes, aiguilles), avec coupures, perforations cutanées, ou manipulation d'appareils chauffants (étuve) avec brûlures.

Les opérations de conditionnement exécutées manuellement par des gestes répétitifs et rapides sont générateurs de troubles musculo-squelettiques fréquents. D'autres risques ne sont pas spécifiques au métier pharmaceutique, mais communs à toute activité industrielle:

- chutes sur sol glissant, inégal ou encombré (entorses, hématomes, fractures...),
- charges lourdes portées manuellement (bidons, sacs,...), ou nombre excessif de manipulations et mouvements avec torsion du dos, gestes répétitifs ou station debout prolongée qui sont à l'origine d'accidents de travail concernant la colonne vertébrale (dorsalgies, lombosciatiques) et le vieillissement progressif des structures ostéoarticulaires,
- sources de bruits nombreuses.

• Les risques du travail de nuit

Les opérations de production pharmaceutique sont souvent continues, avec travail posté en équipe. Le travail de nuit, la perturbation des rythmes du sommeil peut entraîner de nombreux troubles somatiques (surtout digestifs et majoration du risque cardiovasculaire), psychologiques (stress, risque accru de pathologie dépressive, addictions à l'alcool ou aux drogues...), des problèmes psychosociaux et familiaux liés au mode de vie et une survenue d'accidents accrue due à la somnolence et au manque de vigilance.

- **Les risques d'incendie et d'explosion**

Le stockage et l'utilisation de solvants, d'alcools et autres liquides inflammables, les sources potentielles d'inflammation, génèrent des risques élevés d'incendie. Des réactions chimiques incontrôlées, avec très forte exothermie et/ou pressions très élevées, sont susceptibles d'entraîner des explosions. Au cours des opérations de mise en forme pharmaceutique, les opérations de granulation par voie sèche et séchage sur lit fluidisé peuvent créer des atmosphères inflammables ou explosives.

III.2. Les mesures préventives des risques dans les industries pharmaceutiques

La prévention la plus efficace est la prévention primaire avec la mise en place de technologies qui permettent des actions sur les produits (suppression ou emploi de produits de substitution de moindre impact potentiel sur l'homme) et/ou des actions sur les procédés (emploi de matériels ou de machines supprimant ou limitant au maximum les impacts, par de très faibles rejets atmosphériques, par de bas niveaux sonores...).

Le process des grandes usines pharmaceutiques est fortement mécanisé et modernisé :

- la prévention collective résulte alors de l'utilisation de systèmes de fabrication automatisés et de dispositifs mécaniques comme l'extraction de poussières qui permettent de réduire l'exposition des travailleurs et de diminuer considérablement les risques physiques, chimiques et d'explosion ou d'incendie.
- Le procès en circuit totalement fermé minore aussi beaucoup les possibilités de sources d'exposition allergène en automatisant les opérations et en éloignant les opérateurs. Si des installations automatisées, télécommandées et contrôlées à distance limitent beaucoup les risques, toutefois, des incidents dans l'automatisation des opérations, des fuites, des dysfonctionnements des asservissements génèrent des dangers et nécessitent également des interventions de maintenance qui restent dangereuses. Par ailleurs, dans les petites unités ou les volumes traités sont bien inférieurs et de façon plus artisanale, les pratiques sécuritaires sont beaucoup moins mises en œuvre et maîtrisées.
- Les ateliers des usines et laboratoires pharmaceutiques doivent faire l'objet d'une analyse poussée des risques pour permettre la rédaction du Document Unique de Sécurité en appréciant à la fois l'environnement matériel et technique (outils, machines, produits utilisés) et l'efficacité des moyens de protection existants et de leur

utilisation selon les postes de travail.

- Les analyses de risques sont confiées à des spécialistes de la sécurité au travail (hygiéniste, ingénieur sécurité). Les rapports d'intervention et de maintenance seront aussi intégrés à la documentation de sécurité au travail de l'entreprise et communiquées au médecin du travail et au CHSCT.
- Les salariés doivent être aussi informés à propos des produits dangereux mis en œuvre et formés aux pratiques professionnelles sécuritaires. Les Fiches de Données de Sécurité (FDS), obligatoires pour tout produit chimique dangereux, comportent les renseignements relatifs à la toxicité des produits. Par ailleurs, une surveillance médicale renforcée est obligatoire pour les salariés exposés aux risques chimiques.

➤ **La suppression / substitution des produits et procédés les plus toxiques**

La première étape consiste à repérer en particulier les agents chimiques cancérogènes ou dangereux dans le cadre de l'évaluation des risques du Document Unique de Sécurité (DUS). Les Fiches de Données de Sécurité (FDS), obligatoires pour tout produit chimique dangereux, comportent les renseignements relatifs à la toxicité des produits, donc notamment leur caractère cancérogène éventuel. La suppression ou la substitution des produits cancérogènes ou dangereux est la mesure de prévention prioritaire qui s'impose à l'employeur, mais la recherche de substituts peut être difficile dans certains cas, soit sur un plan technique, soit sur un plan économique.

Exemples:

- choisir des produits de nettoyage sans Composés Organiques Volatils,
- choisir des adjuvants limitant la production de poussières lors des mélanges (granulés ou produits enrobés plutôt que les poudres),
- substituer un produit organique volatil par un produit aqueux,
- substituer si possible les germicides et les gaz stérilisants toxiques (formaldéhyde, glutaraldéhyde, oxyde d'éthylène, ...) par des substances moins dangereuses (alcools, composés d'ammonium).
- choisir des solvants les moins volatils (pression de vapeur plus faible), les moins inflammables (point éclair supérieur à 55 °C) et les moins toxiques.

- privilégier le matériel en plastique adapté à la pratique à la verrerie au laboratoire.

➤ **La ventilation générale et l'aspiration à la source des poussières, gaz et vapeurs**

Les multiples risques chimiques que présentent les usines pharmaceutiques ont conduit à de nombreuses réglementations, aboutissant à un ensemble complexe de mesures pour répondre aux normes d'exposition professionnelle.

La ventilation et l'aération des lieux de travail jouent un rôle essentiel pour limiter la concentration de l'ensemble des toxiques dans l'air ambiant et les évacuer des lieux de travail, de façon à respecter ces valeurs limites et éviter ainsi les conséquences sur la santé des travailleurs. Une ventilation et un appoint d'air appropriés sont aussi indispensables pour empêcher l'accumulation de mélanges inflammables dans l'air.

Il est indispensable de limiter dans les ateliers la quantité de poussières, de vapeurs, sans aucune recirculation de l'air pollué. Pour ce faire, un système de ventilation générale d'une part et locale d'autre doivent impérativement être mises en œuvre, ainsi qu'un procédé en système clos lorsque c'est techniquement possible (ce qui n'est pas néanmoins une protection absolue du fait des fuites éventuelles et des ouvertures des appareils) : il convient d'assurer une concentration dans l'atmosphère de l'atelier la plus basse possible et pour éviter en tout cas l'exposition des travailleurs à une concentration supérieure à celle des limites de sécurité (valeurs limites et moyennes d'exposition VLE et VME).

Il faut dimensionner les systèmes de ventilation et d'extraction avec des débits suffisants capables d'assurer en permanence une aération minimale afin d'éviter l'accumulation de substances nocives et les éventuelles fuites de gaz, et d'évacuer les odeurs désagréables et les condensations.

Enfin, pour limiter les émanations et évaporations à l'air libre, les récipients doivent disposer d'un couvercle bien refermé après usage, ainsi que les bidons et autres conteneurs et cuves de produits chimiques.

- **La ventilation générale** : Elle repose sur une extraction et soufflage de l'air avec un système de collecte par des ventilateurs, l'air est transporté dans le local après épuration par un ventilateur de soufflage et extrait du local par un ventilateur d'évacuation. L'extraction de l'air se fait grâce à un système de collecte par ces

ventilateurs et un réseau de conduits qui captent et concentrent les poussières et vapeurs jusqu'aux filtres et aux épurateurs qui permettent de nettoyer l'air, puis de l'évacuer à l'extérieur. Les composants aérauliques comme les ventilateurs, les conduits entre autres doivent être accessibles et faciles d'entretien et de nettoyage.

- **La ventilation locale :** Elle repose sur des systèmes de captage des gaz et poussières au plus près de leur point d'émission, avant leur dispersion dans le local, comme les hottes aspirantes ou buses d'aspiration au dessus des malaxeurs, des balances de pesée et des bacs des poudres, des autoclaves, des zones de stockage.

La ventilation générale des ateliers doit être déterminée en fonction des aspirations locales pour ne pas perturber l'efficacité des captages à la source. Elle se fait avec :

- **Une surveillance régulière de l'atmosphère**, pour vérifier l'efficacité des mesures d'aspiration par dosages atmosphériques. Ces analyses métrologiques sont confiées à des spécialistes de la sécurité au travail (hygiéniste, ingénieur sécurité). Les rapports d'analyses, d'intervention et de maintenance seront intégrés à la documentation de sécurité au travail de l'entreprise (Document Unique de Sécurité)

- **Le travail en vase clos**, avec des machines fermées avec chambre de travail étanche, autorise le confinement maximal des substances utilisées, tout contact entre les opérateurs et les produits concernés pouvant être évité à chaque opération, avec automatisation de la plupart des tâches.

➤ **Un stockage des produits chimiques rigoureux**

Le stockage des produits chimiques présente des risques tels que l'incendie, l'explosion, le risque de chute ou de renversement ou de détérioration d'emballage. Toutes ces caractéristiques rendent nécessaire, outre les précautions lors de leur emploi, l'aménagement de locaux de stockage, avec des rayonnages métalliques, des planchers et des palettes normalisées.

La réduction des risques existants passe par une réflexion sur la structure du local, sur les modalités de rangement et sur les incompatibilités entre les produits. Des procédures de stockage non adaptées peuvent entraîner une fragilisation des emballages à l'origine de fuites, de pollution, de réactions dangereuses

L'empilement doit être stable et sa hauteur ne doit pas affecter l'intégrité des emballages. Le stockage des bidons et autres sacs ou récipients, doit se faire dans un local ventilé par un système de ventilation mécanique, à l'abri de la chaleur et de l'humidité, et tous les conteneurs de produits chimiques doivent toujours être bien refermés.

Les matériels de stockage doivent disposer de capacités de rétention pour prévenir et maîtriser les fuites accidentelles de liquides polluants : bacs de rétention et conteneurs pour fûts et petits récipients, armoires de sécurité. Une bonne tenue des sols des locaux de stockage est essentielle pour éviter l'accumulation des matières déversées.

L'interdiction de fumer dans les locaux doit être absolument respectée et signalée de manière apparente (de même que toutes les autres consignes de sécurité). Il faut stocker les plus faibles quantités de produits possibles car le risque d'incident ou d'accident croît avec la durée et le volume de stockage.

➤ **Une installation électrique conforme**

L'incendie et/ou l'explosion peuvent provenir des équipements électriques, et la bonne mise à la terre de toutes les installations métalliques doivent être contrôlées, les prises défectueuses remplacées. Les étincelles, arcs et échauffements provoqués par les moteurs et appareillages électriques en fonctionnement peuvent aussi déclencher la catastrophe.

Il convient d'utiliser de l'appareillage électrique conçu pour atmosphères dangereuses afin de prévenir que le matériel, y compris l'éclairage, soit à l'origine d'un incendie ou d'une explosion. La protection contre les contacts avec les masses mises accidentellement sous tension est obtenue par un dispositif de coupure automatique en cas de défaut d'isolement et utilisation de disjoncteurs différentiels de grande sensibilité. Dans le domaine des atmosphères explosives (Atex), des normes européennes fixent le cadre de travail des industriels et des installateurs. Depuis juin 2003, tout nouveau site de type Atex doit être équipé avec du matériel certifié, avec des enveloppes antidéflagrantes. Les autres installations doivent, depuis juin 2006, avoir été mises à niveau.

➤ **L'utilisation de machines et équipements adaptés**

- **Dispositifs de sécurité des machines** : Toute machine doit porter les avertissements, signalisations et dispositifs d'alerte indispensables pour assurer la sécurité des travailleurs afin de supprimer ou réduire au minimum les risques de coupure, d'entraînement, d'écrasement, de cisaillement. Cette identification doit être réalisée par des pictogrammes et couleurs normalisées. Les éléments de travail doivent être disposés, protégés, commandés ou équipés de façon telle que les opérateurs ne puissent atteindre la zone dangereuse (carters de protection des organes en mouvement...).

Les panneaux de signalisation seront choisis et disposés de façon à être perçus et compris facilement sans ambiguïté. Chaque machine doit être munie d'un ou plusieurs dispositifs d'arrêt d'urgence clairement identifiables accessibles et en nombre suffisant, permettant d'éviter les situations dangereuses en train de se produire.

- **Dispositifs anti-fuites des machines, canalisations** : Il convient de vérifier que les raccords des installations en circuit fermé, les joints pour empêcher les fuites sont en bon état et correctement posés.

- **Dispositifs antibruit** : Les machines et équipements doivent être conçues et fabriquées de façon à ce que les émissions sonores soient réduites au niveau le plus bas possible. Les machines bruyantes doivent être munies de capots insonorisants et pour réduire les bruits transmis par les sols et les structures, des blocs anti-vibrations peuvent être placés entre la machine et la surface d'appui.

➤ **D'autres dispositifs sécuritaires**

- Installation de commandes des opérations à distance pour réduire l'exposition des travailleurs et surveillance par vidéo.
- Bonne isolation thermique, inaccessibilité des parties chaudes des machines en installant

des écrans thermiques.

- Aménagement d'équipements et de plans de travail ergonomiques. L'ergonomie des postes et l'organisation du travail jouent un rôle essentiel pour prévenir les troubles musculo-squelettiques : sièges adaptés aux opérations, réglables en hauteur, tapis antifatigue, alternance des postures assis/debout, diversification des tâches pour ne pas solliciter toujours les mêmes articulations, notamment pour les conditionneuses

- Des aides à la manutention : les nombreuses manutentions manuelles de charges (sacs, cartons, bidons...) qui entraînent des risques évidents de troubles musculo-squelettiques au niveau du dos et des articulations, peuvent être réduits par l'utilisation systématique de manutention assistée et de moyens de mise à niveau et de préhension des charges : chariots, moyens de levage appropriés, supports de fûts à roulettes, diables, transpalettes.

- De bons revêtements de sol : des revêtements de sol antidérapants doivent être privilégiés, les inégalités de surfaces et/ou obstacles doivent être soit supprimés soit clairement signalés, notamment dans les lieux de passage, car les glissades, les pertes d'équilibre sont souvent provoquées par un sol défectueux ou un trébuchement contre un obstacle non repéré. Il faut éviter les zones d'ombre en optimisant l'éclairage et signaler les escaliers, les dénivelés, les encombrements temporaires.

➤ **La prévention des incendies**

Système de détection incendie pour la détection précoce du feu et l'activation des alarmes et du système de mise en sécurité incendie actionnant les portes coupe feu pour compartimentage, le désenfumage mécanique, la signalisation des issues, l'extinction automatique et la mise à l'arrêt de certaines installations techniques. Des extincteurs doivent être disponibles en nombre suffisant et vérifiés annuellement. Des exercices réguliers d'évacuation du personnel.

➤ **Le respect des règles d'hygiène et de sécurité**

Une bonne tenue des sols des locaux par aspiration ou par un procédé à l'humide est essentielle pour éviter l'accumulation de déversements et de poussières sous ou autour des machines. Les déversements peuvent créer un danger de glissement et par conséquent doivent

être nettoyés immédiatement.

Des mesures complémentaires d'hygiène des locaux doivent être mises en œuvre tel le nettoyage régulier des machines et des parois de l'atelier à l'aide d'un aspirateur industriel adapté avec un filtre absolu qui ne disperse ainsi pas les poussières dans l'air

Des lavabos, postes de rinçage oculaire et des douches de sécurité doivent se trouver à proximité des postes de travail. Celles-ci permettent les mesures d'hygiène générale : lavage des mains fréquent avec lave-mains à commande non manuelle (au genou, au coude, électronique), douche en fin de poste...

Le respect des règles d'hygiène s'étend aux comportements individuels : ne pas avoir les mains sales afin de ne pas ingérer par inadvertance un produit toxique et ne pas manger sur le lieu de travail, cheveux longs à attacher, proscription des manches flottantes, des colliers et autres objets personnels pouvant être happés par une machine

.

Le personnel doit avoir à sa disposition des vestiaires et des sanitaires correctement équipés et en nombre suffisant. Des vestiaires doubles doivent être mis à la disposition des travailleurs : l'entreposage des tenues de travail doit avoir lieu à l'abri de la poussière et des souillures (le rangement des tenues de ville et des tenues de travail doit être séparé)

Les consignes en cas d'accident (n° d'appel d'urgence, conduite à tenir, identification des services de secours) doivent être visiblement affichées. Une trousse contenant le matériel de premiers secours non périmé doit être mise à la disposition du personnel, toute blessure cutanée doit immédiatement être désinfectée et pansée.

➤ **Des équipements de protection individuelle appropriés**

Les équipements de protection individuelle sont nécessaires pour réduire le risque d'exposition non totalement éliminé par les mesures de protection collectives précédentes, ou lorsque les mesures de prévention technique ne suffisent pas dans le cas d'incidents : gants, vêtements et chaussures de protection, masques respiratoires, lunettes de sécurité. Le choix des équipements de protection du corps, des yeux ou du visage, est fait en fonction des produits manipulés et des opérations spécifiques.

Les gants : L'emploi d'agents désinfectants, corrosifs, caustiques, la manipulation de verreries, nécessite des mesures de protection indispensables des mains, particulièrement lors de la dilution des produits concentrés et les transvasements. Il s'avère indispensable de porter des gants de protection adaptés à la tâche effectuée et au produit manipulé. Il n'existe pas de gant de protection universel. Le type de gants conseillé, imperméables, à longues manchettes, pour éviter la pénétration des produits à l'intérieur, doit être adapté aux différents produits utilisés selon leur composition qui figure sur la Fiche de Sécurité (FDS). Il existe des gants de qualité supérieure pour le laboratoire et les salles propres.

La tenue vestimentaire : De manière à ce que le personnel ne soit pas en contact avec les produits et se protège contre les diverses projections, une tenue est obligatoire en laboratoire. La tenue doit couvrir le corps et les bras (blouse, combinaison...), la charlotte la tête. La blouse, en coton ou en matière non inflammable, couvre les effets personnels et est mise à l'entrée de la salle technique, portée fermée et enlevée à la sortie de la salle technique

Les lunettes de sécurité : Il convient de se protéger les yeux en portant des lunettes de sécurité enveloppantes dans les laboratoires, ou pour les opérations (prise d'échantillons, interventions sur les machines ou équipements) où des risques de projection sont possibles pour éviter les projections oculaires. Le port de lentilles est déconseillé car cela augmente le risque en cas de projection oculaire, le produit restant au contact avec les yeux du fait de la présence des lentilles. L'utilisation d'écrans de protection ou de masques à visière (polycarbonate) pour toute réaction inconnue présentant des risques potentiels doit être envisagée

Les chaussures de sécurité : Les travailleurs doivent être équipés de chaussures de sécurité fermées et avec semelles antidérapantes (conformes à la norme générale EN 345 S2)

Les masques de protection respiratoire : Les manipulations présentant des risques d'exposition par inhalation d'aérosols, ou de gaz ou vapeurs chimiques dangereuses, nécessitent l'usage de masques, mais cela ne peut s'envisager que pour des manipulations ponctuelles de courte durée.

Il existe trois types d'appareils bien définis :

- Filtres à poussière : Ils doivent être choisis en fonction de la granulométrie des particules solides et ne doivent jamais s'employer dans le cas de substances nocives ou toxiques.
- Masques à cartouche : Ils possèdent une cartouche qui absorbe les vapeurs nocives ou toxiques. Cette cartouche est spécifique à des familles de produits et seulement efficace pour des concentrations ne dépassant pas une valeur donnée par le constructeur.
- Appareils respiratoires autonomes : Ils peuvent être utilisés par des personnes formées à cet usage pour porter secours en cas d'émissions massives toxiques et d'incident respiratoire aigu.

➤ **Une surveillance médicale renforcée**

Pour les travailleurs exposés aux produits chimiques dangereux, il faut effectuer une traçabilité au travers de la rédaction d'une fiche d'exposition et d'une surveillance médicale régulière, à visée de dépistage, réalisées par le médecin du travail. A sa sortie de l'entreprise, le travailleur exposé doit recevoir une attestation d'exposition qui lui permettra de continuer se faire suivre médicalement.

Les modalités générales de la surveillance des travailleurs exposés à des agents chimiques dangereux sont les suivantes :

- Suivi médical et toxicologique régulier, au moins annuel (exemples : tests respiratoires, hématologiques, allergiques ...).
- En cas d'anomalie, tout le personnel concerné doit bénéficier d'un examen médical.
- Fiche d'aptitude avec mention de l'absence de contre-indications médicales à l'exposition au risque après étude du poste de travail.
- Le dossier médical doit stipuler la nature du travail effectué, la durée des périodes d'exposition et les résultats des examens médicaux.

Ces informations sont indiquées dans l'attestation d'exposition et le dossier médical doit être conservé après la cessation de l'exposition. Pour les travailleurs de nuit, la surveillance médicale doit être renforcée : première visite avant l'affectation à un travail de nuit, puis tous

les semestres afin d'examiner les indices de mauvaise adaptation.

➤ **La formation et l'information du personnel**

La formation, par un organisme agréé, sur les dangers des produits utilisés et sur les moyens de se protéger, est indispensable, par exemple :

- comprendre les étiquettes du contenant des produits,
- connaître l'attitude à adopter en cas de fuite ou de déversement accidentel,
- formation aux premiers secours et incendie...

Chapitre III : Risques Liés à l'Exposition aux Molécules Pharmaceutiques

III.1. Types de Molécules et Leurs Effets

1.1. Principes Actifs et Excipients

Les principes actifs, composants essentiels des médicaments, sont responsables de l'effet thérapeutique en agissant directement sur les cibles biologiques. Cependant, ils peuvent aussi provoquer des effets indésirables graves, comme des réactions allergiques ou des toxicités en cas de surdosage ; par exemple, l'aspirine, un analgésique et anti-inflammatoire, peut entraîner des troubles gastriques ou des réactions allergiques, tandis que l'insuline, utilisée pour traiter le diabète, peut provoquer des hypoglycémies sévères si mal dosée. En revanche, les excipients, qui sont des substances inactives ajoutées pour stabiliser et formuler les médicaments, n'ont pas d'effet thérapeutique direct mais sont cruciaux pour la formulation du produit. Par exemple, la cellulose microcristalline est un diluant couramment utilisé dans les comprimés et est généralement bien tolérée, tout comme la gélatine, qui est utilisée pour fabriquer des capsules. Cependant, certains excipients peuvent également causer des réactions allergiques ou des intolérances, comme l'intolérance au lactose, un excipient souvent présent dans les comprimés, qui peut entraîner des douleurs abdominales et des ballonnements chez les personnes sensibles

1.2. Effets Toxiques et Allergènes

➤ Effets Toxiques:

- Paracétamol : Utilisé pour soulager la douleur et réduire la fièvre, le paracétamol est généralement sûr lorsqu'il est utilisé aux doses recommandées. Cependant, un surdosage peut entraîner une hépatotoxicité sévère. Les symptômes incluent des nausées, des douleurs abdominales, et une insuffisance hépatique. En cas d'intoxication, il est crucial de surveiller les niveaux de paracétamol dans le sang et d'utiliser des antidotes comme l'acétylcystéine pour prévenir les dommages hépatiques graves.

- Méthotrexate : Ce médicament est utilisé dans le traitement du cancer et des maladies auto-immunes. Il peut présenter des effets toxiques tels que myélosuppression (réduction des cellules sanguines), mucosite (inflammation de la muqueuse), et toxicité hépatique. En cas d'intoxication, une surveillance régulière des paramètres sanguins et un ajustement des doses sont nécessaires pour minimiser les effets indésirables.

➤ **Effets Allergènes :**

- Pénicilline : Cet antibiotique est largement utilisé pour traiter diverses infections bactériennes. Cependant, il peut provoquer des réactions allergiques telles que des urticaires, des éruptions cutanées, et dans les cas graves, une anaphylaxie. Pour les personnes allergiques à la pénicilline, des tests de dépistage préalables sont recommandés, et des antibiotiques alternatifs doivent être utilisés si l'allergie est confirmée.

- Lactose : Ce sucre, couramment utilisé comme excipient dans les médicaments oraux, peut provoquer des allergies chez certaines personnes. Les réactions allergiques incluent des douleurs abdominales, des ballonnements, et de la diarrhée. En cas de sensibilité au lactose, il est important d'identifier les formulations contenant du lactose et de choisir des alternatives sans lactose pour éviter ces réactions.

1.3. Cas Particuliers : Produits de Haute Activité

Les produits de haute activité, tels que les cytotoxiques et les hormones, présentent des risques spécifiques en raison de leur action puissante. Les cytotoxiques, comme la doxorubicine, sont utilisés pour traiter le cancer en détruisant les cellules cancéreuses, mais peuvent également affecter les cellules saines, entraînant des effets indésirables graves comme la cardiotoxicité et la myélosuppression. La gestion de ces risques nécessite une surveillance cardiaque régulière et un ajustement précis des doses. D'autre part, les hormones telles que l'estradiol, utilisées dans le traitement des déséquilibres hormonaux et les thérapies de substitution, peuvent augmenter le risque de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires. Pour minimiser ces risques, une surveillance régulière des patients et un ajustement approprié de la posologie sont nécessaires, avec des examens médicaux fréquents pour détecter les complications potentielles.

III. 2. Voies d'Exposition

2.1. Inhalation

L'exposition par inhalation de particules pharmaceutiques ou de vapeurs peut provoquer des troubles respiratoires, des sensibilisations, et des réactions allergiques.

- Exemple d'Incident : Lors de la manipulation de poudres d'antibiotiques dans un laboratoire, un incident d'inhalation a provoqué une irritation des voies respiratoires et des réactions allergiques chez les travailleurs.

- Mesures Préventives : Pour prévenir ces risques, il est essentiel d'utiliser des systèmes de ventilation adéquats, ainsi que des masques de protection respiratoire adaptés à la manipulation des substances volatiles ou poudreuses.

2.2. Contact Cutané

Le contact direct avec des produits chimiques pharmaceutiques peut entraîner des irritations cutanées, des dermatites, ou des sensibilisations.

- Exemple d'Incident : Lors de la manipulation de cytotoxiques en laboratoire, un contact cutané accidentel a entraîné une dermatite de contact accompagnée de réactions allergiques.

- Mesures Préventives : Il est crucial de porter des gants et des vêtements de protection adaptés, et de suivre des protocoles de nettoyage rigoureux pour éviter tout contact direct avec ces substances dangereuses.

2.3. Ingestion Accidentelle

L'ingestion accidentelle de substances pharmaceutiques peut causer des troubles digestifs sévères ou une toxicité systémique, particulièrement chez les enfants ou les personnes non formées.

- Mesures Préventives: Pour prévenir ces incidents, les produits pharmaceutiques doivent être stockés hors de portée des enfants, avec un étiquetage clair et distinctif pour éviter toute confusion ou ingestion accidentelle.

2.4. Injection Accidentelle

L'injection accidentelle de produits pharmaceutiques présente un risque de contamination ou de toxicité, pouvant entraîner des réactions systémiques graves.

- Mesures Préventives : Les professionnels de santé doivent recevoir une formation adéquate sur la manipulation des aiguilles et l'utilisation de dispositifs de sécurité. Des protocoles d'urgence doivent également être en place pour intervenir rapidement en cas d'exposition accidentelle.

III. 3. Évaluation des Risques d'Exposition

3.1. Méthodes de Mesure et de Surveillance

La surveillance de l'exposition aux substances pharmaceutiques est essentielle pour prévenir les risques pour la santé des travailleurs et assurer un environnement sécurisé. Plusieurs techniques sont utilisées pour mesurer et surveiller ces expositions :

- **Dosimétrie** : Cette méthode consiste à utiliser des dispositifs de surveillance portables pour mesurer en temps réel les niveaux d'exposition aux substances chimiques dans l'environnement de travail. Ces dispositifs permettent de détecter les concentrations de produits dangereux et d'alerter en cas de dépassement des seuils de sécurité.
- **Bio-surveillance** : Cette approche implique l'analyse des biomarqueurs dans les fluides corporels, tels que le sang, l'urine ou la salive, afin d'évaluer l'exposition à des substances chimiques et leurs effets sur l'organisme. Elle permet de détecter les expositions chroniques et d'ajuster les mesures de protection en conséquence.
- **Exemples** : La surveillance des concentrations de résidus de médicaments dans l'air peut être réalisée à l'aide de capteurs spécialisés. De plus, l'échantillonnage de fluides corporels permet de détecter l'exposition chronique à certaines substances pharmaceutiques, garantissant ainsi une évaluation précise des risques pour la santé

3.2. Limites d'Exposition Professionnelle (LEP)

Les **Limites d'Exposition Professionnelle (LEP)** sont des normes établies pour protéger les travailleurs contre les risques liés à l'exposition aux substances chimiques dans leur environnement de travail. Ces limites sont essentielles pour prévenir les effets toxiques à court et long terme.

- **OEL (Occupational Exposure Limits)** : Les OEL sont des seuils réglementaires définis pour limiter l'exposition à des substances dangereuses. Ils sont fixés en fonction de l'évaluation des risques et de l'analyse toxicologique des substances concernées, et ils varient en fonction du type de substance et de la durée d'exposition.
- **Application Pratique** : Pour respecter ces limites, des mesures de contrôle doivent être mises en place, telles que l'utilisation de systèmes de ventilation, l'isolation des processus, et l'équipement de protection individuelle (EPI). L'objectif est de maintenir les concentrations de substances chimiques dans l'air et sur les surfaces en dessous des valeurs maximales autorisées.
- **Exemples** : Dans les laboratoires et les milieux hospitaliers, des limites strictes sont appliquées pour l'exposition aux agents cytotoxiques afin de protéger le personnel manipulant ces substances. Cela inclut l'utilisation de hottes à flux laminaire, de gants spéciaux, et de protocoles de nettoyage rigoureux pour minimiser l'exposition

III. 4. Prévention des Risques d'Exposition

4.1. Mesures Techniques

Les mesures techniques sont essentielles pour réduire les risques d'exposition aux substances dangereuses dans les environnements pharmaceutiques. Elles englobent des stratégies visant à isoler les processus, améliorer la ventilation, et automatiser les tâches pour minimiser le contact humain avec des produits potentiellement nocifs.

- **Isolation des Processus**
 - **Enceintes Fermées** : Pour limiter les risques d'exposition, des systèmes hermétiques tels que les enceintes fermées sont utilisés pour contenir les substances dangereuses. Ces

dispositifs empêchent la dispersion de particules et de vapeurs dans l'environnement de travail.

Exemples : Dans les laboratoires de fabrication, des systèmes de confinement sont utilisés pour manipuler des cytotoxiques, garantissant que ces substances hautement toxiques ne contaminent pas l'air ambiant ou les surfaces de travail.

- **Ventilation et Aspiration Localisée**

- **Systèmes de Ventilation :** L'installation de systèmes de ventilation performants est cruciale pour évacuer les particules en suspension et les vapeurs nocives. Ces systèmes assurent un renouvellement constant de l'air, réduisant ainsi la concentration de substances dangereuses dans l'environnement de travail.

Exemples : L'utilisation de hottes aspirantes est courante pour manipuler des produits chimiques dangereux. Ces hottes capturent et éliminent les émanations à la source, protégeant ainsi les travailleurs et le laboratoire des risques d'inhalation.

- **Automatisation et Robotisation des Tâches**

- **Utilisation de Robots :** L'automatisation des tâches réduit considérablement l'exposition humaine aux substances dangereuses. Les robots peuvent exécuter des tâches répétitives et potentiellement risquées, telles que le mélange, le dosage, et l'emballage de produits chimiques ou pharmaceutiques.

Exemples : Dans les industries pharmaceutiques, les robots sont de plus en plus utilisés pour le mélange et l'emballage de produits cytotoxiques, minimisant ainsi le contact direct des opérateurs avec ces substances et réduisant le risque d'exposition accidentelle

4.2. Mesures Organisationnelles

Les mesures organisationnelles sont essentielles pour instaurer une culture de sécurité et réduire les risques d'exposition aux substances dangereuses en milieu pharmaceutique. Elles englobent la formation du personnel, la mise en place de protocoles de nettoyage rigoureux, et l'organisation du travail de manière à limiter le temps d'exposition des employés.

- **Formation et Sensibilisation du Personnel**

- **Programmes de Formation** : La formation régulière des employés est cruciale pour les sensibiliser aux risques liés aux substances dangereuses et pour leur enseigner les procédures de sécurité à suivre. Cela inclut la connaissance des produits chimiques, des équipements de protection individuelle (EPI), et des procédures d'urgence.

Exemples : Des ateliers pratiques sur les bonnes pratiques de laboratoire, les protocoles d'évacuation en cas d'urgence, et l'utilisation correcte des EPI sont organisés pour renforcer les compétences des employés et les préparer à gérer les situations à risque.

- **Protocoles de Nettoyage et de Décontamination**

- **Procédures de Nettoyage** : Après chaque manipulation de substances dangereuses, des protocoles de nettoyage stricts doivent être suivis pour éviter toute contamination résiduelle. Cela comprend l'utilisation de produits de nettoyage appropriés et l'application de techniques spécifiques pour décontaminer les surfaces, les équipements, et les outils utilisés.

Exemples : Dans le cas des médicaments cytotoxiques, des produits de nettoyage spécifiques sont utilisés pour éliminer efficacement les résidus, et les zones de travail sont régulièrement inspectées pour garantir qu'elles restent exemptes de contamination.

- **Rotation des Postes et Limitation du Temps d'Exposition**

- **Stratégies** : Pour minimiser le temps d'exposition des travailleurs aux substances dangereuses, des stratégies de rotation des postes sont mises en place. Cela permet de répartir l'exposition entre plusieurs employés, réduisant ainsi le risque de surexposition pour un individu.

Exemples : Dans les zones de travail où l'exposition à des substances toxiques est inévitable, les employés sont régulièrement déplacés vers d'autres tâches ou zones de

l'installation. Cette rotation est planifiée de manière à garantir que personne ne dépasse les limites d'exposition fixées par les réglementations de sécurité

4.3. Mesures de Protection Individuelle

Les mesures de protection individuelle jouent un rôle crucial dans la défense contre les risques d'exposition aux substances dangereuses. Elles comprennent l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI), la surveillance médicale régulière des travailleurs, et la mise en place de procédures d'intervention en cas d'exposition accidentelle.

- **Utilisation d'Équipements de Protection Individuelle (EPI)**

- **Types d'EPI** : Les EPI sont des éléments essentiels pour protéger les travailleurs des risques liés à l'exposition à des substances chimiques dangereuses. Ils incluent des gants, des masques, des lunettes de protection, et des vêtements de protection conçus pour minimiser le contact direct avec les substances toxiques.

Exemples :

- **Gants en nitrile** : Utilisés pour manipuler des produits chimiques agressifs, ces gants offrent une résistance supérieure aux perforations et à la dégradation chimique.
 - **Masques respiratoires** : Indispensables pour se protéger contre l'inhalation de vapeurs toxiques, les masques respiratoires sont souvent utilisés dans les environnements où les substances volatiles sont présentes.
-
- **Surveillance Médicale Régulière des Travailleurs Exposés**
 - **Suivi Médical** : La surveillance médicale régulière est essentielle pour détecter les effets précoces de l'exposition à des substances dangereuses. Ce suivi comprend des examens médicaux périodiques, des tests spécifiques selon les substances manipulées, et une surveillance continue des signes de toxicité.

Exemples :

- **Surveillance de la fonction hépatique** : Les travailleurs exposés à des cytotoxiques subissent des tests réguliers pour évaluer la santé de leur foie, en raison du potentiel hépatotoxique de ces substances.
- **Examen pulmonaire** : Pour ceux qui travaillent avec des substances inhalées, des tests de la fonction pulmonaire sont réalisés pour identifier tout signe de détérioration respiratoire.
- **Procédures d'Intervention en Cas d'Exposition Accidentelle**
 - **Protocoles d'Urgence** : Il est essentiel de disposer de plans d'action clairs et efficaces pour gérer les situations d'exposition accidentelle. Ces protocoles incluent des étapes spécifiques pour réduire l'impact de l'exposition et des procédures de signalement et de traitement immédiat des incidents.

Exemples :

- **Lavage des yeux** : En cas de projection de produits chimiques dans les yeux, un lavage oculaire immédiat avec une solution stérile est nécessaire pour prévenir les dommages oculaires graves.

Gestion des incidents : Un protocole détaillé pour signaler l'exposition accidentelle, suivre l'état de santé des travailleurs concernés, et ajuster les mesures de sécurité pour éviter toute récurrence

Chapitre IV Principales Etapes De La Fabrication D'un Medicament Et Risques Encourus

L'industrie pharmaceutique est divisée en deux grands secteurs ; le secteur primaire qui s'occupe de la fabrication des produits de base pour la pharmacie, et le secteur secondaire dont le rôle est de fabriquer les spécialités pharmaceutiques, et dans les deux secteurs l'opérateur est exposé à des risques d'intoxication liés à l'exposition aux différentes molécules qui peuvent avoir des répercussions à court et à long terme sur sa santé

IV.1. Effets sur la Santé

1.1. Effets Systémiques en Rapport avec l'Effet Pharmacologique des Médicaments

L'exposition chronique à certains principes actifs peut entraîner une imprégnation non négligeable de l'organisme, avec des effets à plus ou moins long terme. Bien que peu d'observations soient publiées sur ce sujet, la revue de la littérature révèle un certain nombre d'effets nocifs liés à la fabrication de certaines classes thérapeutiques [1,2].

- **Hormones Stéroïdiennes :** Les hormones stéroïdiennes sont parmi les groupes les mieux étudiés dans l'industrie pharmaceutique.
- **Oestroprogestatifs [3,4] :**
 - des effets secondaires observés tels que la gynécomastie et une diminution de la libido après exposition au diéthylstilboestrol [5].
 - L'exposition à la fabrication de l'acétoxyprogestérone, des symptômes de nervosité, douleurs testiculaires, et troubles de la libido ont été observés [6].
 - Des femmes exposées aux oestroprogestatifs comme l'éthinylestradiol, le lévonorgestrel, et la médroxyprogestérone ont montré des signes de d'altération de l'humeur, des ménopauses et des cancers du sein après [7, 8].
- **Cytostatiques :** Les cytostatiques sont des substances qui agissent sur le cycle cellulaire en inhibant la prolifération des cellules tumorales, mais leur action n'est pas spécifique, touchant également les cellules saines [9,10]. L'exposition à ces substances

provoque une toxicité dose-dépendante, particulièrement sur la moelle osseuse, l'épithélium digestif, et le follicule pileux.

- **Antidiabétiques Orals :** L'exposition à la fabrication du Glibenclamide provoque des troubles de l'équilibre, une altération de l'humeur [11].
- **Vitamines :** L'exposition à la cristallisation de la vitamine D3 présente des symptômes d'anorexie, nausées, polydipsie, et une hypercalcémie [12].
- **Psychotropes :** L'exposition au Barbiturate de quinine développe un eczéma, à cause de sa capacité de à traverser la barrière cutanée en raison de son affinité pour les lipides [13].
- **Antihypertenseurs :** L'exposition au Lisinopril a provoqué une rhinite et une toux sèche nocturne [14,15].
- **Myélotoxiques :** une baisse significative des réticulocytes et des polynucléaires neutrophiles après des expositions à l'azathioprine [16].

1.2. Effets Cancérogènes

- Une enquête épidémiologique sur la morbidité par cancer a recensé 10 889 employés d'une industrie pharmaceutique, révélant des risques accrus de cancer [17].
- Un groupe de l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a évalué 200 médicaments pour leurs propriétés cancérogènes, identifiant la moelle osseuse, la peau, la vessie, le foie, le tissu lymphatique, et l'endomètre comme les organes les plus souvent touchés [18,19].

1.3. Sensibilisation Cutanée

Certaines molécules peuvent provoquer des réactions de sensibilisation cutanée [20,21] :

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Phénylbutazone, pipérazine.
- **Anesthésiques locaux** : Benzocaïne, procaïne.
- **Antibiotiques** : Aminosides, céphalosporines, chloramphénicol, cyclines, pénicillines.
- **Antimitotiques** : Azathioprine, méthotrexate.
- **β -Bloquants** : Alprénolol, oxprénolol, propranolol.
- **Divers** : Chloroquine, codéine, disulfirame, foscarnet, vitamines B1.

1.4. Sensibilisation Respiratoire

Certaines molécules sont responsables de sensibilisation respiratoire [22,23] :

- **Aminophylline**
- **Antibiotiques**: Pénicillines, céphalosporines, macrolides (comme la trioléandomycine).
- **Antihypertenseurs** : α -Méthyldopa, hydralazine.
- **Divers** : Cimétidine, codéine, enzymes protéolytiques, D-pénicillamine.

IV.2. Principales Étapes de la Fabrication d'un Médicament et Risques Encourus

La fabrication d'un médicament se déroule en deux phases principales :

1. **La Conception** : Une équipe de recherche élabore une formule de médicament optimale en fonction des connaissances scientifiques disponibles.
2. **La Production** : L'objectif est de reproduire à grande échelle des médicaments conformes aux standards de qualité établis lors des essais cliniques.

2.1. Genèse D'un Médicament

Durant la phase de production, deux grands secteurs de l'industrie pharmaceutique se distinguent :

2.1.1. Industrie Pharmaceutique Primaire

Ce secteur concerne la chimie fine, impliquant la fabrication complexe du principe actif. Les étapes clés incluent :

- **Chargement des Réacteurs :**
 - Pour les matières premières liquides, le chargement est généralement automatisé via des pompes.
 - Pour les matières premières solides, l'intervention manuelle est nécessaire pour ouvrir et déverser les fûts ou les « big-bags ». Cette étape peut entraîner des expositions par inhalation ou contact cutané.
- **Contrôle Qualité :**
 - Un contrôle régulier est effectué pour vérifier des paramètres comme le pH et la viscosité. L'opérateur prélève des échantillons via une vanne. En fin de chaîne, le contrôle concerne le principe actif pur, avec des risques accrus en cas de contact accidentel.
- **Dépotage :**
 - Cette opération consiste à transférer le produit intermédiaire vers des conteneurs pour stockage. Le dépotage de produits secs ou pulvérulents peut être polluant.
- **Conditionnement :**
 - Les fûts sont remplis automatiquement et pesés, avec des ajustements manuels si nécessaire. À ce stade, le principe actif est pur, rendant le contact dangereux.
- **Opérations de Nettoyage :**
 - **Phase Automatique :** Nettoyage par injection de produits divers (eau, solvant) via un système de pompe.
 - **Phase Manuelle :** L'opérateur vérifie la propreté des parois du réacteur avec une brosse ou une éponge, ce qui peut exposer à des risques toxiques.
- **Maintenance des Réacteurs :**
 - Les moteurs sont externes aux réacteurs, et les réparations doivent se faire sur des réacteurs propres. Un exemple notable est celui d'un salarié ayant développé une réaction allergique suite à une réparation mal effectuée. Depuis, les pièces envoyées en réparation sont accompagnées de la liste des principes actifs fabriqués.

- **Changement des Filtres de Ventilation :**

- L'entretien des filtres de ventilation est effectué par l'opérateur avec des protections individuelles. Le non-respect des consignes peut exposer à des contaminations toxiques.

2.1.2. Industrie Pharmaceutique Secondaire

Ce secteur se spécialise dans la mise en forme galénique des matières actives produites en chimie fine. Les risques toxicologiques sont généralement perçus comme moins importants, mais certains processus présentent encore des dangers :

- **Premier Contrôle Qualité des Matières Premières :**

- Un technicien vérifie l'étiquette, examine les propriétés organoleptiques du produit, et prélève des échantillons à l'aide d'une spatule ou d'une canne. Le risque de contact avec le principe actif pur existe lors de l'ouverture des fûts et du nettoyage des équipements.

- **Broyage et Tamisage :**

- Le broyage, souvent sous-traité, est rare mais peut survenir pour récupérer les matières premières non conformes. Le tamisage sépare les particules trop grossières, générant un fort empoussiérage et nécessitant un nettoyage fréquent des tamis, ce qui peut entraîner une pollution importante.

- **Pesée :**

- Les quantités nécessaires à chaque lot sont prélevées à l'aide d'une pelle à pesée après l'ouverture des fûts. Les quantités manipulées sont souvent importantes, exposant l'opérateur à des risques prolongés.

- **Mise sous Forme Galénique et Conditionnement :**

- **Comprimés :** La poudre est comprimée entre deux poinçons dans des machines spécifiques. Les comprimés peuvent être poussiéreux, nécessitant un nettoyage par aspiration ou grille.
- **Autres Formes :** Les formes liquides ou pâteuses sont généralement conditionnées de manière automatisée, réduisant les risques toxiques sauf en cas de bris d'ampoule ou de renversement.

- **Opérations de Nettoyage :**

Les opérateurs sont responsables du nettoyage du matériel utilisé. Des risques importants peuvent survenir si les consignes de sécurité, telles que le port de protections individuelles, ne sont pas respectées

Références Bibliographiques

- International Labour Organization (ILO). (2020). Safety and health at the heart of the future of work: Building on 100 years of experience.
- European Agency for Safety and Health at Work. (2019). Future risk: Impact of work on health in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- European Commission. (2021). EU Strategic Framework on Health and Safety at Work 2021-2027. Brussels: European Commission
- Health and Safety Executive (HSE). (2019). Health and safety at work: Summary statistics for Great Britain 2019. Bootle, UK: HSE.
- Eurofound. (2018). Sixth European Working Conditions Survey – Overview report (2017 update). Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- World Health Organization (WHO). (2021). WHO global strategy on occupational health for all: The way to health at work. Geneva: WHO.

[1] LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL À L'HORIZON DE L'AN 2000. Collection «Stratégie industrielle et financière». Paris, Eurostaf, 1994.

[2] LORIOT J., BENICHOU G., RAIX A., PROTEAU J., PHILBERT M. - Pathologie professionnelle dans les laboratoires et l'industrie pharmaceutique. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1976, **37**, 6, pp. 790-795.

[3] SHAMY M.Y., SOLIMAN O.E., OSMAN H.A., EL GAZZAR R.M. - Biological monitoring of occupational exposure to contraceptive drugs. *Industrial Health*, 1996, **34**, pp. 267-277.

[4] SARGENT E.V., KIRK G.D. - Establishing airborne exposure control limits in the pharmaceutical industry. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1988, **49**, pp. 309. 313.

[5] SCARFF R.W., SMITH C.P. - Proliferative and other lesions of the male breast in stilboestrol workers. *British Journal of Surgery*, 1942, **29**, pp. 393-396.

[6] SUCIU I., LAZAR V., VISINESCU I., COCIRLA A., ZEGREANU O., SIN A., LORINTZ Z., RUSU G., PAPP A. - A propos de certaines modifications neuro-endocriniennes

provoquées par la fabrication de l'acétoxyprogestérone. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1973, **34**, 3, pp. 137-142.

[7] TEICHMAN R.F., FALLON L.F., BRAND-RAUF P.W. - Health effects on workers in the pharmaceutical industry: a review. *Journal of the Society of Occupational Medicine*, 1988, **38**, 3, pp. 55-57.

[8] HARRINGTON J.M., STEIN G.F., RIVERA R.O., DE MORALES A.V. - The occupational hazards of formulating oral contraceptives: A survey of plant employees. *Archives of Environmental Health*, 1978, **33**, pp. 12-15.

[9] HARRINGTON J.M., RIVERA R.O., LOWRY L.K. - Occupational exposure to synthetic estrogens: the need to establish safety standards. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1978, **39**, 2, pp. 139-143.

[10] SHMUNES E., BURTON D.J. - Urinary monitoring for diethylstilbestrol in male chemical workers. *Journal of Occupational Medicine*, 1981, **23**, pp. 179-182.

[11] MILLS J.L., JEFFERYS J.L., STOLLEY P.D. - Effects of occupational exposure to estrogens and progestogens and how to detect them. *Journal of Occupational Medicine*, 1984, **26**, pp. 269-272.

[12] JIBANI M., HODGES N.H. - Prolonged Hypercalcaemia after industrial exposure to vitamin D3. *British Medical Journal*, 1985, **290**, pp. 748-749.

[13] NEWTON R.W., BROWNING M.C.K., IQBAL J., PIERCY N., ADAMSON D.G. - Adrenocortical suppression in workers manufacturing synthetic glucocorticoids. *British Medical Journal*, 1978, **1**, pp. 73-74.

[14] NEWTON R.W., BROWNING M.C.K., NICHOLSON P.C., MOWAT D.A.E. - Adrenocortical suppression in workers employed in manufacturing synthetic glucocorticosteroid: solutions to a problem. *British Journal of Industrial Medicine*, 1982, **39**, 2, pp. 179-182.

[15] MORONI P., PIERINI F., CAZZANIGA R., NAVA C., FORTUNA R., PETAZZI A. - Osservazioni su una casistica di lavoratori professionalmente esposti a corticosteroidi. *Medicina del Lavoro*, 1988, **79**, pp. 142-149.

[16] FALCK K., GROHN P., SORSA M., VAINIO H., HEINONEN E., HOLSTIL R. - Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*, 1979, **1**, pp. 1250-1251.

- [17] NORPPA H., SORSA M., VAINIO H., GROHN P., HEINONEN E., HOLSTI L., NORDMAN E. - Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1984, **10**, pp. 71-74.
- [18] DUMONT D. - Risques encourus par les personnels soignants manipulant des cytostatiques. *Archives des Maladies Professionnelles*, 1989, **50**, pp. 109-125.
- [19] LAFON D., ROUSSELIN X., MERLIN A.J. - Production industrielle des médicaments cytostatiques. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1989, **39**, pp. 225-232.
- [20] SESSINK P.J.M., FRIEMEL N.S.S., ANZION R.B.M., BOS R.P. - Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1994, **65**, pp. 401-403.
- [21] SESSINK P.J.M., TIMMERSMANS J.L., ANZION R.B.M., BOS R.P. - Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. *Journal of Occupational Medicine*, 1994, **36**, pp. 79-83.
- [22] ALBERT F., BASSANI R., COEN D., VISMARA A. - Hypoglycaemia by inhalation. *Lancet*, 1993, **342**, pp. 47-48.
- [23] BAXTER P.J., SAMUEL A.M., AWT.C., COCKER J. - Exposure to quinalbarbitone sodium in pharmaceutical workers. *British Medical Journal*, 1986, **292**, pp. 660-661.